

ФТИЗИАТРИЯ

национальное руководство

Главный редактор

акад. РАМН М.И. Перельман

Подготовлено под эгидой Российского общества фтизиатров
и Ассоциации медицинских обществ по качеству

АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
"ГЭОТАР-Медиа»

Москва
2007

УДК 616-0015
ББК 55.4
Ф93

Национальное руководство по фтизиатрии разработано и рекомендовано Российским обществом фтизиатров и Ассоциацией медицинских обществ по качеству (АСМОК)

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Ф93 **Фтизиатрия.** национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с - (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-0497-3

«Национальные руководства» - серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих специальную информацию, необходимую врачу для непрерывного послевузовского образования. В национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения.

В книгу вошли общие и частные вопросы фтизиатрии, содержащие объединённую согласованную позицию ведущих отечественных специалистов. В подготовке издания принимали участие ведущие специалисты-фтизиатры — сотрудники Центрального НИИ туберкулёза РАМН, НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, Московского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом, Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Уральского НИИ фтизиопульмонологии. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Руководство предназначено фтизиатрам, пульмонологам, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

УДК 616-002 5
ББК 55.4

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Осознавая высокую ответственность, связанную с разработкой практических рекомендаций, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения правообладателя.

ISBN 978-5-9704-0497-3

Коллектив авторов, 2007
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007

Оглавление

Предисловие.....	8
Участники издания.....	10
Методология создания и программа обеспечения качества	16
Список сокращений.....	19
Учение о туберкулёзе <i>Перельман МИ</i>	22
РАЗДЕЛ 1. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ.....	30
Глава 1. Основы противотуберкулёзной работы в России.....	31
Принципы противотуберкулёзной работы в России. <i>Перельман МИ</i>	31
Структура и организация противотуберкулёзной службы. <i>Шилова М.В.</i>	34
Нормативно-правовое обеспечение. <i>Борисов С.Е. Елькин АВ</i>	38
Федеральная целевая программа по борьбе с туберкулёзом. <i>Борисов С.Е.</i>	45
Управление противотуберкулёзными мероприятиями в субъектах Российской Федерации. <i>Борисов С.Е.</i>	46
Государственная система мониторинга туберкулёза. <i>Михайлова Ю.В.</i> <i>Борисов С.Е., Сон И.М., Дергачев А.В.</i>	47
Глава 2. Организация выявления больных туберкулёзом.....	51
Выявление больных при обращении. <i>Шилова М.В.</i>	51
Активное выявление больных туберкулёзом. <i>Ратобильский Г.В.</i> <i>Нейштадт А.С.</i>	53
Выявление туберкулёза у детей и подростков. <i>Аксёнова В.А.</i>	57
Глава 3. Диспансерное наблюдение. <i>Шилова М.В. Аксёнова В.А.</i>.....	60
Группы диспансерного наблюдения и учёта взрослых.....	60
Группы диспансерного наблюдения и учёта детей.....	62
Определения, используемые при диспансерном наблюдении и учёте активности туберкулёзного процесса.....	64
Глава 4. Международные программы борьбы с туберкулёзом <i>Богородская Е.М.</i> ..	68
РАЗДЕЛ 2. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА.....	74
Глава 5. Этиология. <i>Попов С.А, Пузанов ВА. Нарвская О.В.</i>.....	75
Таксономия и классификация микобактерий.....	75
Морфология микобактерий.....	77
Изменчивость и формы существования микобактерий	79
Физиология микобактерий.....	79
Генетика микобактерий	82
Устойчивость микобактерий.....	84
Лекарственная устойчивость.....	87
Нетуберкулёзные микобактерии	91
Глава 6. Патогенез и гистофункциональная характеристика. <i>Ерохин ВВ.</i> <i>Ленёха Л.Н.</i>	93
Нарушения микроциркуляции и состояние аэрогематического барьера.....	93
Роль макрофагов лёгких.....	97
Состояние сурфактантной системы.....	101
Глава 7. Иммунология и иммуногенетика. <i>Литвинов В.И., Ант А.С.</i> <i>Еремеев В.В., Лядова И.В.</i>	105
Генетические аспекты восприимчивости к туберкулёзу.....	105
Взаимодействие макрофаг-микобактерия.....	108
Роль Т-лимфоцитов в противотуберкулёзном иммунитете.....	109

4 ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	112
Глава 8. Закономерности эпидемического процесса. <i>Богородская Е.М.</i>	113
Пути распространения инфекции.....	113
Показатели, характеризующие эпидемический процесс.....	117
Глава 9. Факторы повышенного риска заболевания туберкулёзом. <i>Богородская Е.М. Пуасов КГ Стерликов С.А.</i>	120
Глава 10. Всемирная эпидемия туберкулёза. <i>Богородская Е.М., Пучков КГ., Стерликов С.А.</i>	123
Глава 11. Эпидемиология туберкулёза в России. <i>Богородская Е.М., Шилова М.В.</i>	130
РАЗДЕЛ 4. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ	138
Глава 12. Принципы клинического обследования. <i>Богадельникова И.В.</i>	139
Изучение жалоб и анамнеза.....	139
Физикальные методы обследования.....	143
Глава 13. Лабораторные методы исследования	145
Клинический анализ крови <i>Грачёва М.П.</i>	145
Клинический анализ мочи. <i>Грачёва М.П.</i>	146
Биохимический анализ крови. <i>Грачёва М.П., Макаровский А.Н., Титаренко О.Т.</i>	146
Исследование свёртывающей системы крови. <i>Грачёва М.П.</i>	146
Гормональные исследования. <i>Грачёва М.П.</i>	148
Микробиологические исследования. <i>Попов С.А., Пузанов В.А., Вишневецкий Б.И.</i>	149
Иммунологические исследования. <i>Литвинов В.И., Апт А.С., Еремеев В.В. Лядова И.В. Владимирский М.А.</i>	166
Молекулярно-биологические методы исследования. <i>Владимирский М.А.</i>	170
Биочипы во фтизиатрии. <i>Скотникова О.И.</i>
Глава 14. Туберкулинодиагностика. <i>Аксёнова В.А.</i>	184
Глава 15. Инструментальные методы исследования.....	196
Методы лучевой диагностики при туберкулёзе органов дыхания. Ратобильский Г.В., Серова Е.В.	196
Компьютерная томография. <i>Лазарева Я.В.</i>	198
Радионуклидные методы. <i>Сигаев А.Т. Савин И.Б.</i>	207
Методы лучевой диагностики при туберкулёзе внелёгочной локализации	209
Рентгенологические методы. <i>Советова Н.А.</i>	209
Ультразвуковые исследования. <i>Ягафарова Р.К., Мердина Е.В.</i>	213
Радионуклидные методы. <i>Сигаев А.Т., Савин И.Е.</i>	216
Бронхологические методы диагностики <i>Малиев Б.М., Шестерина М.В.</i>	216
Бронхоскопия.....	216
Исследование функции внешнего дыхания. <i>Визель А.А.</i>	223
Спирометрия.....	223
Тест с 6-минутной ходьбой.....	229
Глава 16. Хирургические методы исследования. Отс ОН.....	230
Игловые методы исследования.....	230
Открытые диагностические операции	233
Эндохирургические операции.....	234
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	238
Глава 17. Классификация туберкулёза. <i>Шилова М.В.</i>	239
Международная классификация болезней.....	240
Российская клиническая классификация туберкулёза и коды МКБ-10.....	240
Дополнительное кодирование при туберкулёзе.....	242
Последовательность формулировки диагноза.....	244
Примеры кодирования активного туберкулёза различных локализаций.....	245

Глава 18. Туберкулёз органов дыхания. <i>Богдельникова И В.</i>	250
Первичный туберкулёз.....	250
Диссеминированный туберкулёз лёгких.....	261
Очаговый туберкулёз лёгких.....	271
Инфильтративный туберкулёз лёгких.....	278
Казеозная пневмония.....	286
Туберкулёма лёгких.....	290
Кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких.....	295
Цирротический туберкулёз лёгких.....	302
Туберкулёзный плеврит.....	307
Туберкулёз верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов.....	311
Туберкулёз органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями лёгких. <i>Соколов В.А., Егоров Е.А., Гринберг Л.М.</i>	314
Глава 19. Туберкулёз внелёгочной локализации.....	318
Клиническая классификация туберкулёза внелёгочной локализации.	
<i>Мушкин А.Ю.</i>	318
Туберкулёз костей и суставов конечностей. <i>Сердобинцев М.С. Советова Н.А.</i>	323
Туберкулёз позвоночника. <i>Олейник В.В., Гусева В.Н., Советова Н.А.</i>	323
Туберкулёз почек и мочевыводящих путей. <i>Ягафарова Р.К. Зубань О.Н.</i>	324
Туберкулёз мужских половых органов. <i>Зубань О.Н.</i>	326
Туберкулёз женских половых органов. <i>Кочорова М.Н., Косников А.Г.</i>	326
Туберкулёз периферических лимфатических узлов. <i>Баринов В.С. Прохорович Н.А.</i>	328
Абдоминальный туберкулёз. <i>Баринов В.С., Прохорович Н.А.</i>	329
Туберкулёз мозговых оболочек. <i>Елуфимова В.Ф.</i>	331
Туберкулёз глаз. <i>Хокканен В.М.</i>	332
Туберкулёзный перикардит. <i>Иванов А.К.</i>	334
Туберкулёз кожи. <i>Чужое А.П.</i>	336
Туберкулёз органов эндокринной системы. <i>Иванов А.К.</i>	337
Глава 20. Туберкулёз при сопутствующих и фоновых заболеваниях и состояниях.....	340
Туберкулёз у лиц пожилого и старческого возраста. <i>Свистунова А.С.</i>	340
Туберкулёз и заболевания желудочно-кишечного тракта. <i>Гурылёва М.Э. Визель А.А.</i>	344
Туберкулёз и заболевания печени. <i>Гурылёва М.Э.</i>	349
Туберкулёз и хронические неспецифические заболевания лёгких. <i>Визель А.А.</i>	351
Хроническое лёгочное сердце при туберкулёзе. <i>Григорьев Ю.Г.</i>	355
Туберкулёз и ВИЧ-инфекция. <i>Кравченко А.В., Фролова О.П.</i>	359
Туберкулёз и материнство. <i>Богдельникова И.В., Аксёнова В.А.</i>	368
Туберкулёз у социально дезадаптированных лиц. <i>Пунга В.Л.</i>	372
Глава 21. Особенности туберкулёза у детей и подростков. <i>Аксёнова В.А.</i>	374
Туберкулёз у детей раннего возраста.....	375
Туберкулёз у подростков.....	376
Туберкулёз у детей с ВИЧ-инфекцией.....	376
Особенности туберкулёза органов дыхания у детей.....	377
Внелёгочный туберкулёз у детей и подростков.....	379
Глава 22. Острые и неотложные состояния.....	384
Кровохарканье и кровотечение. <i>Перельман М.И.</i>	384
Спонтанный пневмоторакс. <i>Перельман М.И.</i>	390
Тромбоэмболия лёгочной артерии. <i>Жилин Ю.Н.</i>	395
Острый респираторный дистресс-синдром. <i>Жилин Ю.Н.</i>	396

РАЗДЕЛ 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	400
Глава 23. Диагностический алгоритм при туберкулезе. Борисов С.Е.....	401
Методы диагностики туберкулеза органов дыхания.....	402
Этапы диагностики заболеваний лёгких.....	403
Глава 24. Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания.	
Борисов С.Е.....	405
Диссеминированные и очаговые поражения легких	
Патология корня лёгкого и средостения	
Клинико-морфологическая интерпретация тканевых изменений	
при заболеваниях лёгких	
Глава 25. Дифференциальная диагностика внелёгочного туберкулеза.....	407
Поражения костей и суставов. Сердобинцев М.С., Советова Н.А., Олейник В.В.	
Гусева В.Н.	
Туберкулёз почек и мочевыводящих путей. Ягафарова Р.К., Зубань О.Н.	
Поражение половых органов. Кочарова М.Н., Косников А.Г.	
Поражение периферических лимфатических узлов. Баринов В.С.	
Прохорович Н.А.	
Туберкулёз органов брюшной полости Баринов В. С. Прохорович Н.А.	
Поражения глаз. Хокканен В.М.	
Перикардиты. Иванов А.К.	
Поражение нервной системы. Елуфимова В.Ф.	
Поражение кожи. Чужов А.Л.	
РАЗДЕЛ 7. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА.....	408
Глава 26 Общие принципы лечения туберкулеза. Перельман М.И.	
Гурылёва М.Э.....	409
Качество жизни больных туберкулёзом	
Глава 27. Химиотерапия.....	411
Принципы химиотерапии. Мишин В.Ю.....	411
Противотуберкулёзные препараты. Соколова Г.Б. Визель А.А.....	414
Классификация противотуберкулёзных препаратов.....	414
Препараты 1-го ряда	
Препараты 2-го ряда	
Комбинированные противотуберкулёзные препараты.....	417
Режимы химиотерапии. Мишин В.Ю.....	418
Глава 28. Коллапсотерапия Отс О.Н.....	427
Искусственный пневмоторакс.....	427
Пневмоперитонеум	435
Глава 29. Хирургические методы лечения.....	438
Туберкулёз органов дыхания Перельман М.И.....	438
Внелёгочный туберкулёз.....	448
Общие принципы и методы. Мушкин А.Ю. Левашев Ю.Н.....	448
Хирургическое лечение туберкулеза костей и суставов конечностей.	
Сердобинцев М.С.	
Хирургическое лечение туберкулеза позвоночника. Олейник В.В., Гусева В.Н.	
Макаровский А.Н. Мушкин А.Ю.	
Хирургическое лечение туберкулеза почек и мочевыводящих путей	
Ягафарова Р.К. Зубань О.Н.	
Хирургическое лечение туберкулеза мужских половых органов Зубань О.Н.	

Хирургическое лечение туберкулеза женских половых органов Кочарова М.Н., Косников А.Г.

Глава 30. Патогенетическая терапия	453
Методика последовательной патогенетической терапии. <i>Старостенко Е.В., Борисов С.Е.</i>	453
Иммунотерапия. <i>Стаханов В.А.</i>	459
Специфическая иммунотерапия.....	459
Неспецифическая иммунотерапия.....	461
Стимулирующая терапия.....	468
Методы экстракорпоральной гемокоррекции. <i>Буров А.Л.</i>	468
Физические методы лечения. <i>Скорняков С.Н., Егоров Е.Л., Шеколин П.И.</i>	471
Характеристика основных физических факторов лечения.....	472
Алгоритм применения физических факторов.....	473
РАЗДЕЛ 8. ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА	476
Глава 31. Общие принципы профилактики. <i>Богдельникова И.В.</i>	477
Глава 32. Специфическая профилактика	478
Противотуберкулёзная вакцинация.....	478
Активная специфическая профилактика туберкулёза. <i>Аксёнова В.А.</i>	478
Поствакцинальные осложнения. <i>Аксёнова В.А.</i>	478
Перспективы создания новых противотуберкулёзных вакцин. <i>Еремеев В.Л., Лядова И.В., Аит А. С.</i>	483
Химиопрофилактика. <i>Богдельникова И.Л., Аксёнова В.А.</i>	485
Превентивная химиотерапия.....	486
Глава 33. Санитарная профилактика. <i>Богдельникова И.Л.</i>	492
Глава 34. Социальная профилактика. <i>Богдельникова И.В.</i>	500
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	501

СОДЕРЖАНИЕ КОМПАКТ-ДИСКА

Дополнительные главы
Биочипы во фтизиатрии
Методы лучевой диагностики туберкулёза внелегочной локализации
Клинические формы туберкулёза внелёгочной локализации
Диагностический алгоритм при туберкулёзе
Дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания
Дифференциальная диагностика внелёгочного туберкулёза
Качество жизни при туберкулёзе
Противотуберкулёзные препараты
Хирургическое лечение туберкулёза внелёгочной локализации
Принципы патогенетической терапии при туберкулёзе
Антиоксиданты
Характеристика физических методов лечения туберкулёза
Поствакцинальные осложнения
Иллюстрации
Фармакологический справочник
Стандарты медицинской помощи, утверждённые приказами Минздравсоцразвития России
Нормативно-правовые документы
Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10)
Информация для пациентов
Медицинские калькуляторы

Участники издания

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Перельман Михаил Израйлевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, главный специалист-эксперт фтизиатр Минздравсоцразвития России, президент Российского общества фтизиатров, директор Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Борисов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Борисов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Визель Александр Андреевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Аксёнова Валентина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у детей и подростков Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Апт Александр Соломонович - доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией иммуногенетики Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Баринов Владимир Семёнович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения туберкулёза лимфатической системы отдела внелёгочного туберкулёза и заведующий хирургическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Богдельникова Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Богородская Елена Михайловна - кандидат медицинских наук, заведующая отделом организации противотуберкулёзной помощи Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Борисов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Буров Александр Николаевич - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отдела Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Владимирский Михаил Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторным отделом Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Визель Александр Андреевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета

Вишневский Борис Израйлевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологии туберкулёза отдела лабораторной диагностики туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Грачёва Марина Петровна - доктор медицинских наук, заведующая лабораторно-диагностическим отделением клиники Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Григорьев Юрий Геннадиевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Гринберг Лев Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Уральской государственной медицинской академии, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Гурьлёва Марина Элисовна - доктор медицинских наук, доцент кафедры биомедицинской этики и медицинского права Казанского государственного медицинского университета

Гусева Валентина Николаевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургии туберкулёза позвоночника отдела внелёгочного туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Дергачев Александр Валерьевич - главный специалист Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения

Егоров Евгений Анатольевич - кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебно-диагностической работе. Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Елуфимова Валентина Фёдоровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник детско-подросткового отдела Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Елькин Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Еремеев Владимир Витальевич - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Ерохин Владислав Всеволодович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН, руководитель отдела патологической анатомии, электронной микроскопии и биохимик

Жилин Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лёгочной хирургии, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии с группой экспресс-диагностики Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Зубань Олег Николаевич — кандидат медицинских наук, руководитель отделения фтизиоурологии отдела внелёгочного туберкулёза и заведующий отделением для больных урогенитальным туберкулёзом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Иванов Александр Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

Косников Александр Геннадиевич - кандидат медицинских наук, руководитель отделения хирургии гинекологического туберкулёза отдела внелёгочного туберкулёза и заведующий отделением для больных урогенитальным туберкулёзом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии

Кочорова Мария Николаевна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургии гинекологического туберкулёза отдела внелёгочного туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии

Кравченко Алексей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом

Лазарева Янина Викторовна - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией компьютерной томографии отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского института физиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Левашев Юрий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии

Лепёха Лариса Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Литвинов Виталий Ильич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом

Лядова Ирина Владимировна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Макаровский Андрей Николаевич - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургии туберкулёза позвоночника отдела внелёгочного туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии

Малиев Баттарбек Мусевич - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке, Научно-исследовательский институт физиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Мердина Елена Валентиновна - врач ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии

Михайлова Юлия Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, директор Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения

Мишин Владимир Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Мушкин Александр Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры детской травматологии и ортопедии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, руководитель отделения дифференциальной диагностики и хирургии костно-суставного туберкулёза у детей и подростков отдела внелёгочного туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии

Нарвская Ольга Викторовна - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург)

Нейштадт Александр Самуилович — заведующий рентгенологическим отделением городского противотуберкулёзного диспансера (Санкт-Петербург)

Олейник Владимир Васильевич - доктор медицинских наук, руководитель отделения хирургии туберкулёза позвоночника отдела внелёгочного туберкулёза и заведующий отделением для больных костно-суставным туберкулёзом Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

Отс Олег Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделом Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Перельман Михаил Израйлевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, главный специалист-эксперт фтизиатр Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, директор Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Попов Сергей Александрович - кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией микробиологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Прохорович Нонна Анатольевна - кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Пузанов Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Пунга Виктор Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии, статистики туберкулёза и информационных технологий Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Пучков Константин Геннадиевич - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела организации противотуберкулёзной помощи Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Ратобильский Геннадий Викторович - доктор медицинских наук, заведующий сектором лучевой диагностики Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Савин Игорь Борисович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель отделения лучевой диагностики отдела лабораторной диагностики туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Свиштунова Анна Семёновна - доктор медицинских наук, профессор курса фтизиатрии кафедры пульмонологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Сердобинцев Михаил Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, руководитель отделения хирургии дифференциальной диагностики и хирургии костно-суставного туберкулёза у взрослых отдела внелёгочного туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Серова Елена Викторовна - заведующая отделением лучевой диагностики 9-го Лечебно-диагностического центра Министерства обороны РФ

Сигаев Анатолий Тихонович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН

Скорняков Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-исследовательской работе. Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

14 УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Скотникова Ольга Ивановна - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом

Советова Нина Александровна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики отдела лабораторной диагностики туберкулеза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Соколов Владислав Александрович - доктор медицинских наук, профессор, директор Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Соколова Галина Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом по разработке новых терапевтических режимов лечения туберкулеза Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Сон Ирина Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения

Старостенко Елена Всеволодовна - доктор медицинских наук, профессор курса фтизиатрии кафедры пульмонологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Стаханов Владимир Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Российского государственного медицинского университета

Стерликов Сергей Александрович - кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела организации противотуберкулезной помощи Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Титаренко Ольга Тимофеевна - кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории биохимии и клинической диагностики отдела лабораторной диагностики туберкулеза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Фролова Ольга Петровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая сектором противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Хокканен Валентина Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая консультативно-диагностическим отделением офтальмологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, научный консультант группы фтизиоофтальмологии отдела внелёгочного туберкулеза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Чужов Александр Львович - врач Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Шестерина Маргарита Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Шилова Маргарита Викторовна - доктор медицинских наук, профессор; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Щеколдин Павел Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой восстановительной медицины Уральской государственной медицинской академии

Ягафарова Роза Каюмовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии Башкирского государственного медицинского института

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Борзенко Александр Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Волгоградского государственного медицинского университета, главный врач Волгоградского областного противотуберкулезного диспансера

Вялиев Равиль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии, директор Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Татарстан

Морозова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии Саратовского государственного медицинского университета, главный врач Саратовского областного противотуберкулезного диспансера

МЕНЕДЖЕРЫ ПРОЕКТА

Колода Дмитрий Евгеньевич - руководитель проекта «Национальные руководства» ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

Кузнецова Анна Викторовна - проект-менеджер ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

Сайткулов Камиль Ильясович — заместитель генерального директора по развитию ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

Методология создания и программа обеспечения качества

«Национальные руководства» – первая в России серия практических руководств по медицинским специальностям, включающих в себя всю основную информацию, необходимую врачу для практической деятельности и непрерывного медицинского образования. В отличие от большинства других руководств в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения заболеваний.

Почему необходимы национальные руководства? Динамичное развитие медицинской науки, быстрое внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения требует от врача непрерывного повышения профессионализма и обновления знаний на протяжении всей его профессиональной жизни. Данная задача решается системой последиplomного образования и периодической сертификацией специалистов лишь частично. Быстро возрастающий объём научной медицинской информации предъявляет особые требования к качеству используемых учебных и справочных руководств, особенно с учётом внедрения в широкую клиническую практику достижений медицины, основанной на доказательствах. Имеющиеся на сегодняшний день руководства для врачей и фармакологические справочники не в полной мере отвечают современным потребностям врачебной аудитории.

О начале работы по подготовке серии «Национальные руководства» было объявлено на общем собрании Ассоциации медицинских обществ по качеству (АСМОК), состоявшемся в январе 2007 г., – первой российской профессиональной медицинской общественной организации, специализирующейся на вопросах качества медицинской помощи и медицинского образования. АСМОК объединяет ведущие профессиональные медицинские общества России, такие, как Союз педиатров России, Российское респираторное общество и др. (всего 16 обществ). Сайт АСМОК в сети Интернет – www.asmok.ru.

Ниже приведено описание требований и мероприятий по их обеспечению, которые были использованы при подготовке данного руководства.

КОНЦЕПЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТОМ

Для работы над изданием была создана группа управления в составе руководителя и менеджеров проекта.

Для разработки концепции и системы управления проектом его руководители провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами – руководителями профессиональных обществ, ведущими разработчиками клинических рекомендаций, организаторами здравоохранения, представителями страховых компаний, представителями компаний, производящих лекарственные средства и медицинское оборудование.

В результате была разработана концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции для всех участников проекта и методы контроля.

ЦЕЛЬ

Обеспечить врача современной информацией, необходимой для непрерывного медицинского образования, что позволит существенно улучшить качество подготовки и повышения квалификации специалистов в Российской Федерации.

ЗАДАЧИ

- Проанализировать все современные источники достоверной высококачественной информации.

- На основе полученных данных составить обобщающие материалы с учётом особенностей отечественного здравоохранения по следующим направлениям.
 - клинические рекомендации.
 - диагностические методы.
 - немедикаментозные методы лечения.
 - лекарственные средства.
 - информация для пациентов.
- Подготовить издание, соответствующее всем современным требованиям к национальному руководству по специальности.

АУДИТОРИЯ

«Фтизиатрия. Национальное руководство» предназначено врачам-специалистам (врачи-фтизиатры противотуберкулёзных учреждений - диспансеров, стационаров), пульмонологам, терапевтам, врачам общей практики, аспирантам кафедр фтизиатрии и фтизиопульмонологии, интернам, ординаторам, студентам старших курсов медицинских вузов,

Составители и редакторы привели авторские материалы в соответствие с условиями специализированной клинической практики в России.

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ

Создание команды управления и команды разработчиков, создание концепции, выбор тем, поиск литературы, написание авторских материалов, экспертиза редактирование, независимое рецензирование (специалисты, практикующие врачи, организаторы здравоохранения, производители лекарственных средств, медицинского оборудования, представители страховых компаний и др.). публикация, внедрение, получение обратной связи и дальнейшее улучшение.

СОДЕРЖАНИЕ

Как и все издания серии, руководство включает в себя описание методов диагностики и лечения, клинико-анатомических форм заболевания с особенностями у разных групп пациентов. Приведены современные данные по этиологии, патогенезу, эпидемиологии и профилактике туберкулёза, включая новейшие открытия в области иммуногенетики.

РАЗРАБОТЧИКИ

- Авторы-составители — практикующие врачи, сотрудники научно-исследовательских учреждений России, руководители кафедр;
- главный редактор — ведущий эксперт, главный специалист Минздравсоцразвития РФ, руководитель одного из крупнейших научно-исследовательских институтов, президент Российского общества фтизиатров;
- научные редакторы — ведущие специалисты-фтизиатры;
- рецензенты - ведущие специалисты-фтизиатры, руководители крупных противотуберкулёзных диспансеров;
- редакторы издательства — практикующие врачи с опытом работы в издательстве не менее 5 лет;
- руководители проекта — опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владение методологией создания специализированных медицинских руководств.

Всем специалистам были предоставлены описание проекта, формат статьи, пример и инструкция по составлению главы, источники информации и инструкции по их использованию. В инструкциях для составителей указывалась необходимость подтверждения эффективности (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации. Приведены международные (некоммерческие) названия лекарственных препаратов, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру лекарственных средств (по состоянию на 1 марта 2007 г.). В требованиях к авторам-составителям было подчеркнуто, что материалы руководства должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. После редактирования текст согласовывался с авторами.

КОМПАКТ-ДИСК - ЭЛЕКТРОННОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ К НАЦИОНАЛЬНОМУ РУКОВОДСТВУ

Каждый экземпляр национального руководства снабжён бесплатным электронным приложением на компакт-диске. Электронное приложение содержит дополнительные главы, фармакологический справочник, стандарты, утверждённые Минздравсоцразвития России и другие дополнительные материалы (см. с. 7 - содержание компакт-диска).

КОМПАКТ-ДИСК «КОНСУЛЬТАНТ ВРАЧА. ФТИЗИАТРИЯ»

В рамках проекта «Фтизиатрия. Национальное руководство» также подготовлена электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Фтизиатрия*» (на компакт-диске). Система содержит полный текст национального руководства, фармакологический справочник, атлас иллюстраций, стандарты медицинской помощи, утверждённые Минздравсоцразвития России, раздел «Обучение пациентов» и другие дополнительные материалы. Программа снабжена уникальной системой поиска. Информацию об электронной информационной системе «Консультант врача Фтизиатрия» можно получить по тел.: (495) 228-09-74, 228-99-75; по электронной почте; bookpost@geotar.ru, а также на интернет-сайте www.geotar.ru.

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Замечания и пожелания по подготовке «Национального руководства. Фтизиатрия» можно направлять по адресу: 119828, ул. Малая Пироговская, 1а; электронный адрес info@asmok.ru.

Таким образом, руководство в удобной и доступной форме содержит все необходимые для практической деятельности и непрерывного медицинского образования сведения по диагностике и лечению туберкулёза.

Все приведённые материалы рекомендованы Российским обществом фтизиатров и ведущими научно-исследовательскими институтами.

Национальное руководство по фтизиатрии будет регулярно пересматриваться и обновляться не реже 1 раза в 3-4 года.

Дополнительную информацию о проекте «Национальные руководства» можно получить на интернет-сайте- <http://n.asnok.ru>.

Список сокращений

- ® — обозначение материалов, представленных в приложении на компакт-диске
* - обозначение торговых наименований лекарственных средств
6-MWT — от англ. *6-minute walk test* — тест с 6-минутной ходьбой
C_{max} — максимальная концентрация препарата
HLA — от англ. *human lymphocyte antigens* — человеческие лимфоцитарные антигены
MHC — от англ. *major histocompatibility complex* — главный комплекс гистосовместимости
TGF — от англ. *transforming growth factor* — трансформирующий фактор роста
T_{1/2} — период полуэлиминации
A₁ — альвеолоциты 1-го типа
A₂ - альвеолоциты 2-го типа
АД — артериальное давление
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БЦЖ — от англ. BCG (*Bacilles Calmette-Guerin*) — вакцина Кальметта-Герена
ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы
ВИ — взвешенное изображение
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВСГ — веноспондилография
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГИНК — гидразид изоникотиновой кислоты
ГДН — группа диспансерного наблюдения
ГДУ — группа диспансерного учёта
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
ГКП — градуированная кожная проба
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДМВ - дециметровые волны
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких
ИА — инфекционная аллергия
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГКС — ингаляционные глюкокортикоиды
ИЛ — интерлейкин
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
КВЧ — электромагнитное поле крайне высокой частоты
КК — клиренс креатинина
КМГ — контрастная миелография
КОЛ — кардиогенный отёк лёгких
КОЕ — колониеобразующая единица
КТ — компьютерная томография
КТМГ — компьютерная томографическая миелография
КЭК — клинико-экспертная комиссия
МИК — минимальная ингибирующая концентрация
МКБ-10 — Международная классификация болезней десятого пересмотра
МЛУ — множественная лекарственная устойчивость
МНО — Международное нормализованное отношение
МОД — минутный объём дыхания
МОС — мгновенная объёмная скорость форсированного выдоха

20 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МПД - минимальная пирогенная доза
МРТ - магнитно-резонансная томография
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
ОЕЛ - общая ёмкость лёгких
ОО - остаточный объём
ОПТ - осмиофильное пластинчатое тельце
ОРДСВ - острый респираторный дистресс-синдром взрослых
ОФВ₁ - объём форсированного выдоха за первую секунду
ПВА - поствакцинальная аллергия
ПДКВ - положительное давление в конце выдоха
ПДС - позвоночно-двигательный сегмент
ПМГ - пневмомиеелография
ПОЛ - перекисное окисление липидов
ПОС - пиковая объёмная скорость выдоха
ППД - от англ. PPD (*Purified Protein Derivative*) - сухой очищенный туберкулин
ППД-Л - безбелковый очищенный дериват Линниковой
ПТАТ - противотуберкулёзные антитела
ПТД - противотуберкулёзный диспансер
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РБС — ригидная бронхоскопия
РБТЛ — реакция бластной трансформации лимфоцитов
РНГА - реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации
РНК - рибонуклеиновая кислота
РПГ - реакция пассивного гемолиза
РСК — реакция связывания комплемента
РФП - радиофармацевтический препарат
СВЧ — электромагнитное поле сверхвысокой частоты
СИЗО — следственный изолятор
СМВ — сантиметровые волны
СОПЛ — синдром острого повреждения лёгких
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД - синдром приобретённого иммунодефицита человека
СТГ — соматотропный гормон
Т₃ — трийодтиронин
Т₄ — тироксин
ТББЛ - трансбронхиальная биопсия лёгкого
ТВЛ - туберкулёз внелёгочной локализации
ТЕ — туберкулиновая единица
ТРУЗИ - трансректальное УЗИ
ТТГ - тиреотропный гормон гипофиза
ТУРП - трансуретральная электрорезекция простаты
УВЧ — электромагнитное поле ультравысокой частоты
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФГА — фитогемагглютинин
ФБС - фибробронхоскопия
ФЖЕЛ - функциональная жизненная ёмкость лёгких
ФНО - фактор некроза опухоли
ХЛС — хроническое лёгочное сердце
ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания лёгких
ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХПН - хроническая почечная недостаточность

ЦВКК — центральная врачебная контрольная комиссия
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС — центральная нервная система
ЧЛС — чашечно-лоханочная система
ЭССМ — электростимуляция спинного мозга

Учение о туберкулёзе

Заболевание людей туберкулёзом известно с древних времён. Отчётливые последствия туберкулёза позвоночника были найдены в скелете человека, который жил в каменном веке, около 5 тыс лет назад. Аналогичные изменения обнаружили и в мумифицированных трупах египтян, умерших за 2-3 тыс. лет до н.э. Яркие проявления туберкулёза: кашель, мокрота, кровохарканье, истощение — описаны ещё Гиппократом, Галеном, Авиценной. В средние века туберкулёз был широко распространён во многих странах мира, в том числе и на территории России, что подтверждают сохранившиеся летописи и другие исторические документы.

Ещё задолго до открытия природы инфекционных заболеваний предполагали, что туберкулёз - заразная болезнь. За 2000 лет до н.э. в своде законов Вавилонии (Кодекс Хаммурапи) было закреплено право на развод с больной женой, у которой имелись симптомы лёгочного туберкулёза. В Индии, Португалии, а также Венеции существовали законы, требующие сообщать о всех случаях подобных заболеваний.

Дж. Фракасторо (1478-1553), итальянский учёный эпохи Возрождения, врач, астроном, поэт, первым прямо указал на инфекционную природу туберкулёза и первым в истории использовал в медицинском смысле термин «инфекция».

Терминология. В основе термина «туберкулёз» лежит латинское слово *tuberculum* - бугорок. Впервые слово *tuberculum* употребил в XVI в. французский анатом Я. Сильвиус при описании поражений лёгких у больных, умерших от «бугорчатой». Однако лишь в начале XIX в. во Франции один из основателей современной клинической медицины и патологической анатомии Р. Лаэннек доказал, что бугорок и казеозный некроз являются типичными анатомическими проявлениями туберкулёза. Лаэннек и германский терапевт И. Шенлейн ввели в медицину термин «туберкулёз». Туберкулёзные бугорки Лаэннек относил к злокачественным новообразованиям, а туберкулёз считал неизлечимым заболеванием.

Науку о туберкулёзе в 1689 г. Р. Мортон впервые назвал «фтизиологией» (от греч. *phthisis* — истощение, чахотка, гибель). Он опубликовал монографию под названием «Фтизиология, или Трактат о чахотке». В настоящее время более распространён термин «фтизиатрия», который подчёркивает возможность и роль лечения туберкулёза (греч. *iatreia* - лечение).

В середине XIX в. французский морской врач Ж.А. Вильмен наблюдал распространение туберкулёза на корабле от одного больного матроса. Для доказательства инфекционной природы туберкулёза Ж.А. Вильмен собирал мокроту больных и пропитывал ею подстилку для морских свинок. Свинки заболевали туберкулёзом и умирали от него. В дальнейших опытах он вызывал туберкулёз у животных введением в дыхательные пути мокроты или крови больных туберкулёзом. В результате Вильмен заключил, что туберкулёз — заразная, «вирулентная» болезнь.

Инфекционную природу туберкулёза в опытах на животных подтвердил также патолог Ю. Конгейм (1879). Он помешал кусочки органов больных туберкулёзом в переднюю камеру глаза кролика и наблюдал образование в глазу туберкулёзных бугорков. Эти важные наблюдения создали предпосылки для последующего детального исследования инфекционной природы туберкулёза.

Открытие возбудителя. В 1882 г. германский бактериолог Р. Кох открыл возбудителя туберкулёза, которого назвали бациллой Коха. В настоящее время пользуются термином «микобактерия туберкулёза». Открытию Р. Коха предшествовало 17 лет его упорной работы в лаборатории. Кох обнаружил возбудителя при микроскопическом исследовании мокроты больного туберкулёзом после окраски препарата везувином и метиленовым синим. Затем он выделил чистую культуру возбудителя и вызвал ею туберкулёз у подопытных животных (триада Коха).

На заседании Физиологического общества в Берлине 24 марта 1882 г. Р. Кох сделал доклад «Этиология туберкулёза», в котором представил убедительные данные об открытии им возбудителя туберкулёза. За это открытие Р. Кох был удостоен высших наград. В 1905 г. ему присуждена Нобелевская премия. Столетие со дня открытия Р. Кохом возбудителя туберкулёза было широко отмечено в разных странах в 1982 г. а день 24 марта объявлен официальным Всемирным днём борьбы с туберкулёзом.

Среди причин, вызывающих туберкулёз. Р. Кох подчёркивал роль социальных факторов. «Готовность к болезни. — писал он. — особенно велика в ослабленных, находящихся в плохих условиях организмах. Пока имеются на Земле трущобы, куда не проникает луч солнца, чахотка будет и дальше существовать».

Открытие туберкулина. В 1890 г. Р. Кох впервые получил туберкулин и описал его как «водно-глицериновую вытяжку туберкулёзных культур». На конгрессе врачей в Берлине Р. Кох в конце большого доклада сообщил о возможном профилактическом и даже лечебном действии туберкулина, испытанного в опытах на морских свинках и применённого на себе и своей сотруднице. Сам Р. Кох был достаточно осторожен в формулировках и выводах, но врачебная аудитория и широкая публика восприняли его сообщение с большими надеждами. Об этом красноречиво свидетельствуют слова известного киевского патофизиолога А.С. Шкляревского, который писал: «Благодаря гению и труду одного человека 75 миллионов людей, обречённых на гибель, могут быть возвращены к жизни и полезной деятельности. Никому не было дано совершить такой подвиг. Да он едва возможен в будущем, так как в медицине нет объекта, который по своему распространению и роковому значению равнялся бы с туберкулёзом».

Однако надежды на профилактическое и лечебное значение туберкулина не оправдались. В то же время пророческими были следующие слова Коха о туберкулине: «Я думаю, — писал он, — что не будет преувеличением считать, что субстанция получит важное диагностическое значение в будущем. Она позволит диагностировать ранние случаи туберкулёза, когда мы не можем найти бациллы».

Через год, в 1891 г. в Берлине подвели итоги клинического применения туберкулина. Официальное заключение гласило, что он высокоэффективен в диагностике туберкулёза. В лечении туберкулёза некоторый положительный результат был отмечен при поражении кожи. У больных туберкулёзом внутренних органов результаты введения туберкулина характеризовались как «противоречивые».

Значительно позже, в условиях антибактериальной терапии, туберкулин стали иногда использовать в терапевтической практике как средство патогенетического воздействия.

Изучение патологической анатомии. Из патоморфологических исследований, опубликованных после работ Лаэннека, необходимо выделить описание Н.И. Пироговым в 1852 г. гигантских клеток, обнаруженных в туберкулёзном бугорке Чешский патологоанатом А. Гон в 1912 г. описал обызвествлённый первичный туберкулёзный очаг, который назвали очагом Гопа. В 1904 г. были опубликованы оригинальные работы А.И. Абрикосова, в которых детально излагалась картина очаговых изменений в лёгких при начальных проявлениях лёгочного туберкулёза у взрослых (очаг Абрикосова). А.И. Абрикосов создал отечественную школу патологоанатомов изучавших туберкулёз. Последователем Абрикосова был его ученик А.И. Струков, внёсший много нового в изучение иммуноморфологии туберкулёза.

Диагностика. В разработке методов диагностики туберкулёза большое значение имела предложенная в 1819 г. Лаэннеком аускультация лёгких. Важную роль сыграл эффективный метод окраски кислотоустойчивых микобактерий туберкулёза, предложенный в 1882-1884 гг. Ф. Цилем и Ф. Нельсеном. Исторической вехой стало открытие в 1895 г. В. Рентгеном X-лучей.

Кох впервые установил изменение чувствительности организма к повторному введению возбудителя туберкулёза (феномен Коха). На этом основании он в 1890 г. предложил для диагностики туберкулёза подкожную пробу с введением туберкулина.

В 1907 г. австрийский педиатр и иммунолог К. Пирке предложил накожную пробу с туберкулином для выявления инфицированных микобактериями туберкулёза людей и ввёл понятие об аллергии. В 1910 г. Ш. Машу и Ф. Мендель предложили внутрикожный метод введения туберкулина, который в диагностическом плане оказался чувствительнее накожного метода. В настоящее время внутрикожный метод широко известен как «проба Манту».

Противотуберкулёзная вакцина. В 1919 г. французский микробиолог А. Кальметт и ветеринарный врач К. Герен создали вакцинный штамм микобактерий туберкулёза для противотуберкулёзной вакцинации людей. Этот штамм они получили в результате многократных (230!) последовательных пассажей микобактерий туберкулёза бычьего вида (*Mycobacterium bovis*). Вакцинный штамм был назван «бациллы Кальметта-Герена» (*Bacilles Calmette-Guerin* - BCG, или БЦЖ). Впервые вакцина БЦЖ была введена новорождённому ребёнку в 1921 г.

В 1925 г. Кальметт передал профессору Л.А. Тарасевичу в Москву штамм вакцины БЦЖ, который был в нашей стране зарегистрирован как БЦЖ-1. Возможность создания специфической защиты против туберкулёзной инфекции с помощью вакцины БЦЖ представлялась очень важной. Начался период экспериментального и клинического изучения вакцины БЦЖ-1. Уже через 3 года первый опыт показал, что вакцинация безвредна: смертность от туберкулёза среди вакцинированных детей в окружении бактериовыделителей была меньше, чем невакцинированных. В 1928 г. было рекомендовано вакцинировать БЦЖ новорождённых из очагов туберкулёзной инфекции. С 1935 г. вакцинацию начали проводить в более широких масштабах не только в городах, но и в сельской местности. В середине 1950-х годов вакцинация новорождённых в городах и сельской местности стала обязательной. Вакцина БЦЖ обеспечивала определённую защиту детей от заболевания туберкулёзом, особенно острым милиарным туберкулёзом и туберкулёзным менингитом. До 1962 г. вакцину БЦЖ у новорождённых применяли в основном перорально, реже использовали накожный метод. С 1962 г. для вакцинации и ревакцинации применяют более эффективный внутрикожный метод введения этой вакцины. В 1985 г. для вакцинации новорождённых с отягощённым постнатальным периодом предложена вакцина БЦЖ-М, которая позволяет уменьшить антигенную нагрузку вакцинируемых.

Лечение. Для лечения туберкулёза в XIX в. использовали в основном санаторно-курортные факторы, гигиенический и диетический режимы.

Вопросы лечения туберкулёза занимали большое место в исследованиях многих видных учёных-терапевтов России: С.П. Боткина, А.А. Остроумова, В.А. Манассеина. Терапевт Г.А. Захарьин, детально разработавший анамнестический метод диагностики многих заболеваний, обосновал лечение туберкулёза как сочетание гигиенических мероприятий, климатотерапии, диетотерапии и применения медикаментов.

Первый довольно эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения туберкулёза лёгких посредством искусственного пневмоторакса предложил в 1882 г. итальянский врач К. Форланини. Этот метод получил широкое распространение. В России А.Н. Рубель применил наложение искусственного пневмоторакса в 1910 г., а в 1912 г. опубликовал первую в мире монографию об этом методе лечения туберкулёза. Положительный опыт применения пневмоторакса явился основанием для развития хирургических методов коллапсотерапии, которые получили широкое распространение.

При невозможности наложения пневмоторакса объём поражённого лёгкого старались уменьшить путём резекции рёбер — торакопластики. Перед началом Второй мировой войны торакопластика стала основным хирургическим вмешательством для лечения кавернозного туберкулёза лёгких. При облитерированной плевральной полости вместо пневмоторакса и торакопластики применяли также экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой полости или экстраплевральный пневмоторакс. Из других операций были предложены вмешательства на диафрагмальном нерве, межрёберных нервах, дренирование каверны. Однако они имели ограниченное значение и не играли значительной роли в общей проблеме борьбы с туберкулёзом.

С середины 1930-х годов для лечения некоторых больных туберкулёзом лёгких начали применять хирургическое удаление поражённого лёгкого или его части. Резекционная хирургия, начало которой было положено задолго до открытия химиотерапии туберкулёза, получила ещё большее развитие в эру химиотерапии и сохраняет важное значение до настоящего времени.

Современная этиотропная терапия туберкулёза связана с открытием противотуберкулёзных антибиотиков и химиопрепаратов. В 1943 г. в США наш бывший соотечественник микробиолог З. Ваксман совместно с А. Шацем получили первый высокоэффективный противотуберкулёзный препарат стрептомицин, который оказывал бактериостатическое действие на микобактерии туберкулёза. За открытие стрептомицина Ваксману в 1952 г. была присуждена Нобелевская премия. Стрептомицин вначале применяли для лечения больных с осложнёнными формами туберкулёза.



Король Швеции Густав VI вручает Зелману Ваксману Нобелевскую медаль.

туберкулёзом гортани, туберкулёзным менингитом. Вскоре препарат стали широко использовать для лечения туберкулёза лёгких. С 1954 г. во фтизиатрии начали применять парааминосалициловую кислоту (ПАСК), тибон, препараты гидразид аизоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид, салюзид, метаизид). В начале 1970-х годов в практику лечения больных туберкулёзом вошли и другие высокоэффективные препараты - рифампицин, этамбутол, пиразинамид. К концу прошлого века спектр лекарств ещё более расширился. Для лечения туберкулёза стали применять высокоэффективные фторхинолоны.

Однако возникли важные проблемы, препятствующие лечению больных туберкулёзом. Первая из них - развитие устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам. Вторая проблема возникла в 1980-х годах и связана с распространением ВИЧ-инфекции, которая подавляет клеточный иммунитет и предрасполагает к заболеванию и тяжёлому течению туберкулёза.

Организация противотуберкулёзной работы. В 1887 г. в Эдинбурге (Шотландия) был открыт первый противотуберкулёзный диспансер (от франц. *dispenser* - извлекать, освобождать). Это новое учреждение оказывало больным только медицинскую, но и социальную помощь. Затем диспансеры были созданы в других европейских странах.

В России противотуберкулёзное движение началось в конце XIX в. Оно основывалось на благотворительной деятельности, в которой участвовали различные организации и многочисленные представители всех сословий. Первой общественной организацией по борьбе с туберкулёзом было Пироговское общество врачей. В 1891 г. на IV съезде общества в Москве проблема туберкулёза и мер борьбы с ним была программной.

В 1899 г. на VII Пироговском съезде врачей в Казани была создана постоянная комиссия по изучению туберкулёза. Комиссия разработала основы классификации туберкулёза, форму регистрационных карточек и подготовила материалы к специальному совещанию по борьбе с туберкулёзом в России. Важное значение имела разработка наглядных пособий для популяризации сведений о туберкулёзе среди населения. Выставки этих пособий в России привлекли большое внимание отечественных зарубежных врачей.

В результате обсуждения вопросов организации противотуберкулёзных мероприятий на Пироговских съездах и в их комиссиях в России стали возникать многочисленные общества по борьбе с туберкулёзом. Они подчёркивали большую роль социальных факторов в распространении этого заболевания, обращали внимание на необходимость улучшения питания и жилищных условий населения, повышения уровня грамотности, борьбы с алкоголизмом, отмены телесных наказаний, введения обязательного страхования рабочих, организации доступной медицинской помощи. В 1909 г. в Москве открыли первую бесплатную амбулаторную лечебницу для больных туберкулёзом. Врачи в ней работали безвозмездно. Они лечили больных и вели большую профилактическую работу среди населения.

В 1910 г. была создана Всероссийская лига по борьбе с туберкулёзом. Эта общественная организация существовала в основном на благотворительной основе и занималась сбором средств для борьбы с туберкулёзом, регистрацией больных, созданием туберкулёзных санаториев, амбулаторий и больниц, санитарным просвещением населения. Другой организацией по борьбе с туберкулёзом явилась секция при московском отделе «Русского общества охраны народного здравия». Просветительская и студенческая комиссии секции проводили лекции, оформляли плакаты, воззвания, выставки с целью профилактики туберкулёза. В 1911 г. секция поставила вопрос о строительстве первого санатория для больных туберкулёзом.

Одним из широких мероприятий секции была организация 20 апреля 1911 г. первого туберкулёзного дня, или дня «Белой ромашки». Ранее такие дни проводили

в Швеции. В Москве на площадях, улицах, в магазинах, трамваях, учреждениях было расклеено около 1000 плакатов, роздано 22 тыс. плакатов-летучек и 100 тыс. листов, в которых содержались сведения о причинах туберкулёза, мерах его предупреждения. Для сбора денежных средств была организована массовая продажа целлулоидного цветка - белой ромашки, которая стала символом борьбы с туберкулёзом. В Москве и Петербурге в этот день было собрано более 150 тыс. руб. — по тем временам громадная сумма. Дни «Белой ромашки» проводились и в других городах: Ярославле, Костроме, Калуге, Казани, где были организованы местные общества по борьбе с туберкулёзом.

После Октябрьской революции 1917 г. организация борьбы с туберкулёзом была переведена с благотворительной на государственную основу. В практическом осуществлении этого перевода главная роль принадлежала Секции борьбы с туберкулёзом, которая была создана при Народном комиссариате здравоохранения РСФСР. Интенсивными темпами было начато формирование специализированной противотуберкулёзной службы с подготовкой кадров врачей-фтизиатров. В 1918 г. в Москве при областном отделе здравоохранения был открыт первый в стране научно-исследовательский институт туберкулёза. Теперь это НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Для института был выделен большой комплекс из бывшего дворянского женского Александровского института (терапевтический корпус) и Мариинской больницы для бедных (хирургический корпус). Оба здания были построены в начале XIX в. архитекторами Жилярди (отцом и сыном) и являются памятниками архитектуры. Перед хирургическим корпусом находится памятник Ф.М. Достоевскому, отец которого работал штаб-лекарем в Мариинской больнице и жил в расположенном рядом доме (ныне музей Ф.М. Достоевского). В 1921 г. в Москве был создан Государственный туберкулёзный институт Наркомздрава РСФСР. Он имел большое значение в развитии научных исследований и подготовке научно-педагогических кадров для республик бывшего Советского Союза. В настоящее время это Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН. Затем в Москве и других городах страны были открыты и в течение разного времени функционировали ещё 13 научно-исследовательских институтов туберкулёза.

На государственном уровне борьба с туберкулёзом была начата под руководством В.И. Ленина: в 1918 г. был издан Декрет Правительства о комиссии по туберкулёзу, а в 1919 г. в программу ВКП(б) была включена также борьба с туберкулёзом.

В 1922 г. все противотуберкулёзные учреждения были взяты на государственный бюджет. В городах и сельской местности создавались противотуберкулёзные диспансеры, которые становились центрами диагностической, лечебной, социально-гигиенической и санитарно-просветительной работы. В диспансерах решались вопросы своевременного выявления туберкулёза и экспертизы трудоспособности больных, по инициативе диспансеров создавались специализированные больницы, санатории, детские площадки, лесные школы. Постепенно получила развитие новая медицинская специальность — фтизиатрия.

С целью выявления больных туберкулёзом широко пропагандировалась необходимость обследования в диспансерах всех «кашляющих, худеющих, потеющих» людей. Этот период совпал с внедрением в лечебную практику рентгенологической техники. Её использование коренным образом изменило представления о возникновении и течении туберкулёза, поставило на качественно новый уровень диагностику и контроль за развитием заболевания. Массовыми противотуберкулёзными мероприятиями в 1920-х годах были ежегодные «туберкулёзные трёхдневники», на которых население обучали элементарным правилам профилактики туберкулёза и собирали средства для нужд диспансеров и лесных школ. Особое внимание уделялось борьбе с туберкулёзом среди сельского населения.

К концу 1920-х годов работа диспансеров начала изменяться. От призывов к населению обращаться в диспансеры перешли к обучению врачей общей лечебной сети методам выявления туберкулёза. Медицинские работники общей лечебной сети стали направлять в диспансеры больных с подозрением на туберкулёз. К противотуберкулёзной работе были привлечены местные органы власти и общественные организации. В результате социальных изменений и расширения противотуберкулёзных мероприятий заболеваемость и смертность от туберкулёза уменьшились.

Однако с начала 1930-х годов заболеваемость туберкулёзом вновь стала возрастать из-за тяжёлых социально-экономических условий, связанных с жёстким выполнением пятилетних планов индустриализации и коллективизации сельского хозяйства. К противотуберкулёзной работе стали меньше привлекать общественность. Многие видные деятели здравоохранения были отстранены от своих должностей или репрессированы. Одновременно были введены цензурные ограничения на публикацию эпидемиологических показателей по туберкулёзу, которые сохранялись почти 60 лет - до перестройки.

В тяжкие годы Великой Отечественной войны высокая заболеваемость туберкулёзом привлекала серьёзное внимание. В 1943 г. было принято правительственное постановление «О мероприятиях по борьбе с туберкулёзом». Оно обязывало развернуть новые туберкулёзные больницы, ночные санатории на предприятиях, детские сады, лесные школы. Больным туберкулёзом, работающим в оборонной промышленности, обеспечивалось лечебное питание. В целом эпидемию туберкулёза в военные годы удалось сдержать в основном за счёт организационных мероприятий. Высокая смертность от туберкулёза в последние годы войны начала несколько снижаться. Особенности течения, лечения и профилактики туберкулёза в Красной Армии во время войны были обобщены в специальном томе «Туберкулёз лёгких» (1951) многотомного издания «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.».

В послевоенные годы противотуберкулёзная служба в стране продолжала совершенствоваться. Для выявления ранних и скрыто протекающих форм туберкулёза с середины 1940-х годов используют флюорографию. С 1961 г. на основании Постановления Правительства СССР № 872 «О мерах по дальнейшему снижению заболеваемости туберкулёзом» флюорографические обследования населения с целью выявления туберкулёза и другой патологии органов грудной полости стали проводить в массовом порядке. Больные туберкулёзом получили право на длительное бесплатное лечение, жилищные и другие льготы. Большое внимание уделялось постоянному совершенствованию квалификации фтизиатров, а также знаний по фтизиатрии врачей общей лечебной сети (терапевтов, педиатров, урологов, ортопедов и др.).

В 1998 г. вышло Постановление Правительства РФ № 582 «О Федеральной программе "Неотложные меры по борьбе с туберкулёзом на 1998-2000 гг."». В 2001 г. впервые в истории России был принят Федеральный закон № 77 «О предупреждении распространения туберкулёза в РФ».

К началу XXI в. в России функционировали два научно-исследовательских института фтизиатрического профиля в Москве, институты в Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Новосибирске, Якутске, около 500 диспансеров. Число коек для больных туберкулёзом превышало 80 тыс. В противотуберкулёзной службе работали около 9 тыс. врачей и 38 тыс. фельдшеров, медицинских сестёр, лаборантов, техников. В связи с модернизацией здравоохранения в стране происходят изменения и в противотуберкулёзной службе. Они в первую очередь относятся к взаимодействию с общей лечебной сетью, организационным формам лечения и диспансерного наблюдения больных, мониторингу, методам учёта и отчётности.

Научные общества История фтизиатрии тесно связана с организацией врачебных конференций и съездов, деятельностью научных медицинских обществ. Первые

врачебные конференции и съезды по вопросам борьбы с туберкулёзом состоялись во Франции, Великобритании, Германии в конце XIX — начале XX вв. В 1902 г. в Берлине была проведена первая Международная конференция по туберкулёзу. Российские врачи принимали активное участие в работе международных конференций по туберкулёзу. В 1922 г. в Петербурге состоялась конференция, которую позже стали считать I Всероссийским съездом по туберкулёзу. В последующие годы состоялось ещё 11 съездов, на которые собирались фтизиатры страны. В 1971 г. в Москве была проведена XXI Международная конференция по туберкулёзу, а в 1997 г. — Международная конференция по хирургическому лечению туберкулёза.

Деятельность фтизиатрических обществ страны оказывала важное влияние на совершенствование противотуберкулёзной работы и развитие фтизиатрии как науки и медицинской специальности. Общества возглавляли выдающиеся фтизиатры: врачи, учёные и общественные деятели. Их имена — гордость фтизиатрической специальности: это В.А. Воробьёв, Г.Р. Рубинштейн, ВЛ. Эйнис, Н.А. Шмельёв, Т.П. Краснобаев, П.Г. Корнев, В.А. Равич-Щербо, Ф.В. Шебанов, А.Е. Рабухин, А.Г. Хоменко.

В настоящее время фтизиатров России объединяет Российское общество фтизиатров. Последний, VII съезд этого общества был проведён в Москве в 2003 г. Это был первый большой фтизиатрический форум в новых политических и социально-экономических условиях. В его работе участвовали представители правительства Российской Федерации, органов законодательной власти и более тысячи врачей из всех регионов страны. На пленарных и секционных заседаниях съезда были обсуждены актуальные организационные и научные вопросы фтизиатрической науки и практики. Съезд принял важный документ — Декларацию, которая призвала государственные органы, общественные организации и всех граждан страны к активной совместной борьбе с туберкулёзом.

Регулярным печатным органом Российского общества фтизиатров является журнал «Проблемы туберкулёза и болезней лёгких». Он был основан в 1923 г. под названием «Вопросы туберкулёза». Журнал издаётся без перерывов, включая годы Великой Отечественной войны, и пользуется международным признанием. За научные и практические достижения в борьбе с туберкулёзом российские фтизиатры неоднократно были удостоены Государственных премий.

Международные связи российских фтизиатров значительно укрепились и расширились с середины 1990-х годов. Наиболее тесные связи имеются со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Московский офис ВОЗ принимает активное участие в противотуберкулёзной работе. Российские фтизиатры участвуют в работе Международного противотуберкулёзного союза (штаб-квартира — в Париже).

Дополнительные иллюстративные материалы к этой главе размещены на компакт-диске.

РАЗДЕЛ 1

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Глава 1. Основы противотуберкулёзной работы в России

Глава 2. Организация выявления больных туберкулёзом

Глава 3. Диспансерное наблюдение

Глава 4. Международные программы борьбы с туберкулёзом

Глава 1

Основы противотуберкулёзной работы в России

ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ РАБОТЫ В РОССИИ

Основные принципы борьбы с туберкулёзом в России:

- государственная политика признания борьбы с туберкулёзом важным направлением в обеспечении безопасности общества;
- приоритетное значение противотуберкулёзных мероприятий в федеральной и региональных программах здравоохранения;
- совместная работа общей лечебной сети, санитарно-эпидемиологической и специализированной противотуберкулёзной служб, иных ведомств (ФСИН, Минобороны, МВД, Минсельхозпрод и др.) по профилактике и выявлению туберкулёза;
- разработка государственной системы мониторинга туберкулёза;
- совершенствование системы выявления первичного инфицирования и заболевания туберкулёзом;
- эффективное лечение больных туберкулёзом;
- государственное снабжение учреждений здравоохранения лекарственными средствами, вакцинами, туберкулином и медицинской техникой;
- регулярное обновление образовательных программ по фтизиатрии для студентов, медицинских работников и населения;
- участие населения в борьбе с туберкулёзом.

Образовательная программа

Одним из важнейших разделов противотуберкулёзной работы считают образовательную программу по туберкулёзу для подготовки медицинских кадров и просвещения населения.

Преподавание фтизиатрии студентам проводят на кафедрах фтизиатрии (фтизиопульмонологии) высших медицинских учебных заведений по единой программе со сдачей экзамена независимо от будущей специальности выпускника. Для повышения эффективности образования на всех уровнях необходимы периодическое обновление учебных программ, распространение прогрессивных форм обучения с использованием современных технических средств.

Подготовку врачей-фтизиатров осуществляют в интернатуре и ординатуре на базе высших медицинских учебных заведений, учреждений последипломного образования и профильных НИИ. Вопросы эпидемиологии, выявления, диагностики и лечения туберкулёза являются обязательным компонентом сертификационных циклов врачей всех специальностей.

Приоритетной задачей органов управления здравоохранением и научных медицинских обществ считают пропаганду и материальную поддержку подписки учреждений и врачей на специализированные медицинские издания, распространение методических документов, организацию и проведение конференций, съездов, заседаний обществ врачей по вопросам туберкулеза.

Для повышения санитарной грамотности населения необходимо усилить образовательную работу путём создания и распространения информационных материалов, обладающих чёткой социальной направленностью и учитывающих региональные, культурные и образовательные различия населения России.

Образовательную работу проводят в тесном сотрудничестве с учреждениями санитарно-эпидемиологического надзора, средствами массовой информации, общественными и международными организациями.

Профилактика туберкулёза

Приоритетным мероприятием по защите от туберкулёза детей раннего возраста в условиях эпидемического неблагополучия является специфическая вакцинация БЦЖ и БЦЖ-М. Её осуществляют медицинские работники общей лечебной сети под контролем учреждений санитарно-эпидемиологической и противотуберкулёзной службы. Цель специфической вакцинации—защита детей раннего и младшего возраста и подростков от заболевания осложнёнными и распространёнными формами туберкулёза.

Ревакцинацию против туберкулёза проводят только вакциной БЦЖ. В условиях эпидемического неблагополучия она показана в возрасте 7 и 14 лет. При удовлетворительной эпидемиологической ситуации возможна однократная ревакцинация в 14-летнем возрасте.

Цель санитарной профилактики туберкулёза—ограничение возможности инфицирования здоровых людей микобактериями туберкулёза. Важнейшей её составной частью считают проведение социальных, противоэпидемических и лечебных мероприятий в очаге туберкулёзной инфекции. В проведении мероприятий участвуют учреждения общей лечебной сети, санитарно-эпидемиологической, противотуберкулёзной и других ведомственных служб.

Совместно с органами законодательной и исполнительной власти, различными ведомствами и общественными организациями органы управления здравоохранением участвуют в создании и реализации мероприятий по предотвращению распространения туберкулёза среди социальных групп риска.

Более подробно вопросы профилактики раскрыты в соответствующем разделе (см. раздел 8 «Профилактика туберкулёза»)

Выявление и диагностика туберкулёза

Туберкулёз выявляют при обращении за медицинской помощью и в группах риска заболевания туберкулёзом. Цель—максимально возможное выявление лиц с подозрительными в отношении туберкулёза клиническими и/или рентгенологическими симптомами. Такие пациенты должны быть обследованы для подтверждения или исключения диагноза туберкулёза.

В настоящее время необходим переход к менее дорогостоящим обследованиям групп риска. Группы риска по туберкулёзу и характер проводимых среди них исследований с целью активного выявления заболевания определяют Постановление Правительства Российской Федерации, нормативные документы Минздравсоцразвития России и территориальных органов здравоохранения. Состав групп риска меняется и подлежит ежегодному пересмотру.

Основным методом активного выявления туберкулёза у детей считают туберкулинодиагностику, у подростков—туберкулинодиагностику в сочетании с лучевыми методами, туберкулинодиагностика служит для выявления инфицирования микобактериями туберкулёза с последующим превентивным лечением и выборочной вакцинацией БЦЖ. Туберкулинодиагностику проводят в условиях эпидемического неблагополучия (риск инфицирования более 1%) ежегодно всему детскому населению. При стабилизации показателей заболеваемости населения возможен переход на «выборочную» туберкулинодиагностику в группах риска (см. главу 14 «туберкулинодиагностика»).

Лечение и реабилитация больных туберкулёзом

Цели лечения больных туберкулёзом—ликвидация клинических признаков заболевания и стойкое заживление туберкулёзных изменений с восстановлением трудоспособности и социальной функции больных.

Лечение больных туберкулёзом проводят под наблюдением врача-фтизиатра противотуберкулёзного учреждения, которое несёт ответственность за правильность и эффективность лечения.

Лечение больных туберкулёзом проводится комплексно и включает этиотропную противотуберкулёзную терапию, хирургическое лечение, а также патогенетическое лечение, лечение фоновых и сопутствующих заболеваний (см. раздел 7 «Лечение туберкулёза»).

Основным направлением санаторного лечения считают медицинскую и трудовую реабилитацию больных туберкулёзом. Существующая сеть туберкулёзных санаториев требует реорганизации.

Этиотропное противотуберкулёзное и патогенетическое лечение больных внелёгочным туберкулёзом осуществляют под наблюдением соответствующих специалистов противотуберкулёзных учреждений по тем же принципам и с использованием тех же организационных форм, что и лечение туберкулёза органов дыхания. Особенностью больных с внелёгочным туберкулёзом является частая необходимость оперативных вмешательств по поводу последствий излеченного заболевания. Эти оперативные вмешательства проводят в условиях специализированных стационаров и санаториев.

Социальная защита больных туберкулёзом и персонала

Органы управления здравоохранением и учреждения противотуберкулёзной службы организуют и координируют деятельность по социальной поддержке больных туберкулёзом, оказываемой органами государственной власти и местного самоуправления, благотворительными фондами, общественными организациями, международными неправительственными организациями и др.

Медицинские работники и другой персонал, участвующий в оказании противотуберкулёзной помощи, имеют право на дополнительный оплачиваемый отпуск, сокращённую рабочую неделю, дополнительную оплату труда и льготы, устанавливаемые органами государственной власти и местного самоуправления.

Сотрудничество с международными организациями

Сотрудничество с ВОЗ, Международной федерацией обществ Красного креста и Красного полумесяца, иными негосударственными организациями по различным направлениям противотуберкулёзной помощи способствует борьбе с туберкулёзом в России (см. главу 4 «Международные программы борьбы с туберкулёзом»). Все программы, реализуемые международными организациями в России, должны соответствовать основным принципам Национальной программы противотуберкулёзной помощи населению и быть полностью открыты для контроля со стороны Минздравоохранения России.

СТРУКТУРА И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ СЛУЖБЫ

Противотуберкулёзная служба в нашей стране была создана в 1930-х годах. В зависимости от особенностей каждого периода, возможностей и задач, которые ставились в области борьбы с туберкулёзом, она изменялась и совершенствовалась. Стратегию борьбы с туберкулёзом разрабатывает Минздравоохранения России. Контроль за проведением всех противотуберкулёзных мероприятий осуществляют Роспотребнадзор и Росздравнадзор. Работу с субъектами Российской Федерации по организации противотуберкулёзной помощи населению обеспечивает Росздрав. Для укрепления вертикали управления противотуберкулёзной службой существует иерархическая система курации противотуберкулёзных учреждений. Научно-исследовательские институты фтизиопульмонологии и туберкулёза различного подчинения (Росздрава, РАМН, Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи) являются центрами, курирующими противотуберкулёзные учреждения России. К работе по курации НИИ должны привлекать профильные кафедры медицинских академий, университетов, институтов, учреждений последипломного образования.

Противотуберкулёзная помощь населению России включает проведение санитарно-оздоровительных, противозидемических, профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. Противотуберкулёзную помощь гражданам России гарантирует государство. Помощь осуществляется на основе принципов законности, соблюдения прав человека и гражданина, бесплатности, общедоступности и равных возможностей для всех граждан.

Противотуберкулёзную помощь оказывают государственные и муниципальные организации, имеющие лицензию в соответствии с законодательством Российской Федерации. Основные источники финансирования - федеральный, республиканские, краевые, областные и местные бюджеты, а также фонды обязательного медицинского страхования, внебюджетные источники.

Ведущим в оказании противотуберкулёзной помощи населению России является диспансерный метод. Диспансерному обслуживанию по участковому принципу подлежат больные туберкулёзом и лица с повышенным риском развития заболевания.

Основное учреждение в системе противотуберкулёзной службы субъекта Российской Федерации - головной (областной, республиканский, краевой, окружной) противотуберкулёзный диспансер (ПТД). Головной ПТД выполняет функции организационно-методического центра по борьбе с туберкулёзом, является специализированным лечебно-профилактическим учреждением, которое совместно с другими учреждениями здравоохранения и органами Роспотребнадзора проводит весь комплекс противотуберкулёзных мероприятий на территории субъекта Российской Федерации.

Кроме того, на уровне муниципальных образований функционируют туберкулёзные кабинеты и отделения. Границы района обслуживания устанавливают органы

здравоохранения в соответствии с планированием всей сети лечебно-профилактических учреждений города и района. При диспансерном противотуберкулезном учреждении должны функционировать стационар и вспомогательные отделения и кабинеты: лучевой и функциональной диагностики, клиническая и бактериологическая лаборатории, стоматологический кабинет, хирургическое отделение, отделение для больных туберкулёзом с внелёгочными локализациями и др.

Работа по организации противотуберкулёзной помощи населению складывается из двух основных направлений:

- диспансерное наблюдение, диагностика и лечение больных, состоящих на учёте;
- профилактическая работа в очагах туберкулёзной инфекции, в поликлиниках и больницах, производственных коллективах, в детских и подростковых учреждениях.

Основными задачами работы противотуберкулёзных учреждений являются:

- своевременная и качественная диагностика туберкулёза;
- квалифицированное лечение больных туберкулёзом;
- санитарно-профилактическая и оздоровительная работа;
- обучение медицинских работников общей лечебной сети и противотуберкулёзных учреждений;
- контроль и методическая помощь медицинским работникам общей лечебной сети по организации своевременного выявления больных туберкулёзом;
- планирование, организация и методическое руководство всеми противотуберкулёжными мероприятиями в районе обслуживания;
- анализ деятельности противотуберкулёзных учреждений и оказания противотуберкулёзной помощи населению.

Для проведения лечебно-профилактических мероприятий организованы противотуберкулёзные санатории разного профиля для взрослых, подростков и детей. Санатории могут быть федерального уровня или подчиняться органам управления здравоохранения субъекта Российской Федерации.

Для рационального проведения противотуберкулёзных мероприятий областные, краевые, республиканские противотуберкулёзные учреждения применяют систему, позволяющую осуществлять централизованный контроль за отдельными направлениями работы. Централизованное управление противотуберкулёжными мероприятиями позволяет добиться высокого качества обслуживания больных туберкулёзом при разном уровне подготовки медицинского персонала и укомплектованности штатов медицинских работников.

В основу централизованной системы надзора положено два принципа:

- унификация применяемых мероприятий по выявлению, диагностике, лечению, микробиологическому обследованию больных;
- дифференциация указанных мероприятий, позволяющая выработать индивидуальную схему обслуживания каждого больного городской и сельской местности в зависимости от местных особенностей, географических, экономических условий, состояния коммуникаций, особенностей быта, характера туберкулёзного процесса и т.д.

Централизованное управление осуществляет областной (окружной, краевой, республиканский) ПТД или иное головное учреждение. ПТД контролирует:

- диагностику и лечение впервые выявленных больных туберкулёзом;
- диагностику и лечение больных туберкулёзом, состоящих на диспансерном учёте;
- правильное оформление свидетельств о смерти больных туберкулёзом;
- качество работы бактериологических лабораторий.

Централизованный надзор за больными туберкулёзом позволяет обеспечить связь головного ПТД с районными и городскими ПТД противотуберкулёзными кабинета-

ми и отделениями, фельдшерско-акушерскими пунктами, со стационарами и санаториями, в которых осуществляют наблюдение и лечение больных туберкулёзом.

Централизованный контроль за диагностикой туберкулёза осуществляет областной, краевой или республиканский ПТД. Аналогичные формы работы, но в меньшем объёме, применяют районные диспансеры в своей зоне обслуживания. С целью повышения качества диагностики при головных ПТД по приказу главного врача создают центральную врачебную контрольную комиссию (ЦВКК) или клинико-экспертную комиссию (КЭК). Комиссия состоит из квалифицированных специалистов: фтизиатра, фтизиопедиатра, рентгенолога, фтизиохирурга, врача-методиста. Комиссия осуществляет очное или, на основании объективной документации, заочное консультирование всех впервые выявленных больных туберкулёзом области. При регистрации каждому впервые выявленному больному и больному с рецидивом туберкулёза (если у него не было номера) присваивают индивидуальный регистрационный номер, который сохраняется за ним пожизненно. Противотуберкулёзные учреждения направляют на комиссию в головной ПТД на всех впервые выявленных больных активным туберкулёзом лёгких форму № 089/у-туб., рентгенограммы и выписки из истории болезни для обсуждения и получения рекомендаций.

Для исключения повторного взятия на учёт больных с рецидивами туберкулёза в качестве впервые выявленных в головном ПТД ведут учёт лиц, снятых с диспансерного наблюдения в предшествующие годы. Учёт осуществляют по архивным данным формы № 089/у-туб.

С целью уточнения диагноза туберкулёза и исключения гипердиагностики впервые выявленного туберкулёза и рецидива ЦВКК (КЭК) в конце календарного года пересматривает документацию на всех впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулёза с учётом последних данных обследования и вносит соответствующие коррективы в форму № 89/у-туб. и форму № 30-4/у. Деятельность комиссии дополняется консультативной работой кураторов из головного ПТД при выездах в районы. В своей деятельности районные фтизиатры используют данные центральной картотеки, базы данных, составляют графики обследования больных, план работы в командировке и т.д. Все изменения диагноза и обоснование этих изменений сообщают районному фтизиатру, что даёт возможность повысить уровень знаний районных фтизиатров и способствует устранению возможных диагностических ошибок. Случаи расхождения диагноза и неправильного ведения больного обсуждают на конференциях, заседаниях общества фтизиатров и т.д.

Централизованный надзор за лечением впервые выявленных больных туберкулёзом осуществляют специалисты головного ПТД. В зависимости от местных особенностей и возможностей эту работу проводят врачи ЦВКК (КЭК), методического кабинета либо врачи амбулаторного приёма головного ПТД, врачи-бригадиры диспансерного отделения, за которыми закреплена группа районов (8-10), кураторы районов или специально выделенные для этой работы врачи. Контроль за лечением осуществляют следующим образом. Во время работы ЦВКК (КЭК) по уточнению диагноза специалисты коллегиально определяют оптимальную схему лечения каждого больного и профиль стационара. Заключение ЦВКК (КЭК) заносят в специальные журналы и сообщают районному фтизиатру.

Районные фтизиатры ежеквартально представляют сведения о ходе лечения больных в головной ПТД с указанием места и схемы лечения. При отсутствии своевременных сведений из района головной ПТД запрашивает у районного фтизиатра (фельдшера) сведения о результатах лечения больных. В случае необходимости специалисты ЦВКК (КЭК) головного ПТД осуществляют повторную (очную или заочную) консультацию впервые выявленных больных туберкулёзом. Одной из наиболее эффективных организационных форм надзора за лечением впервые выяв-

ленных больных туберкулёзом в амбулаторных условиях является система «обратной связи». После окончания лечения в стационаре в 3-дневный срок направляют выписку и сигнальную карту с уточнённым диагнозом и рекомендациями в методический кабинет головного ПТД и районному фтизиатру по дальнейшему лечению. Получив сигнальную карту, врач сообщает в головной ПТД о продолжении лечения. Если эти сведения в течение 2 недель не поступают в методический кабинет головного ПТД, то сигнальная карта повторно направляется фтизиатру. Такая же система «обратной связи» существует и между районным фтизиатром и фельдшером.

Для контроля за диагностикой туберкулёза у больных, состоящих на учёте, в головном ПТД организуют централизованную картотеку, составленную по картам формы № 30-4/у. Работу с картотекой осуществляют кураторы районов или методисты организационно-методических кабинетов. Картотека позволяет проверять правильность составления годового отчёта районным фтизиатром, что исключает потерю информации о наблюдаемых пациентах, даёт возможность контролировать качество диагностики и лечения и планировать перевод больного из группы в группу, не выезжая в район. Сведения в картотеке уточняют во время выезда кураторов в район, а также в конце года при приёме годового отчёта, когда врачи-методисты головного ПТД и районный фтизиатр сверяют оригиналы формы № 30-4/у с дубликатами, имеющимися в головных ПТД и вносят соответствующие коррективы в обе карты.

Уточнение диагноза у больных туберкулёзом, состоящих на учёте, проводят всеми доступными методами:

- при систематическом наблюдении участковыми и районными фтизиатрами;
- при выезде в районы по данным объективной документации и осмотра больного кураторами областного, краевого, республиканского ПТД;
- при проверочных флюорографических осмотрах.

Уточнение диагноза осуществляют на основании объективной документации: рентгенограмм, томограмм, данных обследования на цифровых флюорографических аппаратах, в отдельных случаях крупнокадровых флюорограмм в нескольких проекциях, результатов бактериологического обследования и др. Централизованный пересмотр диагноза у больных туберкулёзом позволяет сократить число состоящих на учёте пациентов.

Особое внимание уделяют контролю за «движением» больных туберкулёзом, то есть за переводом больных из группы в группу. С этой целью районные или участковые фтизиатры совместно с кураторами районов (врачами областного или городского диспансера) составляют в начале года план-график перевода больных из группы в группу и снятия с учёта на основе систематической работы с картотекой. Выполнение плана-графика контролируют кураторы.

Весьма важным разделом работы является надзор за абациллированием больных туберкулёзом, состоящих на учёте. С этой целью врачи-кураторы совместно с районными или участковыми фтизиатрами составляют план-график обследования больных-бактериовыделителей. Система слежения за обследованием бактериовыделителей аналогична описанной выше. Это направление работы должно осуществляться совместно с сотрудниками централизованных бактериологических лабораторий. При снятии больного с бациллярного учёта необходимо чёткое и своевременное взаимодействие с органами Госсанэпиднадзора.

Надзор за лечением больных хроническими формами туберкулёза — весьма трудоёмкий процесс. Вместе с тем систематический контроль за этим направлением работы повышает эффективность лечения, особенно у пациентов с туберкулёзом, вызванным микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Кураторы районов совместно с фтизиатрами составляют план лечения больных хроническими формами туберкулёза на основании данных картотеки (формы № 30-4/у). Дальнейший контроль за лечением этой категории больных осуществ-

влияют аналогично методике контроля за лечением впервые выявленных больных туберкулёзом. С целью повышения эффективности лечения на стационарном этапе создают комиссии, аналогичные ЦВКК (КЭК) во всех стационарах с соответствующими функциями.

Во всех противотуберкулёзных стационарах рекомендуется завести журналы консультаций хирурга (очных или заочных) на поступающих в стационар больных туберкулёзом. В этом журнале делаются отметки о дате консультации хирурга и отражают заключение специалиста. Ведение такого журнала позволяет контролировать своевременность консультации хирургом каждого больного, поступающего в стационар. С целью повышения эффективности лечения пациентов хроническими формами туберкулёза хирурги составляют картотеку на всех больных. С помощью этой картотеки в дальнейшем осуществляют активный вызов пациентов для хирургического лечения, если оно необходимо.

Централизованный контроль за оформлением свидетельств о смерти больных туберкулёзом преследует две цели:

- повышение достоверности показателя смертности больных от туберкулёза;
- повышение ответственности и уровня знания врачей в результате коллегиального разбора каждого случая смерти от туберкулёза.

С целью упорядочения оформления свидетельств о смерти от туберкулёза издают приказ по областному, краевому департаменту здравоохранения, министерству здравоохранения республик и автономных округов о том, что свидетельства о смерти от туберкулёза подписывает только специалист-фтизиатр. Районный фтизиатр для оперативности одновременно с заполнением свидетельства о смерти (форма № 106/у) направляет всю первичную документацию на умершего от туберкулёза в головной ПТД.

Врач-методист областного ПТД 1 раз в месяц (за 10 дней до того, как сведения направляют в Госкомстат России) копирует в областном, краевом, республиканском статистическом управлении свидетельства о смерти и анализирует их. Одновременно врач-методист сопоставляет данные свидетельств о смерти со сведениями формы № 089/у-туб. формы № 30-4/у и с присланной из районов первичной медицинской документацией (историей болезни, рентгенограммами и др.). В случае расхождения диагноза головной ПТД срочно сигнализирует об этом соответствующим специалистам, заполнявшим свидетельство о смерти от туберкулёза. Специалист при участии фтизиатра района заполняет новое свидетельство о смерти с учётом корректив, внесённых головным ПТД, и направляет его в областное, краевое, республиканское статистическое управление взамен прежнего. Неправильно оформленное свидетельство о смерти изымается до отправления сведений в Госкомстат России.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Основой формирования государственной политики в области противотуберкулёзной помощи населению России является Конституция Российской Федерации, в которой закреплено право гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь. Статья 41 гласит:

1. Каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счёт средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений.

2. В Российской Федерации финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию.

3. Соккрытие должностными лицами фактов и обстоятельств, создающих угрозу для жизни и здоровья людей, влечёт за собой ответственность в соответствии с федеральным законом.

Исходя из Конституции Российской Федерации приняты «Основы законодательства об охране здоровья граждан Российской Федерации»¹, которые регулируют отношения граждан, органов государственной власти и органов местного самоуправления, хозяйствующих субъектов, субъектов государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения в области охраны здоровья граждан. В «Основах...» охрана здоровья определена как неотъемлемое условие жизни общества и подтверждена ответственность государства за сохранение и укрепление здоровья граждан Российской Федерации. Данный документ устанавливает правовые, организационные и экономические принципы в области охраны здоровья граждан.

Для успешного противодействия распространению туберкулёза и организации многокомпонентной противотуберкулёзной работы очень важна ст. 1 Основ, где охрана здоровья граждан определена как совокупность мер политического, экономического, правового, социального, культурного, научного, медицинского, санитарно-гигиенического и противоэпидемического характера. Это определение служит основанием для разработки комплексных программ противотуберкулёзной работы и вовлечения в борьбу с туберкулёзом органов исполнительной власти всех уровней, учреждений государственного, муниципального и частного здравоохранения, общественных организаций.

Основополагающими для государственной политики в области противотуберкулёзной работы являются закреплённые в ст. 2 Основ приоритет профилактических мер в области охраны здоровья граждан, доступность медико-социальной помощи, ответственность органов государственной власти и органов местного самоуправления, предприятий, учреждений и организаций независимо от формы собственности, должностных лиц за обеспечение прав граждан в области охраны здоровья.

В Основах также определены полномочия федеральных органов государственной власти (ст. 5), органов государственной власти субъектов Российской Федерации (ст. 6) и органов местного самоуправления (ст. 8) в отношении установления основ государственной политики, принятия, изменений и соблюдения законодательства в области охраны здоровья граждан, разработки и реализации программ по развитию здравоохранения, профилактике заболеваний, оказанию медицинской помощи, медицинскому образованию населения и другим вопросам в области охраны здоровья граждан.

В частности, к полномочиям органов государственной власти субъектов Российской Федерации (ст. 6) отнесено формирование расходов бюджетов субъектов Российской Федерации на здравоохранение в части оказания специализированной медицинской помощи в противотуберкулёзных медицинских организациях (за исключением федеральных), в том числе обеспечение лекарственными и иными средствами, изделиями медицинского назначения, иммунобиологическими препаратами и дезинфекционными средствами, донорской кровью и её компонентами, а также установление порядка и объёма предоставляемых отдельным группам населения мер социальной поддержки в оказании медико-социальной помощи и лекарственном обеспечении.

В ст. 17 раскрыто право граждан Российской Федерации на охрану здоровья, обеспечиваемое охраной окружающей природной среды, созданием благоприятных

¹ «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (22 июля 1993 г. № 5487-1; в ред. Федеральных законов от 02 марта 1998 г. № 30-ФЗ, от 20 декабря 1999 г. № 214-ФЗ, от 02 декабря 2000 г. № 139-ФЗ, от 10 января 2003 г. № 15-ФЗ, от 27 февраля 2003 г. № 29-ФЗ, от 30 июня 2003 г. № 86-ФЗ, от 29 июня 2004 г. № 58-ФЗ, от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ (ред. 29 декабря 2004 г.), от 01 декабря 2004 г. № 151-ФЗ, от 07 марта 2005 г. № 15-ФЗ, с изменениями, внесёнными Указом Президента Российской Федерации от 24 декабря 1993 г. № 2288).

условий труда, быта, отдыха, воспитания и обучения граждан, а также предоставлением доступной медико-социальной помощи. Особо оговорено, что государство обеспечивает гражданам охрану здоровья независимо от пола, расы, национальности, языка, социального происхождения, должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям, а также других обстоятельств. Государство гарантирует гражданам защиту от любых форм дискриминации, обусловленной наличием у них каких-либо заболеваний. Лица, виновные в нарушении этого положения, несут установленную законом ответственность. В то же время при опасных для окружающих заболеваниях, к числу которых, бесспорно, относится туберкулёз, могут быть ограничены некоторые права граждан.

В ст. 34 говорится, что оказание медицинской помощи без согласия граждан или их законных представителей допускается в отношении лиц, страдающих заболеваниями, представляющими опасность для окружающих на основаниях и в порядке, установленных законодательством. Решение о проведении медицинского освидетельствования и наблюдения граждан без их согласия или согласия их законных представителей принимает врач (консилиум), а решение о госпитализации граждан без их согласия или согласия их законных представителей — суд. Пребывание граждан в больничном учреждении продолжается до исчезновения оснований, по которым проведена госпитализация без их согласия, или по решению суда.

Угроза распространения инфекционных заболеваний является основанием для передачи сведений, составляющих врачебную тайну, другим гражданам, в том числе должностным лицам, без согласия гражданина или его законного представителя (ст. 61).

Права граждан на получение различных видов медицинской помощи оговорены в нескольких статьях Основ (ст. 38 — первичная медико-санитарная помощь, ст. 40 — специализированная медицинская помощь, ст. 41 — медико-социальная помощь гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями, ст. 42 — медико-социальная помощь гражданам, страдающим заболеваниями, представляющими опасность для окружающих). При этом определены учреждения, обеспечивающие данный вид помощи, и указаны обязанности по её финансовому обеспечению. Следует подчеркнуть, что в соответствии со ст. 40, 41 и 42 виды и стандарты медицинской помощи устанавливает федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий нормативно-правовое регулирование в сфере здравоохранения, а меры социальной поддержки — органы государственной власти субъектов Российской Федерации. Финансовое обеспечение мероприятий по оказанию специализированной медицинской помощи в противотуберкулёзных диспансерах и других специализированных медицинских организациях (за исключением федеральных) является расходным обязательством субъектов Российской Федерации. Перечень социально значимых заболеваний определён постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715.

Порядок применения новых методов профилактики, диагностики, лечения, а также лекарственных и дезинфекционных средств, иммунобиологических препаратов и проведения биомедицинских исследований оговорён в ст. 43. В соответствии с Основами не разрешённые к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и лекарственные средства могут использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия. Порядок применения этих средств, в том числе используемых за рубежом, устанавливается федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим нормативно-правовое регулирование в сфере здравоохранения.

Проведение биомедицинского исследования допускают в учреждениях государственной или муниципальной системы здравоохранения. Оно должно основываться на предварительно проведённом лабораторном эксперименте. Любое биомедицинское

исследование с привлечением человека в качестве объекта может проводиться только после получения письменного согласия гражданина, который не может быть принуждён к этому и должен получить информацию о целях, методах, побочных эффектах, возможном риске, продолжительности и ожидаемых результатах исследования. Гражданин имеет право отказаться от участия в исследовании в любой стадии.

Федеральный закон №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»¹ регулирует отношения, возникающие в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, как одного из основных условий реализации предусмотренных Конституцией Российской Федерации прав граждан на охрану здоровья и благоприятную окружающую среду.

Данный акт составляет нормативно-правовую основу противотуберкулёзных мероприятий с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения страны. Основополагающее значение имеет определение санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий как комплекса организационных, административных, инженерно-технических, медико-санитарных, ветеринарных и иных мер (ст. 1).

В документе (ст. 2) раскрыты основные пути обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, среди которых с позиций противотуберкулёзной работы наиболее важны:

- профилактика заболеваний в соответствии с санитарно-эпидемиологической обстановкой и прогнозом её изменения;
- контроль за выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и обязательное соблюдение гражданами, индивидуальными предпринимателями и юридическими лицами санитарных правил как составной части осуществляемой ими деятельности;
- государственный санитарно-эпидемиологический надзор;
- меры по гигиеническому воспитанию и обучению населения и пропаганде здорового образа жизни;
- меры по привлечению к ответственности за нарушение законодательства в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Ст. 10 определяет, что граждане обязаны выполнять требования санитарного законодательства, а также постановлений, предписаний и санитарно-эпидемиологических заключений осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор должностных лиц.

При этом граждане, индивидуальные предприниматели и юридические лица имеют право на возмещение в полном объёме вреда, причинённого их здоровью или имуществу вследствие нарушения другими гражданами, индивидуальными предпринимателями и юридическими лицами санитарного законодательства (ст. 8 и 9). Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия подлежат включению в разрабатываемые федеральные целевые программы охраны и укрепления здоровья населения, обеспечения его санитарно-эпидемиологического благополучия (ст. 29).

В законе предусмотрено (ст. 33), что больные инфекционными заболеваниями, лица, контактировавшие с ними, либо лица с подозрением на такие заболевания, а также носители возбудителей инфекционных болезней подлежат лабораторному обследованию и медицинскому наблюдению или лечению и в случае, если они представляют опасность для окружающих, обязательной госпитализации или изоляции в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Все случаи инфекционных заболеваний подлежат регистрации организациями здравоохранения

¹ Принят Государственной Думой 12 марта 1999 г., одобрен Советом Федерации 17 марта 1999 г., подписан Президентом России 30 марта 1999 г.

по месту выявления, государственному учёту и ведению отчётности по ним органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Сформулированы общие требования к обязательным медицинским осмотрам (ст. 34), которые проводятся, чтобы предупредить возникновение и распространение инфекционных заболеваний. Указано, что работники отдельных профессий, производств и организаций при выполнении своих трудовых обязанностей должны проходить предварительные при поступлении на работу и периодические профилактические медицинские осмотры. Индивидуальные предприниматели и юридические лица обязаны обеспечивать условия, необходимые для своевременного прохождения медицинских осмотров работниками. Работники, отказывающиеся от прохождения медицинских осмотров, не допускаются к работе.

За нарушение санитарного законодательства устанавливается дисциплинарная, административная и уголовная ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации (ст. 55).

Вред, причинённый личности или имуществу гражданина, а также вред, причинённый имуществу юридического лица вследствие нарушения санитарного законодательства, подлежит возмещению гражданином или юридическим лицом, причинившими вред, в полном объеме в соответствии с законодательством Российской Федерации (ст. 57).

Специфическая профилактика туберкулёза - вакцинация БЦЖ — в нормативно-правовом отношении базируется на Федеральном законе № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»¹ и Федеральном законе № 91-ФЗ «О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»². Эти акты устанавливают правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики инфекционных болезней, осуществляемой в целях охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации. В соответствии с этими законами Национальный календарь профилактических прививок рассматривается как нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок (ст. 1). В ст. 9 определено, что Национальный календарь профилактических прививок «...включает профилактические прививки против туберкулёза...».

Основные гарантии государства в области иммунопрофилактики (в том числе вакцинации БЦЖ), предусматривают (ст. 4):

- доступность и бесплатность профилактических прививок, включённых в национальный календарь в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения;
- социальную поддержку граждан при возникновении поствакцинальных осложнений;
- разработку и реализацию федеральных целевых и региональных программ;
- использование эффективных медицинских иммунобиологических препаратов, государственный контроль их качества, эффективности и безопасности.

При осуществлении иммунопрофилактики граждане имеют право на (ст. 5):

- получение от медицинских работников полной и объективной информации о необходимости профилактических прививок, последствиях отказа от них, возможных поствакцинальных осложнениях;
- выбор государственных, муниципальных или частных организаций здравоохранения либо граждан, занимающихся частной медицинской практикой;

¹ Принят Государственной Думой 17 июля 1998 г., одобрен Советом Федерации 17 марта 1998 г., подписан Президентом России 17 сентября 1998 г.

² Принят Государственной Думой 14 июня 2006 г., одобрен Советом Федерации 23 июня 2006 г., подписан Президентом России 30 июня 2006 г.

- медицинский осмотр, а при необходимости и медицинское обследование перед профилактическими прививками, получение квалифицированной медицинской помощи в государственных и муниципальных организациях здравоохранения при возникновении поствакцинальных осложнений;
- отказ от профилактических прививок (который должен быть подтверждён в письменной форме).

Предусмотрена (ст. 11) возможность вакцинации БЦЖ в государственных, муниципальных или частных организациях здравоохранения либо гражданами, занимающимися частной медицинской практикой при наличии лицензий на медицинскую деятельность; Для проведения профилактических прививок необходимо согласие граждан, родителей или иных законных представителей несовершеннолетних, а также отсутствие медицинских противопоказаний.

В ст. 18 закреплено право граждан на социальную поддержку при возникновении поствакцинальных осложнений в виде государственных единовременных пособий, ежемесячных денежных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности. Финансовое обеспечение их выплаты является расходным обязательством Российской Федерации.

Законами также установлены размеры государственного единовременного пособия при возникновении поствакцинального осложнения (10 тыс. рублей, а в случае смерти — 30 тыс. рублей; ст. 19), ежемесячных денежных компенсаций гражданам, признанным инвалидами вследствие поствакцинального осложнения (1000 рублей, ст. 20). Гражданин, у которого временная нетрудоспособность связана с поствакцинальным осложнением, имеет право на получение пособия по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка независимо от непрерывного стажа работы. Такое же право имеет один из родителей либо иной законный представитель несовершеннолетнего за всё время болезни несовершеннолетнего, связанной с поствакцинальным осложнением (ст. 21).

Федеральный закон № 86-ФЗ «Федеральный закон о лекарственных средствах»¹ создаёт правовую основу деятельности субъектов обращения лекарственных средств, устанавливает систему государственных органов, осуществляющих издание нормативных правовых актов, действия по контролю и надзору, оказание государственных услуг, правоприменительную практику в соответствии с настоящим Федеральным законом, распределяет полномочия органов исполнительной власти в сфере обращения лекарственных средств. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств ежегодно утверждается распоряжением Правительства Российской Федерации (последнее — от 29 марта 2007 г. № 376-р).

Новый этап борьбы с туберкулёзом в России, заключающийся в возвращении к реальной государственной поддержке всех противотуберкулёзных мероприятий в национальном масштабе, начался с принятия Федерального закона № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации»². Закон устанавливает правовые основы осуществления государственной политики, направленной на предупреждение распространения туберкулёза в целях охраны здоровья граждан и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

В последовавшем Постановлении Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» были утверждены:

¹ Принят Государственной Думой 5 июня 1998 г., одобрен Советом Федерации 10 июня 1998 г. подписан Президентом России 22 июня 1998 г. (в ред. федеральных законов: от 02 января 2000 г. № 5-ФЗ, от 30 декабря 2001 г. № 196-ФЗ, от 10 января 2003 г. № 15-ФЗ, от 30 июня 2003 г. № 86-ФЗ, от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ (ред. 29 декабря 2004 г.)).

² Принят Государственной Думой 24 мая 2001 г., одобрен Советом Федерации 6 июня 2001 г., подписан Президентом России 18 июня 2001 г. (с изменениями от 22 августа 2004 г.).

- порядок и сроки проведения профилактических медицинских осмотров населения в целях выявления туберкулёза;
- порядок диспансерного наблюдения за больными туберкулёзом;
- порядок ведения государственного статистического наблюдения, имеющего целью предупредить распространение туберкулёза.

Начавшееся в этот период коренное изменение государственного подхода к финансированию противотуберкулёзных мероприятий, постоянное и полноценное финансирование на протяжении нескольких лет позволили восстановить единство противотуберкулёзной службы и начать планомерное обновление нормативной и инструктивной базы борьбы с туберкулёзом.

На основании федеральных законов и иных нормативных актов федеральным органом управления здравоохранения (вначале — Министерство здравоохранения Российской Федерации, затем - Министерство здравоохранения и социального развития) издан ряд приказов, служащих основанием для реализации различных направлений противотуберкулёзных мероприятий. Последовательность их создания была определена проводимой модернизацией всех направлений противотуберкулёзной работы: профилактики, выявления, диагностики, лечения и реабилитации больных.

Приказом Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» утверждены инструкции по централизованному контролю за диспансерным наблюдением больных туберкулёзом, по применению клинической классификации туберкулёза и МКБ-10, туберкулиновых проб, по вакцинации и ревакцинации против туберкулёза вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М, по химиотерапии больных туберкулёзом, организации диспансерного наблюдения, деятельности бактериологических лабораторий противотуберкулёзных учреждений, по учёту контингентов противотуберкулёзных учреждений, унифицированным методам микроскопических и микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулёза. Данным приказом также утверждены положения об организации деятельности дневного стационара в противотуберкулёзных учреждениях и консультативно-диагностических и реабилитационных центров для детей с различными проявлениями туберкулёзной инфекции, а также рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулёза.

Широкий спектр вопросов, касающихся выявления и регистрации больных туберкулёзом, мероприятий в очагах, организации и проведения плановой иммунизации населения против туберкулёза, гигиенического воспитания и обучения населения мерам профилактики туберкулёза освещён в Постановлении Минздрава России и Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 62 от 22 апреля 2003 г. «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил «Профилактика туберкулёза» СП 3.1.1295-03.

В целях совершенствования системы эпидемиологического мониторинга туберкулёза, усиления контроля за лечением больных туберкулёзом издан приказ Минздрава России № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза». Данный документ повышает ответственность за лечение больных туберкулёзом, вводя принцип квартального когортного анализа результатов лечения всех групп больных.

Естественно, что изменения законодательной базы, модернизация и реформирование российской медицины требуют постоянного обновления документов, регламентирующих стратегию и тактику противотуберкулёзной работы. С этой целью издан приказ Минздравсоцразвития России № 118 от 16 февраля 2007 г. «О создании рабочей группы по внесению изменений в приказы Минздрава России от № 109 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» и № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учётной и отчётной

документации мониторинга туберкулёза». Предложения по обновлению этих документов должны быть представлены к августу 2007 г.

Приказ Минздравсоцразвития России № 690 от 2 октября 2006 г. «Об утверждении учётной документации по выявлению туберкулёза методом микроскопии» установил новые отчётные формы для повышения контроля за диагностикой туберкулёза в учреждениях общей лечебной сети.

Годовые формы федерального государственного статистического наблюдения, по которым в системе Минздравсоцразвития России осуществляются сбор и обработка данных (№ 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулёзом» и № 33 «Сведения о больных туберкулёзом»), утверждены Постановлением Федеральной службы государственной статистики № 80 от 11 ноября 2005 г. «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России статистического наблюдения за заболеваемостью населения отдельными болезнями».

Следует упомянуть, что нарушение порядка представления статистической информации, а равно представление недостоверной статистической информации влечёт ответственность, установленную статьёй 13.19 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях № 195-ФЗ от 30 декабря 2001 г., а также статьёй 3 Закона Российской Федерации № 2761-1 от 13 мая 1992 г. «Об ответственности за нарушение порядка представления государственной статистической отчётности».

Для обеспечения экономических расчётов и планирования объёмов медицинской помощи, в том числе и высокотехнологичной, изданы приказы Минздравсоцразвития России «Об утверждении стандартов медицинской помощи больным»: № 509 (фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких), № 511 (цирротический туберкулёз лёгких), № 512 (туберкулёма лёгких), № 513 (туберкулёзная эмпиема плевры), № 514 (казеозная пневмония), № 515 (кавернозный туберкулёз лёгких) от 11 августа 2005 г., № 557 (туберкулёз позвоночника), № 572 (туберкулёз) от 21 июля 2006 г. Особенности противотуберкулёзной работы в пенитенциарной системе регулирует совместный приказ Минздравсоцразвития России и Минюста России № 640/190 от 17 октября 2005 г. «О порядке организации медицинской помощи лицам, отбывающим наказание в местах лишения свободы и заключённым под стражу» (ст. 315-356).

ФЕДЕРАЛЬНАЯ ЦЕЛЕВАЯ ПРОГРАММА ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Цель Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 гг.» — снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности при социально значимых заболеваниях, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных, страдающих этими заболеваниями.

Задачи программы:

- совершенствование методов раннего выявления, профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе социально-психологической коррекции, социально значимых заболеваний;
- развитие отечественного производства диагностического и лечебного оборудования, лекарственных средств;
- строительство и реконструкция зданий и сооружений специализированных медицинских учреждений здравоохранения и оснащение их современным медицинским и техническим оборудованием.

При реализации программы учитывают участие в ней субъектов Российской Федерации, а также возможность самостоятельной разработки субъектами Российской

Федерации аналогичных программ. В рамках программ федерального и регионального уровней мероприятия должны взаимно дополнять друг друга. Предусмотрены их целевое финансирование и возможность перегруппировки планируемых финансовых средств, что в целом повышает эффективность их реализации.

К основным индикаторам эффективности реализации программы относят уровни заболеваемости, смертности, инвалидности, продолжительности жизни, уровень охвата профилактическими прививками детей, подлежащих вакцинации. Показателями хода реализации программы служат также число вводимых в эксплуатацию объектов строительства и реконструкции; число внедрённых в практику научно-исследовательских разработок и др.

Программа включает в себя следующие подпрограммы: «Сахарный диабет», «Туберкулёз», «Анти-ВИЧ/СПИД», «Онкология», «Инфекции, передаваемые половым путём», «Вирусные гепатиты», «Развитие психиатрической помощи», «Вакцинопрофилактика», «Артериальная гипертензия».

Федеральная целевая программа реализуется за счёт средств федерального бюджета (табл. 1-1), средств бюджетов субъектов Российской Федерации (табл. 1-2) и внебюджетных источников (по согласованию). В целях эффективной реализации отдельных мероприятий программы возможно финансирование из средств федерального бюджета медицинских учреждений, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации, в виде закупок медицинских и материально-технических ресурсов, материалов и оборудования с последующей передачей этих ресурсов получателям средств в установленном порядке.

Программа охватывает вопросы выявления, диагностики, профилактики, контролируемого лечения туберкулёза, использования компьютерных технологий, образовательной работы среди населения. Она должна обеспечить рациональное использование ресурсов здравоохранения и объединение усилий органов власти, неправительственных организаций, медицинской общественности, средств массовой информации.

УПРАВЛЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМИ МЕРОПРИЯТИЯМИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Противотуберкулёзная помощь населению по своему характеру и специфике предполагает

- наличие совместного ведения с разграничением ответственности всех уровней власти;
- практику централизованных подходов и государственного регулирования при размещении ресурсов;
- обеспечение доступности этого вида помощи для каждого гражданина страны.

Организацию оказания специализированной медицинской помощи в противотуберкулёзных диспансерах осуществляют на уровне субъекта Российской Федерации, вследствие чего в настоящее время на этом уровне должен действовать комплекс нормативных документов.

- Законы субъекта Российской Федерации:
 - постановления главы администрации субъекта Российской Федерации;
 - приказы органа управления здравоохранением;
 - приказы центров Роспотребнадзора;
 - приказы управлений внутренних дел, миграционной службы.
- Межведомственные акты, среди которых в первую очередь должны быть приняты акты, определяющие взаимодействие учреждений здравоохранения, миграционной службы и Министерства внутренних дел по привлечению к обследованию

Таблица 1-1. Бюджет Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 гг.» (подпрограмма «Защита населения Российской Федерации от туберкулёза» - федеральный бюджет), миллионов рублей

Виды деятельности	Росздрав	ФСИН	Всего
Капитальное строительство	2162,2	739,6	2901,9
НИОКР/курация и мониторинг	151,4/47,4	–	198,8
Обеспечение препаратами	3896,1	467,8	4363,9
Медицинское оборудование	1285,4	961,1	2246,5
Расходные материалы для микробиологических лабораторий	80,0	–	80,0
Итого...	7622,6	2168,5	9791,1

Таблица 1-2. Бюджет Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 гг.» (подпрограмма «Защита населения Российской Федерации от туберкулёза» - бюджеты субъектов Российской Федерации), миллионов рублей

Виды деятельности	Затраты
Капитальное строительство	2310,0
Обеспечение препаратами	9958,4
Медицинское оборудование	4228,4
Итого...	16 496,8

лиц социальных групп риска и обследованию контингентов в изоляторах временного содержания и приёмниках-распределителях.

- Комплексные целевые программы.

Несмотря на то, что в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России № 633 от 13 октября 2005 г. «Об организации медицинской помощи» фтизиатрическую помощь оказывают только учреждения субъекта Российской Федерации, необходима поддержка противотуберкулёзной работы главами муниципальных администраций. В компетенции органов местного самоуправления находятся:

- оказание содействия медицинским работникам в реализации федерального закона по вопросам выявления и лечения больных туберкулёзом;
- бесплатный проезд на транспорте общего пользования городского и пригородного сообщения при вызове или направлении на консультацию;
- социальная защита больных туберкулёзом;
- социальная защита медицинских и иных работников, непосредственно участвующих в оказании противотуберкулёзной помощи.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ТУБЕРКУЛЁЗА

Мониторинг в здравоохранении можно определить как систему оперативного наблюдения за состоянием и изменением здоровья населения, которая представляет собой постоянно совершенствующийся механизм получения разноуровневой

информации для углублённой оценки и прогноза здоровья населения за различные временные интервалы («Концепция создания государственной системы мониторинга здоровья населения России». 1996). Оценка, анализ и прогноз — необходимые элементы системы мониторинга. В этом его отличие от систем автоматизированного учёта (автоматизированной истории болезни, централизованного учёта больных и проч.), хотя получаемые в ходе мониторинга данные можно использовать также и в информационно-справочных целях.

Основные направления развития системы мониторинга туберкулёза:

- постановка задач, разработка информационной модели;
- разработка и внедрение программного обеспечения;
- техническое оснащение противотуберкулёзных учреждений;
- создание системы обучения персонала и сопровождения системы мониторинга;
- обеспечение стабильного финансирования.

Первый этап создания российской системы мониторинга туберкулёза с использованием современных информационных технологий начался в 90-е годы XX в. и был оформлен Приказом Минздрава России № 193 от 03 июля 1997 г. «О создании Государственной системы эпидемиологического мониторинга туберкулёза». На базе организационно-методических кабинетов республиканских, краевых, областных противотуберкулёзных диспансеров созданы региональные центры («кабинеты») эпидемиологического мониторинга туберкулёза. В их функции входят ведение персональных регистров впервые выявленных больных туберкулёзом, анализ эффективности диспансерного наблюдения, лечения больных, раннего выявления и профилактики туберкулёза. Эти подразделения оборудованы и укомплектованы штатами врачей, среднего медицинского и инженерно-технического персонала.

С участием профильных НИИ и целого ряда противотуберкулёзных учреждений субъектов Российской Федерации разработаны принципы информационной структуры системы мониторинга, основой которой на данном этапе явились электронные регистры персонализированной информации о пациентах и агрегированных статистических данных.

К персонализированным регистрам относят

- регистр впервые выявленных больных туберкулёзом, предназначенный для анализа заболеваемости туберкулёзом в субъекте на основе картотеки извещений о впервые выявленных больных;
- регистр диспансерного слежения за контингентами больных туберкулёзом, включающий, в частности, слежение за детьми и подростками, состоящими на учёте в диспансерах;
- регистр контроля лечения туберкулёза;
- регистр лекарственно-устойчивого туберкулёза;
- регистр лабораторных исследований.

Регистры агрегированных данных:

- регистр данных на контингенты, состоящие на учёте в противотуберкулёжном учреждении. Представляет собой обобщённые данные субъекта Российской Федерации, собираемые от районов и городов до субъекта в целом;
- регистр данных по профилактике и раннему выявлению туберкулёза. Осуществляет сбор и обработку данных субъекта Российской Федерации по туберкулинодиагностике, вакцинации и ревакцинации, работе рентгеновской и флюорографической аппаратуры;
- регистр бактериологической службы.

Из электронных персонализированных и агрегированных регистров формируют всю статистическую отчётность по оказанию противотуберкулёзной помощи, лекар-

твенному и ресурсному обеспечению в соответствии с иерархической структурой противотуберкулёзной службы.

Целевое выделение средств на мониторинг туберкулёза в проекте Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 гг.» (подпрограмма «Туберкулёз»), возобновление курации федеральными профильными институтами противотуберкулёзных учреждений, работа по реализации международных проектов позволили расширить рамки проблемы мониторинга туберкулёза. Переход к новому этапу развития Государственной системы мониторинга, соответствующему реформированию системы российского здравоохранения, был закреплён Приказом Минздравсоцразвития России от 02 марта 2007 г. № 143 «О создании Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации».

Центр создан как структурное подразделение на базе Федерального государственного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Росздрава» и призван выполнять функции федерального организационно-методического подразделения по мониторингу противодействия распространению туберкулёза на территории Российской Федерации. В пределах своей компетенции Центр взаимодействует с федеральными органами исполнительной и законодательной власти, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления, профессиональными объединениями и ассоциациями, с различными государственными учреждениями, медицинскими и другими организациями независимо от их формы собственности, ведомственной принадлежности, с государственными внебюджетными и международными фондами.

Основная цель деятельности Центра — обеспечить единое информационное пространство в Российской Федерации по проблеме туберкулёза посредством создания и развития Национальной системы мониторинга противодействия распространению туберкулёза.

Целью создания системы мониторинга туберкулёза (как части Национальной системы мониторинга социально значимых заболеваний) является формирование целевого информационного пространства на основе региональной (субъектной) и государственной статистики, призванной обеспечивать единый подход к управлению системой противотуберкулёзных мероприятий и принимать своевременные решения по её совершенствованию. Предусмотрено тесное сотрудничество с федеральными учреждениями и учреждениями субъектов Российской Федерации фтизиопульмонологического профиля по внедрению и сопровождению системы.

Основные направления модернизируемой системы мониторинга противодействия распространению туберкулёза:

- мониторинг мероприятий по предотвращению распространения туберкулёза, оказанию медицинской и социальной помощи при туберкулёзе, включая оценку качества оказания медицинской помощи;
- эпидемиологический мониторинг;
- мониторинг ресурсного обеспечения противотуберкулёзной службы, включая финансово-экономический мониторинг;
- мониторинг лекарственного обеспечения;
- мониторинг лабораторной диагностики при выявлении и лечении туберкулёза в учреждениях общей лечебной сети и противотуберкулёзной службы;
- мониторинг эффективности федеральной целевой программы, целевых программ субъектов Российской Федерации, целевых муниципальных и международных программ, способных противодействовать распространению туберкулёза в Российской Федерации.

Первоочередные задачи Центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза:

- разработка, внедрение и сопровождение информационной программной системы:
- создание, внедрение и эксплуатация программной системы на федеральном уровне, уровне субъекта федерации, окружном, муниципальном и учрежденческом уровнях;
- организация движения информации между различными уровнями системы;
- организация экспорта данных и межведомственного обмена данными;
- контроль функционирования системы на всех уровнях;
- разработка пакета инструктивно-методических документов, регламентирующих деятельность системы;
- организационно-методическая, консультативная работа и обучение мониторингу туберкулёза специалистов различных уровней: техническое, организационно-методическое и научное взаимодействие с федеральными учреждениями и учреждениями субъектов Российской Федерации фтизиопульмонологического профиля по внедрению и сопровождению системы, обучение специалистов, участвующих в противотуберкулёзных мероприятиях, работе с системой;
- научно-исследовательская деятельность - проведение исследований по изучению эффективности оказания медицинской помощи, по воздействию на распространение туберкулёза демографических, экологических, экономических и социальных факторов, разработка предложений для коррекции существующих государственных статистических учётных и отчётных форм, содержащих сведения по туберкулёзу.

Глава 2

Организация выявления больных туберкулёзом

Выявление больных туберкулёзом — систематическая, определённым образом организованная и подкреплённая нормативными документами деятельность учреждений здравоохранения, направленная на выделение лиц с подозрением на туберкулёз с последующим их обследованием для подтверждения или исключения данного диагноза.

ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПРИ ОБРАЩЕНИИ

К одному из приоритетных направлений в системе противотуберкулёзных мероприятий в современных условиях относят выявление туберкулёза в учреждениях здравоохранения различного профиля среди лиц, обратившихся за медицинской помощью. Выявление больных туберкулёзом среди обращающихся за медицинской помощью в учреждения общей лечебной сети осуществляют работники этих учреждений.

Обследованию подлежат пациенты:

- с симптомами воспалительного бронхолёгочного заболевания (респираторная симптоматика):
 - наличием продолжительного кашля (более 2-3 нед) с выделением мокроты;
 - кровохарканьем и лёгочным кровотечением;
 - болями в грудной клетке, связанными с дыханием;
- с сохраняющимися более 2-3 нед интоксикационными симптомами:
 - повышение температуры тела;
 - слабость;
 - повышенная потливость, особенно ночная;
 - потеря массы тела.

В условиях учреждения здравоохранения любого профиля всем лицам с симптомами заболевания органов дыхания проводят:

- клиническое обследование: изучают жалобы, анамнез, проводят физикальное исследование;
- лабораторное исследование: трёхкратно изучают под микроскопом мокроту (при её наличии) на кислотоустойчивые микобактерии, используя окраску по Цилю—Нельсену;

- рентгенологическое исследование органов грудной клетки в доступном для учреждения объёме (оптимальный вариант применение цифровой флюорографии).

Большинство пациентов с заразными формами туберкулёза имеют симптомы заболевания. поэтому микроскопическое исследование мокроты у людей, обращающихся в медицинские учреждения с подозрительными на туберкулёз жалобами, является наиболее быстрым способом выявления эпидемически опасных больных. Первую и вторую пробы мокроты берут в присутствии медицинского работника в день обращения пациента (с промежутком 1,5-2 ч), затем ему выделяют посуду для сбора утренней мокроты перед вторым посещением врача.

Если пациент проживает далеко от лечебного учреждения или находится в неудовлетворительном состоянии, его госпитализируют на 2-3 дня для обследования.

В отдалённых населённых пунктах необходимо обучать фельдшеров или других медицинских работников технике сбора и консервации мокроты. В терапевтических, пульмонологических и прочих стационарах учреждений здравоохранения любого профиля, куда поступают больные с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, микроскопия мазков мокроты, окрашенных по Цилю-Нельсену, - обязательный компонент обследования. Собранную мокроту нужно как можно быстрее доставить в лабораторию. Если такой возможности нет, материал сохраняют в холодильнике при температуре воздуха 4-10 °С. Если лаборатория расположена в отдалении от учреждения здравоохранения, доставку материала для исследований осуществляют 1 или 2 раза в неделю.

При отсутствии кислотоустойчивых микобактерий во всех трёх исследованных мазках мокроты, но наличии клинических и рентгенологических признаков воспаления в лёгких возможно проведение тест-терапии длительностью до 2 нед антибиотиками широкого спектра действия. При этом не следует применять препараты, обладающие противотуберкулёзной активностью (стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, рифампицин, рифабутин, группа фторхинолонов и др.). При неэффективности антибактериальной терапии больной должен быть направлен в противотуберкулёзное учреждение.

При наличии необходимого оснащения в учреждениях здравоохранения любого профиля, в первую очередь в терапевтических и пульмонологических стационарах, для морфологического, цитологического и микробиологического подтверждений диагноза туберкулёза должны применяться инструментальные методы исследования. Инвазивные исследования проводят в условиях стационара либо, при возможности, в стационаре одного дня, дневном стационаре или иных стационарзамещающих условиях.

Объём обследования больного с подозрением на туберкулёз определяется необходимостью получить достоверное подтверждение или исключение диагноза туберкулёза. При невозможности в данном учреждении обеспечить проведение необходимых исследований, больной должен быть направлен в учреждение здравоохранения, где такая возможность есть.

На фельдшерско-акушерских пунктах, в амбулаториях, участковых больницах, поликлиниках должны быть собраны и проанализированы жалобы и анамнез, трёхкратно проведена микроскопия мазка мокроты с окраской по Цилю-Нельсену для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий, сделаны общие анализы крови и мочи, а у детей и подростков - туберкулиновая проба Манту.

На уровне муниципальной больницы к этим исследованиям должны быть добавлены рентгенологическое (флюорографическое) обследование пациента и необходимые консультации у специалистов по внелёгочной патологии при наличии показаний (невролога, уролога, хирурга-ортопеда, гинеколога, офтальмолога и др.).

В учреждениях областного, краевого, республиканского и федерального уровня обследование может быть дополнено высокотехнологичными методами лучевой диагностики (компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, позитронно-эмиссионной томографией), эндоскопическими исследованиями, иммунологическими и специальными методами обследования у специалистов по внелёгочной патологии, цитологическим и гистологическим исследованием биоптатов. В крупных стационарах и клиниках терапевтического, пульмонологического и хирургического профиля по показаниям могут быть использованы также молекулярно-генетические методы обнаружения микобактерий туберкулёза, высокотехнологичные инвазивные методы хирургической диагностики.

При положительных или сомнительных результатах обследования в учреждениях здравоохранения любого профиля больного направляют в противотуберкулёзное учреждение для подтверждения или исключения диагноза туберкулёза и взятия больного на учёт.

Для оценки уровня организации своевременного выявления больных туберкулёзом применяют следующие показатели и критерии:

- охват населения проверочными осмотрами (должен составлять 60-70% от числа проживающего населения на данной территории);
- доля больных активным туберкулёзом, выявленных при проверочных осмотрах среди всех впервые взятых на учёт (70-75%);
- доля активно выявленных больных методом микроскопии мазка мокроты среди всех впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания—несвоевременное выявление (не более 10%);
- доля больных с фиброзно-кавернозным туберкулёзом среди впервые выявленных больных (не более 1-1,5%);
- доля больных, умерших от туберкулёза в 1-й год наблюдения, среди всех умерших от туберкулёза;
- доля больных с посмертно установленным диагнозом среди всех умерших от туберкулёза (5%) и среди всех впервые взятых на учёт (1%).

АКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Под активным выявлением туберкулёза в России принято понимать выявление больных в ходе обследований, проводимых независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулёзом. Активное выявление туберкулёза проводят при массовых проверочных (скрининговых) обследованиях (традиционно именуемых «профилактическими»), при обследовании групп риска или при обследовании лиц, обратившихся в лечебное учреждение по поводу какого-либо заболевания и предъявляющих жалобы, не связанные с туберкулёзным процессом.

Ответственность за работу по своевременному активному выявлению больных туберкулёзом несут руководители медицинских учреждений. Контроль за выявлением больных туберкулёзом осуществляют руководители муниципальных органов здравоохранения и Роспотребнадзора. Организационно-методическую помощь оказывают работники противотуберкулёзных учреждений.

В течение многих лет основу активного выявления туберкулёза органов дыхания у взрослых в России составлял флюорографический метод исследования, проводимый у всего населения каждые 1-2 года. Массовые флюорографические обследования охватывали большинство населения и позволяли выявлять больных туберкулёзом органов дыхания на сравнительно ранних этапах заболевания, в основном с ограниченными процессами, незначительно выраженными клиническими проявлениями заболевания или с полным их отсутствием.

Система активного выявления больных туберкулёзом в настоящее время претерпевает период модернизации и перехода на новые организационные технологии и методики исследования.

В современных условиях приоритетным признано активное выявление туберкулёза среди тех групп населения, где наиболее часто выявляется туберкулёз, — в так называемых группах повышенного риска заболевания туберкулёзом. При этом могут быть использованы все имеющиеся методы выявления туберкулёза.

Для активного выявления больных туберкулёзом используют три метода исследования:

- лучевой (в основном флюорографический метод, предпочтительно с применением цифровой рентгеновской аппаратуры). Этот метод используют для выявления туберкулёза у взрослого населения и подростков;
- микробиологические исследования мокроты и мочи у лиц с симптомами заболевания органов дыхания и почек. Применяют для обследования взрослых, подростков и реже детей;
- туберкулинодиагностику. Используют как скрининговый метод обследования детей и, отчасти, подростков.

Основным при выявлении туберкулёза является флюорографический метод обследования. При проверочных флюорографических обследованиях выявляют лёгочные формы туберкулёза на ранних стадиях, когда симптомы болезни (субъективные и объективные) отсутствуют или мало выражены. В России работают 4,8 тыс. плёночных аппаратов, 1,1 тыс. цифровых и 7,4 тыс. передвижных. Это позволяет проводить флюорографическое обследование взрослых и подростков не реже 1 раза в 2 года при соответствующем уровне организации. Микробиологический метод исследования мокроты является очень важным дополнительным способом выявления больных заразными формами туберкулёза.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001г. №892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» определены группы населения, подлежащие обследованию с целью выявления туберкулёза независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания.

Обследованию 2 раза в год подлежат следующие группы населения:

- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву;
- работники родильных домов (отделений);
- лица, находящиеся в тесном бытовом или профессиональном контакте с источниками туберкулёзной инфекции;
- лица, снятые с диспансерного учёта в лечебно-профилактических специализированных противотуберкулёзных учреждениях в связи с выздоровлением, — в течение первых 3 лет после снятия с учёта;
- лица, перенёвшие туберкулёз и имеющие остаточные изменения в лёгких, — в течение первых 3 лет с момента выявления заболевания;
- ВИЧ-инфицированные;
- пациенты, состоящие на диспансерном учёте в наркологических и психиатрических учреждениях;
- лица, освобождённые из следственных изоляторов и исправительных учреждений, - в течение первых 2 лет после освобождения;
- подследственные, содержащиеся в следственных изоляторах, и осуждённые, содержащиеся в исправительных учреждениях.

Обследованию 1 раз в год подлежат следующие группы населения:

- больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;

- больные сахарным диабетом;
- лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию;
- лица, принадлежащие к социальным группам высокого риска заболевания туберкулезом:
 - без определённого места жительства;
 - мигранты, беженцы, вынужденные переселенцы;
 - проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания и учреждениях социальной помощи для лиц без определённого места жительства и занятий;
- лица, работающие:
 - в учреждениях социального обслуживания для детей и подростков;
 - в лечебно-профилактических, санаторно-курортных, образовательных, оздоровительных и спортивных учреждениях для детей и подростков.

Внеочередным медицинским осмотрам в целях выявления туберкулеза подлежат:

- лица, проживающие совместно с беременными женщинами и новорождёнными;
- граждане, призываемые на военную службу или поступающие на военную службу по контракту;
- лица, у которых диагноз ВИЧ-инфекция установлен впервые.

При анализе охвата населения осмотрами и доли впервые выявленных больных активным туберкулезом необходимо сопоставлять эти показатели с уровнем показателя заболеваемости населения туберкулезом (рис. 2-2).

Сопоставление этих показателей позволяет сделать вывод, что снижение заболеваемости населения России с 1985 г. по 1991 г. обусловлено ухудшением работы по активному выявлению больных туберкулезом в общей лечебной сети. Уменьшение охвата населения проверочными осмотрами и снижение качества этих осмотров создавали иллюзию благополучия, что не позволило своевременно разработать соответствующие мероприятия по улучшению выявления больных туберкулезом.

В 2005 г. при проверочных обследованиях выявлено 51594 больных активным туберкулезом (табл. 2-1).

Таблица 2-1. Результаты активного выявления больных туберкулезом органов дыхания в России (2005)

Методы	Впервые выявленные больные		Доля от активно выявленных, %
	абс. число	%	
Все методы (выявление активное и по обращению)	92 534	100	
Все методы (активное выявление)	51 594	55,8	100
Флюорография	45 799 (в том числе 1338 подростков)	49,5	88,8
Посев мокроты	882	1,0	1,7
Микроскопия мокроты	2242	2,4	4,3
Туберкулинодиагностика	2668 (в том числе 325 подростков)	2,9	5,2

Таким образом, без применения флюорографического метода около половины впервые выявленных больных туберкулезом (49,5%) остались бы неизвестными, и лечебно-профилактические мероприятия по отношению к ним и окружающим их лицам не были бы проведены. Анализ результатов бактериологических методов исследования для активного выявления больных туберкулезом свидетельствует об их недостаточном применении и о необходимости улучшения работы в этом направлении.

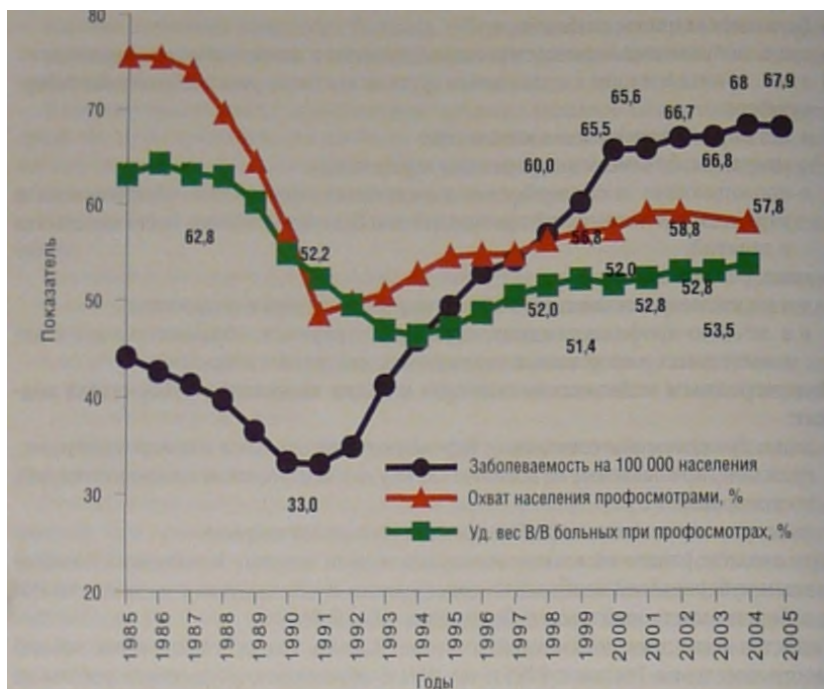


Рис. 2-2. Активное выявление больных туберкулёзом в России.

Эффективность флюорографических обследований зависит от:

- полноценного учёта лиц, подлежащих обследованию, и планирования их обследования;
- организации обследования во флюорографических кабинетах;
- организации обследования лиц с выявленными изменениями.

Планирование обследований, организацию и отчётность обеспечивают руководители лечебно-профилактических учреждений по данным индивидуального учёта населения по территориальному или территориально-производственному принципу. Обследования проводят во флюорографических кабинетах поликлиник, больниц, противотуберкулёзных диспансерах по месту жительства, по месту работы, при обращении за медицинской помощью. Очень важно учитывать все данные в масштабах территории для статистической и медицинской обработки, что возможно при наличии единой информационной системы. Система должна быть доступна для медицинских учреждений при повторных обследованиях пациентов. Внедрение такой системы позволит:

- снизить лучевую нагрузку на пациентов;
- исключить дублирование обследований;
- использовать возможность ретроспективного изучения рентгенологических исследований прошлых лет, сократить время постановки диагноза и, как следствие, начать в более ранние сроки адекватную терапию;
- выявлять туберкулёзный процесс на ранних стадиях развития, что позволит повысить эффективность лечения и приведёт к снижению смертности;
- создать банк данных для научного анализа тенденций развития туберкулёзного процесса и обмена информацией.

При проверочных флюорографических обследованиях, кроме туберкулёза, выявляют посттуберкулёзные изменения, рак лёгкого, метастатические поражения лёгких, доброкачественные опухоли, саркоидоз, пневмокониозы, эмфизему лёгких, пневмофиброз, плевральные наслоения, спайки, обызвествления, патологию средостения, кардиальную патологию, сколиоз позвоночника, варианты развития и патологические изменения рёбер и др.

Бурное развитие цифровых технологий в рентгенодиагностике за последние 10 лет позволило многократно снизить дозу облучения пациента и использовать все преимущества компьютерной обработки изображения. Активное внедрение в практическое здравоохранение цифровой рентгенографической техники резко изменило отношение к статусу флюорографических обследований и повысило диагностические возможности метода для выявления туберкулёза и других заболеваний лёгких. Отрадно отметить, что отечественная промышленность уже сегодня может обеспечить страну цифровыми флюорографами хорошего качества (табл. 2-2). При этом стоимость их в 4-5 раз ниже стоимости зарубежных аналогов.

Таблица 2-2. Характеристики рентгенофлюорографических комплексов для исследования грудной клетки, выпускаемых в России

Характеристика	«Электрон» (НИИ ПК «Электрон», Санкт-Петербург)	«Ренекс-флюоро» («Геллик», Москва)	МЦРУ «Сибирь» («Научприбор», Орёл)	Проскан-2000 («Амико», Москва)	АМЦР-1 («Спектр АП», Москва)
Разрешающая способность, пар линий на 1 мм	1,4–2,5*	1,4–2,5*	0,9	1,4–2,6*	До 5,0
Контрастная чувствительность	1,5	1,5	1,0	1,5	0,8
Доза на 1 снимок, мЗв	0,4	0,4	0,2	0,5	0,07 для взрослых 0,05 для детей
Пропускная способность в час	До 60	До 60	До 40	До 45	До 60

*В зависимости от модификации аппарата.

Большинство из представленных цифровых флюорографов фтизиатрам и рентгенологам России знакомы. Новым этапом в совершенствовании цифровых технологий в рентгенодиагностике считают создание малодозовых цифровых аппаратов следующего поколения с высокой разрешающей способностью (от 2,3 пар линий на 1 мм и выше), позволяющих не только выявлять изменения в лёгких, но и диагностировать туберкулёз на ранних стадиях.

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Характерная особенность туберкулёза у детей—вовлечение в патологический процесс всей лимфатической системы, преимущественно внутригрудных лимфатических узлов, и медленная инволюция специфических изменений в них. Локализация возбудителя заболевания в лимфатической системе— одна из причин, ограничивающих возможность бактериологического подтверждения диагноза (не менее 90% детей и 50% подростков с впервые выявленным туберкулёзом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов не являются бактериовыделителями). В этих случаях диагностика туберкулёза основана на совокупности данных анамнеза, результатов туберкулинодиагностики, клинико-рентгенологических данных и результатов лабораторных исследований.

Выбор методики проведения исследований определяют биологические возрастные особенности детско-подросткового контингента и, как следствие, особенности течения туберкулёзной инфекции у ребёнка. В задачи врачей общей лечебно-профилактической сети на участке, в детских учреждениях (ясли-сад. школа), врачей общей практики, семейных врачей входят массовая туберкулинодиагностика, проведение противотуберкулёзной вакцинации новорождённых, не вакцинированных в роддоме, ревакцинации БЦЖ.

Выявление туберкулёза при обращении за медицинской помощью

При обращении за медицинской помощью туберкулёз выявляют у 40-60% детей старшего возраста и подростков, у подавляющего большинства детей первого года жизни. При этом обнаруживают, как правило, наиболее распространённые и тяжёлые формы. Практически все больные туберкулёзом дети раннего возраста поступают сначала в общесоматические отделения с такими диагнозами, как: пневмония, острая респираторная вирусная инфекция, менингит. При отсутствии положительной динамики при лечении возникает подозрение на туберкулёз, после чего детей госпитализируют в специализированные детские туберкулёзные отделения.

Подростки (учащиеся в средних специальных учебных заведениях, работающие, неорганизованные) должны быть обследованы с помощью рентгенологического (флюорографического) метода в следующих случаях:

- при любом обращении к врачу, если флюорография не была проведена в текущем году;
- при обращении к врачу с симптомами, которые позволяют заподозрить туберкулёз (лёгочные заболевания затяжного течения (более 14 дней), экссудативный плеврит, подострые и хронические лимфадениты, узловатая эритема, хронические заболевания глаз, мочевыводящих путей и др.);
- перед назначением физиотерапевтического лечения;
- перед назначением кортикостероидной терапии;
- часто и длительно болеющих подростков обследуют в период обострения, независимо от сроков предшествующей флюорографии.

Выявление туберкулёза при профилактических осмотрах

Массовую туберкулинодиагностику проводят при помощи реакции Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) детям и подросткам, вакцинированным против туберкулёза. Пробу делают 1 раз в год начиная с возраста одного года. Детям и подросткам, не вакцинированным против туберкулёза, пробу делают 1 раз в 6 мес начиная с 6-месячного возраста до получения прививки.

Флюорографию проводят подросткам по месту работы или учёбы. Работающим на мелких предприятиях и неорганизованным - в поликлиниках и ПТД.

Флюорографию проводят подросткам от 15 до 17 лет ежегодно, а в дальнейшем по схеме обследования взрослого населения — не реже 1 раза в 2 года. Подросткам, прибывшим в учебные заведения из других регионов России и стран СНГ, флюорографию проводят, если она не была предоставлена или с момента её проведения прошло более 6 мес.

До рождения ребёнка в первые 6 мес беременности флюорографию проводят всем лицам, которые будут проживать с ребёнком в одной квартире.

Бактериологические исследования для диагностики туберкулёза проводят при наличии у ребёнка:

- хронических заболеваний органов дыхания (исследуют мокроту);
- хронических заболеваний мочевыделительной системы (исследуют мочу);
- менингитах (исследуют ликвор на микобактерии туберкулёза, фибриновую плёнку).

Выявление при обследовании по контакту. При выявлении любого случая активной формы туберкулёза (больной человек, больное животное) контактировавших с ним детей и подростков в обязательном порядке направляют на консультацию к фтизиатру и наблюдают в противотуберкулёзном диспансере в ГДУ IV. Возможные контакты:

- бытовой (семейный, родственник);
- проживание в одной квартире;
- проживание на одной лестничной клетке;
- пребывание на территории туберкулёзного учреждения;
- проживание в семьях животноводов, содержащих больных туберкулёзом сельскохозяйственных животных или работающих на неблагополучных по туберкулёзу фермах.

Педиатр общей амбулаторной лечебной сети должен уметь выявлять детей, относящихся к группам риска по развитию туберкулёза, проводить необходимые диагностические и лечебно-профилактические мероприятия в отношении детей указанных групп, правильно и систематически применять методы по выявлению туберкулёзной инфекции и предупреждению развития заболевания в детском возрасте.

Выявление туберкулёза в учреждениях общей лечебной сети

В учреждениях общей лечебной сети проводят первичную дифференциальную диагностику туберкулёза с заболеваниями нетуберкулёзной этиологии. Для этого:

- собирают анамнез чувствительности к туберкулину за предыдущие годы и сведения об иммунизации вакциной БЦЖ;
- проводят индивидуальную туберкулинодиагностику.
- детей и подростков консультирует фтизиатр;
- по рекомендации фтизиатра проводят клиническую туберкулинодиагностику, рентгенологическое исследование и др.

Выявление туберкулёза в противотуберкулёзных диспансерах

Одна из задач ПТД - организация первичного клинического обследования детей и подростков из групп риска по развитию туберкулёза (ГДУ 0, IV и VI). В обязательный диагностический минимум обследований, проводимых в условиях ПТД, входят:

- знакомство с анамнезом и физикальное обследование детей и подростков из групп риска по развитию заболевания;
- индивидуальная туберкулинодиагностика;
- лабораторная диагностика (анализы крови и мочи);
- бактериологическая диагностика: люминесцентная микроскопия и посев мочи, мокроты или мазка из зева на микобактерии туберкулёза (троекратно);
- рентгенологическое и (или) томографическое обследование.

Глава 3

Диспансерное наблюдение

Одним из важнейших направлений деятельности противотуберкулезных учреждений является диспансерное наблюдение больных.

Формы и методы диспансерной работы изменялись на протяжении многих лет существования противотуберкулезных учреждений. В основу всех действовавших диспансерных группировок (1938 г., 1948 г., 1962 г., 1973 г., 1988 г., 1995 г.) положен принцип длительно-го (2-4 года) контроля за стойкостью излечения после завершения комплексной терапии.

В связи со снижением эффективности лечения больных туберкулезом, увеличением числа бактериовыделителей (в 3 раза за последние 15 лет) принципы диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений были видоизменены. Нормативно-правовой базой новой системы диспансерного наблюдения и учёта контингентов противотуберкулезных учреждений стали Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», постановление Правительства Российской Федерации о реализации этого закона № 892 от 25 декабря 2001 г., приказ Минздрава России № 109 от 02 марта 2003 г. На их основании пересмотрены принципы диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений, почти на 1 млн сокращена численность контингентов, состоящих на учёте, и сосредоточено внимание фтизиатров на пациентах, нуждающихся в лечении. В основу новой диспансерной группировки положены следующие принципы:

- обоснованность определения активности туберкулезного процесса и проведение дифференциальной диагностики;
- обоснованность и своевременность решения вопроса о клиническом излечении туберкулеза;
- подтверждение стойкости излечения при наблюдении пациентов в контрольных группах;
- проведение противорецидивных курсов лечения по показаниям.

ГРУППЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И УЧЁТА ВЗРОСЛЫХ

Выделяют несколько групп диспансерного наблюдения (ГДН) и учёта (ГДУ) взрослых контингентов противотуберкулезных учреждений.

Группа диспансерного наблюдения 0 (ГДН 0). В эту группу включают лиц, нуждающихся в диагностике активности туберкулёзного процесса (ГДН 0А) и в дифференциальной диагностике (ГДН 0Б). Диагностику заболевания осуществляют как у впервые обратившихся в противотуберкулёзное учреждение больных, так и у ранее состоящих на учёте. Продолжительность диагностического периода и сроки наблюдения в ГДН 0 должны составлять 2-3 нед и не более 3 мес при тест-терапии.

После завершения периода диагностики при определении активной формы туберкулёза больного переводят в ГДН I. При выявлении нетуберкулёзного заболевания или неактивного туберкулёза больного снимают с учёта и направляют в поликлинику с соответствующими рекомендациями. Лиц, состоящих на учёте в ГДН III, IV, у которых возникла необходимость определения активности имеющихся изменений, не переводят в ГДН 0. Эти вопросы решаются при обследовании и наблюдении таких больных в той же группе учёта.

Группа диспансерного наблюдения I (ГДН I). В ГДН I включают больных активными формами туберкулёза: в подгруппу IA—с впервые выявленным заболеванием, в IB—с рецидивом туберкулёза. Обе подгруппы подразделяют ещё на 2 в зависимости от наличия у больного бактериовыделения: IA (МБТ+), IA (МБТ-), IB (МБТ+) и IB (МБТ-). Кроме того, в этой группе выделяют подгруппу IB для больных, которые самопроизвольно прервали лечение или не были своевременно обследованы по окончании курса лечения (т.е. результат лечения остался неизвестным). Группу учёта больных туберкулёзом органов дыхания обозначают как IA ТОД, группу учёта больных туберкулёзом с внелегочным и локализациями—IA ТВЛ.

Вопрос о постановке на учёт впервые выявленных больных туберкулёзом и снятии с этого учёта решает ЦВКК или КЭК по представлению фтизиатра или соответствующего специалиста противотуберкулёзного учреждения (туберкулёзного отделения). Продолжительность наблюдения в ГДН I определяется сроками исчезновения признаков активного туберкулёза органов дыхания, однако она не должна превышать 24 мес с момента постановки на учёт. После исчезновения признаков активного туберкулёза лечение считают законченным и эффективным, а больного как клинически излеченного переводят в ГДН III для последующего контроля стойкости излечения и оправданности его перевода в группу III.

Группа диспансерного наблюдения II (ГДН II ТОД, ГДН II ТВЛ). В ГДН II наблюдают больных активными формами туберкулёза с хроническим течением заболевания, в основном с бактериовыделением и деструктивными изменениями. Группа включает 2 подгруппы. В подгруппе IIА наблюдают больных, нуждающихся в интенсивном лечении, с помощью которого можно достичь клинического излечения и перевести больного в ГДН III. В подгруппу IIБ включают больных с далеко зашедшим процессом, нуждающихся в общеукрепляющем, симптоматическом лечении и периодической (при возникновении показаний) противотуберкулёзной терапии. Сроки наблюдения в ГДН II не ограничены.

Хроническое течение активных форм туберкулёза—это длительное (более 2 лет) волнообразное (затихание, обострение) течение заболевания, при котором сохраняются клинико-рентгенологические и бактериологические признаки активности туберкулёзного процесса. Хроническое течение активных форм туберкулёза возникает вследствие позднего выявления заболевания, неадекватного и несистематического лечения, особенностей иммунного состояния организма или наличия сопутствующих заболеваний, осложняющих течение туберкулёза.

Не допускается перевод из ГДН I в ГДН II больных, закончивших курс лечения, без деструктивных изменений и бактериовыделения, для подтверждения стойкости излечения. В этом заключается принципиальное отличие ГДН II новой системы наблюдения от прежней.

Группа диспансерного учёта III (ГДУ III ТОД, ГДУ III ТВЛ). В ГДУ III (контрольной) учитывают лиц, излеченных от туберкулёза, с большими и малыми остаточными изменениями или без них. ГДУ III является группой повышенного риска развития рецидива туберкулёза. В этой группе осуществляют контроль стойкости клинического излечения и обоснованности этого диагноза после завершения наблюдения в ГДН I и II.

Сроки наблюдения зависят от величины остаточных изменений и отягощающих факторов, в том числе от сопутствующих заболеваний. Продолжительность наблюдения лиц с большими остаточными изменениями при наличии отягощающих факторов составляет 3 года, с малыми остаточными изменениями без отягощающих факторов — 2 года, без остаточных изменений—1 год.

В последние годы наблюдают увеличение реактивации туберкулёза у пациентов ГДУ III. Рост числа рецидивов происходит, с одной стороны, из-за неправильной оценки активности процесса (излечения) при переводе в ГДУ III, с другой— из-за *действительной* реактивации заболевания. В связи с этим целесообразно увеличить сроки наблюдения в ГДУ III до 5 лет.

Группа диспансерного учёта IV (ГДУ IV). В ГДУ IV включают лиц, находящихся в контакте с больными туберкулёзом. В группе выделяют 2 подгруппы. В подгруппе IVA учитывают лиц, состоящих в бытовом контакте (семейном, родственном, квартирном) с больным активным туберкулёзом с установленным и не установленным бактериовыделением. Продолжительность наблюдения в данной группе ограничивают одним годом после окончания эффективного лечения больного туберкулёзом, пребывания в очаге или после смерти больного от туберкулёза. Этим лицам проводят два курса химиопрофилактики продолжительностью 3 мес в течение 1 года после выявления источника инфекции. Комплексное обследование лиц, состоящих в контакте с больным туберкулёзом, проводят 2 раза в год.

В подгруппе IVB учитывают лиц, имеющих профессиональный и производственный контакт с больными туберкулёзом людьми и животными, а также всех лиц, имеющих контакт с бактериовыделителями по месту работы. Продолжительность пребывания в ГДУ IVB определяется сроком работы в условиях профессиональной вредности и производственного контакта плюс 1 год после его прекращения. Контрольное комплексное обследование проводят не реже 1 раза в год. Лицам, состоящим в данной ГДН, рекомендуют общеоздоровительные мероприятия (желательно в условиях санатория, дома отдыха). Химиопрофилактику туберкулёза проводят по показаниям.

Порядок диспансерного наблюдения, учёта и движения пациентов по группам представлен на рис. 3-1.

ГРУППЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И УЧЁТА ДЕТЕЙ

Данная группировка является единой для детей раннего, старшего возраста и подростков. Контингенты детей и подростков, подлежащих учёту диспансера, распределены на 5 основных групп.

Нулевая группа (0). В нулевой группе наблюдают детей и подростков, направленных для уточнения характера положительной чувствительности к туберкулину и (или) для проведения дифференциально-диагностических мероприятий с целью подтвердить или исключить туберкулёз любой локализации.

Первая группа (I). В группе I наблюдают больных с активными формами туберкулёза любой локализации. В группе выделяют 2 подгруппы:

- подгруппу IA. В неё входят больные с распространённым и осложнённым туберкулёзом;
- подгруппу IB, включающую больных с малыми и неосложнёнными формами туберкулёза.

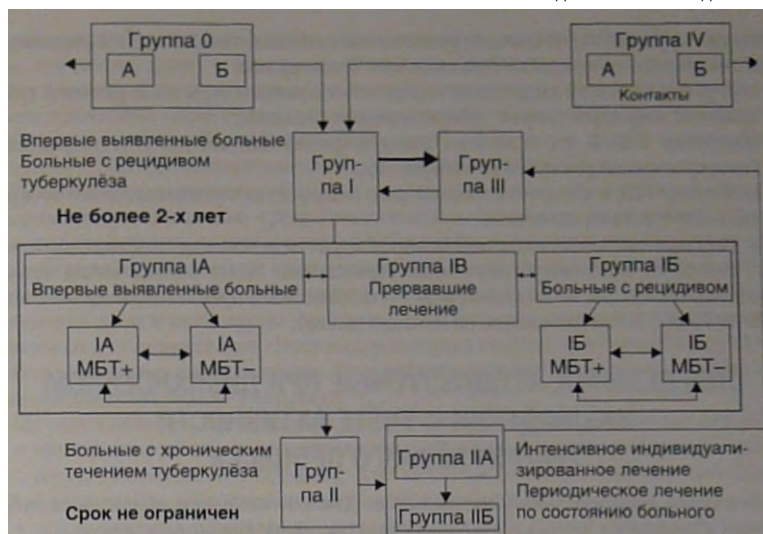


Рис. 3-1. Организация учёта и диспансерного наблюдения взрослых пациентов противотуберкулёзных учреждений.

Вторая группа (II). В группе II наблюдают больных с активными формами туберкулеза любой локализации и хроническим течением заболевания. Больных можно наблюдать в этой группе при продолжении лечения (в том числе индивидуального) и более 24 мес.

Третья группа (III). В группе III учитывают детей и подростков с риском рецидива туберкулеза любой локализации. Она включает 2 подгруппы:

- подгруппу IIIА. В неё входят впервые выявленные больные с остаточными посттуберкулёзными изменениями;
- подгруппу IIIБ, в которую включают лиц, переведённых из групп I и II, а также подгруппы IIIА.

Четвёртая группа (IV). В четвёртой группе учитывают детей и подростков, находящихся в контакте с источниками туберкулёзной инфекции. В группе выделяют 2 подгруппы:

- подгруппу IVA. К ней относят лиц, состоящих в семейных, родственных и квартирных контактах с бактериовыделителями, а также в контактах с бактериовыделителями в детских и подростковых учреждениях; детей и подростков, проживающих на территории туберкулёзных учреждений;
- подгруппу IVB. В неё входят лица, контактирующие с больными активным туберкулезом без бактериовыделения; проживающие в семьях животноводов, которые работают на неблагополучных по туберкулезу фермах, а также в семьях, содержащих больных туберкулезом сельскохозяйственных животных.

Пятая группа (V). В пятой группе наблюдают детей и подростков с осложнениями после противотуберкулёзных прививок. Выделяют 3 подгруппы:

- подгруппу VA, объединяющую больных с генерализованными и распространёнными поражениями;
- подгруппу VB, которая включает больных с локальными и ограниченными поражениями;
- подгруппу VB. В неё входят лица с неактивными локальными осложнениями, как впервые выявленные, так и переведённые из подгрупп VA и VB.

Шестая группа (VI). В шестой группе наблюдают лиц с повышенным риском развития локального туберкулёза. Она включает 3 подгруппы:

- подгруппу VIA, куда входят дети и подростки в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции (выраж туберкулиновых реакций);
- подгруппу VIB. В неё включают ранее инфицированных детей и подростков с гиперергической реакцией на туберкулин;
- подгруппу VIB, в которую отнесены дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью.

Порядок диспансерного наблюдения и учёта детских и подростковых контингентов противотуберкулёзных учреждений, схема обследования детей и подростков, состоящих на диспансерном учёте, описаны в приказе Минздрава России № 109 от 2003 г. (см. приложение на компакт-диске).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ И УЧЁТЕ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ПРОЦЕССА

Туберкулёз сомнительной активности. Данным понятием обозначают туберкулёзные изменения в лёгких и других органах, активность которых неясна.

Активный туберкулёз. Активная форма туберкулёза - это специфический воспалительный процесс, вызванный микобактериями туберкулёза и определяемый с помощью клинических, лабораторных и лучевых (рентгенологических) признаков. Больные активной формой туберкулёза нуждаются в проведении лечебных, диагностических, противоэпидемических, реабилитационных и социальных мероприятий.

Вопрос о постановке на учёт впервые выявленных больных туберкулёзом и снятии с этого учёта решает ЦВКК (КЭК) по представлению фтизиатра или соответствующего специалиста противотуберкулёзного учреждения (туберкулёзного отделения). О взятии под диспансерное наблюдение и о прекращении наблюдения больного извещает противотуберкулёзное учреждение в письменной форме с заполнением извещения. Даты оповещения регистрируют в специальном журнале.

Клиническое излечение - это исчезновение всех признаков активного туберкулёзного процесса в результате проведённого основного курса комплексного лечения.

Критерии эффективности лечения больных туберкулёзом:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулёзного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтверждённое микроскопическими и культуральными исследованиями;
- регрессия остаточных рентгенологических проявлений туберкулёза на фоне адекватной терапии в течение последних 2 мес.

Полирезистентность возбудителя - устойчивость микобактерий туберкулёза к любым двум и более противотуберкулёзным препаратам, кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину (см. главу 5 «Этиология»).

Множественная лекарственная устойчивость возбудителя - устойчивость микобактерий туберкулёза к действию и изониазида, и рифампицина вне зависимости наличия или отсутствия устойчивости к любым другим противотуберкулёзным препаратам.

Монорезистентность возбудителя - устойчивость микобактерий туберкулёза к одному (любому) противотуберкулёзному препарату.

Эпидемический очаг (очаг заразной болезни) - это место нахождения источника инфекции и окружающая его территория, в пределах которой возможно распро-

транение возбудителя инфекции. Общающимися с источником инфекции считают лиц, контактирующих с бактериовыделителями. Эпидемический очаг учитывают по месту фактического проживания больного. Противотуберкулёзные учреждения (отделения, кабинеты) также считают очагом туберкулёзной инфекции. На этом основании работники противотуберкулёзных учреждений отнесены к лицам, находящимся в контакте с бактериовыделителями и учитываются по ГДУ IVБ.

Бактериовыделители - больные активной формой туберкулёза, у которых в выделяемых во внешнюю среду биологических жидкостях и/или патологическом материале обнаружены микобактерии туберкулёза. Больных с внелёгочными формами туберкулёза причисляют к бактериовыделителям в том случае, если у них обнаруживают микобактерии туберкулёза в отделяемом свищей, в моче, менструальной крови или выделениях других органов. Таких больных считают бактериологически опасными для окружающих. Больных, у которых получен рост микобактерий туберкулёза при посеве пунксионного, биопсийного или операционного материала, как бактериовыделителей не учитывают.

На учёт в качестве бактериовыделителей больных берут в следующих случаях:

- при наличии клинико-рентгенологических данных, свидетельствующих об активности туберкулёзного процесса. В этом случае больного берут на учёт даже при однократном обнаружении микобактерий туберкулёза;
- при 2-кратном обнаружении микобактерий туберкулёза любым методом микробиологического исследования при отсутствии клинико-рентгенологических признаков активного туберкулёзного процесса. В этом случае источником бактериовыделения могут быть эндобронхит, прорыв казеозного лимфоузла в просвет бронха или распад небольшого очага, трудно определяемого рентгенологическим методом, и др.

Однократное обнаружение микобактерий туберкулёза у пациентов ГДУ III при отсутствии клинико-рентгенологических симптомов, подтверждающих реактивацию туберкулёза, требует применения углублённых клинических, лучевых, лабораторных и инструментальных методов обследования в условиях стационара с целью установления источника бактериовыделения и наличия или отсутствия рецидива туберкулёза.

У каждого больного туберкулёзом до начала лечения должны быть тщательно исследованы мокрота (промывные воды бронхов) и другое патологическое отделяемое не менее 3 раз методом бактериоскопии и посева. Контрольные микробиологические и рентгенологические обследования проводят в течение месяца от начала лечения и повторяют 1 раз в 2-3 мес до окончания наблюдения в ГДН I.

Прекращение бактериовыделения (абациллирование) - исчезновение микобактерий туберкулёза из выделяемых во внешнюю среду биологических жидкостей и патологического отделяемого из органов больного, подтверждённое двумя отрицательными последовательными (бактериоскопическим и культуральным) исследованиями с промежутками в 2-3 мес после первого отрицательного анализа.

При исходе деструктивного туберкулёза в заполненные или санированные полости (в том числе после торакопластики и кавернотомии) больных снимают с эпидемиологического учёта через 1 год с момента исчезновения бактериовыделения.

Вопрос о постановке больных на учёт бактериовыделителей и снятии их с этого учёта решает ЦВКК (КЭК) по представлению лечащего врача с направлением соответствующего извещения в центр Роспотребнадзора.

Остаточные посттуберкулёзные изменения - плотные кальцинированные очаги и фокусы различной величины, фиброзно-рубцовые и цирротические изменения (в том числе с остаточными санированными полостями), плевральные наслоения, послеоперационные изменения в лёгких, плевре и других органах и тканях, функциональные отклонения, определяемые после констатации клинического излечения.

Малые остаточные изменения - единичные (до 3 см), мелкие (до 1 см), плотные и обызвествлённые очаги, ограниченный фиброз (в пределах 2 сегментов). *Большие остаточные изменения* - все другие остаточные изменения.

Деструктивный туберкулёз - это активная форма туберкулёзного процесса с наличием распада ткани, определяемого с помощью лучевых методов исследования. Основным методом выявления деструктивных изменений в органах и тканях считают *лучевое* исследование (рентгенологическое: обзорные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях, различные виды томографии и др.). Кроме того, при туберкулезе мочеполовых органов большое значение имеет ультразвуковое исследование (УЗИ). Закрытием (закливанием) полости распада называют её исчезновение, подтверждённое томографическим и другими методами лучевой диагностики.

Прогрессирование - появление новых признаков активного туберкулёзного процесса после периода улучшения или усиление имеющихся признаков болезни при наблюдении в ГДН I и II до установления диагноза клинического излечения. При обострении и прогрессировании туберкулёза больных наблюдают в тех же группах диспансерного учёта, в которых они были (ГДН I, II). Возникновение обострения или прогрессирование свидетельствуют о неудачном лечении и требуют его коррекции.

Рецидив - появление признаков активного туберкулёза у лиц, ранее перенесших это заболевание и излеченных от него при наблюдении в ГДУ III или снятых с учёта в связи с выздоровлением. Этим больных не относят к числу впервые выявленных больных туберкулёзом. Реактивация туберкулёза, возникшая у лиц спонтанно выздоровевших и ранее не состоявших на учёте в противотуберкулёзных диспансерных учреждениях, расценивают как новый случай заболевания.

Основной курс лечения больных туберкулёзом - комплекс лечебных мероприятий, включающий интенсивную и поддерживающую фазы и направленный на достижение клинического излечения активного туберкулёзного процесса. Основным методом лечения является комбинированная лекарственная терапия противотуберкулёзными препаратами: одновременное назначение больному нескольких противотуберкулёзных лекарственных средств согласно утверждённым стандартным схемам и индивидуальной коррекции. При наличии показаний следует применять хирургические методы лечения.

Отягощающие факторы - факторы, способствующие снижению устойчивости к туберкулёзной инфекции, утяжелению течения туберкулёзного процесса и замедлению излечения. К отягощающим относят:

- медицинские факторы: нетуберкулёзные заболевания, патологические состояния, вредные привычки;
- социальные факторы: стрессы, доход ниже прожиточного минимума, плохие жилищные условия, повышенная производственная нагрузка;
- профессиональные факторы: постоянный контакт с источниками туберкулёзной инфекции.

Отягощающие факторы учитывают при наблюдении больных в группах учёта, при выборе формы организации лечения и проведении профилактических мероприятий.

Формулировка диагнозов. При постановке на учёт больного активным туберкулёзом (ГДН I) диагноз формулируют следующим образом: называют заболеванием (туберкулёз), указывают клиническую форму, локализацию, фазу, наличие бактериовыделения. Например:

- туберкулёз, инфильтративный, верхней доли правого лёгкого (S1, S2) в фазе распада и обсеменения, МБТ+;
- туберкулёзный спондилит грудного отдела позвоночника с деструкцией тел позвонков T_{VIII-IX}, МБТ-;
- туберкулёз правой почки, кавернозный, МБТ+.

При переводе пациента в ГДН II (больные с хроническим течением туберкулёза) клиническую форму туберкулёза указывают ту, которую наблюдают на момент перевода. Например, если при постановке на учёт была инфильтративная форма туберкулёза, а при неблагоприятном течении заболевания сформировался фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких (или сохраняется крупная туберкулёма с распадом или без него), в переводном эпикризе должна быть указана фиброзно-кавернозная форма туберкулёза лёгких (или туберкулёма).

При переводе пациента в контрольную группу учёта (ГДУ III) диагноз формулируют следующим образом: «клиническое излечение той или иной формы туберкулёза (выставляют наиболее тяжёлый диагноз за период болезни) с наличием (больших, малых) остаточных посттуберкулёзных изменений в виде (указывают характер и распространённость изменений)». Например:

- клиническое излечение диссеминированного туберкулёза лёгких с наличием больших остаточных посттуберкулёзных изменений в виде многочисленных плотных мелких очагов и распространённого фиброза в верхних долях лёгких;
- клиническое излечение туберкулёмы лёгких с наличием больших остаточных изменений в виде состояния после экономной резекции верхней доли (S1, S2) правого лёгкого.

Для больных внелёгочными формами туберкулёза диагнозы формулируются по такому же принципу. Например:

- клиническое излечение туберкулёзного коксита справа с частичным нарушением функции сустава;
- клиническое излечение кавернозного туберкулёза правой почки.

Для статистической отчётности необходимо использовать МКБ-10, адаптированную в соответствии с российскими требованиями (см. главу 17 «Классификация туберкулёза»).

Глава 4

Международные программы борьбы с туберкулёзом

В конце XX в. увеличение заболеваемости туберкулёзом во многих странах вызвало озабоченность мирового сообщества. В 1991 г. Всемирная ассамблея здравоохранения объявила туберкулёз одним из самых опасных заболеваний. По подсчётам ВОЗ, Россия является одной из 22 стран с наибольшим числом больных туберкулёзом, суммарный вклад которых в мировую расчётную заболеваемость составляет 80%. В связи с этим ряд международных правительственных и неправительственных организаций начал в России работу по содействию в оказании помощи по борьбе с туберкулёзом.

В 1994-1995 годах впервые началась реализация международных пилотных проектов по борьбе с туберкулёзом в Томской (проект «Мерлин») и Ивановской областях (проект ВОЗ). Республики Марий-Эл (проект ВОЗ) среди гражданского населения, а в Кемеровской области—на базе учреждений уголовно-исполнительной системы (проект «Врачи без границ») при поддержке Минздрава и Минюста России. В 1998 г. в Москве был открыт офис Специального представителя генерального директора ВОЗ в России для оказания содействия Российской Федерации в решении вопросов здравоохранения.

Программа ВОЗ по борьбе с туберкулёзом в Российской Федерации «DOTS» начала свою деятельность в 1999 г. На региональном уровне было организовано несколько пилотных проектов по борьбе с туберкулёзом по модели ВОЗ в субъектах Российской Федерации: Ивановской, Владимирской, Орловской, Калининградской областях, Республике Чувашия. Программы должны были показать преимущества стратегии ВОЗ по выявлению и лечению больных. Цель этой стратегии—обеспечение проведения стандартного курса химиотерапии всем впервые выявленным заразным больным туберкулёзом. задача—выявление 70% имеющихся заразных больных туберкулёзом лёгких и излечение 85% впервые выявленных заразных больных.

Для обеспечения успеха стратегии ВОЗ необходимо придерживаться пяти условий:

- правительство должно поддерживать национальные программы по борьбе с туберкулёзом;
- выявлять больных туберкулёзом по обращению с помощью прямой бактериоскопии;

- проводить больным туберкулёзом стандартизированную краткосрочную химиотерапию под непосредственным наблюдением;
- регулярно и бесперебойно снабжать лечебные учреждения противотуберкулёзными препаратами;
- внедрять стандартизированную систему учёта и отчётности о выявлении случаев туберкулёза и исходов лечения, проводить мониторинг программы.

Опыт показал, что стратегия была достаточно эффективной в странах с высокой заболеваемостью и низким уровнем медицинского обслуживания населения. Совершенно очевидно то, что это минимально возможный перечень условий, предваряющий мероприятия по контролю над туберкулёзом. В связи с этим стратегия ВОЗ априори не могла быть одинаково эффективной в различных социально-экономических и эпидемических условиях. Вместе с тем безусловным плюсом внедрения данной стратегии в России являлись дополнительное финансирование и методическое сопровождение учёта и отчётности, мероприятий по лабораторной диагностике туберкулёза в условиях тотального дефицита средств в конце 1990-х годов прошлого века, координация работы более 30 международных организаций, повышение внимания к социальным службам и к ВИЧ-инфекции.

Помимо ВОЗ, в Российской Федерации работает ряд международных и неправительственных организаций. Одни из них являются «финансовыми донорами», другие - непосредственными исполнителями программ, оказывающими содействие посредством экспертной и организационной помощи.

Американская правительственная организация «Центры по контролю за заболеваниями» (CDC&P - Centers for Diseases Control and Prevention) финансирует и поддерживает проекты ВОЗ, привлекает экспертов для наблюдения, координации и технической поддержки. Собственных проектов по туберкулёзу в России эта организация не ведёт.

В 2001 г. Международная федерация Красного креста и Красного полумесяца начала работу по финансируемой Агентством США по международному развитию программе «Всесторонняя модель программы борьбы с туберкулёзом на территории Российской Федерации». Первоначально пилотные проекты были организованы в трёх субъектах Российской Федерации: Псковской и Белгородской областях, Республике Хакасия, затем продолжены в Хабаровском крае и Республике Адыгея. Программа была основана на 5 принципах ВОЗ и проводилась совместно с Российским Красным Крестом. Были выделены значительные финансовые средства на поддержку региональных отделений Российского Красного Креста, организацию социальной поддержки больных туберкулёзом в целях повышения мотивации больных к лечению (закупка продуктовых наборов, организация горячего питания больных, юридическая и психологическая помощь и др.).

В 2000 г. Томская область стала первым регионом России, где началось проведение пилотной программы «DOTS-плюс» по лечению туберкулёза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Программу реализуют при поддержке Нью-Йоркского института здравоохранения и организаций MERLIN, MSI и «Партнёры во имя здоровья» (США). Препараты второго ряда для лечения больных поступают в основном в рамках утверждённых проектов Комитета зелёного света (Green Light Committee). Комитет зелёного света учреждён ВОЗ в рамках рабочей группы по «DOTS-плюс». Рабочая группа рассматривает заявки от потенциальных пилотных проектов на предмет соответствия этих проектов требованиям для получения доступа к противотуберкулёзным препаратам второго ряда. Эти препараты поставляют по специальным ценам, которые устанавливает Комитет зелёного света на основе договоров с поставщиками. Благодаря усилиям Комитета цены на некоторые препараты были снижены на 95%. С 2004 г. в области реализуют программу по борьбе с туберкулёзом, финансируемую Глобальным фондом по борьбе со СПИДом,

туберкулёзом и малярией. Отличительная черта программы - значительный объём финансирования, выделенный для обеспечения социальной поддержки больных. В этой работе значительная роль принадлежит Томскому отделению Российского красного креста.

В России также реализуют проекты по борьбе с туберкулёзом другие крупные международные организации. Финская ассоциация лёгочных и сердечно-сосудистых заболеваний (FILHA) ведёт программы в Карелии и Ленинградской области. Норвежская ассоциация лёгочных и сердечно-сосудистых заболеваний - в Архангельской области. Шведское агентство международного развития (SIDA) и Европейский Союз предоставляют финансовые средства проекту ВОЗ в Калининградской области. Проект направлен на внедрение «DOTS», борьбу с ВИЧ-инфекцией, организацию социальной поддержки больных и санитарно-просветительскую работу.

В 2003 г. в качестве дополнения к Федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера» Российская Федерация взяла займ у Международного банка реконструкции и развития на борьбу с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Экономической реализацией этой программы занялся фонд «Российское здравоохранение», проект которого был назван «Профилактика, диагностика, лечение туберкулёза и СПИДа». В рамках займа планируют обеспечить противотуберкулёзную службу субъектов Российской Федерации и учреждения здравоохранения различного профиля 2700 клинико-диагностическими лабораториями для проведения бактериоскопических исследований мокроты на микобактерии туберкулёза для улучшения выявления заразных больных туберкулёзом. Также распределяют оборудование для 80 бактериологических лабораторий, занимающихся культуральной диагностикой туберкулёза. Обязательным условием поставки оборудования для этих лабораторий является выполнение приказов Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. и № 50 от 13 февраля 2004 г. в субъектах Российской Федерации. Помимо поставок лабораторного оборудования выделены средства на обучение персонала противотуберкулёзной службы и другие мероприятия, направленные на борьбу с туберкулёзом.

В январе 2002 г. по решению специальной сессии Генеральной ассамблеи ООН для финансирования национальных программ по борьбе со СПИДом, туберкулёзом и малярией был создан Глобальный Фонд по борьбе со СПИДом, туберкулёзом и малярией (Швейцария). 4 октября 2005 г. Глобальным Фондом по борьбе со СПИДом, туберкулёзом и малярией было подписано соглашение о безвозмездном предоставлении России 91 млн долл. США. Реализация гранта в рамках 5-летней программы «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к туберкулёзу и ВИЧ-инфекции» была также возложена на Фонд «Российское здравоохранение». Грант дополняет финансирование противотуберкулёзных мероприятий в рамках Федеральной целевой программы и займа у Международного банка реконструкции и развития. Цели проекта - снижение заболеваемости и смертности от туберкулёза, уменьшение национального бремени туберкулёза в Российской Федерации путём повышения уровня и качества оказания медицинской помощи населению с акцентом на малоимущие и социально уязвимые группы. Проект предусматривает укрепление и совершенствование организации противотуберкулёзной службы, внедрение современных подходов в практику российского здравоохранения и направлен на выполнение 5 основных задач:

- повышение эффективности раннего выявления и лечения туберкулёза в гражданском секторе;
- повышение эффективности выявления, качества диагностики и лечения больных туберкулёзом, вызванным микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью;

- повышение эффективности раннего выявления и лечения туберкулёза в пенитенциарных учреждениях;
- развитие партнёрства и повышение его потенциала для борьбы с туберкулёзом;
- развитие системы профилактики туберкулёза и оказания помощи людям, живущим с ВИЧ-инфекцией или СПИДом.

Средства гранта предназначены для совершенствования материально-технической базы российских лечебных учреждений и научно-исследовательских институтов фтизиатрического профиля; для закупки медицинских препаратов для лечения больных, страдающих лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза: для обучения медицинского персонала, совершенствования системы наблюдения за эпидемиологической ситуацией (мониторинг туберкулёза) в России, проведения санитарно-просветительной работы среди населения.

Реализацией программ по борьбе с туберкулёзом занимаются 30 международных организаций в 26 регионах Российской Федерации (по данным Международного координационного комитета по туберкулёзу в России за 2003 г.). Для координации деятельности российских и международных партнёров в 2001 г. в России силами Минздрава России, Минюста России, РАМН и ВОЗ был создан коллективный координационный и совещательный международный орган — *Рабочая группа высокого уровня по туберкулёзу*. Рабочая группа высокого уровня обеспечивает эффективный диалог между российскими и международными экспертами по разработке рекомендаций по совершенствованию борьбы с туберкулёзом в России. В рамках Рабочей группы высокого уровня действуют секретариат, экспертный совет, тематические рабочие группы. Международный координационный комитет. Рабочая группа высокого уровня способствует консолидации усилий для совершенствования национальной стратегии борьбы с туберкулёзом, анализирует результаты международных проектов по борьбе с этим заболеванием, координирует мероприятия и мобилизует ресурсы, обменивается информацией и опытом.

Международная поддержка при реализации пилотных проектов по борьбе с туберкулёзом в России позволила достичь:

- повышения информированности о туберкулёзе и мерах борьбы с ним на всех уровнях. Это способствовало увеличению финансирования мероприятий по борьбе с туберкулёзом;
- повышения качества лабораторной диагностики туберкулёза;
- введения когортного анализа результатов химиотерапии у всех впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулёза лёгких. Специализированная противотуберкулёзная служба получила ранее не применявшийся в должном объёме метод наблюдения и оперативного контроля за химиотерапией каждого больного туберкулёзом на уровне субъекта Российской Федерации;
- предоставления противотуберкулёзной службе нового оборудования и транспортных средств;
- повышения качества обучения сотрудников противотуберкулёзной службы, расширения их кругозора, участия российских специалистов в федеральных и международных конференциях и семинарах;
- улучшения отношения и повышения мотивации сотрудников к работе в регионах;
- привлечения дополнительных финансовых средств, позволяющих удовлетворить острые потребности на местах.

Вместе с тем есть ряд недостатков, связанных с участием в этих программах:

- выявление больных только по обращаемости методом микроскопии мазка мокроты приводит к чрезмерному упрощению, чреватому позднему выявлению некурабельных больных, когда в лёгочной ткани появляются фиброзные изменения с

редуцированным кровотоком и полостями распада. Только сочетание массовых профилактических обследований населения с выявлением больных по обращаемости всеми доступными методами может в полной мере обеспечить своевременное обнаружение подавляющего большинства больных туберкулёзом;

- игнорирование комплексного подхода к лечению лишает значительное число больных туберкулёзом возможности вылечиться с помощью патогенетической терапии, коллапсотерапии, хирургического или санаторного лечения;
- жёсткое следование стандартной схеме лечения приводит к тому, что индивидуальные особенности организма и потребности больного не учитывают, а это, в свою очередь, может привести к нежелательным явлениям;
- оценка эффективности химиотерапии лишь по негативации мазка мокроты позволяет отследить и оценить только один признак болезни, а не полное клиническое излечение пациента. Это приводит к обострению заболевания и появлению ранних рецидивов;
- отсутствие программы профилактики для населения снижает эффективность всех противотуберкулёзных мероприятий.

В 2006 г. ВОЗ пересмотрела стратегию борьбы с туберкулёзом и разработала улучшенный Глобальный план «Остановить туберкулёз», включающий 6 основных компонентов:

- расширение качественного применения «DOTS»;
- решение задач по борьбе с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом и лекарственно-устойчивым туберкулёзом;
- содействие укреплению системы здравоохранения;
- участие всех поставщиков медицинских услуг;
- просветительскую работу среди больных туберкулёзом и населения в целом;
- поддержку и развитие научных исследований.

Реализация программы запланирована на 2006-2015 гг. Разработкой плана занималось Партнёрство «Остановить туберкулёз», представляющее собой сеть из 400 заинтересованных сторон. 7 рабочих групп и секретариата, расположенного в ВОЗ. Для реализации плана во всём мире будут проведены следующие мероприятия:

- расширен доступ для всех больных к качественной диагностике и лечению;
- будет охвачено лечением 50 млн больных, включая 800 тыс. больных туберкулёзом, вызванным микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью, и 3 млн больных сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией;
- будет спасено 14 млн жизней больных туберкулёзом;
- в 2010 г. будет применён новый противотуберкулёзный препарат;
- после 2015 г. будет внедрён краткосрочный курс лечения продолжительностью 1-2 мес
- к 2012 г. с помощью набора диагностических средств будут выявлять больных латентными формами туберкулёза и пациентов с угрозой быстрого прогрессирования заболевания.
- к 2015 г. разработают новую, безопасную, эффективную и экономичную вакцину, с помощью которой можно будет успешно контролировать туберкулёз в последующие годы.

Партнёрство полагает, что к 2015 г. при наличии финансирования проект поможет остановить и обратить вспять рост заболеваемости туберкулёзом, а по сравнению с 1990 г. снизить вдвое распространённость и смертность от этого заболевания.

РАЗДЕЛ 2

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

Глава 5. Этиология

Глава 6. Патогенез
и гистофункциональная характеристика

Глава 7. Иммунология и иммуногенетика

Глава 5

ЭТИОЛОГИЯ

ТАКСОНОМИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

Семейство *Mycobacteriaceae* порядка *Actinomycetales* содержит единственный род *Mycobacterium*. В 1975 г. этот род насчитывал около 30 видов, а к 2000 г. это число уже приблизилось к 100. Большинство видов микобактерий относят к сапрофитным микроорганизмам, широко распространённым в окружающей среде. Группа облигатных паразитов незначительна, однако её практическая значимость велика и определяется видами, вызывающими туберкулёз у человека и животных. Существует мнение, что предшественниками патогенных для человека микобактерий были древние почвенные микобактерии.

Все микобактерии разделяют на патогенные для человека и условно-патогенные.

В клинической микробиологии используют несколько подходов для классификации микобактерий:

- по скорости и оптимальной температуре роста, способности к образованию пигмента;
- по клинически значимым комплексам.

Вызывающие туберкулёз виды микобактерий объединены в комплекс *M. tuberculosis*, включающий *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*. В последнее время к нему отнесены *M. pinnipedii*, *M. caprae*, филогенетически имеющие отношение к *M. microti* и *M. bovis*.

Остальные микобактерии, вызывающие различные микобактериозы, отнесены к группе нетуберкулёзных микобактерий. Из этой группы выделяют следующие комплексы: *M. avium*, состоящий из *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*; *M. fortuitum* включающий подвиды *M. fortuitum* и *M. chelonae*, и *M. terrae*, включающий *M. terrae*, *M. triviale* и *M. nonchromogenicum*. Важнейшие группы составляют возбудители проказы *M. leprae*, а также возбудители язвенных поражений *Buruli M. ulcerans*.

Такая классификация объединяет виды микобактерий с одинаковой клинической значимостью, когда более тонкая их дифференциация несущественна. Для идентификации видов внутри групп и комплексов используют биологические, биохимические и молекулярные методы.

Классификация нетуберкулёзных микобактерий на основе культуральных различий была разработана Раньоном в 1959 г. Согласно ей, выделяют 4 группы микобактерий.

Группа I - фотохромогенные микобактерии

К этой группе относят микобактерии, не пигментированные при выращивании в темноте, но приобретающие ярко-жёлтую или жёлто-оранжевую пигментацию после выдерживания на свету. Потенциально патогенные штаммы, относящиеся к этой группе, - *M. asiaticum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*. Среди микобактерий этой группы есть как быстрорастущие (*M. marinum*), так и медленно растущие (*M. asiaticum*, *M. kansasii*). Оптимальная температура роста варьирует от 25 °С для *M. simiae*, 32-33 °С для *M. marinum* до 37 °С для *M. asiaticum*.

Наибольшую клиническую значимость в нашей стране имеет вид *M. kansasii*, встречающийся в водоёмах. Штамм *M. kansasii* (*M. luciflavum*) вызывает заболевания у людей. На яичной среде растёт в виде шероховатых или гладких колоний, температурный оптимум 37 °С. Морфологически бактерии умеренной длины. На сегодняшний день описаны 2 варианта *M. kansasii*: оранжевый и белый. При введении морским свинкам *M. kansasii* вызывают инфильтраты и уплотнение региональных лимфатических узлов.

Группа II - скотохромогенные микобактерии (от греческого слова *scotos* — темнота)

К этой группе относят микобактерии, образующие пигмент в темноте. Скорость роста 30-60 дней. В эту группу входят *M. aquae* (*M. gordonae*) и *M. scrofulaceum*.

M. scrofulaceum относят к потенциально патогенным видам. На яичной среде бактерии этого вида растут в виде гладких или шероховатых колоний оранжевого цвета. Морфологически микобактерии имеют палочковидную форму, короткие или длинные. Растут при температуре 25-37 °С. У детей вызывают поражение лимфатических узлов и легких.

M. aquae (*M. gordonae*) относят к сапрофитным скотохромогенным микобактериям. На яичной среде растут в виде оранжевых колоний при температуре 25-37 °С. Морфологически микобактерии палочковидной формы и умеренной длины (>5 мкм). Обнаружены в водоёмах.

Группа III - нефотохромогенные микобактерии

К этой группе относят микобактерии, не образующие пигмент или имеющие бледно-жёлтую окраску, которая не усиливается на свету. Растут в течение 2-3 или 5-6 нед. К ним относят *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. terrae*, *M. gastri*, *M. hattey*, *M. bruiiense*.

M. avium (микобактерии птичьего типа) растут на среде Левенштейна-Йенсена в виде пигментированных или слабопигментированных колоний при 37 °С и 45 °С. Морфологически - это палочки, имеющие среднюю длину. Они могут быть патогенны для человека и ряда лабораторных, а также домашних животных (например, свиней). Обнаружены в воде и почве.

M. xenopi выделена от жабы. Молодые культуры растут в виде непигментированных колоний. Позднее появляется пигмент жёлтого цвета. Морфологически — длинные нитевидные палочки. Растут при температуре 40-45 °С. Условно патогенны для человека.

M. terrae впервые были выделены из редьки. Растут на среде Левенштейна-Йенсена в виде беспигментных колоний. Оптимум роста 37 °С. Морфологически представлены палочками умеренной длины, сапрофиты.

Группа IV - быстрорастущие микобактерии

Микобактерии, относящиеся к этой группе, характеризуются быстрым ростом (до 7-10 дней). Растут в виде пигментных или беспигментных колоний, чаще в виде R-формы. Хороший рост дают в течение 2-5 дней при температуре 25 °С. К этой группе относят потенциально патогенные микобактерии *M. fortuitum*, а также сапрофитные микобак-

терии, такие, как *M. phlei*, *M. smegmatis* и др. *M. fortuitum* даёт видимый рост на яичной среде на 2-4-й день в виде «розетки». Морфологически микобактерии представлены короткими палочками. На среде Левенштейна-Йенсена могут поглощать малахитовую зелень и окрашиваться в зелёный цвет. Широко распространены в природе.

Классификация по Раньону оказалась весьма удобной для проведения идентификации наиболее часто встречаемых видов микобактерий. Однако выявление новых видов и появление всё большего числа промежуточных форм микобактерий вызывает затруднения в их регистрации в той или иной группе Раньона.

M. tuberculosis — молодое эволюционное образование. В последнее время прослеживается тенденция к разделению *M. tuberculosis* на кластеры или семейства. Наиболее важными можно считать штаммы, относящиеся к семейству *Beijing*, отличающиеся клональным поведением и способностью вызывать микровспышки туберкулёза (см. «Генетика микобактерий»).

МОРФОЛОГИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

Микобактерии — тонкие палочковидные клетки с характерным свойством кислото- и спиртоустойчивости (на одной из стадий роста), аэробные. При окраске по Граму слабо грамположительны. Микобактерии неподвижны, спор не образуют. Конидии или капсулы отсутствуют. Растут на плотных питательных средах медленно или очень медленно: при оптимальной температуре видимые колонии появляются через 2-60 сут. Колонии розовые, оранжевые или жёлтые, особенно при росте на свету. Пигмент не диффундирует. Поверхность колоний обычно матовая (S-тип) или шероховатая (R-тип). Нередко микобактерии растут в виде слизистых или морщинистых колоний. На жидких средах микобактерии растут на поверхности. Нежная сухая плёнка со временем утолщается, становится бугристо-морщинистой и обретает желтоватый оттенок. Бульон остаётся прозрачным и добиться диффузного роста удаётся в присутствии детергентов. В микроколониях *M. tuberculosis* (т.е. на ранних сроках) образуются структуры, напоминающие жгуты — признак, который связывают с корд-фактором.

При окраске карболовым фуксином микобактерии туберкулёза выявляются в виде тонких, слегка изогнутых палочек малиново-красного цвета, содержащих различное количество гранул (рис. 5-1).

Длина микобактерий составляет примерно 1-10 мкм, а ширина — 0,2-0,7 мкм. Иногда можно обнаружить изогнутые или извитые варианты. Микроорганизмы, располагающиеся поодиночке, парами или в виде групп, хорошо выделяются на

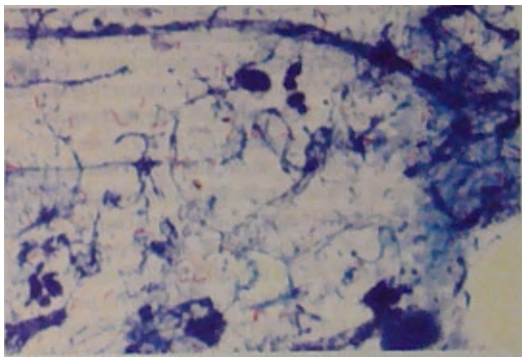


Рис. 5-1. Кислотоустойчивые микобактерии в клиническом материале (мокрота). Ув. 1000. Окраска по Цилю-Нельсену.

голубом фоне других компонентов препарата. Нередко бактериальные клетки могут располагаться в виде римской цифры «V».

В препарате можно выявить также изменённые кокковидные кислотоустойчивые формы возбудителя, округлые сферические или мицелиеподобные структуры. В этом случае положительный ответ должен быть подтверждён дополнительными методами исследования.

СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Клеточная стенка микобактерий — самая сложная по сравнению с остальными прокариотами (рис. 5-2).

В то время как грамотрицательные бактерии имеют две мембраны, клеточная стенка микобактерий состоит из нескольких слоев, часть из которых содержит сахара и характеризуется относительно постоянным составом. Наружные слои имеют меняющийся химический состав и в основном представлены липидами, большинство из которых — миколовые кислоты и их производные. Как правило, эти слои не видны при электронной микроскопии. Первичным каркасом клеточной стенки служат перекрёстно связанные пептидогликаны — электронноплотный слой. Слои арабиногалактанов повторяют слой пептидогликанов, образуя полисахаридную строму клеточной стенки. Он имеет точки связи с пептидогликановым слоем и структуры для крепления миколовых кислот и их производных.

Миколовые кислоты присутствуют в виде свободных сульфолипидов и корд-фактора, с наличием которого на поверхности клеток связано характерное образование колоний *M. tuberculosis* в виде жгутов. Уникальность и ключевая роль миколовых кислот в структурной организации и физиологии микобактерий делают их отличной мишенью для этиотропной терапии.

Слой гликолипидов называют «микозидами» и иногда сравнивают с микрокапсулой. Микозиды структурно и функционально напоминают липополисахариды наружной мембраны грамотрицательных бактерий, но лишены их агрессивности, тем не менее они токсичны и (подобно корд-фактору и сульфолипидам) вызывают образование гранулём.

Клеточная мембрана и слои клеточной оболочки пронизаны каналами или порами, среди которых можно выделить пассивные поры с малым временем жизни, обеспечивающие управляемую диффузию веществ, и каналы с более длительным временем жизни, обеспечивающие энергозависимый транспорт веществ.

Ещё одним компонентом клеточной стенки микобактерий является липоарабиноманнан. Он закорен на плазматической мембране, пронизывает клеточную стенку и выходит на её поверхность. В этом отношении он похож на липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий или липополисахаридный О-антиген грамотрицательных бактерий. Терминальные фрагменты липоарабиноманнана, прежде всего

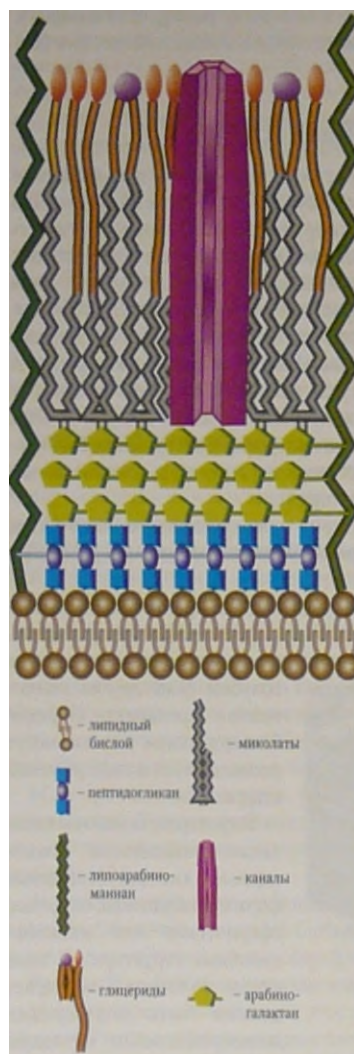


Рис. 5-2. Устройство клеточной стенки *M. tuberculosis*.

его маннозные радикалы, неспецифически подавляют активацию Т-лимфоцитов и лейкоцитов периферической крови. Это приводит к нарушению иммунного ответа на микобактерии.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ФОРМЫ СУЩЕСТВОВАНИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

Персистенция бактерий имеет особое патогенетическое значение. Лабораторные эксперименты, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, показали, что бактерицидные препараты изониазид и пиразинамид убивают микобактерии только в фазе размножения. Если же микобактерии находятся в фазе низкой метаболической активности (т.е. бактериальный рост почти полностью приостановлен и бактерии можно назвать «дремлющими»), бактерицидные препараты на них не действуют. Такое состояние принято называть дормантным, а микроорганизмы — персистерами. Персистеры не чувствительны к химиопрепаратам, т.е. ведут себя как устойчивые микроорганизмы. В действительности они могут сохранять чувствительность к лекарственным средствам.

Мощным стимулом для перехода клеток микобактерий в дормантное состояние являются химиотерапевтические препараты, а также факторы иммунной системы хозяина. Персистеры способны сохраняться в очагах поражения месяцами или даже годами. Во время персистенции микобактерии могут трансформироваться в L-формы. В этом виде микобактерии проявляют крайне низкую метаболическую активность, направленную в первую очередь на увеличение толщины клеточной стенки и внеклеточного матрикса, препятствующего простой диффузии веществ. Кроме того, в микобактериях происходит накопление генетического материала, позволяющего увеличить вероятность воссоздания нормально функционирующей клетки при наступлении благоприятных условий. Выявление L-форм стандартными микробиологическими методами затруднено.

Если дремлющие микобактерии вновь приобретают метаболическую активность и начинают размножаться во время проведения химиотерапии, они быстро погибают. Если же химиотерапия завершена, такие «ожившие» микобактерии продолжают размножаться и вызывают рецидив заболевания. Этим объясняют оправданность длительных курсов химиотерапии и применение последующих коротких профилактических, как правило сезонных, курсов химиопрофилактики.

ФИЗИОЛОГИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

В царстве прокариот микобактерии являются несомненными лидерами в области синтеза сложнейших органических соединений. Вероятно, они обладают самым гибким метаболизмом, обеспечивающим необходимую изменчивость для выживания как во внешней среде, так и в макроорганизме. На сегодняшний день описаны более 100 ферментативных реакций, показывающих разветвленный и сложный характер метаболизма микобактерий. Для синтеза конечных соединений или обеспечения необходимых физиологических функций в микобактериях могут осуществляться параллельные метаболические пути в зависимости от доступности субстрата, химического окружения, обеспеченности дыхательных циклов необходимыми компонентами (ионы металлов, парциальное давление кислорода, углекислого газа и др.).

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Метаболизм липидов

Липиды клеточной стенки, составляющие до 60% сухой массы клетки, определяют нестандартность тинкториальных, физиологических и экологических свойств микобактерий.

Описанные к настоящему времени специфические липиды микобактерий по структурным признакам делят на 7 основных групп:

- 1) жирнокислотные производные углеводов (главным образом, трегалозы - корд-фактор);
- 2) маннозиды фосфатидилмиоинозита;
- 3) жирнокислотные производные пептидов;
- 4) гликозиды N-ацилпептидов - микозиды С;
- 5) жирнокислотные эфиры фтиоцеролов;
- 6) микозиды А, В, G;
- 7) миколаты глицерина.

Липиды групп 4-6 найдены только в микобактериях.

Среди уникальных следует отметить туберкулостеариновую и туберкулопальмитиновую кислоты, являющиеся предшественниками миколовых кислот.

Миколовые кислоты — группа высокомолекулярных жирных кислот с длиной цепи до 84 углеродных атомов, структура основной цепи которых определяется систематическим положением микроорганизма и условиями его роста. Их низкая реакционная способность обеспечивает высокую химическую устойчивость клеточной стенки микобактерий. Миколаты подавляют ферментное расщепление клеточной стенки и свободнорадикальные реакции.

Корд-фактор относят к 1-й группе липидов. С ним связывают высокую токсичность микобактерий и вирулентность.

Поверхностно-активные липиды, или сульфолипиды, играют важную роль во внутриклеточной адаптации микобактерий. Вместе с корд-фактором они образуют цитотоксические мембранотропные комплексы.

Липоарабиноманнан представляет собой гетерогенную смесь высокомолекулярных липополисахаридов: разветвлённые полимеры арабинозы и маннозы с диацилглицериновыми производными пальмитиновой и туберкулостеариновой кислот.

Микозиды С представляют собой пептидогликолипиды, образующие внешнюю оболочку микобактерий, которую можно наблюдать при электронной микроскопии в виде прозрачной зоны на периферии клеток. Микозиды — видоспецифичные соединения, от их типа зависят антигенные свойства микобактерий.

Количественный и качественный состав липидных соединений микобактерий имеет динамичный характер и зависит от возраста клеток, состава питательных сред, физико-химических характеристик окружающей среды. Молодые клетки микобактерий начинают формировать клеточную стенку с синтеза липополисахаридов с относительно короткими алифатическими цепями. На этой стадии они достаточно уязвимы и доступны для иммунной системы. По мере наращивания клеточной стенки и формирования высокомолекулярных липидов микобактерии приобретают устойчивость и индифферентность во взаимоотношениях с иммунной системой.

Метаболизм углеводов

Наиболее предпочтительным источником углерода для микобактерий является глицерин.

Важнейшие углеводы — арабиноза, манноза и мальтоза — составляют более половины всех сахаридов. Кроме того, в жизнедеятельности клетки играют роль трегалоза, глюкоза, фруктоза, галактоза, рамноза и некоторые другие сахариды. При этом синтез идёт по гидролазному и альдозазному путям. Пируватный путь используется для синтеза гликогена. Арабиноза и манноза участвуют в образовании важных структурных соединений. Для получения энергии используется пентозофосфатный путь окисления глюкозы. Он обеспечивается ферментами малат-, изоцитрат- и сукцинат- дегидрогеназами, что придает гибкость дыхательной системе.

Уникален глиоксилатный путь, который микобактерии используют для вовлечения в цикл трикарбоновых кислот свободных жирных кислот, которые накапливаются в процессе роста микобактерии. Этот цикл привлекает внимание исследователей как возможный механизм хемотаксиса микобактерий во время персистенции.

Метаболизм азота и аминокислот

Скорость утилизации микобактериями нитратов, нитритов, гидроксиламинов может служить для идентификации видов. В качестве источника азота микобактерии предпочитают аспарагин. Синтез аминокислот является энергозависимым процессом и обеспечивается группой ферментов, позволяющих использовать другие аминокислотные соединения, например, глутамат.

Нитрит- и нитратредуктазная активность

Микобактерии туберкулёза могут образовывать аденозинтрифосфат (АТФ) при переносе электронов по цепи переносчиков, оканчивающейся NO_3^- , а не O_2 . В этих реакция происходит восстановление NO_3^- до NH_3 в количествах, которые необходимы для синтезов аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований. Это осуществляется посредством последовательного действия нитрат- и нитритредуктаз.

Каталазная и пероксидазная активность

Каталаза предотвращает накопление перекиси водорода, которая образуется при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Активность фермента зависит от pH среды и температуры. При температуре 56 °C каталаза не активна. Существуют тесты на принадлежность к патогенному комплексу микобактерий, основанные на термолабильности каталазы.

Известно, что 70% штаммов микобактерий туберкулёза, устойчивых к изониазиду, теряет свою каталазную и пероксидазную активность.

Пероксидазная и каталазная активность осуществляется одним и тем же ферментным комплексом.

Витамины и коферменты

В состав *M. tuberculosis* входят витамины группы В (рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин, тиамин), витамины С и К, парааминобензойная кислота, пантотеновая и никотиновая кислоты, биотин и фолиевая кислота.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, ПИТАНИЕ И ДЫХАНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ

В обычных, благоприятных, условиях микобактерии туберкулёза (рис. 5-3) - строгие аэробы и мезофилы, т.е. они растут при наличии кислорода и в диапазоне

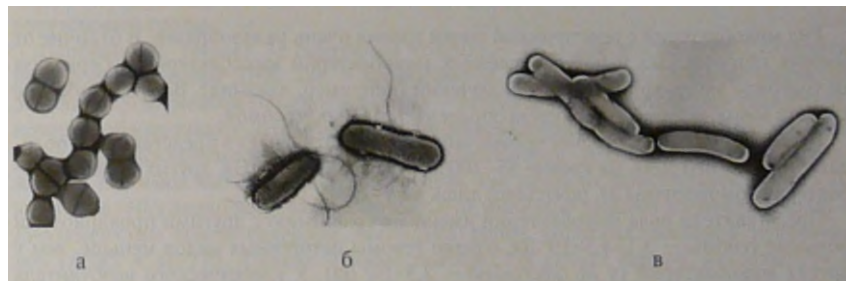


Рис. 5-3. Электронные микрофотографии различных микроорганизмов, а — грамположительных *S. aureus*; б- грамотрицательные *E. coli*; в - кислотоустойчивые *M. tuberculosis*.

температур 30-42 °С, лучше всего при 37 °С. При неблагоприятных внешних условиях и(или) недостаточности кислорода микобактерии туберкулёза проявляют себя как микроаэрофилы и даже как анаэробы. При этом их обмен веществ претерпевает существенные изменения.

По потреблению кислорода и развитости оксидазных систем микобактерии схожи с истинными грибами. В качестве связующего звена между НАДН-дегидрогеназой и цитохромом *b* в переносящей системе рода *Mycobacterium* служит витамин K_9 . Эта система цитохромов напоминает митохондриальную. Она чувствительна к динитрофенолу, так же как и у высших организмов.

Описанный тип дыхания не единственный источник образования АТФ. Кроме O_2 -терминальной микобактерии могут использовать дыхательные цепи, переносящие электроны и оканчивающиеся нитратами (NO_3^-). Резервом дыхательной системы микобактерий является глиоксилатный цикл.

Бескислородное (эндогенное) дыхание, проявляющееся в атмосфере с концентрацией кислорода менее 1%, стимулируют азидные соединения, которые уменьшают окисление пирувата или трегалозы.

РОСТ И РАЗМНОЖЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ

Микобактерии туберкулёза размножаются крайне медленно: период удвоения 18-24 ч (обычные бактерии делятся каждые 15 мин). Поэтому для получения видимого роста типичных колоний требуется не менее 4-6 нед. Одной из причин медленного размножения микобактерий считают их выраженную гидрофобность которая затрудняет диффузию питательных веществ. Более вероятно, что это генетически детерминировано и связано с более сложным устройством микобактерий. Известно, например, что большинство бактерий имеет множество копий оперона рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК). Медленно растущие микобактерии (*M. tuberculosis*, *M. leprae*) имеют по одной копии оперона, а быстрорастущие (*M. smegmatis*) — лишь две копии.

При культивировании на жидких средах микобактерии растут на поверхности. Нежная сухая плёнка со временем утолщается, становится бугристо-морщинистой и обретает желтоватый оттенок, часто сравнимый с цветом слоновой кости. Бульон остаётся прозрачным, и добиться диффузного роста удастся только в присутствии детергентов, например твина-80. В микроколониях (т.е. на ранних сроках) образуются структуры, напоминающие жгуты, — признак, который связывают с корд-фактором *M. tuberculosis*.

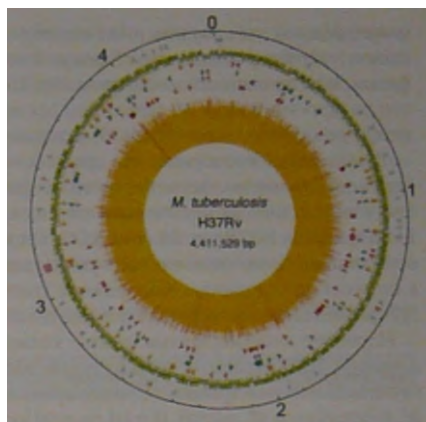
ГЕНЕТИКА МИКОБАКТЕРИЙ

Род микобактерий с генетической точки зрения очень разнообразен. В отличие от многих сапрофитных и нетуберкулёзных микобактерий микобактерии туберкулёза не содержат экстрахромосомных включений (например, плазмид). Всё разнообразие свойств микобактерий туберкулёза определяется её хромосомой.

Геном *M. tuberculosis complex* чрезвычайно консервативен. Его представители обладают гомологией ДНК на уровне 85-100%. в то время как ДНК других видов микобактерий гомологичны *M. tuberculosis* лишь на 4-26%.

Представители рода микобактерий имеют по сравнению с другими прокариотами большие геномы — $3,1-4,5 \times 10^9$ Да. однако геномы патогенных видов меньше, чем у других микобактерий (у *M. tuberculosis* - $2,5 \times 10^9$ Да). У классического возбудителя туберкулёза человека, *M. tuberculosis*, больше генов, чем у *M. africanum* и *M. bovis*, которые утратили часть генетического материала в ходе эволюции.

Рис. 5-4. Круговая карта хромосомы *M. tuberculosis* H37Rv. Цветные стрелки показывают направление последовательностей генов.



В 1998 г. была опубликована нуклеотидная последовательность хромосомы штамма H37Rv *M. tuberculosis*. Её протяженность — 4 411 529 пар оснований. Хромосома микобактерии туберкулёза представляет собой кольцевую структуру. В её составе определено около 4000 генов, кодирующих белки, а также 60. кодирующих функциональные компоненты РНК: уникальный рибосомальный РНК-оперон, 10Sa РНК. участвующий в деградации белков с нетипичной матричной РНК. 45 транспортных РНК (тРНК), более 90 липопротеинов (рис. 5-4).

Более 20% генома занимают гены метаболизма жирных кислот клеточной стенки, в том числе миколовых кислот, богатых глицином кислых полипептидов (семейства PE и PPE), кодируемых полиморфными участками генома PGRS (*Polymorphic GC-rich repetitive sequence*) и MPTR (*Major polymorphic tandem repeat*), соответственно (пятое и четвертое кольца геномной хромосомной карты). Вариабельность этих участков генома обеспечивает различия антигенов и способность ингибировать иммунный ответ. В геноме микобактерии туберкулёза широко представлены гены, контролирующие факторы вирулентности.

Микобактерии туберкулёза синтезируют все необходимые для обмена компоненты: незаменимые аминокислоты, витамины, ферменты и кофакторы. По сравнению с другими видами бактерий у *M. tuberculosis* повышена активность ферментов липогенеза. Два гена кодируют гемоглобинподобные белки, играющие роль антиокислительных протекторов или ловушек избытка клеточного кислорода. Эти особенности способствуют быстрой адаптации микобактерий туберкулёза к резким изменениям условий окружающей среды.

Особенность генома *M.tuberculosis complex* - большое число повторяющихся последовательностей ДНК. Так в хромосоме *M. tuberculosis* H37Rv насчитывают до 56 копий IS-элементов (*insertion sequences* — встраивающихся последовательностей), которые обеспечивают ДНК-полиморфизм микобактерий туберкулёза. Большинство из них, за исключением элемента IS6110, неизменны. В составе хромосомы различных штаммов микобактерий туберкулёза, как правило, присутствует от 5 до 20 копий IS6110, однако встречаются штаммы, не имеющие данного элемента. Наряду с IS-элементами геном содержит несколько типов коротких повторов нуклеотидов (PGRS и MPTR), а также прямые повторы DR (*Direct Repeat*), находящиеся в DR-области и разделённые вариабельными последовательностями — спейсерами (шестое кольцо на карте хромосомы). Различия в количестве копий и локализации на хромосоме этих генетических элементов используют для дифференциации штаммов

микобактерий туберкулёза в молекулярной эпидемиологии. Наиболее совершенные схемы генотипирования микобактерий основаны на выявлении геномного полиморфизма, обусловленного элементом IS6110, а также DR и их спейсерами. Характерно, что дивергенция вида *M. tuberculosis* происходит, как правило, за счёт рекомбинаций между копиями элемента IS6110, которые фланкируют различные гены.

В геноме H37Rv найдены два профага - phiRv1 и phiRv2. Как и полиморфный сайт DraI они, вероятно, ассоциированы с факторами патогенности, поскольку эти участки генома отличаются от аналогичных участков авирулентных штаммов *M. tuberculosis* H37Ra и *M. bovis* BCG. Определены участки генома (*mutT*, *ogt*-genes), отвечающие за увеличение частоты мутаций и адаптацию микобактерий туберкулёза в пресловутых условиях. Обнаружение триггерных генов дормантности микобактерий туберкулёза изменило представление о латентной туберкулёзной инфекции.

Изучение полиморфизма генов, кодирующих каталазу, пероксидазу и А-субъединицу ДНК-гиразы, у *M. tuberculosis complex* были выделены три генотипические группы. Наиболее древняя (с точки зрения эволюции) I группа: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. tuberculosis* и *M. microti*. II и III группы включают различные штаммы *M. tuberculosis*, получившие распространение в некоторых географических регионах. Клональное поведение характерно для I и II групп, а штаммы III группы крайне редко вызывают массовые заболевания. В различных регионах мира распространены генетические семейства *M. tuberculosis*, получившие наименования *Haarlem*, *Africa*, *Filipino*.

Особое место занимает семейство Beijing, впервые выявленного в гистологических препаратах лёгочной ткани 1956-1990 гг. от больных предместья Пекина. На сегодняшний день штаммы этого семейства обнаружены в государствах Азии. Южной Африки, странах Карибского бассейна, США. Распространение данного генотипа на различных территориях определяется этническими характеристиками коренного населения и мигрантов. Недавно получены данные о распространении штаммов генотипа *SI/Beijing* на северо-западе европейской части России (Санкт-Петербург) и в регионах Сибири.

УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ

В ходе эволюции микобактерии туберкулёза выработали различные механизмы преодоления или инактивации неблагоприятных факторов внешней среды. Во-первых, это мощная клеточная стенка. Во-вторых, это обширные метаболические возможности. Они способны инактивировать многие клеточные токсины и вещества (различные перекиси, альдегиды и другие), разрушающие клеточную оболочку. В-третьих, это морфологическая пластичность, заключающаяся в трансформации микобактерий (образование L-форм, дормантных клеток). По своей устойчивости, после спорообразующих бактерий, они занимают лидирующее место в царстве прокариот.

Возбудитель сохраняет свою жизнеспособность в сухом состоянии до 3 лет. При нагревании микобактерии туберкулёза могут выдерживать температуру существенно выше 80 °C. На сегодняшний день считают, что микобактерии туберкулёза, находящиеся в мокроте, остаются жизнеспособными при открытом кипячении последней в пределах 5 мин.

Микобактерии туберкулёза устойчивы к органическим и неорганическим кислотам, щелочам, многим окислителям, а также к ряду антисептических и дегидратирующих веществ, оказывающих губительное действие на другие патогенные микроорганизмы. Микобактерии проявляют устойчивость к воздействию спиртов и ацетона.

Отмечено, что средства на основе четвертичного аммония не проявляют противотуберкулёзной активности в определенных условиях концентрации радикалов хлора

и кислорода до 0,5% также не оказывают губительного действия на микобактерии туберкулёза. Это подразумевает невозможность использования подобных средств для стерилизации мокроты и других инфицированных биологических материалов (табл. 5-1).

Микобактерии туберкулёза нечувствительны к рассеянному солнечному свету и могут более года существовать во внешней среде без потери жизнеспособности. Коротковолновое ультрафиолетовое излучение оказывает универсальное бактерицидное действие на все микроорганизмы. Однако в реальных условиях, когда микобактерии туберкулёза находятся во взвешенном состоянии в виде клеточных агломератов с пылевыми частицами, их устойчивость к ультрафиолетовому излучению возрастает.

Таблица 5-1. Некоторые дезинфицирующие средства, применяемые в противотуберкулёзных учреждениях

Название средства (метода)	Концентрация, %	Время обработки, мин
Хлорамин	5	360
Водорода пероксид	3	180
Дезоксон-Л	10	60
Сульфохлорантин	1	120
ДП-2	0,5	60
Хлорин	3	60
Метод кипячения	–	60
Метод кипячения с гидрокарбонатом натрия	2	45
Деохлор	0,02–0,3	30–120
Дюльбак (раствор)	Стандартная	90
Тепсихлор-70А	1,0	30–120
РИК-Д	4,0	60

Высокая выживаемость микобактерий туберкулёза способствует чрезвычайно широкому распространению этой инфекции среди населения независимо от климатических условий. Однако не только это способствует глобализации проблемы - микобактерии туберкулёза могут длительно персистировать в организме человека и реактивироваться через неограниченные промежутки времени.

Локализация микобактерии туберкулёза внутри макрофагов обеспечивает, достаточную субстратную стабильность, учитывая «долгожительство» мононуклеарных фагоцитов и длительность репликации микобактерий, а также изоляцию от эффекторов гуморального иммунитета. В то же время возбудитель выбирает биотоп, который из-за потенциальной опасности неприемлем для большинства микроорганизмов. Этот симбиоз обеспечивается целым рядом приспособительных механизмов микобактерий.

Процесс поражения макрофага и паразитирования в нем выглядит следующим образом: проникновение микобактерий в макрофаг без его активации; подавление образования фаголизосом или трансформация их в зону, комфортную для бактерий; прорыв из фагосом в цитоплазму с инактивацией антимикробных факторов; вмешательство в жизнедеятельность клетки; ослабление чувствительности макрофагов к активирующим сигналам Т-лимфоцитов; снижение антигенпредставляющей функции макрофагов и сопряжённое с этим ослабление реакций цитотоксических Т-лимфоцитов, настроенных на уничтожение заражённых клеток.

Безусловно, в обеспечении этого важную роль играют особенности клеточной стенки, а также метаболические и функциональные возможности. При первом контакте с микобактериями иммунные системы макроорганизма не способны подключить гумо-

ральный иммунитет, быстро обезвредить и элиминировать клетку из организма, так как подвижные алифатические цепи микобактериальной стенки не дают возможности провести оценку поверхностных структур возбудителя и передать соответствующую информацию для синтеза необходимого набора антител.

Высокая гидрофобность микобактерий обеспечивает неспецифические, т.е. независимые от рецепторов, контакты с макрофагами. Образуя вокруг клетки микобактерии фагосому, макрофаг помещает её внутри себя. Поверхностные микозидные и липоарабиноманнанные комплексы могут распознаваться рецепторами, однако запускаемые через них сигналы не активируют или слабо активируют макрофаги. Вследствие этого фагоцитоз не сопровождается выделением свободнорадикальных форм кислорода и азота. Считают, что в большей степени это характерно для вирулентных штаммов *M. tuberculosis*, которые благодаря структурным особенностям липоарабиноманнана, инициируют «неагрессивный» фагоцитоз. В распознавании *M. tuberculosis* принимают участие и другие рецепторы макрофагов, в частности CD 14 и рецепторы С3-комплемента (CR1-CR3).

Проникнув внутрь макрофага, микобактерия включает ряд механизмов, препятствующих образованию фаголизосомы: продуцирование аммония, который защелачивает среду внутри фагосомы, синтез сульфоллипидов, ведущий к формированию отрицательного заряда на поверхности фагосомы, что препятствует слиянию фагосомы и лизосомы.

Если всё же фаголизосома образовалась, микобактерия благодаря мощной восковой оболочке способна погасить свободнорадикальные реакции, вызываемые бактерицидными веществами фагоцитов. Аммоний защелачивает среду, блокируя активность лизосомальных ферментов, а сульфоллипиды нейтрализуют мембранотропные катионные белки. Кроме того, микобактерии туберкулёза продуцируют высокоактивные ферменты с каталазной и пероксидазной активностью, которые конкурируют с пероксидазными системами макрофагов, и одновременно инактивируют гидропероксиды лизосом. Всё это повышает устойчивость микобактерий к оксидантному стрессу.

Дальнейшая адаптация микобактерий состоит в использовании железосодержащих соединений макрофагов для своих ферментных систем и блокирования иммуноспецифических функций макрофагов. Макрофаги являются одним из главных резервуаров железа, избыток которого накапливается в виде ферритина. Содержание железа в альвеолярных макрофагах в 100 раз выше, чем в моноцитах крови, что, безусловно, содействует их колонизации микобактериями туберкулёза.

Токсическое действие на макрофаги микобактерии осуществляют посредством эндотоксинов и неспецифических факторов. И те, и другие поражают в первую очередь дыхательную систему макрофагов - митохондрии. К эндотоксинам относят микобактериальные арабинолипиды, которые угнетают дыхание митохондрий. К неспецифическим токсинам относят продукты синтеза липидной части клетки микобактерии - фтиеновые и фтиононовые кислоты, которые вызывают разобщение окислительного фосфорилирования. Усиление метаболических процессов в этих условиях не сопровождается должным синтезом АТФ. Клетки хозяина начинают испытывать энергетический голод, что приводит к угнетению их жизнедеятельности, а в дальнейшем к цитолизу и апоптозу.

Не исключено, что некоторые факторы патогенности образуются только внутри заражённых клеток, как это происходит у других бактерий, предпочитающих внутриклеточный образ жизни. Например, сальмонеллы, паразитируя внутри макрофагов, дополнительно экспрессируют более 30 генов. Несмотря на полное описание генома микобактерии туберкулёза, 30% кодонов имеют отношение к белкам с неизвестными свойствами.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

С клинической точки зрения лекарственная чувствительность микроорганизма определяет возможность применения стандартной химиотерапии показанным препаратом для лечения заболевания, вызванного выделенным штаммом. Устойчивость «предсказывает неудачу лечения тестируемым химиопрепаратом». Иными словами, использование стандартной химиотерапии, приводящей к достижению системной концентрации препарата, обычно эффективной в нормальных условиях, не подавляет размножения «устойчивых микроорганизмов».

В микробиологии в основе определения лекарственной чувствительности или лекарственной устойчивости лежит популяционный подход, подразумевающий разную степень устойчивости пула (разнородной совокупности) микробных клеток. Лекарственную устойчивость оценивают в количественных характеристиках, таких, как «минимальная ингибирующая концентрация» (МИК). Например, при МИК-90 гибнет 90% микроорганизмов (бактериостатическая концентрация). Таким образом, под резистентностью следует понимать её степень у части микробной популяции, которая предопределяет неудачу лечения в большинстве случаев. Общепринято, что 10% устойчивых штаммов среди всей микробной популяции больного способно оказать патогенное действие. Во фтизиобактериологии для противотуберкулёзных препаратов первого ряда она составляет 1%. или 20 колониеобразующих единиц — КОЕ). Такая часть микробной популяции через месяц способна вытеснить исходную и сформировать очаг поражения. Для противотуберкулёзных препаратов второго ряда критерием устойчивости служит 10% рост микробной популяции.

Развитие лекарственной устойчивости микроорганизмов связано с селекцией (отбором) в присутствии антибиотика и с преимущественным выживанием части микробной популяции, имеющей механизмы защиты против антибактериального агента. В каждой популяции находится незначительное количество мутантных клеток (как правило, 10⁶-10⁹), резистентных к тому или иному препарату (табл. 5-2). При проведении химиотерапии погибают чувствительные микробные клетки, а резистентные размножаются. В результате происходит замещение чувствительных клеток устойчивыми (рис. 5-5.)

Микобактерии исходно обладают высокой природной устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам широкого спектра действия, однако у разных видов — различные спектр и степень этой чувствительности.

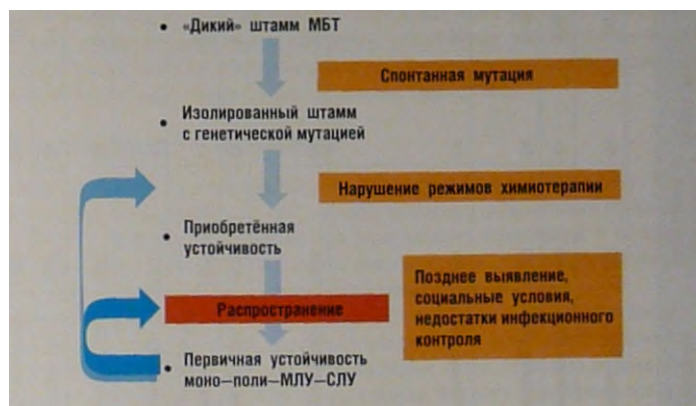


Рис. 5-5. Формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза.

Таблица 5-2. Основные биологические свойства противотуберкулезных препаратов и характеристики устойчивости микобактерий туберкулеза

Препарат	Год начала применения	Активность	Отношение концентрации в крови к МПК	Мишень	Гены, ассоциированные с лекарственной устойчивостью	Частота мутации	Частота ЛУ
Противотуберкулезные препараты 1-го ряда							
Изониазид (INH)	1952	4+	100	Синтез миколовых кислот	katG, ahpC, oxyB, inhA, aerD, kasA	10 ⁻⁸	1 на 10 ⁸
Рифамицин (RIF)	1965	4+	100	РНК-полимераза (β-субъединица)	rpoB	10 ⁻⁹	1 на 10 ⁸
Пиразинамид (PZA)	1970	3+	5–10	Биосинтез жирных кислот, pH (снижение)	prpA	10 ⁻²	1 на 10 ⁸
Стрептомицин (STR)	1944	3+	30	Метаболические пути NAD	ndh	10 ⁻⁸	1 на 10 ⁷
				Транскрипция ДНК	rns		
				Рибосомальные белки	rpsL		
				16S-субъединица рРНК			
				23S-субъединица рРНК			
Этамбутол (EMB)	1968	2+	3–4	Арабинозилтрансфераза, синтез полисахаридов клеточной стенки (арабиногалактанов)	embA, embB, embC	10 ⁻⁷	1 на 10 ⁵
Противотуберкулезные препараты 2-го ряда							
Этноамид (Eth)	1966	3+	5	Синтез миколовых кислот	inhA	10 ⁻³	1 на 10 ³
Канамидин / Амикацин (Cap/Amk)	1957	3+	30	Транскрипция ДНК (взаимодействует с рибосомальными белками 23S-субъединицы)	rpsL	10 ⁻⁶	1 на 10 ⁶
Циклосерин (Cs)	1955	2+	3–4	Синтез пептидогликана клеточной стенки (D-аланин-рацемата, синтетазы)	alcA	10 ⁻¹⁰	1 на 10 ³
Капреомицин (Cap)	1967	2+	5–10	Синтез ДНК (взаимодействует с рибосомальными белками 70S-субъединицы)	tlyA, rpsL	10 ⁻³	1 на 10 ³
Тиоацетазон (Tz)	1950	1+	10	Синтез миколовых кислот		10 ⁻³	1 на 10 ³
Аминosalцициловая (PAS) кислота	1946	1+	100	Синтез ферментов дыхательной цепи (биосинтез фолата)		10 ⁻⁸	1 на 10 ⁶
Офлоксацин (Ofi)	1987	2+/3+	10	Транскрипция ДНК, ДНК-гираза	gyrA, gyrB	10 ⁻¹⁰	1 на 10 ⁸
				ДНК-тополимераза II	parC, parE		

Под **истинной природной устойчивостью** понимают постоянный видовой признак микроорганизмов, связанный с отсутствием мишени действия антибиотика или недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости клеточной стенки, ферментативной инактивации вещества или других механизмов.

Приобретённая устойчивость — свойство отдельных штаммов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют рост основной части микробной популяции. Приобретение резистентности во всех случаях обусловлено генетически: появлением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

В настоящее время обнаружены различные молекулярные механизмы устойчивости микобактерий туберкулёза:

- инактивация антибиотика (ферментная инактивация), например, β -лактамазами;
- модификация мишени действия (изменение пространственной конфигурации белка вследствие мутации соответствующего участка генома);
- гиперпродукция мишени, приводящая к изменению соотношения агент-мишень и высвобождению части белков жизнеобеспечения бактерии;
- активное выведение препарата из микробной клетки (эффлюкс) вследствие включения стрессорных механизмов защиты;
- изменение параметров проницаемости внешних структур микробной клетки, блокирующих способность антибиотика проникать внутрь клетки;
- включение «метаболического шунта» (обходного пути обмена).

Помимо прямого воздействия на метаболизм микробных клеток, многие антибактериальные препараты (бензилпенициллин, стрептомицин, рифампицин) и другие неблагоприятные факторы (биоциды иммунной системы) приводят к появлению изменённых форм микобактерий (протопласты, L-формы), а также переводят клетки в dormantное состояние: интенсивность обмена клетки снижается и бактерия становится невосприимчивой к действию антибиотика.

Все механизмы формируют разную степень устойчивости, обеспечивая резистентность к разным концентрациям химиопрепаратов, поэтому появление у бактерий устойчивости не всегда сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Для оценки эффективности и прогноза лечения важно знать степень резистентности.

В настоящее время для каждого противотуберкулёзного препарата первого ряда и для большинства резервных препаратов определён хотя бы один ген. специфические мутации в котором приводят к развитию устойчивых вариантов микобактерий. В широком распространении лекарственной устойчивости у микобактерий имеет значение высокая частота мутаций *in vivo*, большая, чем *in vitro*.

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Различают первичную и приобретённую лекарственную устойчивость. К микроорганизмам с первичной устойчивостью относят штаммы, выделенные от пациентов, не получавших специфическую терапию или получавших препараты в течение месяца или менее. При невозможности уточнения факта применения противотуберкулёзных препаратов используют термин «начальная устойчивость».

Первичная лекарственная устойчивость имеет большое клиническое и эпидемиологическое значение, поэтому для правильной её оценки необходимо не проводить впервые выявленному больному туберкулёзом химиотерапию до микробиологического исследования диагностического материала. Частоту первичной лекарственной устойчивости рассчитывают как отношение количества впервые выявленных больных туберкулёзом с первичной резистентностью к числу всех впервые выявленных

больных, которым проводили исследование на лекарственную чувствительность в течение года. Если устойчивый штамм выделен у пациента на фоне противотуберкулёзной терапии, проводимой в течение месяца и более, устойчивость расценивают как приобретённую. Частота первичной лекарственной устойчивости характеризует эпидемиологическое состояние популяции возбудителя туберкулёза.

Приобретённая лекарственная устойчивость среди впервые выявленных больных - результат неудачного лечения (неверный подбор препаратов, несоблюдение режима приёма, снижение дозировок препаратов, непостоянное снабжение и плохое качество препаратов). Эти факторы приводят к снижению системной концентрации препаратов в крови и их эффективности, одновременно «запуская» в клетках микобактерий защитные механизмы.

Для эпидемиологических целей рассчитывают частоту ранее леченых случаев. Для этого в расчёт берут больных, зарегистрированных на повторное лечение после неудачного курса химиотерапии или рецидивов. Рассчитывают отношение количества резистентных культур микобактерий туберкулёза к числу всех штаммов, исследованных на наличие лекарственной устойчивости в течение года среди больных данной группы на момент их регистрации.

В структуре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза различают:

Монорезистентность - устойчивость к одному из противотуберкулёзных препаратов, чувствительность к другим препаратам сохранена. При применении комплексной терапии монорезистентность выявляют довольно редко и, как правило, к стрептомицину (в 10-15% случаев среди впервые выявленных больных).

Полирезистентность - устойчивость к двум и более препаратам.

Множественная лекарственная устойчивость - устойчивость к изониазиду и рифампицину одновременно (независимо от наличия устойчивости к другим препаратам). Она сопровождается, как правило, устойчивостью к стрептомицину и др. В настоящее время МЛУ возбудителей туберкулёза стала эпидемиологически опасным явлением. Расчёты показывают, что выявление возбудителей с МЛУ более чем в 6,6% случаев (среди впервые выявленных больных) требует изменения стратегии Национальной противотуберкулёзной программы. В России, по данным мониторинга лекарственной устойчивости, частота МЛУ среди впервые выявленных больных составляет от 4 до 15%, среди рецидивов — 45-55%, а среди случаев неудачного лечения - до 80%.

Суперустойчивость - множественная лекарственная устойчивость в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин). Туберкулёз, вызванный штаммами с суперустойчивостью, представляет прямую угрозу для жизни пациентов, так как остальные противотуберкулёзные препараты второго ряда не имеют выраженного антибактериального действия. С 2006 г. в некоторых странах организовано наблюдение за распространением штаммов микобактерий с суперустойчивостью. За рубежом принято обозначать этот вариант МЛУ как XDR.

Перекрёстная устойчивость - когда возникновение устойчивости к одному препарату влечет за собой устойчивость к другим препаратам. У *M. tuberculosis*, как правило, ассоциированные с устойчивостью мутации не взаимосвязаны. Развитие перекрёстной устойчивости обусловлено сходством химической структуры некоторых противотуберкулёзных препаратов. Особенно часто перекрёстную устойчивость выявляют внутри одной группы препаратов, например аминогликозидов (табл. 5-3). Для прогнозирования перекрёстной резистентности необходимы исследования культуры микобактерий на генетическом уровне в сочетании с микробиологическим изучением устойчивости.

Таблица 5-3. Перекрёстная устойчивость микобактерий туберкулёза к некоторым противотуберкулёзным препаратам

Препараты		Характер перекрёстной резистентности
Стрептомицин	Канамицин	Низкая
Стрептомицин	Капреомицин	Низкая
Канамицин	Амикацин	Высокая (89–100%)
Канамицин	Капреомицин	Штаммы с высокой резистентностью к Кап могут быть резистентны к Сар, однако штаммы, резистентные к низким дозам Кап, сохраняют чувствительность к Сар. Устойчивость к Кап штаммов, резистентных к Сар, такая же, как и у исходных штаммов
Капреомицин	Виомицин	Все штаммы, резистентные к капреомицину, устойчивы также к виомицину, при этом не все штаммы, резистентные к виомицину, резистентны к капреомицину
Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Исследования <i>in vitro</i> переменная перекрёстная резистентность (17–100%), однако по результатам большинства исследований резистентность превышает 50%. Клиническое значение полностью не выявлено, поскольку механизм формирования резистентности одинаков (мутация <i>gyrA</i>)
Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Переменная перекрёстная резистентность <i>in vitro</i> (более 45%). Для выявления эффективности левифлоксацина по отношению к штаммам, резистентным к ципрофлоксацину, необходимы дальнейшие исследования; механизм формирования резистентности одинаков (мутация <i>gyrA</i>)
Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин, моксифлоксацин и другие фторхинолоны последних поколений	Перекрёстная резистентность менее 55%. Для возникновения высокой резистентности необходимы две последовательные мутации в гене ДНК-гиразы. Нужно проводить клинические исследования, чтобы подтвердить активность фторхинолонов последних поколений против штаммов, резистентных к ципрофлоксацину
Изониазид	Тиоацетазон	Данных о наличии перекрёстной резистентности нет
Изониазид	Этионамид	Перекрёстная резистентность выявлена у 86% штаммов с устойчивостью к изониазиду, вызванной мутациями <i>inhA</i>
Тиоацетазон	Этионамид	Переменная резистентность (29–79%) связана с мутациями <i>etbA</i> . По данным большинства исследований, резистентность превышает 68%. Обратная зависимость изучена слабо
Тиоацетазон	Аминосалициловая кислота	Перекрёстную резистентность считают низкой
Рифампицин	Рифабутин	Высокая перекрёстная устойчивость 82–94%

НЕТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

Нетуберкулёзные микобактерии передаются от человека к человеку крайне редко. Частота выделения некоторых их видов из материала от больных сопоставима с частотой выделения этих видов из объектов внешней среды. Источниками заражения могут быть сельскохозяйственные животные и птицы, необработанные продукты. Микобактерии обнаруживают в послеплодном материале и молоке крупного рогатого скота.

По данным бактериологических лабораторий из 42 регионов Российской Федерации, распространённость нетуберкулёзных микобактерий в 2004–2005 гг. составила 0,5–6,2% среди всех микобактерий у впервые выявленных больных. Вероятно, частота может быть несколько выше, так как используемый способ обработки диагностического материала не является оптимальным для нетуберкулёзных микобактерий. Сапрофитные микобактерии могут присутствовать в диагностическом материале при несоблюдении правил сбора, или в силу особенностей материала (например, *M. smegmatis* может выделяться из мочи пациентов мужского пола).

В связи с этим важно многократно подтвердить обнаруженный вид микобактерий из материала от больного.

Микобактерии поражают кожные покровы, мягкие ткани, а также могут вызывать микобактериоз лёгких, что особенно часто при иммунодефицитных состояниях. При лёгочной локализации чаще выявляется у мужчин пожилого возраста, в анамнезе которых есть хронические лёгочные заболевания, в том числе с грибковыми поражениями.

Из всех микобактерий комплекс *M. avium-intracellulareae* является наиболее распространённым возбудителем микобактериозов лёгких у человека. Он вызывает заболевания лёгких, периферических лимфатических узлов и диссеминированные процессы. На севере европейского региона около 60% микобактериозов лёгких. Преобладают фиброзно-кавернозные и инфильтративные процессы, принимающие хроническое течение из-за высокой резистентности к противотуберкулёзным препаратам.

M. kansasii являются возбудителями хронического заболевания лёгких, напоминающее туберкулёз. Химиотерапия более эффективна, вследствие более высокой чувствительности *M. kansasii* к антибактериальным препаратам. *M. xenopi* и *M. malmoense* вызывают, главным образом, хронические заболевания лёгких. Они могут загрязнять водопроводную систему горячей и холодной воды. Ареал обитания *M. malmoense* не вполне установлен. *M. xenopi* проявляют достаточно хорошую чувствительность к противотуберкулёзной терапии. *M. malmoense* проявляют достаточно высокую чувствительность к антибиотикам *in vitro*, но консервативное лечение часто неэффективно вплоть до летального исхода. *M. fortuitum* и *M. chelonae* признаны возбудителями заболеваний костей и мягких тканей вследствие прямого заражения раны при травме, хирургическом вмешательстве и проникающем ранении. Они вызывают до 10% микобактериозов лёгких. Протекает как хроническое деструктивное двустороннее поражение, часто летально. Противотуберкулёзные препараты и антибиотики широкого спектра действия не активны или мало активны против этих видов микобактерий.

В южных регионах распространение имеют микобактериозы кожных покровов и мягких тканей, вызываемые *M. leprae*, *M. ulcerans*. Выявление нетуберкулёзных микобактерий проводят в лабораториях ведущих противотуберкулёзных учреждений страны. Это требует высокой квалификации и хорошего оснащения лабораторий.

Глава 6

Патогенез и гистофункциональная характеристика

Развитие туберкулёзного воспаления зависит от реактивности организма и состояния его защитных сил, вирулентности микобактерий туберкулёза и длительности их персистенции в лёгких. Действием разных факторов инфекционного процесса можно объяснить большое разнообразие тканевых и клеточных реакций респираторного отдела, где специфические изменения сочетаются с неспецифическими, так или иначе влияющими на проявление и исход основного процесса.

Каждый этап представляет собой сложный комплекс структурных перестроек различных систем организма и органов дыхания, сопровождается глубокими сдвигами в обменных процессах, интенсивности метаболических реакций респираторного отдела, отражается на морфофункциональном состоянии его клеточных и неклеточных элементов. Важное значение имеет изучение самых ранних механизмов развития туберкулёзного воспаления, установленных в последние годы.

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И СОСТОЯНИЕ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Уже через сутки после внутривенного введения микобактерии туберкулёза в лёгкие мышей происходят характерные изменения микроциркуляторного русла: можно наблюдать расширение профилей сосудистой капиллярной сети, сладжирование эритроцитов с пристеночным расположением полиморфно-ядерных лейкоцитов. При электронно-микроскопическом анализе эндотелиальной выстилки лёгочных капилляров наблюдают активацию люминарной поверхности клеток, признаки развития внутриклеточного отёка с дезорганизацией микропиноцитозных везикул и их слиянием в крупные вакуоли. Участки отёчной, просветлённой цитоплазмы эндотелиоцитов местами формируют парусообразные выбухания, различающиеся в разных микрососудах количеством и величиной. В отдельных случаях наблюдают локальное отслаивание их цитоплазматических отростков от подлежащего базального слоя, разрыхление и утолщение последнего.

Независимо от способа введения микобактерии туберкулёза, во всех модельных экспериментах в первые 3-5 сут наблюдают повышение проницаемости аэрогемаического барьера, о чём свидетельствуют накопление жидкости в интерстиции, развитие внутриклеточного отёка не только эндотелиоцитов, но и альвеолоцитов 1-го типа (A1). Изменения затрагивают их цитоплазматические отростки, в которых появляются участки просветлённой, отёчной цитоплазмы, способные выбухать во внутриальвеолярное пространство.

В местах генерализации микобактерии туберкулёза и развития пневмонических фокусов, формирования первичных гранулематозных скоплений мононуклеаров и полиморфноядерных лейкоцитов определяют A1 с сильно утолщёнными, местами разрушенными цитоплазматическими отростками, участками оголённой базальной мембраны. Во многих альвеолоцитах 2-го типа (A2) происходят набухание апикальных микроворсинок, неравномерное расширение профилей митохондрий и цитоплазматической сети. Гипергидратация альвеолярного эпителия местами сопровождается выходом жидкости, белков плазмы и клеточных элементов воспаления во внутриальвеолярное пространство.

Современные исследования микроциркуляции позволили установить ведущую роль сосудистой системы в развитии начальных фаз воспаления. Стимулированный цитокинами эндотелий выделяет биологически активные вещества — адгезивные молекулы (селектины, интегрины), различные медиаторы (метаболиты арахидоновой кислоты) и факторы роста, радикалы кислорода, оксид азота и др., обеспечивающие взаимодействие между эндотелием и полиморфноядерными лейкоцитами, а также между другими клеточными элементами воспаления. Установлено, что L-селектин опосредует так называемый эффект «катящихся нейтрофилов», являющийся начальным этапом адгезии этих клеток к эндотелию. Другой вид селектина — P-селектин — после воздействия на эндотелиальные клетки гистамина или метаболитов кислорода транслоцируется на их поверхность, облегчая адгезию нейтрофилов. E-селектин также выявляют на поверхности цитокинактивированных эндотелиальных клеток; он вовлечён в процесс взаимодействия эндотелия посткапиллярных венул с T-лимфоцитами.

Цитокины, выделяемые моно- и полинуклеарами, вызывают структурную перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток, что приводит к их сокращению и повышению капиллярной проницаемости. В свою очередь, прохождение полиморфноядерных лейкоцитов через стенку кровеносных сосудов может сопровождаться её повреждением и усилением проницаемости для жидкости и плазменных белков, а изменение состава или активности адгезивных молекул приводит к усиленной миграции моноцитов и лимфоцитов, обеспечивающих дальнейшее развитие воспалительной реакции. Возникающая в органах дыхания в ответ на введение микобактерии туберкулёза, она затрагивает все структуры респираторного отдела.

В период формирования и созревания туберкулёзных гранулём, т.е. на втором этапе развития специфического процесса, нарушения в структуре межальвеолярных перегородок нарастают. Отёк, клеточная пролиферация и фибриллогенез в интерстиции значительно изменяют морфофункциональное состояние респираторного эпителия, особенно вблизи от фокусов воспалительной реакции. Нарушения условий микроокружения и жизнедеятельности альвеолоцитов негативно отражаются на функциональном состоянии аэрогемаического барьера и газообмене лёгких.

Наряду с уже отмеченными изменениями межальвеолярных перегородок в зоне отёка обращают на себя внимание выраженные деструктивные изменения альвеолярного эпителия, которые прослеживаются на значительном его протяжении. Они затрагивают оба типа альвеолоцитов и имеют одну направленность — отёчное набухание внутриклеточных органелл, которое приводит к нарушению функции, а затем

и гибели клеток. Фрагменты разрушенных альвеолоцитов, в том числе А2, можно выявить в составе внутриальвеолярного содержимого. Здесь же располагаются макрофагальные элементы, полиморфноядерные лейкоциты, а также значительное количество эритроцитов и эозинофилов, отражающих высокую проницаемость капиллярной сети. Среди разрушенных клеток определяют нити фибрина и их конгломераты.

В альвеолах, сохраняющих воздух, также можно наблюдать признаки отёка тканевых и клеточных структур межальвеолярных перегородок. Кроме того, на поверхности альвеолярного эпителия имеют место процессы пузыреобразования, отражающие начальные этапы деструкции аэрогематического барьера и «затопления» альвеол. На заключительном этапе развития туберкулёзного воспаления наблюдают прогрессирующее нарастание дистрофических и деструктивных изменений в структурных компонентах терминальных отделов лёгкого, особенно в участках лёгочной паренхимы, граничащих с казеозно-некротическими очагами или фокусами туберкулёзной пневмонии. Нарушения микроциркуляторного русла носят распространённый характер.

Транскапиллярный переход плазменных белков крови способствует попаданию в интерстиции лёгкого циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), способствующих развёртыванию в нём как иммунологических, так и вторичных иммунопатологических реакций. Роль последних в патогенезе туберкулёза доказана, и она обусловлена внутрилёгочной депозицией ЦИК, дефектом системы фагоцитов, дисбалансом продукции цитокинов, регулирующих межклеточные взаимодействия.

Площадь воздушной лёгочной паренхимы сокращается до 30% площади среза, её участки чередуются с зонами выраженного внутриальвеолярного отёка, дистелектаза и ателектаза, эмфизематозного расширения альвеол. Несмотря на прогрессирующий характер развития нелеченого туберкулёзного воспаления, в свободной от очагов лёгочной паренхиме имеют место компенсаторно-восстановительные процессы. Как показали наши исследования, в перифокальной зоне воспаления функциональная активность А2 направлена главным образом на поддержание целостности альвеолярного эпителия, восстановление популяции А1, наиболее чувствительных к действию факторов туберкулёзного процесса. Факт участия А2 в процессах регенерации как клеточного источника респираторного эпителия сегодня общепризнан. О выраженном повышении пролиферативной активности А2 в этих зонах свидетельствует выявление 6-10 рядом расположенных молодых альвеолоцитов — «почек роста» (рис. 6-1, а) с однопольной хорошо развитой структурой ядра, значительным содержанием в цитоплазме митохондрий и полирибосом, небольшим числом секреторных гранул. Иногда в этих клетках можно видеть фигуры митоза (рис. 6-1, б). Вместе с тем, альвеолоциты промежуточного вида, отражающие трансформацию А2 в А1, выявляются крайне редко (рис. 6-1, в). Поддержание газообменной функции органа происходит за счёт гипертрофии альвеол, формирования точек роста и трансформации А2 в А1 в отдалённых участках лёгочной паренхимы. Здесь же наблюдают ультраструктурные признаки активной секреторной функции А2.

Эти данные коррелируют с результатами электронно-микроскопического исследования альвеолярного эпителия в операционном материале. У больных с заживлением очагов туберкулёзной инфекции формируются аденоматозные структуры, которые напоминают альвеолярные ходы. Выстилающие их клетки имеют ультраструктуру А2, сохраняющих единичные секреторные гранулы. Характерно, что трансформации А2 в А1 не происходит (не выявляются альвеолоциты промежуточного типа), что не позволяет относить эти структуры к вновь образующимся альвеолам, как это отмечают некоторые авторы.

Процессы восстановления респираторного эпителия, формирование альвеолоцитов переходного типа наблюдают только в более отдалённой лёгочной паренхиме, где определяют узелковые разрастания альвеолоцитов, соответствующие «почкам

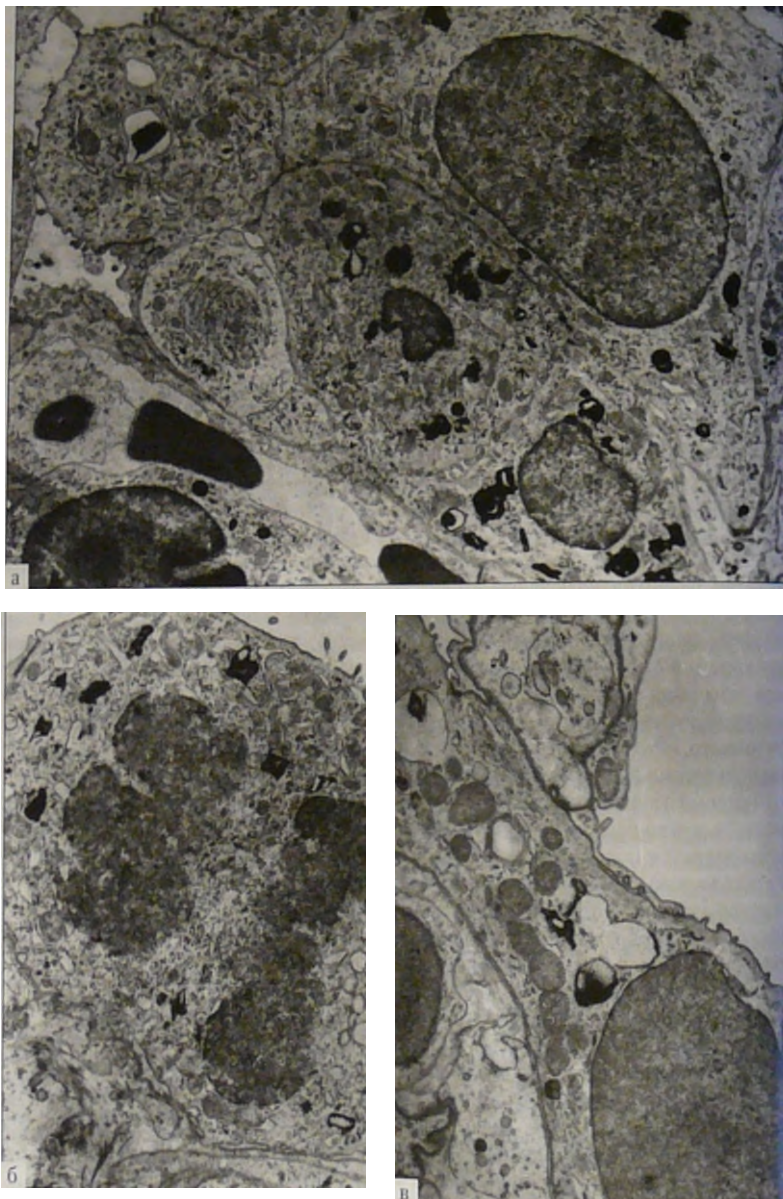


Рис. 6-1. Ультраструктурные признаки восстановительной функции альвеоцитов 2-го типа.

а - скопление альвеоцитов в виде "почки роста", ув. 7000; б - фигура митоза, ув. 12000;
в - альвеоцит промежуточного типа, отражающий трансформацию А2 в А1, ув 16000.

роста». Здесь же осуществляется основная газообменная функция лёгких, клетки аэрогематического барьера имеют хорошо развитую ультраструктуру с большим числом микропиноцитозных везикул.

Изучение различных моделей туберкулёзного воспаления показало, что развитие в лёгких специфического воспаления связано не только с определёнными деструктивными изменениями респираторного отдела непосредственно в очагах инфекции, но затрагивает всю лёгочную паренхиму, где наблюдают признаки нарушения микроциркуляции, повышения проницаемости сосудов межальвеолярных перегородок. При прогрессировании воспалительного процесса явления отёка нарастают, что отражается на состоянии альвеолоцитов, особенно А1. Просветы многих альвеол частично или полностью заполнены жидкостью и клеточными элементами воспаления. Гипоксия и фиброзные изменения межальвеолярных перегородок отражаются на газообменной функции аэрогематического барьера, приводят к развитию дыхательной недостаточности и гибели экспериментальных животных.

РОЛЬ МАКРОФАГОВ ЛЁГКИХ

Макрофаги лёгких являются компонентом единой для всего организма системы мононуклеарных фагоцитов, происходящих из полипотентной стволовой клетки костного мозга. При делении стволовой клетки продуцируются предшественники моноцитов — монобласты и промоноциты. Моноциты циркулируют в крови и частично выходят в интерстициальную ткань лёгких, где некоторое время могут находиться в неактивном состоянии. При наличии индукторов дифференцировки они активируются, перемещаются на поверхность респираторного и бронхиального эпителия, где проходят несколько стадий созревания, превращаясь соответственно в альвеолярные и бронхиальные макрофаги. Основная функция этих клеток — поглотительная - связана с их способностью к фагоцитозу чужеродного материала. Являясь одним из факторов естественной резистентности организма, они осуществляют защиту тех регионов лёгких, которые первыми вступают в контакт с микробами и абиогенными агентами, т.е. поддерживают стерильность эпителиальной выстилки лёгких на всем её протяжении. Большая часть чужеродного материала, а также фрагменты разрушенных клеточных элементов практически полностью перевариваются после конъюгации фагосомной вакуоли макрофага (некрофага, гемосидерофага) с лизосомами, содержащими протеолитические ферменты. Для макрофагов лёгких характерно высокое содержание кислой фосфатазы, неспецифической эстеразы, катепсинов, фосфолипазы А2, а также ферментов цикла Кребса, особенно сукцинатдегидрогеназы. В то же время известно, что возбудители ряда инфекционных заболеваний, и прежде всего *M. tuberculosis*, могут долго персистировать в цитоплазме альвеолярных макрофагов, так как имеют высокоустойчивые клеточные стенки, противостоящие действию лизосомальных ферментов. В модельных экспериментах у нелеченых животных, несмотря на выраженную активацию кислой фосфатазы и других гидролаз, в цитоплазме альвеолярных макрофагов удаётся наблюдать определённую пролиферативную активность микобактерии туберкулёза и формирование возбудителем небольших колониевидных скоплений (рис 6-2).

Низкая микробицидная активность макрофагов лёгких связана с органоспецифическими особенностями фагоцитов, так как они функционируют в среде с высоким содержанием кислорода. Энергетические процессы в их цитоплазме поддерживаются в основном за счёт окислительного фосфорилирования липопротеидов, с катаболизмом которых связана одна из основных функций этих клеток, входящих в систему лёгочного сурфактанта. Извлечение энергии, локализация окислительных процессов затрагивают митохондриальную систему, развитие которой коррелирует с функциональным состоянием фагоцита. Здесь же локализуется супероксиддисмутаза - фер-

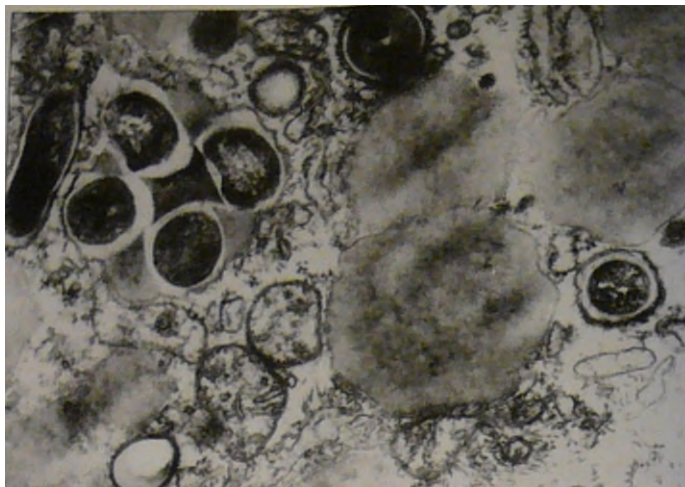


Рис. 6-2. Скопление микобактерий туберкулёза в цитоплазме альвеолярного макрофага мыши через 21 сут после заражения. Ув. 56 000.

мент антиоксидантной защиты, катализирующий дисмутацию синглетного кислорода, образующегося при прохождении электронов по дыхательной цепи. Это коренным образом отличает макрофагов лёгких от полиморфноядерных лейкоцитов, получающих кислород и биоэнергию преимущественно за счёт гликолиза. В последнем случае расщепление субстрата происходит непосредственно в цитозоле, а активированный кислород и образующаяся с помощью миелопероксидазы перекись водорода составляют главный бактерицидный потенциал воздействия на бактерии.

Низкую биоцидность макрофагов лёгких можно рассматривать как своеобразную плату за адаптацию к аэробным условиям функционирования. Очевидно, поэтому борьбу с микобактериями туберкулёза они осуществляют вместе с полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами экссудата (их также называют макрофагами воспаления). Патогенетически важно, что не все макрофаги лёгких, захватившие микобактерии туберкулёза, удаляются из лёгких с дрейфом сурфактанта и бронхиального секрета - часть из них развивается в интерстиции, что является пусковым моментом для формирования характерных клеточных скоплений — гранулём.

Попавшая в интерстиции, богатый кровеносными сосудами, макрофаги лёгких с незавершённым фагоцитозом начинают вырабатывать воспалительные цитокины, активирующие прилежащий эндотелий. На мембранах последнего возрастает экспрессия иммуноглобулинов, с помощью которых осуществляется избирательная адгезия моноцитов. Выйдя из сосудистого русла, эти клетки трансформируются в макрофаги экссудата, вырабатывающие медиаторы воспаления, привлекающие в очаг не только моно-, но и полинуклеары.

Одновременно сигнал к развитию гранулематозной реакции поступает от сенсibilизированных Т-лимфоцитов - эффекторов гиперчувствительности замедленного типа. Среди лимфокинов, которые эти клетки начинают вырабатывать, важное значение для гранулёмогенеза имеют фактор, тормозящий миграцию моноцитов, и ИЛ-2. Они ускоряют приток и закрепляют моноциты в очаге инфекции, регулируют их трансформацию в фагоцитирующие, секретирующие и антигенпрезентирующие макрофаги.

Необходимо подчеркнуть, что, являясь механизмом клеточной защиты органов дыхания от проникновения возбудителя, гранулематозная реакция лёгких при тубер-

кулёзном воспалении в конечном счёте отражает несостоятельность мононуклеарных фагоцитов в борьбе с микобактериями туберкулёза. Поэтому макрофаги вынуждены постоянно пролиферировать (наращивать количество популяций) и дифференцироваться в более крупные фагоциты (повышать качество протеолиза), какими являются гигантские клетки типа инородных тел. В фагосомах последних под электронным микроскопом можно видеть не только микобактерии туберкулёза, но также крупные апоптозные клетки, фрагменты разрушенных полиморфноядерных лейкоцитов. При этом ультраструктурные признаки протеолитической активности (степень развития лизосомального аппарата) у таких фагоцитов на единицу площади цитоплазмы существенно не отличаются от одноядерных. В связи с этим макрофаги лёгких постоянно привлекают в очаг полиморфноядерные лейкоциты, обладающие большей биочидностью. Активация последних сопровождается выделением во внеклеточную среду значительного количества гидролаз и оксидантов, что приводит к распаду тканей, формированию казеозных масс в центре очага.

Наиболее выраженные метаболические нарушения наблюдаются у больных с остропрогрессирующими формами туберкулёза лёгких, протекающими с преобладанием экссудативной и альтеративной воспалительной реакции, причём течение прогрессирующих форм туберкулёза лёгких характеризуется, как правило, выраженной Т-клеточной иммунодепрессией. Подавление Т-клеточного иммунитета, выраженная лимфопения приводят к нарушению межклеточных взаимодействий, угнетению гранулематозной реакции.

Дефицит активированных моноцитов и лимфоцитов, сочетающийся с их морфофункциональной недостаточностью, может быть следствием повышенного апоптоза. Возникающий в таких случаях дисбаланс цитокинов может служить маркёром дефекта иммунной системы. Процесс апоптоза имеет характерные морфологические признаки: конденсацию хроматина у ядерной мембраны, распад ядрышка, образование клеточных фрагментов (апоптозных тел) и их фагоцитоз макрофагами.

С особенностями функционирования макрофагов лёгких связана способность их не только к фагоцитозу, но и к выработке большого количества цитокинов, необходимых для активации и регуляции многих внеклеточных реакций и процессов, протекающих в очаге туберкулёзного воспаления. С их помощью осуществляется саморегуляция обновления и дифференцировки мононуклеаров, строятся межклеточные взаимодействия в условиях специфического процесса и регенерации.

Универсальным медиатором межклеточных взаимодействий является ИЛ-1, мишенью для которого служат лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, фибробласты, эндотелиоциты и другие клеточные элементы. При этом секреторная функция макрофагов лёгких строится на принципах саморегуляции, когда одна и та же клетка выделяет не только регуляторы внеклеточных процессов, но и ингибиторы, блокирующие их действие. Секреторные макрофаги по своей ультраструктурной организации существенно отличаются от фагоцитирующих (см. рис. 6-4). Они редко содержат фагосомные вакуоли и вторичные лизосомы, но имеют развитый везикулярный аппарат и другие ультраструктурные признаки секреции. Особенно хорошо они выражены в эпителиоидных клетках, которые относятся к гиперактивным секреторным макрофагам.

Определённые этапы дифференцировки макрофагов лёгких можно отчётливо проследить под световым и особенно электронным микроскопом в материале бронхоальвеолярного лаважа. В зависимости от структурной организации ядра и цитоплазмы среди них определяют молодые неактивированные и биосинтезирующие мононуклеары, а также зрелые фагоцитирующие и секреторирующие макрофаги. Молодые неактивированные клетки (15-18 мкм в диаметре) обычно составляют около 1/5 всех макрофагальных элементов. Они имеют округлое ядро с гладкими контурами: цитоплазма слабобазофильна, не содержит каких-либо включений. Под электронным

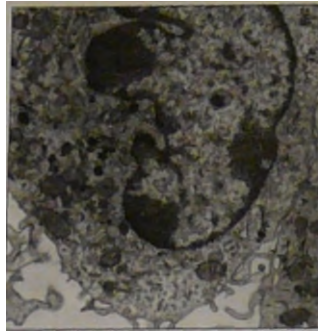


Рис. 6-3. Биосинтезирующий макрофаг с развитыми элементами цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, многочисленными полисомами. Ув. 21 000.

микроскопом в этих клетках видны редкие профили цитоплазматической сети и митохондрий, несколько мелких лизосомоподобных гранул, свободные рибосомы.

У активированных, биосинтезирующих макрофагов более крупные размеры (18-25 мкм в диаметре), ядро отличается волнистыми контурами и чётким ядрышком. Они имеют базофильную цитоплазму, которая содержит развитые длинные каналцы гранулярной цитоплазматической сети и многочисленные полисомы (рис. 6-3). Элементы пластинчатого комплекса выявляются одновременно в двух или трёх зонах, где скапливаются первичные лизосомы. Вторичные лизосомы представлены единичными включениями; фагосомы выявляются редко, что отражает готовность клетки к фагоцитарной функции.

Диаметр зрелых макрофагов лёгких варьирует в широких пределах (30-55 мкм), что зависит от активности и функциональной направленности клеток. Наиболее крупные размеры характерны для макрофагов со структурными признаками выраженного фагоцитоза. Поверхность таких клеток образует многочисленные микровыросты и длинные псевдоподии. Овальное или округлое ядро часто располагается ацентрично, имеет волнистые контуры. Значительное количество конденсированного хроматина лежит около ядерной оболочки, ядрышко мелкое (1-1,2 мкм). В цитоплазме определяются включения, короткие каналцы гранулярной цитоплазматической сети, цистерны и вакуоли пластинчатого комплекса, свободные рибосомы. Клетки содержат значительное количество митохондрий, первичных (0,5-1 мкм) и вторичных (1,2-2 мкм) лизосом, а также различающиеся по размеру и числу фагосомные вакуоли. Последние содержат фрагменты разрушенных клеточных элементов и микобактерий туберкулёза («некрофаги», «гемосидерофаги»), пластинчатые включения фосфолипидной природы («фосфолипофаги») и/или гранулы нейтрального жира («липофаги»), частицы пыли, табачной смолы, каолина («кониофаги», «макрофаги курильщика»).

При наличии постоянного объекта фагоцитоза появляются многоядерные макрофаги (более 70 мкм в диаметре) с пятью и более ядрами. Типичные клетки инородных тел - заключительный этап дифференцировки макрофага с фагоцитарной функцией — определяют в составе гранулём и грануляционной ткани туберкулёзных очагов.

Макрофаги лёгких с выраженной секреторной активностью (25-40 мкм в диаметре) обычно не имеют типичных псевдоподий. Характер поверхности можно сравнить с тонкой кружевной изрезанностью, образованной многочисленными, относительно короткими микровыростами. Округлое или овальное ядро содержит небольшое количество конденсированного хроматина, чёткое крупное ядрышко (1,5-2 мкм). Прозрачная цитоплазма практически не содержит крупных включений. Короткие каналцы гранулярной цитоплазматической сети представлены единичными профилями, тогда как хорошо развитые элементы пластинчатого комплекса — многочисленными вакуолями и везикулами с электронно-прозрачным или осмиофильным содержимым. Эти же структуры выявляются в эктоплазме, где они сливаются непосредственно с плазмолеммой. Даже у курильщиков со стажем, у которых все фагоцитирующие клетки содержат характерные включения табачной смолы, секретирующие макрофаги имеют небольшое число вторичных лизосом и единичные фагосо-

подобные образования, т.е. практически не поглощают чужеродный материал. Макрофаги с ультраструктурными признаками секреторной активности в условиях нормы составляют в бронхоальвеолярном лаваже не более 4-8%. Поскольку функция этих клеток связана с метаболизмом, синтезом и выделением во внеклеточную среду множества биологически активных веществ, любые нарушения механизмов специфической и неспецифической защиты приводят к увеличению их количества, образованию макрофагов с повышенным секреторным потенциалом — эпителиоидных клеток (рис. 6-4). Они формируют симпласты или в результате незавершённого митотического деления превращаются в характерные многоядерные клетки Пирогова-Лангханса — финал дифференцировки макрофага с секреторной активностью.

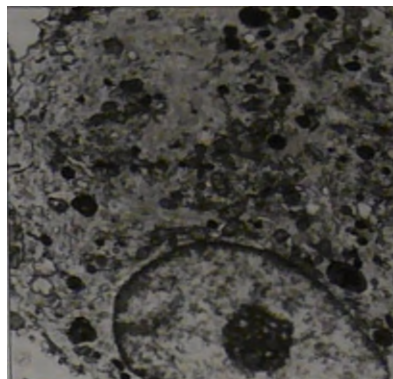


Рис. 6-4. Эпителиоидная клетка с многочисленными вакуолями и везикулами в эктоплазме. Ув. 16 000.

В зависимости от сопротивляемости организма, природы стимулирующего воздействия, условий микроокружения процессы трансформации моноцитов по пути наращивания фагоцитарной, секреторной или антигенпрезентирующей активности имеют свои особенности. Показано, что подсчёт относительного процентного содержания в бронхоальвеолярном лаваже морфофункциональных типов макрофагов (определение макрофагальной формулы) помогает при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза и других лёгочных гранулематозов, позволяет оценить эффективность проводимого этиотропного лечения.

Соотношение числа активно фагоцитирующих и синтезирующих макрофагов лёгких не только отражает характер тканевой реакции в зоне туберкулёзного воспаления, но может служить показателем активности патологического процесса. Сохраняет свою актуальность и проблема завершённости фагоцитоза при туберкулёзе. Результаты наших исследований экспериментального и клинического материала показывают, что исход взаимодействия между фагоцитозом и возбудителем зависит от функционального состояния макрофага и биологических свойств микроорганизма.

СОСТОЯНИЕ СУРФАКТАННОЙ СИСТЕМЫ

Достижения экспериментально-теоретического направления в исследовании лёгочных поверхностно-активных веществ позволили сформулировать современное представление о сурфактанте как о многокомпонентной системе клеточных и неклеточных элементов, структурно-функциональное единство которых обеспечивает нормальную биомеханику дыхания (рис. 6-5).

К настоящему времени накоплен определённый фактический материал, свидетельствующий не только о значительных адаптационных возможностях сурфактантной системы в условиях глубокой перестройки лёгочной вентиляции и гемодинамики, но и выраженной чувствительности её компонентов ко многим неблагоприятным факторам туберкулёзного процесса, специфический характер которого определяется длительностью персистенции возбудителя, волнообразным течением процесса, глубокими нарушениями микроциркуляторного русла. Наблюдаемые при этом изме-

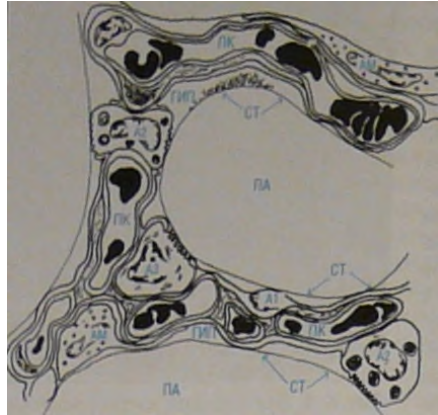


Рис. 6-5. Расположение клеточных и неклеточных компонентов системы лёгочного сурфактанта в альвеоле.

ПА - просвет альвеолы; ГИП — гиофаза (слой жидкости на поверхности альвеолярного эпителия); СТ — плёнка лёгочного сурфактанта на границе раздела фаз жидкость/воздух; А1-А3 - альвеолоциты 1-3-го типов; АМ - альвеолярный макрофаг, ПК - просвет капилляра.

нения затрагивают не только зоны формирования очагов инфекции, но и отдалённые, активно функционирующие участки лёгочной паренхимы. В связи с этим крайне важно оценить морфофункциональную полноценность различных компонентов сурфактантной системы, выделить те их изменения, которые могут быть использованы для диагностики сурфактантзависимых нарушений дыхательной функции и их своевременной коррекции.

Наиболее ранние признаки деструкции лёгочного сурфактанта можно наблюдать в модельных экспериментах с применением специальных методов фиксации лёгкого. На начальном этапе развития туберкулёзного воспаления они носят локальный характер и выражены главным образом в зонах внутриальвеолярного отёка. Под электронным микроскопом можно наблюдать различные этапы отслаивания и разрушения

наружной пленки — мембраны сурфактанта отёчной жидкостью. В полной мере эти изменения проявляются в фокусах туберкулёзного воспаления, где в составе внутриальвеолярного содержимого повсеместно определяют материал разрушенного сурфактанта.

Отмеченные изменения внеклеточной выстилки альвеол имеют место в очагах различных бактериальных пневмоний. При этом часть А2, прежде всего в перифокальных альвеолах, осуществляет компенсаторную выработку поверхностно-активных веществ. Иную картину наблюдают в органах дыхания при развитии туберкулёзного воспаления, так как возбудитель оказывает неблагоприятное воздействие на процессы внутриклеточного синтеза сурфактанта. Прямое введение микобактерий туберкулёза в лёгкое собак (прокол грудной клетки) показало, что дезорганизация профилей цитоплазматической сети и митохондрий наблюдают в А2 уже в первые 15-30 мин; через несколько часов в месте введения инфекции альвеолоциты полностью разрушаются. Быстрое развитие дефицита поверхностно-активных веществ приводит к спадению альвеол и стремительному распространению воспалительного процесса в окружающую паренхиму. В прилежащих к очагам альвеолах преобладают небольшие молодые А2 с единичными мелкими секреторными гранулами или крупные клетки с признаками вакуолизации внутриклеточных структур, иногда с полностью разрушенной цитоплазмой. В тех альвеолоцитах, где имеются развитые элементы цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, выявляются гигантские осmioфильные пластинчатые тельца (ОПТ) (рис. 6-6), что свидетельствует о задержке (торможении) выведения внутриклеточного сурфактанта на поверхность альвеол.

Математическое моделирование секреторной функции А2 в свободной от очагов лёгочной паренхиме с повышенной функциональной нагрузкой показало, что,

несмотря на увеличение объёмной и численной плотности зрелых секреторных гранул, резервный потенциал популяции существенно не менялся. Было установлено, что в условиях повышенной сосудистой проницаемости, развития гипоксии и фиброзных изменений межальвеолярных перегородок нарушается сбалансированность процессов закладки и созревания ОПТ в сторону преобладания последнего. Ускоренное созревание ОПТ часто приводит к увеличению в составе секреторных гранул электронно-прозрачного вещества матрикса, тогда как содержание в них осмиофильного материала сурфактанта может быть незначительным; пластинчатый материал поверхностно-активных веществ рыхло упакован, занимает лишь 1/3—1/5 объёма секреторной гранулы. Нарушением начальных этапов формирования секрета можно объяснить появление значительного числа А2 с вакуолизированными ОПТ. Такие клетки обычно имеют ультраструктурные признаки деструкции (просветление цитоплазматического матрикса, отёчное набухание митохондрий, канальцев цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса), что указывает на затухание процессов внутриклеточной выработки сурфактанта.

Характерно, что снижение синтеза поверхностно-активных фосфолипидов сопровождается появлением в цитоплазме А2 гранул нейтральных липидов (рис. 6-7). Адекватным отражением нарушений липидного обмена в поражённом туберкулёзом лёгком экспериментальных животных и человека является накопление в альвеолах и материале бронхоальвеолярного лаважа макрофагов-липофагов (пенистых клеток) различной степени зрелости. Параллельно наблюдают достоверное повышение в лаважной жидкости содержания нейтральных липидов и уменьшение доли общих фосфолипидов.

Одним из ранних признаков деструкции сурфактанта в эксперименте и клинике туберкулёза органов дыхания является потеря способности его мембран формировать структуры резервного материала. Вместо него на поверхности альвеол, в фагосомах

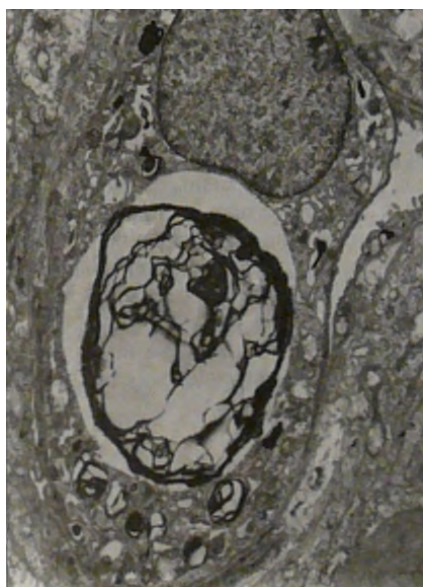


Рис. 6-6. Гигантская секреторная гранула в альвеолоците 2-го типа в лёгочной паренхиме, прилежащей к очагу туберкулёзного воспаления. Ув. 13 000.

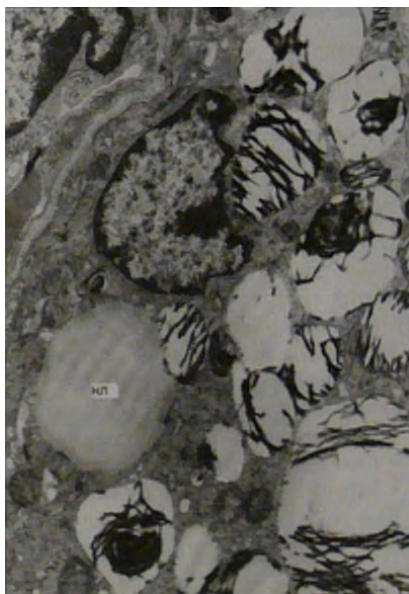


Рис. 6-7. Гранула нейтрального липида (НЛ) в альвеолоците 2-го типа лёгочной паренхимы, свободной от очагов туберкулёзного воспаления. Ув. 18 600.

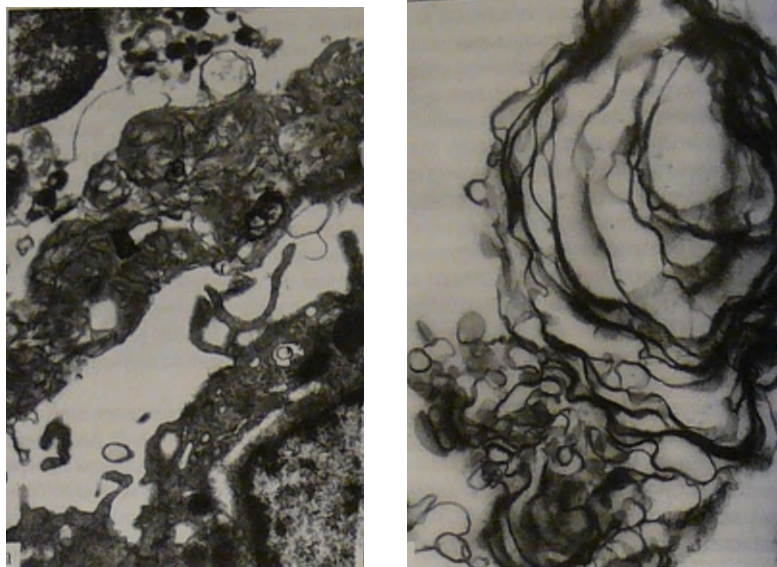


Рис. 6-8. Ультраструктурные особенности лёгочного сурфактанта в бронхоальвеолярном смыве больных с различными формами туберкулёза лёгких.

а - хорошо развитые мембраны резервного сурфактанта (тубулярного миелина) при очаговом туберкулёзе, ув. 29 800; б — видоизменённые мембраны сурфактанта в виде гигантского слоистого шара при диссеминированном туберкулёзе, ув. 22 500.

альвеолярных макрофагов и непосредственно в материале бронхоальвеолярного лаважа можно видеть закрученные в клубки мембраны («гигантские слоистые шары») без характерной трёхмерной организации (рис. 6-8). О глубине деструктивных изменений системы сурфактанта, кроме того, свидетельствует частота выявления в смыве спущенных А2. Эти данные коррелируют с результатами биохимического и физико-химического исследований лёгочных поверхностно-активных веществ.

С учётом всех выявленных особенностей для характеристики состояния сурфактантной системы в настоящее время выделены три степени её нарушений: незначительные, выраженные, распространённые. Последняя отражает повышенный риск развития сурфактантзависимой дыхательной недостаточности у больных с распространёнными деструктивными формами заболевания.

Результаты исследований показывают, что в основе нарушений, возникающих в сурфактантной системе лёгких при туберкулёзе, находятся процессы, связанные с повышением проницаемости барьера воздух-кровь:

- повреждение сурфактанта на альвеолярной поверхности;
- изменение метаболизма и повреждение А2;
- нарушение механизмов удаления из альвеол отработанного сурфактанта.

Вместе с тем, наши исследования позволили установить, что основным цитологическим механизмом, поддерживающим функциональный потенциал сурфактантной системы в изменённом туберкулёзном воспалении лёгком является увеличение числа гипертрофированных А2. главным образом в отдалённой от специфического фокуса лёгочной паренхиме.

Дополнительные иллюстративные материалы к этой главе размещены на компакт-диске.

Глава 7

Иммунология и иммуногенетика

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ТУБЕРКУЛЁЗУ

Прежде чем начать анализ современного состояния исследований в области механизмов противотуберкулёзного иммунитета и иммуногенетики туберкулёза, считаем необходимым остановиться на некоторых общих позициях.

- Первое — микобактерии, как известно, размножаются и разрушаются главным образом в макрофагах. Очень мало данных (и они противоречивы) свидетельствует о том, что существуют какие-то факторы, способные разрушать микобактерии внеклеточно.
- Второе — нет веских доказательств того, что система нейтрофильных фагоцитов играет существенную роль в защите от туберкулёзной инфекции.
- Третье — нет веских доказательств того, что противотуберкулёзные антитела могут либо внеклеточно разрушать микобактерии, либо способствовать внутриклеточному их разрушению в макрофагах или каких-либо других типах клеток.
- Четвёртое — существует большое количество фактов, поддерживающих положение о том, что центральным звеном противотуберкулёзного иммунитета являются Т-лимфоциты и что своё регулирующее влияние они оказывают через систему фагоцитов.
- Пятое — существует целый ряд доказательств того, что наследственные факторы играют существенную роль при туберкулёзной инфекции.

Данные, свидетельствующие о важной роли генетических факторов в восприимчивости к туберкулёзу у человека, достаточно убедительны. Прежде всего на это указывает тот факт, что при чрезвычайно высокой инфицированности *M. tuberculosis* (приблизительно третья часть взрослого населения планеты) заболевание развивается лишь у малой части людей. Об этом же говорят разный уровень восприимчивости к инфекции у различных этнических групп и характер наследования восприимчивости и резистентности к туберкулёзу в семьях с множественными случаями заболевания. Наконец, доказательством

этого положения является достоверно повышенная конкордантность возникновения клинически выраженного туберкулёза у монозиготных (однойцевых) близнецов по сравнению с дизиготными.

Традиционные генетические исследования при туберкулёзе

РОЛЬ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И NRAMP*

Идентификация генов и их аллелей, от экспрессии которых зависит чувствительность или устойчивость к туберкулёзу, позволила бы не только глубоко проникнуть в фундаментальные механизмы иммунитета и развития патологического процесса при туберкулёзе, но и приблизила бы к реальности использование методов генетического типирования для выявления среди здоровых людей лиц с генетически повышенным риском заражения туберкулёзом, требующих первоочередных мер профилактики, в частности - особого подхода к вакцинации.

Имеется значительное количество экспериментальных работ, в которых показана роль ряда генетических систем и отдельных генов (H2, BCG1, Tbc1, xid и др.) в устойчивости (чувствительности) к туберкулёзу у мышей. У людей к наиболее изученным относят гены главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, среди которых комплекс аллелей семейства HLA-DR2 (человека) обнаруживает довольно высокую степень ассоциации с повышенной заболеваемостью в нескольких этнически далёких друг от друга популяциях, а аллели локуса HLA-DQ влияют на клиническую картину туберкулёза. Недавно удалось достичь первых успехов в анализе связи с туберкулёзом у людей гена NRAMP1. Эти данные особенно примечательны, поскольку этот ген имеет высокую степень гомологии с селективно экспрессирующимся в макрофагах мыши геном NRAMP1 (старое название — BCG 1, так как он контролирует чувствительность к *M. bovisBCG*), который бесспорно оказывает влияние на восприимчивость к внутриклеточным патогенам (в том числе микобактериям).

МУТАЦИИ, ВЕДУЩИЕ К ПОТЕРЕ ФУНКЦИИ

Было идентифицировано несколько генов, при изменениях которых, ведущих к полной потере способности кодировать функционально активный продукт («нокаут» гена), особенно страдала способность мышей развивать протективный иммунный ответ при заражении микобактериями. Это гены, кодирующие ИФН- γ , ИЛ-12, ФНО α , а также рецепторы клеток иммунной системы к перечисленным цитокинам. С другой стороны, при «нокауте» генов, кодирующих ИЛ-4 и ИЛ-10, течение туберкулёзной инфекции практически не отличалось от такового у мышей дикого (исходного) типа. Эти данные подтвердили на генетическом уровне первостепенную протективную роль при туберкулёзе способности иммунной системы (в первую очередь, Т1 -лимфоцитов) отвечать на инфекцию, продуцируя цитокины типа 1, но не типа 2.

Была продемонстрирована применимость этих данных и к микобактериальным инфекциям у человека. В весьма редких семьях, в которых дети с самого раннего возраста страдали рецидивирующими микобактериальными инфекциями и сальмонеллезами, сверхвысокая восприимчивость обусловлена гомозиготными неконсервативными мутациями в генах, кодирующих рецепторы клеток к ИФН- γ и ИЛ-12, унаследованными от гетерозиготных по этим мутациям родителей; как и следовало ожидать, при таком наследовании редких мутаций браки оказались близкородствен-

*Natural resistance-associated macrophage protein — макрофагальный протеин, ассоциированный с естественной устойчивостью.

ными. Однако такие грубые нарушения приводят к столь высокой восприимчивости к инфекциям, что практически не позволяют выжить ребёнку дольше нескольких лет, да и то в почти стерильных условиях.

Эти же соображения вызывают несколько скептическую оценку самого подхода моделирования инфекций на животных с нокаут-мутациями по генам, играющим первостепенную роль в защите от этих инфекций. Такие мутации приводят к экспрессии фенотипов, которые не имеют шансов на выживание в обычных условиях и были бы быстро элиминированы отбором. Так, мыши, не экспрессирующие продукты МНС класса II и вследствие этого не имеющие нормального пула лимфоцитов CD4*, после заражения *M. tuberculosis* в короткие сроки погибают от диссеминированной инфекции. Очень похожее течение туберкулёза у человека наблюдают при сильно выраженном падении числа клеток CD4* на поздних стадиях СПИДа. При решении же вопросов генетического определения групп риска и вообще для понимания генетических причин повышенной восприимчивости в пределах нормального популяционного распределения исследователь имеет дело хотя и не с оптимальными (по данному признаку), но вполне жизнеспособными индивидами. Этот аспект проблемы говорит в пользу использования для генетического анализа более традиционных экспериментальных моделей, например межлинейных различий течения туберкулёза у мышей.

Скрининг генома и ранее неизвестные гены чувствительности к туберкулёзу

Ещё в 1950-1960-е годы было показано, что наследование признаков восприимчивости и устойчивости к туберкулёзу у лабораторных животных носит сложный, полигенный характер. В этой ситуации, во-первых, необходимо выбрать чётко выраженные, «экстремально отличающиеся» между чувствительными и резистентными животными или индивидуумами фенотипы, то есть характеристики заболевания, и затем исследовать характер их наследования. Во-вторых, необходимо учитывать, что априори мы не имеем представления о том, сколько генов участвует в контроле заболевания и как они расположены в геноме. Поэтому следует либо с помощью генетических приёмов заранее уменьшить генетическое разнообразие в исследуемой популяции, расщепляющейся по изучаемому признаку (что возможно только в экспериментах на животных), либо проводить скрининг всего генома, используя статистические методы не менделевской, а количественной генетики, либо комбинировать эти приёмы. После того как были разработаны методы скрининга генома с использованием ПЦР для микросателлитных участков ДНК и статистической обработки и интерпретации результатов, начался генетический анализ восприимчивости к туберкулёзу на новом уровне.

Упомянутые выше подходы были недавно успешно применены в генетических экспериментах на линейных мышах двумя группами исследователей. Группа авторов из ЦНИИТ РАМН совместно с коллегами из Центра по изучению резистентности хозяина в университете МакГилла (Монреаль, Канада) и Королевского Стокгольмского института первыми провели геномный скрининг на наследование у мышей тяжести заболевания, вызванного внутривенным введением высокой дозы *M. tuberculosis* штамма H37Rv. В качестве родительских линий с оппозитной чувствительностью к туберкулёзу были взяты линии A/Sn (устойчивая) и I/St (чувствительная). Было обнаружено достоверное сцепление чувствительности у самок по меньшей мере с тремя разными локусами, расположенными в хромосомах 3, 9 и 17. Совсем недавно сцепление с локусами в проксимальной части хромосомы 9 и центральной части хромосомы 17 было показано и для самцов. Наиболее сильное сцепление с чувствительностью обнаружил локус хромосомы 9. Другая группа исследователей в США провела скрининг

генома мыши для определения характера наследования признака восприимчивости *M. tuberculosis* штамма *Erdman*. В комбинации линий мышей C57BL/6J (резистентная в их модели) и C3HeB/FeJ (чувствительная) при анализе гибридов F2, а затем и потомков BC1 был картирован локус в центральной части хромосомы 1, контролирующей тяжесть течения заболевания. После первичного картирования более точная локализация локуса была достигнута с помощью рекомбинационного анализа, а влияние его на такой важный фенотипический признак, как тяжесть гранулематозного поражения лёгочной ткани, было установлено на мышах возвратного скрещивания (поколения BC3), т.е. после того, как генетическое разнообразие среди исследуемых животных было значительно снижено с помощью генетических приёмов. Важно отметить, что картированный локус, получивший обозначение *sst1* (*susceptibility to tuberculosis 1*), хотя и расположен в хромосоме 1, несомненно не совпадает с локусом NRAMP1. Об этом свидетельствует как его локализация на хромосоме, так и тот факт, что мыши C57BL/6 несут аллель чувствительности к БЦЖ по гену NRAMP1, но аллель резистентности к *M. tuberculosis* по локусу *sst1*.

Опубликованные за последние годы данные о присутствии в геноме мыши локусов, принципиально влияющих на характер течения туберкулёзного процесса, позволяют надеяться на значительный прогресс в этой области и при анализе генетической восприимчивости у человека. Фантастически быстрый прогресс в геномном анализе скорее всего позволит сделать переход от генетики туберкулёза мыши к генетике туберкулёза человека очень быстрым, так как полная последовательность генома как человека, так и мыши практически расшифрована.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МАКРОФАГ-МИКОБАКТЕРИЯ

Макрофаги играют чрезвычайно важную роль в защите от туберкулёзной инфекции как на фазе распознавания антигена, так и элиминации микобактерии.

После проникновения микобактерий в лёгкие ситуация может развиваться в соответствии с четырьмя основными схемами:

- первичная реакция хозяина может оказаться достаточной для полной элиминации всех микобактерий, исключая тем самым возможность заболевания туберкулёзом;
- в случае быстрого роста и размножения микроорганизмов развивается заболевание, известное как первичный туберкулёз;
- при латентной инфекции заболевание не развивается, но микобактерии персистируют в организме в так называемом покоящемся состоянии, и их присутствие проявляется лишь в виде положительной кожной реакции на туберкулин;
- в некоторых случаях микобактерии способны переходить из состояния покоя в фазу роста, и латентная инфекция сменяется реактивацией туберкулёза.

Первой линией защиты против инфекции, после того как микобактерии достигли нижнего отдела респираторного пути, служат альвеолярные макрофаги. Эти клетки способны непосредственно подавлять рост бактерий, фагоцитируя их, а также участвовать в широком спектре реакций клеточного противотуберкулёзного иммунитета - через презентацию антигена, стимуляцию накопления Т-лимфоцитов в очаге воспаления и др. Важно отметить, что специфические механизмы связывания вирулентных и относительно авирулентных штаммов микобактерий с фагоцитами могут различаться.

Имеются достаточные данные, свидетельствующие о том, что процесс формирования вакуоли или фагосомы при взаимодействии *M. tuberculosis* с мононуклеарным фагоцитом опосредован прикреплением микроорганизма к рецепторам комплемента (CR1, CR3, CR4), маннозным рецепторам или другим рецепторам клеточной поверх-

ности. Взаимодействие между маннозными рецепторами фагоцитирующих клеток и микобактериями опосредовано, по-видимому, гликопротеином клеточной стенки микобактерий — липоарабиноманнаном.

Цитокины Т-хелперов типа 2 — простагландин E2 и ИЛ-4 — стимулируют экспрессию CR и MR, а ИФН- γ наоборот, угнетает экспрессию и функцию этих рецепторов, что приводит к понижению прилипания микобактерий к макрофагам. Продолжают также накапливаться данные об участии в присоединении бактерий к клеткам рецепторов для белков сурфактанта.

Роль молекулы CD14 (маркер фагоцитов) была продемонстрирована на модели взаимодействия микобактерий с микроглией — резидентными фагоцитами мозговой ткани. Установлено, что антитела к CD14 препятствуют заражению клеток микроглии вирулентным лабораторным штаммом H37Rv. Поскольку молекула CD14 не пронизывает мембрану клетки насквозь и не имеет тем самым непосредственного контакта с цитоплазмой, она неспособна осуществлять передачу индуцированного липопротеинами сигнала самостоятельно, а нуждается в корецепторе для активации внутриклеточных путей передачи сигнала. Наиболее вероятными кандидатами в такие корецепторы выглядят представители семейства Toll-подобных рецепторов. Липопротеины микроорганизмов через активацию этих рецепторов с одной стороны могут потенцировать защитные механизмы организма-хозяина, а с другой — через индукцию апоптоза приводить к повреждению тканей. В то же время апоптоз способен тормозить иммунный ответ путём устранения участвующих в иммунных реакциях клеток, уменьшая тем самым наносимый тканям ущерб.

В дополнение к вышеописанному представляется вполне вероятным, что существенную роль в процессе прикрепления микобактерий к фагоцитирующим клеткам играют так называемые «скавенджер»-рецепторы, которые расположены на поверхности макрофагов и обладают аффинностью по отношению к целому ряду лигандов.

Судьба *M. tuberculosis* после фагоцитоза — подавление её роста макрофагами. После попадания в фагосому патогенные бактерии оказываются под воздействием ряда факторов, направленных на их уничтожение. К таким факторам можно отнести слияние фагосомы с лизосомами, синтез реактивных радикалов кислорода и синтез реактивных радикалов азота, в особенности оксида азота. Гибель микобактерии внутри макрофага может осуществляться по нескольким механизмам в результате сложных, опосредованных цитокинами взаимодействий между лимфоцитами и фагоцитами. Возможно, что умение микобактерий избегать токсического действия реактивных радикалов кислорода и азота является ключевым этапом перехода к латентной стадии инфекции. Способность макрофага подавлять рост *M. tuberculosis* существенно зависит от стадии активации клетки (по крайней мере, частично) и от баланса цитокинов (в первую очередь, вероятно, тромбоцитарный фактор роста альфа (TGF- α) и ИФН- γ).

Важным компонентом механизма антимиkobактериальной активности макрофагов является, по-видимому, апоптоз (программируемая гибель клеток). На модели культивирования *M.bovis BCG* в моноцитах показано, что апоптоз (но не некроз) макрофагов сопровождается снижением жизнеспособности фагоцитированных микобактерий.

РОЛЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОМ ИММУНИТЕТЕ

Т-лимфоциты, как известно, являются основным компонентом приобретённого иммунитета при туберкулёзной инфекции. Иммунизация экспериментальных животных микобактериальными антигенами, а также течение туберкулёзной инфекции сопровождаются генерацией антигенспецифических лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺.

Дефицит лимфоцитов CD4 и в меньшей степени CD8, наблюдаемый у мышей-нокаут по генам CD4, CD8, MHCII, MHCI, а также при введении антител, специфичных к антигенам CD4 или CD8, приводит к значительному снижению резистентности мышей к инфекции *M. tuberculosis*. Известно, что у больных СПИДом, для которых характерен дефицит лимфоцитов CD4⁺, отмечают крайне высокую чувствительности к туберкулёзу. Относительный вклад лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ в протективный иммунный ответ может меняться на разных стадиях инфекции. Так, в гранулёмах лёгкого мышей, заражённых *M. bovisBCG*, на ранних стадиях инфекции (2-3 нед) преобладают Т-лимфоциты CD4⁺, а на более поздних стадиях увеличивается содержание лимфоцитов CD8⁺. При адоптивном переносе лимфоциты CD8⁺, особенно их субпопуляция CD44^{hi}, обладают высокой протективной активностью. Помимо лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, другие субпопуляции лимфоцитов, в частности лимфоциты $\gamma\delta$ и CD4⁺ CD8⁺, рестриктированные по неполиморфным молекулам MHC класса CD1. также, по-видимому, вносят вклад в протективный иммунитет в отношении туберкулёзной инфекции. Механизмы эффекторного действия Т-лимфоцитов сводятся в основном либо к продукции растворимых факторов (цитокинов, хемокинов), либо к цитотоксичности. При микобактериальных инфекциях происходит преимущественное образование Т1, характерными чертами которых является продукция цитокинов ИФН- γ и ФНО- α . Оба цитокина способны стимулировать антимикобактериальную активность макрофагов, чем, в первую очередь, и обусловлен протективный эффект лимфоцитов CD4. Помимо этого, ИФН- γ способен подавлять степень выраженности воспалительных реакций в лёгких и тем самым уменьшать тяжесть течения туберкулёзной инфекции. ФНО- α необходим для гранулёмобразования, полноценной кооперации макрофагов и лимфоцитов и протекции тканей от некротических изменений. Наряду с протективным действием, ФНО- α обладает и «патологическим» эффектом. Его продукция может приводить к лихорадке, потере массы тела и повреждению тканей - симптомам, характерным для туберкулёзной инфекции. Т-лимфоциты являются не единственным источником ФНО- α . Его основные продуценты — макрофаги. Эффект ФНО- α во многом определяется уровнем продукции других цитокинов типа 1 и 2 в очаге воспаления. В условиях преимущественной продукции цитокинов типа 1 и отсутствия продукции цитокинов типа 2 ФНО- α обладает протективным действием, а при одновременной продукции цитокинов типа 1 и 2 - деструктивным. Поскольку, как отмечалось выше, микобактерии стимулируют преимущественно лимфоциты Т1, течение микобактериальных инфекций обычно не сопровождается увеличением продукции ИЛ-4 и ИЛ-5. В то же время при тяжёлых формах инфекции, а также на её поздних стадиях может быть локальное и системное повышение продукции ИЛ-4 и ИЛ-5. Является ли повышенная продукция цитокинов типа 2 причиной более тяжёлого течения туберкулёзной инфекции или её следствием, неясно.

Цитотоксичностью по отношению к заражённым клеткам-мишеням обладают клетки CD8⁺ а также «неклассические» лимфоциты CD8⁺, рестриктированные по молекулам CD1b, лимфоциты CD4⁺ CD8⁺, лимфоциты CD4⁺. На значение цитотоксичности в протекции при туберкулёзе указывает снижение цитотоксической активности лимфоцитов CD8⁺ и содержания перфорина у больных туберкулёзом по сравнению со здоровыми донорами. Существенным является ответ на вопрос о том, как лизис инфицированных клеток-мишеней может влиять на течение инфекционного процесса приводит ли он к снижению интенсивности размножения микобактерий, являющихся внутриклеточными паразитами, или же наоборот, способствует выходу микобактерий из заражённых макрофагов и инфицированию всё новых клеток. Данные S. Stronger (1997). похоже, могут способствовать пониманию этой проблемы. Авторы показали, что в цитотоксических лимфоцитах содержатся молекулы гранулизна, который обладает бактерицидным действием на микобактерии. Для проникновения гранули-

зина в инфицированные клетки необходима секреция лимфоцитами протеинов, образующих поры в мембране клеток-мишеней. Таким образом, впервые были получены данные о непосредственной деструкции микобактерий (в макрофагах) Т-лимфоцитами и тем самым показана возможность непосредственного участия Т-лимфоцитов в протекции при микобактериальных инфекциях.

Регуляция Т-клеточного иммунного ответа

Ответ Т-лимфоцитов и продукция ими эффекторных цитокинов регулируются цитокинами, продуцируемыми антигенпрезентирующими клетками, в том числе инфицированными макрофагами. ИЛ-12 сдвигает дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону образования клеток Th1 и стимулирует продукцию ИФН- γ . Заражение мышей ИЛ-12⁰ *M.bovis BCG* приводит к прогрессирующему развитию инфекции, повышенной диссеминации микобактерий и сопровождается отсутствием гранулемообразования в лёгких. У мышей ИЛ-12⁴⁰ заражённых *M. tuberculosis*, отмечают неконтролируемый рост микобактерий, связанный с нарушением как естественной резистентности, так и приобретённого иммунитета и обусловленный существенным снижением продукции провоспалительных цитокинов ИФН- γ и ФНО- β . Наоборот, введение мышам рекомбинантного ИЛ-12 с последующим заражением *M. tuberculosis Erdmann* приводит к увеличению их резистентности к инфекции.

ИЛ-10 является регуляторным цитокином, стимулирующим развитие реакций гуморального иммунитета и подавляющим многие реакции клеточного иммунитета. Как полагают, влияние ИЛ-10 на Т-клеточный ответ может быть опосредовано его действием на макрофаги: ИЛ-10 ингибирует презентацию макрофагами антигенов и подавляет синтез макрофагами провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, GM-CSF, G-CSF. ИЛ-10 также обладает антиапоптотическим действием. Такой спектр действия, казалось бы, должен обуславливать существенное влияние ИЛ-10 на интенсивность противотуберкулёзного иммунитета, однако данные о зависимости протективного иммунитета от продукции ИЛ-10 крайне противоречивы.

TGF- β является уникальным фактором супрессии клеточного иммунитета. Уровень его продукции коррелирует со степенью тяжести туберкулёза, а введение мышам, заражённым *M. tuberculosis*, анти-TGF- β антител или естественных ингибиторов TGF- β корректирует сниженный Т-клеточный ответ.

Следует отметить, что эффекторная роль Т-лимфоцитов не ограничивается продукцией цитокинов и клеточной цитотоксичностью. Другие процессы, происходящие при установлении непосредственного контакта Т-лимфоцит-макрофаг, а также продукция Т-лимфоцитами хемокинов могут вносить существенный вклад в развитие местных воспалительных реакций. Последние, в свою очередь, обусловлены не только ответом макрофагов и Т-лимфоцитов. Нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, эпителиальные и другие клетки могут являться активными участниками процессов, происходящих в лёгких при туберкулёзной инфекции.

Морфологические исследования процесса образования гранулём, а также результаты определения динамики формирования специфического Т-клеточного ответа позволяют, на наш взгляд, выделить несколько стадий взаимодействия микобактерий с макроорганизмом. Первая характеризуется прогрессирующим размножением микобактерий в отсутствие специфического ответа Т-лимфоцитов и длится около 2-3 нед. Вторая наступает после формирования зрелых Т-лимфоцитов и характеризуются стабилизацией роста микобактерий. Как правило, после этого наступает стадия декомпенсации, по времени совпадающая с деструктуризацией лимфоидных образований и появлением некротических изменений в лёгких. Вакцинный эффект может быть обусловлен сокращением первой фазы ответа.

РАЗДЕЛ 3

Эпидемиология

Глава 8. Закономерности эпидемического процесса

Глава 9. Факторы повышенного риска заболевания туберкулёзом

Глава 10. Всемирная эпидемия туберкулёза

Глава 11. Эпидемиология туберкулёза в России

Глава 8

Закономерности эпидемического процесса

Эпидемиология туберкулёза — раздел фтизиатрии, изучающий источники заражения туберкулёзом, пути передачи инфекции, распространённость туберкулёза как инфекционного заболевания среди населения, неблагоприятные экзо- и эндогенные факторы, влияющие на эпидемический процесс, и наиболее угрожаемые по заболеванию туберкулёзом группы населения.

Эпидемия — массовое распространение инфекционного заболевания человека в какой-либо местности, значительно превышающее обычный уровень заболеваемости (в 5-6 раз). По скорости нарастания заболеваемости различают взрывообразные эпидемии и длительно протекающие эпидемические процессы с медленным (в течение многих лет) подъёмом и медленным спадом. К последним относят туберкулёз.

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Неотъемлемые части эпидемического процесса — резервуар туберкулёзной инфекции, её источник, восприимчивое население и пути передачи инфекции.

Резервуар туберкулёзной инфекции составляют лица, инфицированные микобактериями туберкулёза, часть из которых в течение жизни заболевает. Также к резервуару туберкулёза относят некоторых животных. Резервуар состоит из двух частей: потенциальной (инфицированные, но не больные люди) и активной (выявленные и невыявленные больные активным туберкулёзом).

Источник туберкулёза — больные туберкулёзом люди и животные, выделяющие микобактерии туберкулёза во внешнюю среду.

Восприимчивое население — инфицированные микобактериями туберкулёза люди, подверженные заболеванию туберкулёзом.

Так как микобактерии туберкулёза устойчивы к воздействию многих факторов внешней среды и длительно сохраняются в различных субстанциях (жидкой и сухой мокроте, других выделениях больных, продуктах питания и др.), то заражение туберкулёзом происходит различными путями.

- Воздушно-капельный — основной путь заражения. При этом в альвеолы проникают мельчайшие капельки мокроты, содержа-

щие микобактерии туберкулеза. Наиболее опасны больные с массивным бактериовыделением, которые даже при обычном разговоре рассеивают инфицированные капельки мокроты. Распространение аэрозоля также происходит при сильном кашле, чихании, громком разговоре. Распылённый аэрозоль (мельчайшие инфицированные капельки мокроты размером до 5 мкм) сохраняется в воздухе закрытого помещения до 60 мин, а затем оседает на мебель, пол, стены, одежду, белье, пищевые продукты и др. Наилучшие условия для заражения — плохо проветриваемые закрытые помещения, где находится кашляющий больной.

- Заражение воздушно-пылевым путём происходит при вдыхании пылевых частиц с включёнными в них микобактериями, например при вытряхивании одежды, белья и постельных принадлежностей бактериовыделителей в помещении.
- Алиментарный путь заражения возможен при употреблении в пищу заражённых микобактериями продуктов. Среди животных известно более 50 видов млекопитающих и столько же видов птиц, которые подвержены заболеванию туберкулезом. Среди этих животных в заражении человека могут участвовать коровы и козы. При этом заражение осуществляется при передаче микобактерий бычьего типа через молоко и молочные продукты, гораздо реже — при употреблении в пищу мяса или при прямом контакте с животными. Туберкулёз собак, кошек, овец, свиней серьёзного эпидемиологического значения не имеет.
- Контактный путь заражения через кожу и слизистые оболочки можно наблюдать у лиц, непосредственно работающих с культурой микобактерии туберкулёза или инфекционным материалом (например, патологоанатомов, лабораторных работников). Этим же путём могут заразиться работники животноводства при контакте с больным животным.
- Внутриутробный путь заражения (крайне редкий) возможен при нарушении плацентарного барьера или в результате заглатывания околоплодной жидкости, содержащей микобактерии. В настоящее время серьёзного эпидемиологического значения этот путь передачи инфекции не имеет.

Заражение и заболевание туберкулёзом

Туберкулёз - инфекционное заболевание с длительным периодом между инфицированием (заражением) и развитием болезни. После контакта человека с бактериовыделителем или заражённым материалом возникает вероятность инфицирования здорового человека, что зависит от свойств возбудителя (см. главу 5 «Этиология»), а также от восприимчивости организма человека. Один бактериовыделитель за год может инфицировать в среднем около 10 человек. Вероятность инфицирования увеличивается в следующих ситуациях:

- при контакте с больным туберкулёзом при массивном бактериовыделении;
- при длительном контакте с бактериовыделителем (проживание в семье, нахождении в закрытом учреждении, профессиональный контакт и др.);
- при близком контакте с бактериовыделителем (нахождении с больным в одном помещении, в замкнутом коллективе).

После инфицирования микобактериями возможно развитие клинически выраженного заболевания. Вероятность возникновения заболевания у здорового инфицированного человека в течение всей жизни составляет около 10%. Развитие туберкулёза прежде всего зависит от состояния иммунной системы человека (эндогенные факторы), а также от повторного контакта с микобактериями туберкулёза (экзогенная суперинфекция). Вероятность заболевания возрастает в следующих ситуациях:

- в первые годы после инфицирования;
- в период полового созревания;

- при повторном заражении микобактериями туберкулёза;
- при наличии ВИЧ-инфекции (вероятность увеличивается до 8-10% в год);
- при наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет и др.);
- во время проведения терапии глюкокортикоидами и иммунодепрессантами.

Туберкулёз — не только медико-биологическая, но и социальная проблема. Большое значение в развитии заболевания имеют психологический комфорт, социально-политическая стабильность, материальный уровень жизни, санитарная грамотность, общая культура населения, жилищные условия, обеспеченность квалифицированной медицинской помощью и др.

Роль первичной инфекции, эндогенной реактивации и экзогенной суперинфекции

Первичная туберкулёзная инфекция возникает при первичном инфицировании человека. Как правило, это вызывает адекватный специфический иммунитет и не приводит к развитию заболевания.

При экзогенной суперинфекции возможны повторное проникновение микобактерий туберкулёза в организм и их размножение.

При тесном и длительном контакте с бактериовыделителем микобактерии туберкулёза многократно и в большом количестве поступают в организм. При отсутствии специфического иммунитета ранняя массивная суперинфекция (или постоянное повторное инфицирование) нередко вызывает развитие остро прогрессирующего генерализованного туберкулёза.

Даже при наличии специфического иммунитета, выработанного после перенесённого первичного инфицирования, поздняя суперинфекция также может способствовать развитию заболевания. Кроме того, экзогенная суперинфекция может способствовать обострению и прогрессированию процесса у больного туберкулёзом.

Эндогенная реактивация туберкулёза возникает из сохранившихся активностей или обострившихся первичных или вторичных очагов в органах. Возможные причины — снижение иммунитета из-за наличия фоновых или обострения сопутствующих заболеваний, ВИЧ-инфекции, стрессовые ситуации, недоедание, изменение условий жизнедеятельности и др. Эндогенная реактивация возможна у лиц следующих категорий:

- у инфицированного лица, никогда ранее не имевшего каких-либо признаков активного туберкулёза;
- у перенёвшего активный туберкулёз и клинически излечившегося человека (будучи однажды инфицированным, человек сохраняет в организме микобактерии туберкулёза пожизненно, то есть биологическое излечение невозможно);
- у больного с затихающей активностью туберкулёзного процесса.

Вероятность эндогенной реактивации у инфицированных лиц позволяет туберкулёзу сохранять резервуар инфекции даже при клиническом излечении всех контактных и неконтактных больных.

Контроль над туберкулёзным эпидемическим процессом

Туберкулёзный эпидемический процесс схематично представлен на рис. 8-1.

Наличие больных туберкулёзом с бактериовыделением (выявленных и не выявленных) позволяет сохранять воспроизводство новых случаев заболевания. Даже в случае излечения бактериовыделителей резервуар туберкулёзной инфекции будет сохраняться, пока среди населения имеется значительное количество инфицированных лиц, у которых есть возможность заболеть туберкулёзом за счёт эндогенной

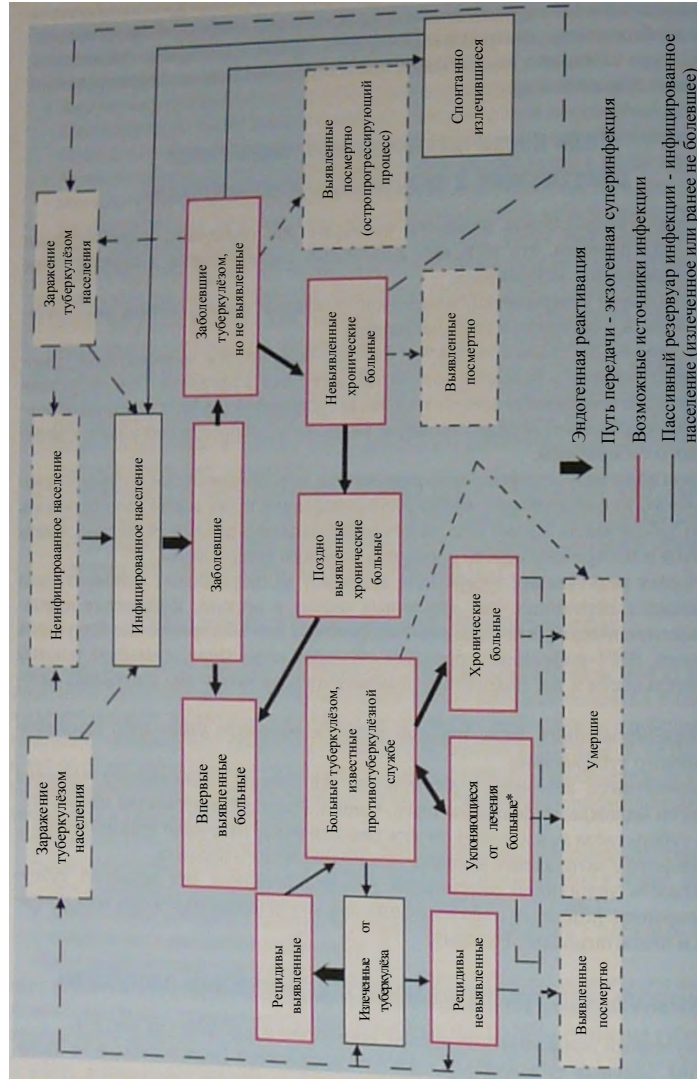


Рис. 8-1. Туберкулезный эпидемический процесс.
 * Могут быть известны противотуберкулезной службе (исход «длосрочное прекращение химиотерапии») или стали неизвестными, выбыв с места лечения в неизвестном направлении.

реактивации. Поэтому говорить о победе над туберкулёзом можно будет лишь в том случае, когда вырастет новое неинфицированное поколение людей. В связи с этим особенно важны оздоравливающие профилактические мероприятия среди всего населения с акцентом на группы риска.

Цель противотуберкулёзной работы — установление контроля над туберкулёзным эпидемическим процессом, что повлечёт за собой снижение истинной заболеваемости, смертности и распространённости туберкулёза. Для этого необходимо проводить комплекс мер, направленных на уменьшение числа источников инфекции, блокирование путей передачи, уменьшение резервуара и повышение невосприимчивости населения к инфекции.

Мероприятия по снижению числа источников туберкулёза

- Выявление больных туберкулёзом всеми доступными методами — с помощью массовых профилактических осмотров населения, а также обследования при обращении к врачу любой специальности больных с симптомами, подозрительными на туберкулёз. Увеличение охвата и повышение качества профилактических обследований, как правило, приводит к кратковременному увеличению показателя заболеваемости.
- Клиническое излечение подавляющего большинства больных туберкулёзом (впервые выявленных лиц и больных из контингентов противотуберкулёзных учреждений). Это возможно только с применением комплексного подхода к лечению (контролируемой химиотерапии, патогенетической терапии, коллапсотерапии, по показаниям - хирургического лечения, санаторного лечения и др.), а также установления адекватного санитарно-гигиенического режима.

Мероприятия по предотвращению путей передачи туберкулёза

- Госпитализация бактериовыделителей в противотуберкулёзный стационар до прекращения массивного бактериовыделения.
- Проведение мер по ограничению распространения инфекции в противотуберкулёзных учреждениях (административные мероприятия, контроль состояния окружающей среды, применение индивидуальных средств защиты).
- Проведение противоэпидемических мероприятий (текущей и заключительной дезинфекции, химиофилактики контактных лиц и др.) в очагах туберкулёзной инфекции (в местах пребывания больных, в любых медицинских учреждениях, где выявлен больной туберкулёзом, в учреждениях противотуберкулёзной службы).

Мероприятия по снижению резервуара туберкулёза и повышению невосприимчивости населения к заболеванию

Направлены на работу с инфицированным и неинфицированным населением.

- Предотвращение повторных случаев заболевания туберкулёзом среди излечившихся лиц за счёт проведения комплекса профилактических мер (оздоравливающих процедур, санаторно-курортного лечения, противорецидивных курсов терапии).
- Проведение профилактической противотуберкулёзной иммунизации населения.
- Повышение уровня жизни населения, улучшение жилищно-бытовых условий, повышение санитарной грамотности, общей культуры и др.

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Основная задача анализа эпидемического процесса — уточнение характера и интенсивности распространения туберкулёзной инфекции, выявление источников инфекции, путей передачи возбудителя и определение приоритетных направлений комплекса противоэпидемических мероприятий.

Анализ эпидемической ситуации проводят по интенсивным показателям, описывающих распространение явления. Основные интенсивные показатели, характеризующие туберкулёзный эпидемический процесс - смертность, заболеваемость, болезненность (распространённость) и инфицированность.

Экстенсивные показатели применяют для характеристики структуры изучаемого явления (например, удельный вес данной клинической формы туберкулёза среди всех форм).

Абсолютные величины следует учитывать при планировании объёма противотуберкулёзных мероприятий (нагрузки на врачей, расчёта потребности в препаратах, планирования количества и профиля коек и др.).

Показатели наглядности отражают сдвиги в эпидемиологической ситуации. Показатель исходного (или базового) года принимают за 100%, а показатели последующих лет вычисляют по отношению к ним.

Важно понимать, что только взаимодействие между показателями могут с большей долей вероятности характеризовать ту или иную эпидемическую ситуацию в регионе и быть косвенным отражением уровня организации противотуберкулёзной помощи населению.

Смертность от туберкулёза — статистический показатель, выраженный отношением числа умерших от туберкулёза¹ к среднегодовой численности населения в конкретной административной территории за определённый период времени (например, в течение отчётного года).

Анализируя показатель смертности от туберкулёза, важно определить удельный вес больных, выявленных посмертно, и удельный вес больных, умерших в первый год наблюдения. Увеличение показателя смертности от туберкулёза — наиболее объективный критерий неблагоприятия эпидемического процесса.

Показатель заболеваемости туберкулёзом, или выявляемость, — это число больных туберкулёзом, впервые выявленных и зарегистрированных в конкретной административной территории за определённый период времени (например, в течение отчётного года)². В показатель заболеваемости включают также число лиц, диагноз туберкулёза у которых установлен посмертно.

Следует различать показатель заболеваемости туберкулёзом и истинную заболеваемость в административной территории.

Показатель заболеваемости отражает лишь выявляемые и учитываемые официальной регистрацией случаи заболевания и напрямую зависит от следующих факторов:

- охвата и качества проведения профилактических осмотров населения на туберкулёз;
- организации и качества обследования больного при обращении к врачу с симптомами, подозрительными на туберкулёз;
- уровня учёта выявленных случаев;
- уровня истинной заболеваемости туберкулёзом.

В практической работе фтизиатру-организатору здравоохранения приходится оценивать качество работы общей лечебной сети по выявлению больных туберкулёзом. Если в административной территории охват населения профилактическими осмотрами низкий, можно приблизительно рассчитать число недовыявленных больных в пре-

¹ При расчёте показателя смертности от туберкулёза в Российской Федерации учитывают также смертность от последствий туберкулёза. Однако общее число таких лиц невелико и существенного влияния на показатель смертности не оказывает.

² Расчёт показателя заболеваемости в Российской Федерации отличается от расчёта ВОЗ. ВОЗ для всех стран рассчитывает показатель заболеваемости, включающий число впервые выявленных больных и рецидивы туберкулёза. Европейское бюро ВОЗ включает в показатель заболеваемости также группу больных с неизвестным анамнезом.

дыдущем году. Для этого необходимо знать число лиц, у которых заболевание было выявлено крайне поздно, к которым, как правило, относятся следующие случаи:

- впервые выявленные больные с фиброзно-кавернозным туберкулёзом;
- лица, выявленные посмертно;
- лица, умершие от туберкулёза в первый год после выявления¹.

Болезненность (распространённость, контингенты больных) — статистический показатель, отражающий относительное число больных активным туберкулёзом (впервые выявленных, рецидивов, после досрочного прекращения курса химиотерапии, после неэффективного курса химиотерапии, хронических больных и др.), состоящих на учёте в I и II ГДУ на конец отчётного года в административной территории.

Инфицированность населения микобактериями туберкулёза определяют процентным соотношением числа лиц с положительной пробой Манту с 2 ТЕ (за исключением лиц с поствакцинальной аллергией) к числу обследованных.

В условиях сплошной вакцинации новорождённых и ревакцинации (учитывая трудности при дифференциальной диагностике между инфекционной и поствакцинальной аллергией) использование показателя инфицированности может быть затруднено. Поэтому применяют показатель, характеризующий ежегодный риск инфицирования — процент населения, подвергшегося первичному заражению микобактериями туберкулёза.

Для оценки эпидемической ситуации по туберкулёзу используют также показатели, характеризующие уровень организации противотуберкулёзной помощи населению. Основные из них — охват населения профилактическими осмотрами на туберкулёз, эффективность лечения больных, а также показатели, характеризующие эффективность профилактических мероприятий в очаге инфекции.

¹ Список перечисленных лиц и подход к расчёту показателя не являются окончательными и бесспорными. Например, к поздно выявленному больному относят также пациентов с цирротическим туберкулёзом. Кроме того, часть больных, умерших в первый год наблюдения и выявленных посмертно, могут умереть не от позднего выявления запущенного туберкулёза, а от острого прогрессирования процесса. Тем не менее, сведения о перечисленных в тексте лицах доступны, их ежегодно рассчитывают и мониторируют, и их можно получить из утверждённых форм статистической отчётности.

Глава 9

Факторы повышенного риска заболевания туберкулёзом

Феномен «избирательности» заболевания туберкулёзом инфицированных микобактерией туберкулёза лиц уже долгое время вызывает интерес исследователей и побуждает их к поиску причин, способствующих развитию болезни. Ретроспективный анализ распространения туберкулёзной инфекции неизбежно приводит к выводу, что самыми «ранними» по происхождению и наиболее значимыми по силе воздействия являются **миграционные, демографические и социальные факторы**. Подтверждением этому могут служить:

- эпидемический характер распространения туберкулёза в ходе развития урбанизационных процессов (начиная со средних веков в Европе);
- преимущественное распространение туберкулёза среди беднейших слоёв городского населения, проживающего в условиях скученности и антисанитарии;
- рост распространённости туберкулёза в период военных действий, социально-экономических и демографических потрясений.

Общим механизмом быстрого распространения туберкулёза в этих условиях можно считать увеличение количества тесных контактов здоровых лиц с больными туберкулёзом (т.е. с источниками туберкулёзной инфекции). Немаловажным фактором является и снижение общей резистентности организма у большинства лиц, находящихся в условиях длительного стресса, недостаточности питания и неблагоприятных бытовых условий. В то же время даже в крайне неблагоприятных бытовых условиях и при наличии тесного контакта с больными, выделяющими микобактерии туберкулёза, у определённой категории лиц заболевание туберкулёзом не развивалось на протяжении длительного времени. Это указывает на различную степень **генетически обусловленной индивидуальной резистентности** к туберкулёзу. Следует признать, что имеющийся на данный момент фактический материал не позволяет формировать группы риска по заболеванию туберкулёзом на основании изучения генетических характеристик различных индивидуумов.

Огромное количество исследований (большинство из них проведено во второй половине XX века) посвящено анализу **эндогенных и экзогенных факторов** или их комбинаций, повышающих риск

заболевания туберкулёзом. Методика и идеология этих исследований столь несхожи, а полученные результаты столь разноречивы (а порой и диаметрально противоположны), что в настоящее время с достаточной степенью определённости можно говорить только о наличии трёх основных групп факторов, определяющих повышенный риск заболевания туберкулёзом:

- тесного контакта с больными туберкулёзом (бытового и производственного);
- различных заболеваний и состояний, снижающих резистентность организма и создающих условия для развития туберкулёза;
- социально-экономических, бытовых, экологических, производственных и прочих факторов.

Указанные факторы могут влиять как на различные фазы эпидемиологического процесса, так и на патогенез развития клинических форм туберкулёза у отдельного индивидуума, микро-, макросоциума или популяции (общества). Это влияние осуществляется в определённой последовательности:

- заражение;
- латентная (субклиническая) инфекция;
- клинически манифестная форма заболевания;
- излечение, смерть или хронически текущая форма заболевания.

В основном исследования о **выделении групп риска заболевания** туберкулёзом основывали на ретроспективном изучении случаев заболевания. Нигде не прослеживали вероятность заболевания индивидуума с одним или несколькими факторами риска на протяжении всей жизни. Недостаточно оценена и роль той или иной группы риска в общей заболеваемости туберкулёзом. В ряде случаев она оказывается не столь значительной. Так, лица из контакта с больными туберкулёзом в 2005 г. составили лишь 2,8% среди всех впервые выявленных больных туберкулёзом. Кроме того, возможны разнообразные комбинации нескольких факторов риска, что крайне трудно учесть в статистических исследованиях. Одно и то же заболевание оказывает различное воздействие на общую резистентность организма не только у различных людей, но и у одного индивидуума, в зависимости от наличия и сочетания множества эндогенных и экзогенных факторов.

В России выделяют группы повышенного риска заболевания туберкулёзом на основании медицинских и социальных характеристик, что отражено в действующих нормативных и инструктивных документах. Однако сочетание данных факторов и значимость каждого из них весьма динамичны и неодинаковы даже в условиях стабильных территориальных образований. Если учесть социальное, этническое и демографическое многообразие России, определение общих характеристик «групп риска» заболевания туберкулёзом представляет серьёзную научную, организационную и практическую проблему. Опыт работы **на отдельных территориях** показывает, что при формировании «групп риска» с учётом региональной специфики можно значительно повысить результативность обследования и эффективность профилактики туберкулёза среди данных контингентов населения. Так, проведённое в Тульской области в 90-е годы XX в. исследование позволило разработать и внедрить дифференцированную схему обследования групп населения с различной степенью риска заболевания туберкулёзом. В результате стало возможным при сокращении объёма флюорографических обследований до 58,7% выявить 87,9% больных туберкулёзом [Ильичёва Е.Ю., 1996]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что увеличение охвата профилактическими осмотрами групп риска на 10% позволяет выявить среди них в 1,6 раза больше больных [Сон И.М., 2002]. Следовательно, в современных условиях профилактические осмотры на туберкулёз должны быть не столько массовыми, сколько групповыми и дифференцированными, в зависимости от риска заболевания или эпидемической опасности каждой группы.

Также не вызывает сомнений отнесение к **группе высокого риска** заболевания туберкулезом **лиц БОМЖ, иммигрантов и беженцев**. Получение достоверной информации об уровне заболеваемости данных контингентов затрудняется сложностью их учёта, регистрации и проведения профилактических осмотров. Поэтому наряду с выделением этой группы риска необходима также и разработка межведомственных мероприятий (с участием общей лечебной сети. Министерства внутренних дел и других ведомств) по привлечению её к обследованию.

На протяжении нескольких десятилетий факторами повышенного риска заболевания туберкулезом считаются различные **патологические состояния, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания**. Структура и численность данных «групп риска» в отдельных регионах могут иметь существенные различия, что связано как с реальными региональными особенностями, так и с качеством работы медицинских учреждений по выявлению лиц с различными заболеваниями, их обследованию, лечению и диспансерному наблюдению. Общей тенденцией последних лет является значительное увеличение числа лиц с ВИЧ-инфекцией; данные контингенты являются группой самого высокого риска заболевания туберкулезом. Методика наблюдения, выявления и профилактики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц весьма трудоёмка и во многом отличается от мероприятий, проводимых в других группах риска.

Таким образом, существует довольно большое количество факторов (социальных, производственных, соматических и др.), неблагоприятное воздействие которых повышает риск заболевания туберкулезом как отдельных индивидуумов, так и групп населения (нередко слишком многочисленных). Степень негативного воздействия каждого из этих факторов различна в отдельных регионах и динамично меняется с течением времени. Данное обстоятельство делает актуальным анализ и мониторинг заболеваемости туберкулезом различных групп населения с выделением факторов риска, характерных для конкретного региона в определённый отрезок времени.

На данный момент Постановлением Правительства Российской Федерации № 892 от 25.12.2001 «О реализации Федерального закона “О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации”» определены группы населения, которые подлежат дополнительному обследованию и наблюдению с целью выявления туберкулеза. К ним относятся как лица из групп риска по заболеванию туберкулезом или его рецидивом, так и те, у кого заболевание туберкулезом может привести к массивному контакту с инфицированием большой группы лиц, в том числе особо восприимчивых к туберкулезу (новорождённые, дети и др.). При этом следует учесть, что выделение и обследование групп риска не означает прекращение массовых профилактических осмотров населения, - другое дело, что обследование групп риска должно быть приближенным к 100% с полным соблюдением кратности обследования, что, к сожалению, не везде выполняется.

В настоящее время также не определено, в какой эпидемической ситуации необходимо обследовать всё население, а в какой - преимущественно группы риска. В тех субъектах Российской Федерации, где показатель заболеваемости туберкулезом в течение последних нескольких лет выше 100 на 100 тыс. населения, а охват профилактическими осмотрами населения ниже 50%, где также нарастает показатель смертности от туберкулеза, необходимо решать вопрос о профилактическом обследовании всего населения с кратностью не менее 1 раза в год.

В более благоприятных эпидемиологических условиях при постоянном хорошем охвате населения профилактическими осмотрами, снижающихся показателях смертности от туберкулеза, где показатель заболеваемости также имеет тенденцию к снижению, возможен переход к профилактическому обследованию преимущественно групп риска по заболеванию туберкулезом.

Глава 10

Всемирная эпидемия туберкулёза

Туберкулёз — самое «старое» из известных человечеству инфекционных заболеваний. С большой долей вероятности можно утверждать, что микобактерии туберкулёза как биологический вид значительно старше вида *Homo sapiens*. Скорее всего, первоначально микобактерии туберкулёза преимущественно были распространены в южной Европе, Азии и на севере Африки.

Открытие европейцами Америки, Австралии, продвижение их в глубь Африки, расширение контактов с европейцами в Японии привели к повсеместному распространению микобактерий туберкулёза и, как следствие, к массовому заболеванию туберкулёзом коренного населения данных территорий. Ретроспективный анализ позволяет утверждать, что этносы, имевшие длительное взаимодействие с микобактериями туберкулёза, постепенно увеличивают в своей популяции число лиц, устойчивых (или относительно устойчивых) к туберкулёзу. Именно поэтому для значительной части представителей европейского суперэтноса, который имеет многовековую историю борьбы с туберкулёзом, микобактерии туберкулёза на данный момент являются слабопатогенными, так как заболевают не более 10% всех инфицированных. В то же время среди этносов, чей контакт с микобактериями туберкулёза начался после относительно недавней встречи с европейцами, заболеваемость туберкулёзом чрезвычайно высока и до сих пор представляет не только социальную, но и биологическую проблему. Примером тому может служить чрезвычайно высокая распространённость туберкулёза среди американских индейцев в Латинской Америке, среди коренного населения Австралии и Океании.

Судить об истинной распространённости туберкулёза достаточно сложно не только из-за неравноценности (а временами — несопоставимости и недостоверности) статистических данных. До сих пор в разных странах существуют различные подходы к диагностике туберкулёза и верификации диагноза, определению случая заболевания, его регистрации и т.д. В связи с вышеизложенным многие исследователи при ретроспективном анализе динамики эпидемической ситуации по туберкулёзу отдают предпочтение показателю смертности, вполне обоснованно подчёркивая его информативность и объективность по сравнению с другими показателями.

Первые статистические данные о смертности от туберкулёза относят к концу XVII в. и к первой половине XVIII в. (табл. 10-1). В то время они касались лишь отдельных городов Европы. Это вполне закономерно как минимум по двум причинам. Во-первых, проблема массового распространения туберкулёза стала одной из приоритетных для человечества именно вследствие развития городов, в которых происходил тесный контакт (и, следовательно, инфицирование) здорового населения с больными туберкулёзом. Во-вторых, именно в городах уровень развития медицины позволял организовать подобные исследования и документировать их результаты.

Таблица 10-1. Смертность от туберкулёза в некоторых городах Европы в XVII-XIX вв. (на 100 тыс. населения)

Город	1680-1690	1740	1751-1760	1761-1770	1771-1780	1781-1790	1791-1800	1801-1810	1811-1820	1821-1830	1851-1870
Лондон	700	757									
Эдинбург		695					1010				
Стокгольм			732	698	744	877	850	837	872	931	433
Вена			533								860
Гамбург			560		660						
Бреславль	268										470

Приведённые данные свидетельствуют о том, что в XVII, XVIII и первой половине XIX в. туберкулёз представлял собой повсеместно и прогрессивно распространяющуюся эпидемию, которая уносила большое количество человеческих жизней. При этом не стоит забывать, что в указанный период население Европы жестоко страдало и от других инфекционных заболеваний: оспы, сыпного и брюшного тифа, сифилиса, дифтерии, scarlatины и т.д. Тем значимее выглядит «вклад» туберкулёза как причины смертности населения. Так, в Лондоне в 1669 г. экстенсивный показатель смертности от туберкулёза составлял 16%, в 1741 г. — 19%, в 1799 г. — 26,3%, а в 1808 г. — 28%. Близким к данным показателям был удельный вес туберкулёза среди причин смерти в Плимуте (23%), а в Бреславле даже 40%. В Вене в 1648-1669 гг. туберкулёз был причиной смертности 31% местного еврейского населения.

XX в. характеризовался наиболее бурной динамикой распространённости туберкулёза. Связано это с тем, что именно на рубеже XIX-XX вв. у человечества впервые появились «инструменты» активного воздействия на туберкулёз. Открытие Р. Кохом микобактерии туберкулёза позволило изучить характеристики возбудителя заболевания, что было использовано первоначально для разработки бактериологических методов диагностики и туберкулинодиагностики, а затем — для создания специфической вакцины. Использование открытия В.К. Рентгена и массовое внедрение в практику лучевых методов исследования было вторым революционным вкладом в развитие фтизиатрии. Благодаря рентгеновскому методу исследования клиницисты значительно расширили своё представление о характере и особенностях течения туберкулёзного процесса и, что особенно важно, впервые получили возможность диагностировать заболевание до начала его клинических проявлений.

Поступательное развитие медицины, биологических наук и ряда смежных специальностей, интеграция специальностей и использование достижений научно-технического прогресса сделали неизбежным решение проблемы, казавшейся неразрешимой многим поколениям врачей и больных, — разработку и внедрение специфических противотуберкулёзных препаратов. Нельзя недооценивать и вклад хирургических методов лечения, развитие и применение которых в XX в. спасло жизни сотен тысяч больных туберкулёзом. Свой вклад в борьбу с туберкулёзом внесли и эпидемиология.

разработка и внедрение системы организационных мероприятий, создание методики учёта, статистики, а затем — и мониторинга туберкулёза.

Наличие достаточно достоверных фактических данных позволяет провести ретроспективный анализ закономерностей и динамики эпидемии туберкулёза в XX в.

К началу XX в. туберкулёз оставался широко распространённым заболеванием.

В 1900 г. в Париже, например, умирали 473 человека на 100 тыс. жителей, в Вене - 379, в Стокгольме - 311 и т.д. На фоне экономического роста до первой мировой войны в отдельных странах наблюдалось снижение смертности от туберкулёза (Англия, Германия, Дания, Нидерланды, США) или стабилизация этого показателя (Австрия, Норвегия, Финляндия, Франция).

Экономические и социальные потрясения, связанные с первой мировой войной, вызвали во всех европейских странах значительный рост смертности от туберкулёза. Её подъём отмечен уже к концу первого года войны, а в дальнейшем этот показатель имел отчётливую тенденцию к росту в Англии, Австрии, Германии, Италии и Чехословакии. В Австрии в 1918 г. показатель смертности от туберкулёза превысил довоенный уровень на 56%, а в Германии — на 62% (рис. 10-1). Опережающими темпами увеличивалась смертность среди населения больших городов (Лондон, Берлин, Вена). В Варшаве к 1916 г. смертность увеличилась почти в 3 раза.

В первую мировую войну отмечались некоторые особенности течения туберкулёза среди различных возрастных групп населения. В наименьшей мере пострадали дети раннего возраста, в наибольшей — дети старшего возраста и молодое население (от 15 до 30 лет). В большинстве стран сохранились характерные для мирного времени различия показателя смертности среди мужчин и женщин. Так, более высокие её цифры среди мужчин в Англии наблюдались на протяжении всей войны. Обратное соотношение, имевшее место в Швейцарии и Нидерландах в мирное время, не изменилось в 1915-1917 гг. По окончании первой мировой войны на фоне восстановления экономики и стабилизации социальной сферы смертность от туберкулёза в той или

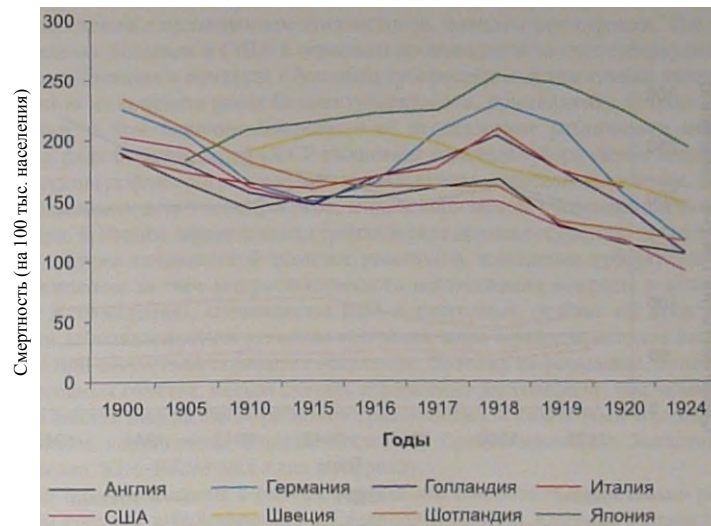


Рис. 10-1. Смертность от всех форм туберкулёза в 1900-1924 гг. в некоторых странах мира.

иной степени снизилась в большинстве стран Европы, в Австралии, Новой Зеландии и США.

Во время второй мировой войны вновь повысилась смертность в оккупированных немецкой армией странах, в самой Германии и Японии. Смертность от туберкулёза во многих странах и в больших городах неуклонно увеличивалась по мере продолжения военных действий. В 1941-1945 гг. она превосходила довоенный уровень среди жителей Амстердама, Брюсселя, Вены, Рима, Будапешта в 2-2,5 раза, а в Берлине и Варшаве - в 3-4 раза (рис. 10-2).

При этом следует учесть, что приведённые данные касались только гражданского населения; они не включали огромного количества умерших от туберкулёза в армии, плену и концентрационных лагерях. Между тем, среди военнопленных, освобождённых из концентрационных лагерей и направленных в Швецию, насчитывалось от 40 до 50% больных туберкулёзом. В то же время в большинстве стран, не принимавших участия во второй мировой войне (например, в Швеции и Швейцарии), показатель смертности продолжал снижаться. Стабильным был этот показатель в Канаде и США, не принимавших активного участия в боевых действиях. Таким образом, санитарные последствия второй мировой войны в отношении туберкулёза были неодинаковы в разных странах. В значительной мере это зависело от степени разрушения материально-технической базы и хозяйственных связей, скученности большинства населения, высокой интенсивности и частичной неуправляемости миграционных процессов, массовых нарушений санитарных норм, дезорганизации медико-санитарной службы и противотуберкулёзной помощи населению.

Во все времена об истинной распространённости туберкулёза было говорить весьма сложно из-за неравноценности статистических сведений, поступающих из разных стран. Однако в конце XX в. работа, проводимая ВОЗ и органами здравоохранения различных стран, дала возможность составить общее представление об основных эпидемиологических показателях по туберкулёзу в разных регионах нашей планеты.

С 1997 г. выпускается ежегодный отчёт ВОЗ о ситуации по туберкулёзу в мире.

В 2003 г. в отчёте были представлены сведения о 210 странах.

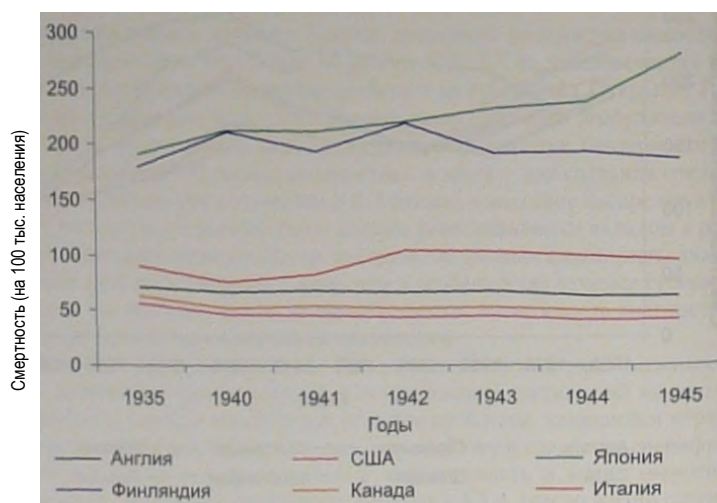


Рис. 10-2. Смертность от туберкулёза в некоторых странах в период 1935-1945 гг.

В настоящее время следует признать, что туберкулёз распространён во всех странах мира. Наиболее высокую заболеваемость туберкулёзом выявляют в Африке, особенно в странах с высоким распространением ВИЧ-инфекции. На её долю приходится около 1/4 всех впервые выявленных больных туберкулёзом. Половина всех впервые выявленных больных в мире приходится на 6 азиатских стран: Индию, Китай, Бангладеш, Индонезию, Пакистан, Филиппины.

Следует сказать, что если в 1970 г. показатель заболеваемости туберкулёзом в мире был около 70 на 100 тыс., то в начале XXI в. он достигает уровня 130 на 100 тыс.

По мнению ВОЗ, нынешний подъём показателя заболеваемости обусловлен в первую очередь быстрым распространением невыявленной ВИЧ-инфекции на африканском континенте, что привело к резкому увеличению заболеваемости туберкулёзом.

В 90-х годах XX в. был зарегистрирован максимальный показатель смертности от туберкулёза в мире. В 1995 г., по данным ВОЗ, ежегодно от туберкулёза умирали 3 млн больных. В 2003 г. умерли 1,7 млн человек. За период 2002-2003 гг. показатель смертности среди всех больных туберкулёзом снизился на 2,3%, а среди ВИЧ-отрицательных больных туберкулёзом — на 3,5%, тем не менее в настоящее время каждый день во всём мире погибают около 5000 больных. Около 98% смертей приходится на молодое, работоспособное население. В Африке туберкулёз является основной причиной смерти молодых женщин.

В 2003 г. в мире было выявлено 8,8 млн больных туберкулёзом, из них у 3,9 млн определялось бактериовыделение по микроскопии мокроты. Всего было 15,4 млн больных туберкулёзом, из которых 6,9 млн являлись бактериовыделителями по микроскопии мазка мокроты. По данным ВОЗ, в настоящее время темп прироста показателя заболеваемости в мире ежегодно увеличивается на 1%, в основном за счёт роста заболеваемости в Африке. Среди населения Африки с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулёзом достигает 400 на 100 тыс.

Показатель заболеваемости очень резко варьирует в разных странах и регионах. Он во многом зависит от социально-экономического развития, уровня организации медицинской помощи и, как следствие этого, методов выявления больных, качества осмотра населения с применением этих методов, полноты регистрации. Так, например, выявление больных в США в основном производится за счёт туберкулинодиагностики лиц, бывших в контакте с больным туберкулёзом. В том случае, когда известно, что лицо из контакта ранее болело туберкулёзом, применяются лучевые методы диагностики, а при наличии мокроты — её исследование различными методами. В России и ряде бывших стран СССР выявление больных туберкулёзом лёгких основано на массовых флюорографических обследованиях взрослого населения, туберкулинодиагностике у детей и подростков, микроскопическом исследовании мокроты у кашляющих. В Индии, африканских странах и ряде других государств, где отсутствует развитая система медицинской помощи населению, выявление туберкулёза производят в основном за счёт микроскопического исследования мокроты у кашляющих больных. К сожалению, специалисты ВОЗ в ежегодных отчётах не дают анализа показателя заболеваемости в регионах и странах мира в разрезе методов выявления и наличия или отсутствия скрининга населения. Поэтому информацию, представленную в ежегодных отчётах, нельзя считать совершенно достоверной. Тем не менее ВОЗ разделила земной шар на шесть регионов с различными показателями заболеваемости (американские континенты, Европа, Восточное Средиземноморье, Западная часть Тихого океана, Юго-Восточная Азия и Африка).

Но даже в одном регионе в разных странах эти показатели значительно различаются. Если средняя заболеваемость в Северной и Южной Америке составила 27 на 100 тыс. населения, то её разброс на Американском континенте колебался от 5 до 135. Так, например, в 2002 г. в США и Канаде заболеваемость составляла 5 на 100 тыс.

населения, на Кубе — 8, в Мексике — 17, в Чили — 35, в Панаме — 37, в Аргентине — 54, на Гаити - 98, в Перу - 135.

В странах Центральной Европы показатели заболеваемости также были различными: на Кипре, в Исландии - 3 на 100 тыс., в Швеции - 4, на Мальте - 6, в Италии - 7, в Германии и Израиле - 8, в Австрии - 11, в Бельгии — 12, в Англии - 14, в Португалии - 44. В странах Восточной Европы заболеваемость туберкулёзом была несколько выше: в Турции и Польше — 26, в Венгрии — 27, в Боснии и Герцеговине - 41, в Болгарии - 42, в Эстонии — 46, в Армении — 47, в Беларуси - 52, в Азербайджане - 62, в Таджикистане - 65, в Литве — 70, в Туркменистане и Латвии - 77, в Узбекистане - 80, в Украине - 82, в Грузии — 87, в Молдавии - 88, в Киргизстане -131, в Румынии —133, в Казахстане —178. Всего в странах Западной и Восточной Европы средний показатель заболеваемости составил 43 на 100 тыс.

При этом всего, по данным ВОЗ, в странах Европейского региона в 2002 г. зарегистрировано 373497 впервые выявленных больных туберкулёзом, с рецидивами туберкулёза и прочих больных. Европейским бюро ВОЗ были выделены 18 стран с относительно высокими для Европейского региона показателями заболеваемости, на долю которых приходится 295 240 больных. Это страны бывшего СССР, а также Румыния и Турция, которые Европейским бюро ВОЗ были объявлены приоритетными для противотуберкулёзной работы в плане «Остановить туберкулёз в Европейском регионе» на 2007-2015 гг.

В странах Восточного Средиземноморья заболеваемость в среднем составляет 37 на 100 тыс. Наибольший он в Джибути с населением 693 тыс. человек — 461 на 100 тыс., наименьший - в Объединённых Арабских Эмиратах — 3 на 100 тыс. В Иордании он равен 6 на 100 тыс., в Египте - 16, в Иране - 17, в Пакистане — 35, в Ираке — 49, в Афганистане - 60, в Судане — 75.

В странах Западной части Тихого океана средний показатель заболеваемости составляет 47 на 100 тыс. населения, в Австралии - 5 на 100 тыс., в Новой Зеландии - 9, в Китае - 36, в Малайзии - 60, во Вьетнаме — 119, в Монголии - 150, на Филиппинах - 151, в Камбодже - 178.

В странах Юго-Восточной Азии средний показатель заболеваемости составляет 94 на 100 тыс. При этом наибольшая заболеваемость 374 на 100 тыс. зарегистрирована в небольшой стране Восточный Тимор с населением 739 тыс. человек, наименьшая — 40 на 100 тыс. - на Мальдивах. В Индии заболеваемость около 101 на 100 тыс. В Шри-Ланка показатель заболеваемости — 47 на 100 тыс., в Бангладеш — 57, в Индонезии - 71, в Таиланде - 80, в Непале - 123, в Республике Корея — 178.

Официальные показатели заболеваемости в 2002 г. в некоторых странах Африканского континента: Намибия — 647 на 100 тыс., Свазиленд — 631, ЮАР - 481, Зимбабве — 461, Кения — 254, Эфиопия — 160, Нигерия — 32.

В 2002 г. средний показатель заболеваемости в Африке, по данным ВОЗ, составил 148 на 100 тыс. За последние полтора десятилетия число впервые выявленных больных в Африке увеличилось в 4 раза. Ежегодная смертность от туберкулёза составляет более 500 тыс. человек. Развивающаяся эпидемия туберкулёза на континенте заставила министерства здравоохранения стран Африки объявить в 2005 г. чрезвычайную ситуацию по туберкулёзу в этом регионе.

Наибольшее число больных туберкулёзом в абсолютных цифрах ежегодно выявляют в двух странах - Индии (более 1 млн) и Китае (более 1,3 млн).

Среди регионов мира наибольшее число больных в 2002 г. выявлено в Юго-Восточной Азии (1487 985 человек), Африке (992 054 человека) и Западной части Тихого океана (806112 человек). Для сравнения, всего в Центральной и Восточной Европе выявлено 373 497 человек, в Северной и Южной Америке — 233 648 человек, в странах Восточного Средиземноморья - 188 458 человек.

Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в следующих странах: Намибии, Свазиленде, ЮАР, Зимбабве, Джибути, Восточном Тиморе, Кении. Наименьшая (до 4 на 100 тыс. населения включительно) — в Гренаде, Барбадосе, на Кипре, в Исландии, на Ямайке, в Доминике, Пуэрто-Рико, Объединённых Арабских Эмиратах. «Нулевая» заболеваемость туберкулёзом зарегистрирована в Монако (население 34 тыс. человек).

С учётом того, что по рекомендациям ВОЗ туберкулёз в большинстве стран мира (за исключением США, России и бывших стран СССР) диагностируют в основном с помощью простой бактериоскопии мокроты, приведённые показатели заболеваемости следует считать заниженными — истинная заболеваемость во многих странах мира, несомненно, выше.

Туберкулёз со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя выявлен во всех 109 странах, где ведёт учёт ВОЗ или её партнёры. Ежегодно в мире выявляют около 450 тыс. таких новых больных. В последние годы стали диагностировать так называемую «суперлекарственную устойчивость», или XDR. Она характеризуется устойчивостью к HR, а также к фторхинолонам и одному из препаратов 2-го ряда для внутримышечного введения (канамицин/амикацин/капреомицин). В США XDR составляет 4% от всех больных туберкулёзом со множественной лекарственной устойчивостью, в Латвии — 19%, Южной Корее — 15%.

В конце XX в. человечество выявило новое опасное заболевание — ВИЧ-инфекцию. При распространении ВИЧ-инфекции среди популяции людей, инфицированных микобактериями туберкулёза, возникает значительный риск перехода так называемой латентной туберкулёзной инфекции в активную форму туберкулёза. В настоящее время туберкулёз стал основной причиной смерти людей с ВИЧ-инфекцией.

В 2003 г. в мире было выявлено 674 тыс. больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции. В тот же год умерло 229 тыс. таких больных. В настоящее время рост заболеваемости туберкулёзом в мире происходит в основном за счёт африканских стран с высоким распространением ВИЧ-инфекции.

Несмотря на рост заболеваемости в мире, показатели распространённости и смертности от туберкулёза несколько снизились. Это обусловлено введением в ряде стран мира, где ранее должным образом не оказывалась помощь больным, контролируемой химиотерапии больных, а также получением более унифицированных цифр из большего числа стран, подающих отчёты в ВОЗ.

Распространённость туберкулёза в 1990 г. в мире составляла примерно 309 на 100 тыс. населения, в 2003 г. — 245 на 100 тыс. населения. За период с 2002 по 2003 г. темп снижения распространённости туберкулёза составил 5%. Инфицированы микобактериями туберкулёза на земном шаре около 2 млрд людей, в основном за счёт распространённости инфицированности в странах так называемого «третьего мира». Инфицированное население составляет пассивный резервуар туберкулёзной инфекции.

Глава 11

Эпидемиология туберкулёза в России

В XIX в. течение эпидемического процесса туберкулёза в России, как и в других странах Европы, характеризовалось развитием заболевания в результате экзогенного заражения. Это было обусловлено наличием в этот период большого количества источников инфекции, скученности населения в городах в результате урбанизации, отсутствием системы выявления, изоляции и лечения больных, а также противотуберкулёзных лекарственных препаратов и др.

В 1835-1842 гг. смертность от туберкулёза солдат русской армии и флота, наиболее физически крепких и относящихся к молодой и средней возрастной группе, составляла 970-1120 на 100 тыс. солдат.

В военных госпиталях умирал от лёгочной чахотки примерно 1% от списочного состава солдат армии; это составляло 25-30% всех случаев смерти от туберкулёза. Уже через 40 лет, в 1859-1860 гг., показатель смертности солдат уменьшился примерно в 2 раза и стал равным 510 на 100 тыс. К 1874 г. он снизился до 200 на 100 тыс.

Есть все основания полагать, что в целом в России эпидемическая обстановка была в тот период ещё более тяжёлой. Регистрация больных и учёт причин смерти до революции в России были поставлены плохо: в основном имеются сведения только по крупным городам, в первую очередь — по Москве и Санкт-Петербургу (рис. 11-1). Приведённые цифры дают представление только о смертности от лёгочного туберкулёза (чахотки), которая составляет всего 1/4-1/3 всех случаев смерти.

Среди сельского населения туберкулёз также имел широкое распространение. Об этом свидетельствуют результаты отдельных исследований земских врачей в конце XIX — начале XX в. При поголовном обследовании взрослого населения одной из волостей Землянского уезда Воронежской губернии было обнаружено 1,11% больных-бактериовыделителей. В Пензенской губернии в некоторых деревнях число бактериовыделителей достигало 4% среди всего населения (т.е. распространённость туберкулёза с бактериовыделением была 4000 на 100 тыс. населения). Таким образом, можно сделать вывод, что на тот момент в России была пандемия туберкулёза.

В конце XIX в. и начале XX в. туберкулёз был преобладающей причиной смерти от инфекционных болезней и общей смертности. При этом до первой мировой войны показатель смертности населе-

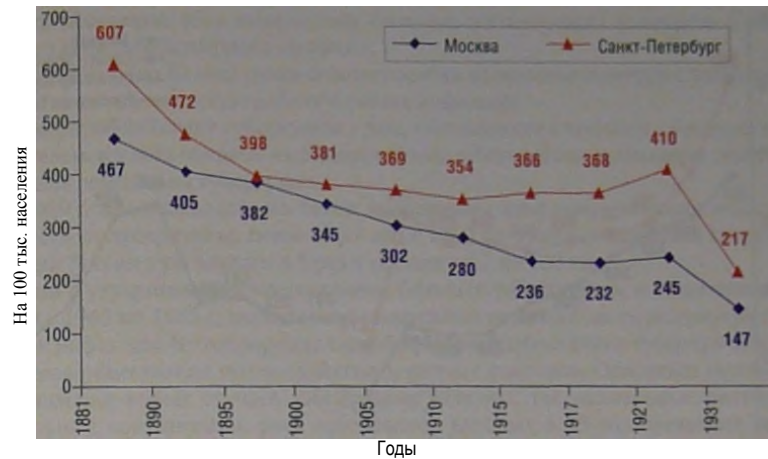


Рис. 11-1. Смертность от туберкулёза населения Москвы и Санкт-Петербурга на рубеже XIX-XX вв. [Рабухин А.Е., 1937].

ния от туберкулёза лёгких постепенно снижался. В Москве смертность от туберкулёза за 36 лет. с 1881 по 1917 г., уменьшилась на 46%, в Санкт-Петербурге - на 39,4% и была равна соответственно 232 и 368 на 100 тыс. населения. Это было обусловлено улучшением общих экономических и санитарных условий жизни, началом организации специальных противотуберкулёзных мероприятий, созданием туберкулёзных санаториев, амбулаторий и больниц, популяризации сведений о туберкулёзе среди населения. Кроме того, в улучшении эпидемического туберкулёзного процесса, возможно, определённую роль сыграло его естественное течение.

Первая мировая война, революция 1917 г., гражданская война оказали заметное влияние на увеличение показателя смертности от туберкулёза. В 1909-1919 гг. смертность от всех форм туберкулёза в Санкт-Петербурге выросла почти на 40% и превысила уровень показателей 1889-1893 гг. К 1920 г. она превысила таковую в 1881 г. В Москве также отмечали подъём смертности в эти годы, хотя и не такой значимый, как в Санкт-Петербурге. Таким образом, социальные катаклизмы оказали негативное влияние на эпидемиологию туберкулёза и нивелировали усилия последних 20-30 лет конца XIX — начала XX в.

Следующие сведения об уровне смертности населения от туберкулёза появились в 1931 г. В Москве и Санкт-Петербурге смертность от туберкулёза за 10-летний период снизилась на 40-50% (147 и 217 на 100 тыс. соответственно), причём показатель смертности от туберкулёза всех локализаций в то время был на 25-30% выше. Это даёт основание предполагать, что в 1931 г. показатель смертности от всех форм лёгочного и внелёгочного туберкулёза был равным 220-450 на 100 тыс. городского населения.

После 1932 г. сведения о смертности, заболеваемости туберкулёзом и др. в научной литературе и средствах массовой информации были засекречены и появились только в 90-х годах XX в.

В настоящее время в литературе имеются отдельные сведения о смертности того периода, касающиеся разных городов России (рис. 11-2).

В 1938-1940 гг. показатель смертности населения 44-45 городов России составил 257-287 на 100 тыс. При этом разброс показателей в разных городах был значительным. Так, например, в 1938 г. в Новосибирске смертность составляла 389 на 100 тыс..

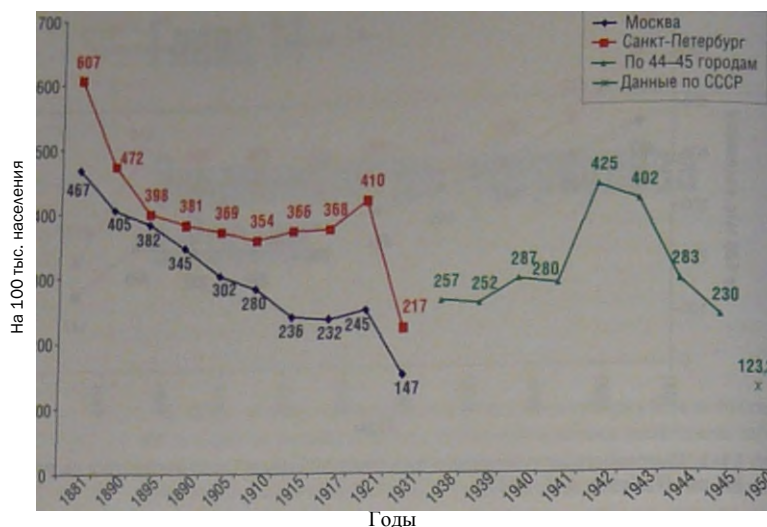


Рис.11-2. Показатели смертности от туберкулеза в России в конце XIX — первой половине XX в.

в Томске - 440. Однако эти данные касаются уровня смертности от всех локализаций туберкулеза. В связи с этим говорить о росте смертности от туберкулеза в городах в этот период не представляется возможным.

Выраженный рост смертности населения от туберкулеза наблюдался в первые годы Великой Отечественной войны - почти в 1,5 раза. Этому способствовали тяжёлые условия жизни, скудный рацион питания, хронический стресс. Впрочем, во время Великой Отечественной войны противотуберкулёзная работа велась не менее интенсивно: было в первую очередь улучшено питание больных, развёрнута сеть ночных санаториев, специальных детских домов и лесных школ, в больших масштабах организована профилактическая вакцинация новорождённых и др. [Рабухин А.Е., 1957]. Благодаря этому удалось предотвратить неизбежную в таких случаях эпидемию туберкулеза на фронте и в тылу, а с 1944 г. добиться снижения показателя смертности.

После разрушений Великой Отечественной войны противотуберкулёзная служба была быстро восстановлена. Появление противотуберкулёзных препаратов, развитие уникальной фтизиохирургической школы, поголовная вакцинация и массовые обследования населения позволили снизить показатель смертности и, следовательно, улучшить эпидемическую обстановку в первое послевоенное пятилетие (1945-1950) в 2 раза, во второе (1950-1955) — в 3 раза.

Во второй половине XX столетия (до 80-х годов) течение эпидемического процесса изменилось. В начале 60-х годов был принят ряд постановлений и решений правительства СССР и издан ряд приказов Министерства здравоохранения СССР и Российской Федерации, поднявших борьбу с туберкулезом как социально значимым заболеванием на уровень общегосударственной задачи. С середины 60-х годов начала действовать система ежегодных массовых профилактических мероприятий среди всего населения и социальных льгот для больных туберкулезом. Она включала:

- флюорографические проверочные осмотры всех взрослых и подростков;
- туберкулиновые пробы для выявления инфицированности и прививки БЦЖ неинфицированным детям и подросткам;

- госпитализацию всех выявленных больных в стационары и лечение в них до затихания туберкулёзного процесса;
- удлинённые (до 10 мес) сроки оплаты пособий по временной нетрудоспособности;
- противоэпидемическую работу в очагах инфекции;
- химиопрофилактику туберкулёза у лиц, находящихся в контакте с бактериовыделителями, и у всех впервые инфицированных туберкулёзом и имеющих гиперергические реакции на туберкулин.

До 1989 г. продолжалось, но более медленными темпами, снижение показателя смертности от туберкулёза. Всего за 29 лет, с 1960 по 1989 г., показатель смертности населения России уменьшился в 5 раз и составил 7,7 на 100 тыс.

В связи с улучшившимися выявлением больных туберкулёзом и эффективностью лечения с 1965 по 1985 г. значительно сократилась активная часть резервуара туберкулёзной инфекции. В этот период главной причиной заболевания туберкулёзом стала эндогенная реактивация под воздействием разных факторов. Основным источником возникновения новых случаев заболевания являлись так называемые рентгеноположительные контингенты, риск заболевания которых в 13 раз превышал заболеваемость лиц без каких-либо рентгенологических признаков ранее перенесённого туберкулёза.

Авария на Чернобыльской АЭС в 1986 г. привела к запрету массовых флюорографических обследований на территориях, подвергшихся радиоактивному заражению. Реорганизация здравоохранения с внедрением страховой медицины и сокращением финансирования обусловила сворачивание массовых профилактических осмотров среди взрослого населения, вызвала затруднения при проведении туберкулинодиагностики и вакцинации БЦЖ среди детей и подростков из-за перебоев со снабжением этими препаратами в 1989-1992 гг.

Период реформирования в 90-х годах XX столетия привёл к резкому ухудшению экономических условий жизни населения. Бывшая ранее обязательной для всех территорий система противотуберкулёзных мероприятий практически перестала существовать. В 1991 г. охват населения профилактическими осмотрами был минимальным — 48,4%, наименьшим стал и показатель заболеваемости туберкулёзом — 34 на 100 тыс., что явилось следствием недостаточного выявления туберкулёза. Об этом свидетельствует увеличение показателя смертности в тот год (8,1) по сравнению с 1990 г. (7,9); тогда же увеличилось число больных, умерших в первый год наблюдения (рис. 11-3).

В последние 10-15 лет XX в. и в начале XXI в. эпидемический процесс приобретает прежний характер. В период экономического кризиса начала 90-х годов и вновь обрнувшейся на население России социально-экономической неустойчивости возросла роль эндогенной реактивации туберкулёза, о чём свидетельствует резкий подъём заболеваемости и смертности в короткий период времени. В дальнейшем продолжила увеличиваться показатель заболеваемости и стала основной причиной заболевания экзогенная реинфекция, поскольку из-за ухудшившегося выявления и лечения больных туберкулёзом резко увеличилось число источников инфекции.

Сегодня, как и в начале XX в., основной причиной смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний является туберкулёз. Среди всех умерших в 2005 г. от инфекционных и паразитарных болезней доля больных, смерть которых наступила от туберкулёза, составила около 85%.

Кривая возрастной смертности населения от туберкулёза имеет нормальное распределение и бимодальный характер. Наиболее высокий уровень смертности в 2005 г. зарегистрирован, как и в предыдущие годы, в возрастной группе 40-59 лет, т.е. в трудоспособном возрасте. В 1910-1931 гг. максимальный уровень смертности наблюдался в этой же возрастной группе. Среди детей наиболее неблагоприятной группой

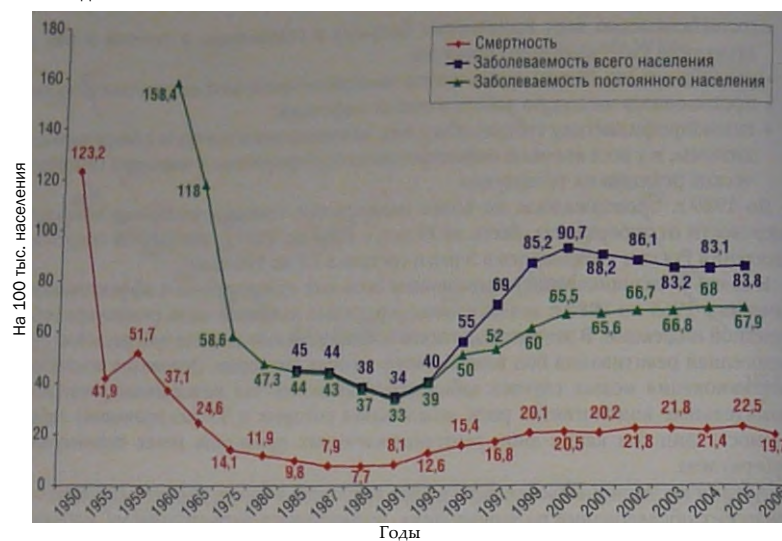


Рис. 11-3. Показатели заболеваемости и смертности от туберкулёза в России во второй половине XX в. - начале XXI в.

являются дети в возрасте 0-4 года, особенно дети первых 12 мес жизни — 0,8 на 100 тыс. (в 2002 г. — 0,8). что также свидетельствует о выраженном влиянии экзогенной инфекции на возникновение заболевания туберкулёзом, особенно при домашнем контакте с больным туберкулёзом.

Изучение динамики, отражающей, как изменялись темпы показателей **заболеваемости** за последние 14 лет, позволило определить наиболее неблагоприятные периоды течения эпидемического процесса и их причины. Выявлено три подъёма показателей заболеваемости населения туберкулёзом — в 1993, 1995 и 1999 г. Резкие подъёмы в 1993 и 1999 г. обусловлены теми же причинами, что и рост показателя смертности, — экономическими кризисами в 1992 и 1998 г. Темпы роста уровня заболеваемости в 1995 г. увеличились главным образом за счёт изменения статистического учёта, когда в государственную статистику стали включать сведения о заболевших, полученные не только в учреждениях системы Министерства здравоохранения, но и из других ведомств, которые ранее в государственную статистику не включали.

Произошедшее с 2001 по 2004 г. снижение показателя заболеваемости обусловлено уменьшением числа заболевших в учреждениях уголовно-исправительной системы Министерства юстиции за счёт организации мероприятий по своевременному выявлению и контролируемому лечению больных, соблюдению мер инфекционного контроля. Несмотря на то, что в 2005 г. показатель заболеваемости туберкулёзом подследственных и заключённых в 19 раз превышал заболеваемость всего населения России, доля этих больных среди всех впервые выявленных неуклонно снижается. Если в 1999 г. они составляли 19,4%, то в 2005 г. — уже только 12,5%. Таким образом, за последние 6 лет процент подследственных и заключённых среди всех заболевших туберкулёзом сократился в 1,5 раза.

В 2005 г. показатель заболеваемости всего населения туберкулёзом составил 83,8 на 100 тыс. По своей величине он продолжает оставаться на уровне 1965-1966 гг. После 1991 г. показатель заболеваемости всего населения России увеличился в 2,5 раза.

В 2005 г. в России впервые диагностирован туберкулёз у 119 226 больных, в том числе у 16 598 больных из других ведомств, у 14 898 больных туберкулёзом в системе уголовно-исправительной системы Министерства юстиции, у 924 лиц без определённого места жительства, у 873 мигрантов и жителей других территорий. 895 иностранных граждан.

Следует сказать о том, что эпидемическая ситуация по туберкулёзу в разных федеральных округах России неоднородная. Это обусловлено различиями в географическом положении, климатических условиях, экономическом положении, укладе жизни, плотности населения, особенностях организации противотуберкулёзной помощи.

Наиболее неблагоприятная обстановка с туберкулёзом сложилась в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Особенно выросли территориальные показатели заболеваемости населения туберкулёзом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Снижение показателей заболеваемости зарегистрировано только в Центральном, Уральском и Южном федеральных округах (рис. 11-4). Наблюдается также значительный разброс показателей смертности от туберкулёза (от 16,1 в Северо-Западном федеральном округе до 35,9 в Сибирском федеральном округе).

На показатель распространённости туберкулёза среди населения оказывают влияние в первую очередь качество лечения больных и уровень диспансерной работы. С 1970 г. показатель распространённости неуклонно снижался. К 1991 г. он уменьшился на 63% и составил соответственно 475 и 172 на 100 тыс. населения (рис. 11-5).

В 90-е годы отсутствие противотуберкулёзных препаратов неизбежно привело к снижению эффективности лечения больных. Крайне низкое финансирование способствовало ухудшению качества диспансерной работы, что вызвало рост показателя распространённости туберкулёза.

Существенное уменьшение числа больных активным туберкулёзом в 2004 г. объясняется переходом к работе по новой системе диспансерного наблюдения больных туберкулёзом.

На конец 2005 г. состояли на учёте по ГДН I, II 298,5 тыс. больных активным туберкулёзом (в 2004 г. — 312,3 тыс., в 2003 г. — 378,8 тыс., в 2002 г. — 388,6 тыс.). Соотношение впервые выявленных больных к числу больных активным туберкулёзом было равно 1:2,5, что, к сожалению, также свидетельствует о неудовлетворительном качестве лечения и невысоком уровне диспансерной работы.

Общепринятый показатель, характеризующий активную часть резервуара туберкулёзной инфекции (число больных-бактериовыделителей на конец отчётного года), с 1977 по 1992 г. снизился в 1,6 раза (с 89,9 до 56,9 на 100 тыс. населения). В период

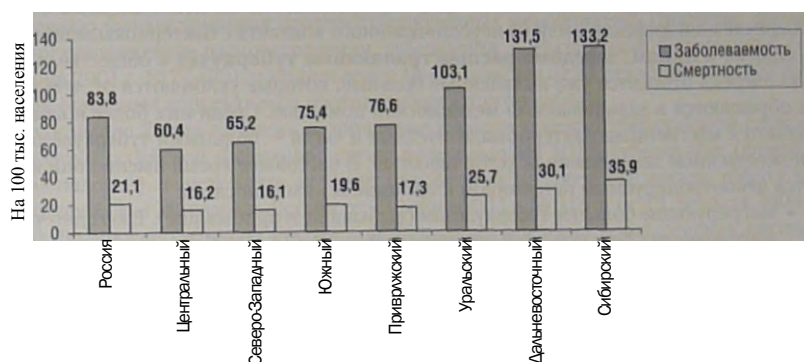


Рис. 11-4. Заболеваемость и смертность от туберкулёза населения федеральных округов России в 2005 г. (на 100 тыс. населения).

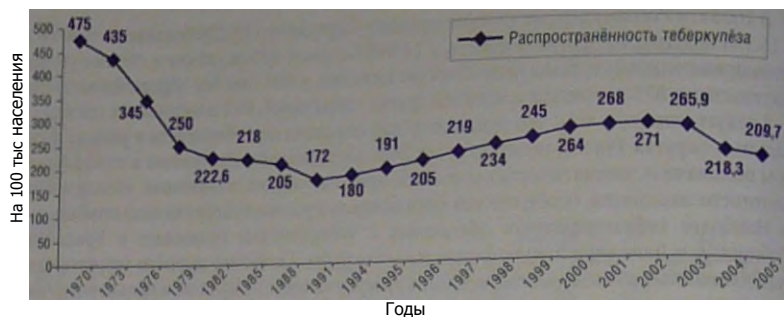


Рис 11-5. Показатель распространённости туберкулёза (на 100 тыс. населения) в России.

реформирования он начал расти и к 2005 г. вернулся практически на уровень 1977 г. - 86,6 на 100 тыс.

На конец 2005 г. на учёте состояли 123,3 тыс., в 2004 г. — 124,3 тыс., в 2003 г. — 128 тыс. бактериовывделителей. Вместе с тем следует отметить, что реальное число бактериовывделителей ниже официального. Часть больных не являются заразными, но продолжают находиться на бациллярном учёте в течение года после исчезновения у них микобактерий туберкулёза для испытания временем стойкости прекращения бактериовывделения. Это обусловлено тем, что ещё не все противотуберкулёзные учреждения полностью выполняют новую инструкцию о диспансерном наблюдении больных туберкулёзом.

Ещё в XIX и начале XX столетия существовало мнение, что **лица, проживающие в контакте** с больным туберкулёзом, являются важнейшим источником пополнения контингентов этих больных. В настоящее время это доказано статистически. Заболеваемость лиц, проживающих в очагах туберкулёза, составляла в 2005 г. 783,5 на 100 тыс. контактирующих, что в 9 раз выше, чем заболеваемость населения. Работники противотуберкулёзных учреждений заболели туберкулёзом в 5 раз чаще, чем всё население (в 2005 г. — 434,5). Однако существенного влияния на эпидемическую обстановку с туберкулёзом эта группа населения не оказывала, так как среди всех впервые выявленных больных туберкулёзом доля лиц, имевших бытовой и профессиональный контакт с больными туберкулёзом, составляла всего лишь 2,8%. Следовательно, подавляющая часть больных происходила из невыявленных очагов туберкулёзной инфекции или из неустановленного контакта с бактериовывделителем.

Однако к **лицам, заведомо распространяющим туберкулёз** в обществе, в первую очередь относятся уже выявленные больные, которые уклоняются от лечения и не обращаются в дальнейшем за медицинской помощью. Среди них более половины являются массивными бактериовывделителями и часть — больными туберкулёзом со множественной лекарственной устойчивостью. В настоящее время именно они являются неконтролируемым источником инфекции. К ним относятся:

- мигрирующие больные туберкулёзом (выбывшие и прибывшие). Ежегодно число мигрирующих больных с туберкулёзом равно 27 -34 тыс. Более половины из них являются бактериовывделителями;
- лица, вышедшие из мест лишения свободы и не дошедшие до противотуберкулёзных учреждений. Доля таких больных в 2004 г. составляла 52%;
- пациенты, досрочно прекратившие лечение. Ежегодно их число составляет 7-8 тыс.

Поэтому в настоящее время для дальнейшего снижения показателей заболеваемости, смертности и распространённости туберкулёза крайне важны не только своевременное выявление больных туберкулёзом, но и разработка правовой базы, регламен-

тирующей ответственность больных и привлечение уклоняющихся от химиотерапии больных к лечению, внедрение мероприятий по повышению заинтересованности больных в выздоровлении. Необходимо также обсуждение вопроса о создании специализированных учреждений для проведения принудительного лечения.

По данным ВОЗ, одной из основных причин роста заболеваемости туберкулёзом населения планеты является ВИЧ-инфекция. В России в 2005 г. **больные туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией** составляли 1,2% состоявших на учёте в противотуберкулёзных учреждениях. 1,6% из числа впервые выявленных.

Однако в 2005 г. в учреждениях Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации было выявлено 2926 больных туберкулёзом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний - ещё 2506 таких больных. В субъектах Российской Федерации, где более 7 лет распространяется ВИЧ, около 10-12% больных туберкулёзом имеют ВИЧ-инфекцию. Наибольшее число зарегистрированных случаев туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, зарегистрировано в Свердловской, Кемеровской, Иркутской, Самарской областях, г. Санкт-Петербурге. Следовательно, в случае дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции среди населения можно ожидать роста числа больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции.

Другой серьёзной проблемой в настоящее время является **лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза**. По результатам анализа больных, зарегистрированных для лечения в 2005 г. в 67 субъектах Российской Федерации, доля больных туберкулёзом лёгких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди впервые выявленных больных составляет 10,5%. Среди больных с рецидивом туберкулёза лёгких — 22%. Контингент больных имеет тенденцию к увеличению. Противотуберкулёзные лекарственные препараты 2-го ряда для лечения таких больных являются более дорогостоящими, но менее эффективными и более токсичными. Сроки лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью более чем в 2 раза превышают сроки лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулёзом, им требуется в 2 раза больше времени для лечения в противотуберкулёжном стационаре и др.

Таким образом, распад системы управления в начале 1990-х годов фактически отбросил Россию в деле борьбы с туберкулёзом на 30 лет назад, что вызвало озабоченность международных организаций и мировой общественности: появились тезисы о катастрофе российского здравоохранения, об угрозе распространяющегося из России по всему миру неизлечимого туберкулёза.

Это способствовало привлечению внимания к проблеме государственной власти, улучшению финансирования противотуберкулёзных мероприятий. Принятие Закона «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» (от 18 июня 2001 г. №77-ФЗ), постановление Правительства от 25 декабря 2001 г. № 892 внесли серьёзные коррективы в противотуберкулёзную работу.

В последние 2 года началось возрождение курации противотуберкулёзной службы субъектов Российской Федерации пятью федеральными НИИ туберкулёза (фтизиопульмонологии), в результате которой практически все регионы начали работу по новым приказам Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 и от 13 февраля 2004 г. № 50. Во многие субъекты Российской Федерации внедрена компьютерная система Государственного мониторинга туберкулёза. На федеральном и региональных уровнях проведены семинары и конференции для врачей-фтизиатров и специалистов лечебно-профилактических учреждений, в части регионов дополнительно проинструктированы о работе по новым приказам врачи-фтизиатры и врачи-лаборанты. Всё это позволяет рассчитывать на стабилизацию и улучшение эпидемической обстановки по туберкулёзу в России в ближайшие годы при условии повышения уровня жизни населения и дальнейшего улучшения организации противотуберкулёзной помощи населению.

РАЗДЕЛ 4

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Глава 12. Принципы клинического обследования

Глава 13. Лабораторные методы исследования

Глава 14. Туберкулинодиагностика

Глава 15. Инструментальные методы исследования

Глава 16. Хирургические методы исследования

Глава 12

Принципы клинического обследования

Клинические симптомы туберкулёза лёгких многообразны, но специфических признаков заболевания не имеет. Это особенно важно учитывать в современных условиях, характеризующихся неблагоприятной экологической обстановкой, частым применением различных вакцин, сывороток и антибиотиков, а также изменениями свойств возбудителя туберкулёза.

При этом необходимо иметь в виду три обстоятельства:

- больные туберкулёзом при появлении симптомов болезни обращаются к врачу общей практики, терапевту, пульмонологу, инфекционисту, невропатологу, реже — к другим медицинским работникам, а не к специалисту-фтизиатру;
- туберкулёз — инфекционное заболевание, и больные могут представлять для окружающих людей серьёзную опасность;
- лечение больных туберкулёзом требует применения специфических противотуберкулёзных лекарственных средств и должно проводиться под наблюдением специалиста-фтизиатра, владеющего необходимыми знаниями и умениями.

Расспрос и физикальное обследование позволяют только заподозрить туберкулёз. Для своевременного уточнения диагноза необходимы специальные методы исследования: иммунологические, микробиологические, лучевые, эндоскопические и морфологические. Они имеют решающее значение в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулёза, оценке течения заболевания и результатов лечения.

ИЗУЧЕНИЕ ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА

При знакомстве с *анамнезом* необходимо установить, когда и как было выявлено заболевание: при обращении к врачу по поводу каких-либо жалоб или при обследовании (профилактическом или по поводу другого заболевания). Больного расспрашивают о времени появления симптомов и их динамике, ранее перенесённых заболеваниях, травмах, операциях. Обращают внимание на такие возможные проявления туберкулёза, как плеврит и лимфаденит, выявляют сопутствующие заболевания: сахарный диабет, силикоз, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, алкоголизм, нар-

команию, ВИЧ-инфекцию, хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхиальную астму. Уточняют, не получал ли он препараты, подавляющие клеточный иммунитет (глюкокортикостероиды, цитостатики, антитела к фактору некроза опухолей).

Важны сведения о пребывании в регионах с высокой заболеваемостью туберкулёзом, в учреждениях пенитенциарной системы, об участии в военных действиях, месте и условиях проживания больного, о наличии в семье детей. Имеют значение профессия и характер работы, материально-бытовые условия, образ жизни, наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотиков). Оценивают уровень культуры больного. Родителей заболевших детей и подростков расспрашивают о противотуберкулёзных прививках и результатах туберкулиновых проб. Необходимо также получить информацию о здоровье членов семьи, возможном контакте с больными туберкулёзом и его длительности, о наличии больных туберкулёзом животных.

При выявлении контакта с больным туберкулёзом важно уточнить (запросить в другом лечебно-профилактическом учреждении) форму заболевания, бактериовыделение, наличие устойчивости микобактерий к противотуберкулёзным препаратам, проводившемуся лечению и его успешности.

Типичные симптомы туберкулёза органов дыхания: слабость, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, похудание, повышение температуры тела, потливость, кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье. Степень выраженности симптомов варьирует, они встречаются в различных сочетаниях.

Ранними проявлениями туберкулёзной интоксикации могут быть такие симптомы, как слабость, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, похудание, раздражительность, снижение работоспособности. Больные часто не связывают эти симптомы с заболеванием, полагая, что их появление обусловлено чрезмерным физическим или психическим напряжением. Симптомы интоксикации требуют повышенного внимания, особенно у лиц, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулёзом. При углублённом обследовании таких пациентов могут быть выявлены начальные формы туберкулёза.

Повышение температуры тела (лихорадка) — типичный клинический симптом инфекционных и многих неинфекционных заболеваний.

При туберкулёзе температура тела может быть нормальной, субфебрильной и фебрильной. Она нередко отличается значительной лабильностью и может повышаться после физической или психической нагрузки. Повышение температуры тела больные переносят обычно довольно легко и часто почти его не ощущают.

При туберкулёзной интоксикации у детей температура тела повышается во второй половине дня на короткое время до 37,3-37,5 °С. Такие подъёмы наблюдаются периодически, иногда не чаще двух раз в неделю, и чередуются с длительными промежутками нормальной температуры. Реже температура тела сохраняется в пределах 37,0 °С при различиях между утренней и вечерней температурой примерно в один градус.

Устойчивый субфебрилитет с незначительными колебаниями температуры в течение дня нехарактерен для туберкулёза и чаще встречается при хроническом неспецифическом воспалении в носоглотке, придаточных пазухах носа, желчных путях или половых органах. Повышение температуры тела до субфебрильной может быть также обусловлено эндокринными расстройствами, ревматизмом, саркоидозом, лимфогранулематозом, раком почки.

Гектическая лихорадка характерна для остро прогрессирующих и тяжёлых туберкулёзных поражений (милиарного туберкулёза, казеозной пневмонии, эмпиемы плевры). Интермиттирующая гектическая лихорадка — один из диагностических признаков, позволяющих отличить тифоидную форму милиарного туберкулёза от брюшного тифа. В отличие от туберкулёза, при брюшном тифе температура тела

имеет устойчивую тенденцию к повышению, а затем сохраняется стабильно высокой в течение длительного времени.

В редких случаях у больных туберкулёзом лёгких отмечают извращённый тип лихорадки, когда утренняя температура превышает вечернюю. Такая лихорадка свидетельствует о тяжёлой интоксикации.

Повышенная потливость — частое проявление интоксикации. Больные туберкулёзом на ранних стадиях заболевания нередко отмечают повышенную потливость на голове и груди в ночные или утренние часы. Выраженная потливость (симптом «мокрой подушки») в виде профузного пота бывает при казеозной пневмонии, милиарном туберкулёзе, других тяжёлых и осложнённых формах туберкулёза, а также при неспецифических острых инфекционных заболеваниях и обострениях хронических воспалительных процессов.

Кашель очень часто сопровождает воспалительные, опухолевые и другие заболевания лёгких, дыхательных путей, плевры, средостения.

На ранних стадиях заболевания туберкулёзом кашель может отсутствовать, иногда больные отмечают периодически возникающее покашливание. При прогрессировании туберкулёза кашель усиливается. Он может быть сухим (непродуктивным) и с выделением мокроты (продуктивным). Сухой приступообразный кашель появляется при сдавлении бронха увеличенными лимфатическими узлами или смещёнными органами средостения, например у больного с экссудативным плевритом. Особенно часто сухой приступообразный кашель возникает при туберкулёзе бронха. Продуктивный кашель появляется у больных туберкулёзом лёгких при деструкции лёгочной ткани, образовании лимфобронхиального свища, прорыве в бронхиальное дерево жидкости из полости плевры. Кашель при туберкулёзе также может быть обусловлен сопутствующими туберкулёзу хроническим неспецифическим бронхитом или бронхоэктазами.

Мокрота у больных с ранними стадиями туберкулёза часто отсутствует или её выделение связано с сопутствующим хроническим бронхитом. После распада лёгочной ткани количество мокроты увеличивается. При неосложнённом туберкулёзе лёгких мокрота обычно бесцветная, однородная и не имеет запаха. Присоединение неспецифического воспаления приводит к усилению кашля и значительному увеличению количества мокроты, которая может приобретать гнойный характер.

Одышка — клинический симптом дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности. При заболеваниях лёгких она обусловлена уменьшением дыхательной поверхности, нарушением бронхиальной проходимости, ограничением экскурсии грудной клетки, нарушением газообмена в альвеолах. Определённое значение имеет воздействие на дыхательный центр токсичных продуктов жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и веществ, образующихся при распаде тканей.

Выраженная одышка — при остром течении лёгочного туберкулёза, а также при хроническом диссеминированном, фиброзно-кавернозном, цирротическом туберкулёзе лёгких.

Прогрессирование туберкулёза может привести к развитию хронического лёгочного сердца (ХЛС) и лёгочно-сердечной недостаточности. В этих случаях одышка заметно усиливается.

Большая доля курильщиков среди больных туберкулёзом обуславливает распространённость сопутствующей ХОБЛ, что может влиять на частоту и выраженность экспираторной одышки, требует дифференциальной диагностики.

Одышка часто является первым и основным симптомом таких осложнений туберкулёза лёгких, как спонтанный пневмоторакс, ателектаз доли или всего лёгкого, тромбоз эмболии лёгочной артерии. При быстром накоплении значительного количества экссудата в плевральной полости может внезапно возникнуть резко выраженная инспираторная одышка.

Боль в груди - симптом заболеваний различных органов: трахеи, лёгких, плевры, сердца, аорты, перикарда, грудной стенки, позвоночника, пищевода, иногда органов брюшной полости.

При туберкулёзе лёгких боль в груди обычно возникает вследствие распространения воспалительного процесса на париетальную плевру и возникновения перифокальной адгезивного плеврита. Боль возникает и усиливается при дыхании, кашле, резких движениях. Локализация боли обычно соответствует проекции поражённой части лёгкого на грудную стенку. Однако при воспалении диафрагмальной и медиастинальной плевры боль иррадирует в эпигастральную область, шею, плечо, область сердца. Ослабление и исчезновение болей при туберкулёзе возможно даже без регресса основного заболевания.

При сухом туберкулёзном плеврите боль возникает исподволь и длительно сохраняется. Она усиливается при кашле и глубоком дыхании, надавливании на грудную стенку и, в зависимости от локализации воспаления, может иррадиировать в эпигастральную или поясничную области. Это затрудняет диагностику. У больных с экссудативным туберкулёзным плевритом боль в груди возникает остро, но уменьшается с накоплением экссудата и остаётся тупой до его рассасывания.

В случаях острого перикардита, который иногда встречается при туберкулёзе, боль чаще тупая, непостоянная. Она уменьшается в сидячем положении при наклоне вперёд. После появления выпота в перикарде боль стихает, но при его исчезновении может возникнуть вновь.

Внезапная резкая боль в груди возникает при осложнении туберкулёза спонтанным пневмотораксом. В отличие от боли при стенокардии и инфаркте миокарда, боль при пневмотораксе усиливается во время разговора и кашля, не иррадирует в левую руку.

При межрёберной невралгии боль ограничена зоной межрёберного нерва и усиливается при давлении на область межрёберного промежутка. В отличие от боли при туберкулёзном плеврите, она усиливается при наклоне тела в поражённую сторону.

При новообразованиях лёгкого боль в груди постоянная и может постепенно усиливаться.

Кровохарканье (лёгочное кровотечение) чаще наблюдается при инфильтративном, фиброзно-кавернозном и цирротическом туберкулёзе лёгких. Обычно оно постепенно прекращается, и после выделения свежей крови пациент продолжает откашливать тёмные сгустки ещё несколько дней. В случаях аспирации крови и развития аспирационной пневмонии после кровохарканья возможно повышение температуры тела.

Кровохарканье наблюдается также при хроническом бронхите, неспецифических воспалительных, опухолевых и других заболеваниях органов грудной клетки. В отличие от туберкулёза, у больных с пневмонией обычно сначала возникает озноб и повышается температура тела, а затем появляются кровохарканье и колющая боль в грудной клетке. При инфаркте лёгкого чаще сначала появляется боль в груди, а затем следуют повышение температуры и кровохарканье. Длительное кровохарканье характерно для больных раком лёгкого.

Массивные лёгочные кровотечения чаще возникают у больных фиброзно-кавернозным, цирротическим туберкулёзом и гангреной лёгких.

В целом следует иметь в виду, что туберкулёз органов дыхания нередко начинается как общее инфекционное заболевание с симптомами интоксикации и часто протекает под масками гриппа или пневмонии, и на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия (особенно фторхинолонами, аминогликозидами, рифампицинами) состояние больного может улучшиться. Дальнейшее течение туберкулёза у таких больных обычно волнообразное: периоды обострения заболевания сменяются пери-

одами относительного благополучия. При внелёгочных формах туберкулёза наряду с симптомами, обусловленными туберкулёзной интоксикацией, у больных отмечаются местные проявления заболевания. Так, для туберкулёзного менингита характерна головная боль, при туберкулёзе гортани отмечают боль в горле и охриплость голоса, при костно-суставном туберкулёзе — боль в спине или суставе, изменение и скованность походки, при туберкулёзе женских половых органов — боль в низу живота, нарушение менструальной функции, при туберкулёзе почек, мочеточников и мочевого пузыря — боль в поясничной области, дизурические расстройства, при туберкулёзе мезентериальных лимфатических узлов и кишечника - боль в области живота и нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Однако больные с внелёгочными формами туберкулёза, особенно на ранних стадиях, не предъявляют никаких жалоб, и заболевание выявляют только специальными методами исследования.

ФИЗИКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Осмотр. Не только в медицинской, но и в художественной литературе описан внешний облик больных с прогрессирующим туберкулёзом лёгких, который известен как *habitus phthisicus*. Для пациентов характерны дефицит массы тела, румянец на бледном лице, блеск глаз и широкие зрачки, дистрофические изменения кожи, длинная и узкая грудная клетка, расширенные межрёберные промежутки, острый надчревный угол, отстающие (крыловидные) лопатки. Такие внешние признаки обычно наблюдаются у больных с поздними стадиями туберкулёзного процесса. При осмотре пациентов с начальными проявлениями туберкулёза каких-либо патологических изменений иногда вообще не обнаруживают. Однако осмотр всегда необходим. Он часто позволяет выявить различные важные симптомы и должен быть проведён в полном объёме.

Обращают внимание на физическое развитие больного, цвет кожи и слизистых оболочек. Сравнивают выраженность надключичных и подключичных ямок, симметричность правой и левой половин грудной клетки, оценивают их подвижность при глубоком дыхании, участие в акте дыхания вспомогательных мышц. Отмечают сужение или расширение межрёберных промежутков, послеоперационные рубцы, свищи или рубцы после их заживления. На пальцах рук и ног обращают внимание на деформацию концевых фаланг в виде барабанных палочек и изменения формы ногтей (в виде часовых стёкол). У детей, подростков и лиц молодого возраста осматривают на плече рубцы после вакцинации БЦЖ.

Пальпация позволяет определить степень влажности кожи, её тургор, выраженность подкожного жирового слоя. Тщательно пальпируют шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. При воспалительных процессах в лёгких с вовлечением плевры часто отмечают отставание поражённой половины грудной клетки при дыхании, болезненность грудных мышц. У больных с хроническим течением туберкулёза может быть выявлена атрофия мышц плечевого пояса и грудной клетки. Значительное смещение органов средостения можно определить пальпацией по положению трахеи.

Голосовое дрожание у больных туберкулёзом лёгких может быть обычным, усиленным или ослабленным. Оно лучше проводится над участками уплотнённого лёгкого при инфильтративном и цирротическом туберкулёзе, над большой каверной с широким дренирующим бронхом. Ослабление голосового дрожания вплоть до его исчезновения наблюдают при наличии в плевральной полости воздуха или жидкости, ателектазе, массивной пневмонии с обтурацией бронха.

Перкуссия позволяет выявить относительно грубые изменения в лёгких и грудной клетке при инфильтративных или цирротических поражениях долевого характера, фиброзе плевры. Важную роль играет перкуссия в диагностике таких неотложных

состояний, как спонтанный пневмоторакс, острый экссудативный плеврит, ателектаз легкого. Наличие коробочного или укороченного лёгочного звука позволяет быстро оценить клиническую ситуацию и провести необходимые исследования.

Аускультация. Туберкулёз может не сопровождаться изменением характера дыхания и появлением дополнительных шумов в лёгких. Одной из причин этого является обтурация бронхов, дренирующих зону поражения плотными казеозно-некротическими массами.

Ослабление дыхания - характерный признак плеврита, сращений плевры, пневмоторакса. Жёсткое или бронхиальное дыхание может выслушиваться над инфильтрированной лёгочной тканью, амфорическое дыхание - над гигантской каверной с широким дренирующим бронхом.

Хрипы в лёгких и шум трения плевры нередко позволяют диагностировать такую патологию, которая не всегда выявляется при рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях. Мелкопузырчатые влажные хрипы на ограниченном участке - признак преобладания экссудативного компонента в зоне воспаления, а средне- и крупнопузырчатые хрипы - признак полости или каверны. Для выслушивания влажных хрипов надо предложить больному покашлять после глубокого вдоха, выдоха, короткой паузы, а затем вновь глубокого вдоха. При этом на высоте глубокого вдоха появляются хрипы или увеличивается их количество. Сухие хрипы бывают при бронхите, свистящие - при бронхите с бронхоспазмом. При сухом плеврите выслушивается шум трения плевры, при перикардите — шум трения перикарда.

Глава 13

Лабораторные методы исследования

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

У больных туберкулёзом изменения в общем анализе крови не патогномичны. При ограниченных и малоактивных формах туберкулёза характерна гипохромия эритроцитов при нормальном их количестве. При массивных инфильтратах или казеозной пневмонии, при распространённом казеозном лимфадените, специфическом поражении кишечника, а также при больших лёгочных или послеоперационных кровотечениях отмечают эритропению и микроцитоз, олигохромазию, полихромазию. Макроцитоз, а тем более пойкилоцитоз встречаются значительно реже, обычно при выраженной анемии. Количество ретикулоцитов при компенсированной стадии туберкулёза колеблется от 0.1 до 0.6%, при субкомпенсированной — от 0,6 до 1,0%, а для декомпенсированной характерен 1% ретикулоцитов.

При туберкулёзе в части случаев может отмечаться умеренный лейкоцитоз (до 15 тыс. лейкоцитов), реже лейкопения, которую встречают в 2-7% случаев у больных с ограниченными и легко протекающими формами процесса и у 12,5% - при деструктивном и прогрессирующем туберкулёзе лёгких.

Наиболее часто сдвиги возникают в лейкоцитарной формуле. Отмечают как относительный, так и абсолютный нейтрофилёз, умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до промиелоцитов. Миелоциты очень редко встречают в случае неосложнённого туберкулёза. Повышение числа нейтрофилов с патологической зернистостью в гемограмме больного туберкулёзом всегда указывает на длительность процесса: у больных с тяжёлым туберкулёзом почти все Нейтрофилы содержат патологическую зернистость. При затихании туберкулёзной вспышки ядерный сдвиг сравнительно быстро приходит к норме. Патологическая зернистость нейтрофилов обычно сохраняется дольше других изменений гемограммы.

Содержание эозинофилов в периферической крови колеблется также в зависимости от фазы процесса и аллергического состояния организма. Их количество уменьшается вплоть до анэозинофилии при тяжёлых и затянувшихся вспышках болезни и, наоборот, увеличивается при рассасывании инфильтратов и плеврального выпота, а также при ранних формах первичного туберкулёза.

Большинство форм первичного туберкулёза сопровождается лимфопенией, которую иногда наблюдают в течение ряда лет даже после рубцевания специфических изменений. Вторичный туберкулёз в фазе обострения в зависимости от тяжести процесса может сопровождаться или нормальным числом лимфоцитов, или лимфопенией.

Среди тестов для оценки туберкулёзного процесса особое место занимает определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), имеющее значение при оценке течения туберкулёзного процесса и выявления его активных форм. Увеличение СОЭ указывает на наличие патологического процесса (инфекционно-воспалительного, гнойного, септического, гемобластоза, лимфогранулематоза и др.) и служит показателем его тяжести, однако нормальные показатели СОЭ не всегда свидетельствуют об отсутствии патологии. Ускорению оседания эритроцитов способствуют увеличение содержания в крови глобулинов, фибриногена, холестерина и уменьшение вязкости крови. Замедление оседания эритроцитов характерно для состояний, сопровождающихся гемоконцентрацией, увеличением содержания альбуминов и желчных кислот.

Гемограмма у больных туберкулёзом изменяется в процессе лечения. Гематологические сдвиги исчезают тем быстрее, чем успешнее терапевтическое вмешательство. Вместе с тем следует иметь в виду воздействие на гемопоэз различных антибактериальных препаратов. Они нередко вызывают эозинофилию, в отдельных случаях - лейкоцитоз, а чаще лейкопению вплоть до агранулоцитоза и лимфоидно-ретикулярной реакции. Систематический гематологический контроль и правильный анализ полученных данных имеют существенное значение для оценки клинического состояния больного, динамики процесса и эффективности применяемого лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ

При туберкулёзе мочевой системы исследование мочи является основным лабораторным методом диагностики. Можно наблюдать лейкоцитурию, эритроцитурию, протеинурию, гипоизостенурию, туберкулёзную микобактериурию, неспецифическую бактериурию.

Лейкоцитурия - самый частый симптом туберкулёза мочевой системы до проведения специфической химиотерапии и отсутствует лишь в исключительных случаях, например при полной облитерации просвета мочеточника. Проба Нечипоренко (определение числа лейкоцитов в 1 мл мочи) помогает более объективно оценить степень лейкоцитурии при нефротуберкулёзе, а в ряде случаев и выявить её при нормальном общем анализе мочи. Однако надо учитывать, что лейкоцитурия может быть при острых и хронических пиелонефритах, цистите, уретритах, камнях в почках и мочеточниках.

Эритроцитурию, как и лейкоцитурию, считают одним из наиболее частых лабораторных признаков туберкулёза мочеполовой системы. Частота гематурии зависит от распространённости процесса, она нарастает по мере развития деструктивного туберкулёзного процесса в почке. Эритроцитурия без лейкоцитурии более характерна для ранних стадий туберкулёза почек. Гематурия, преобладающая над лейкоцитурией, - важный довод в пользу туберкулёза почек при его дифференциации с неспецифическим пиелонефритом.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

При туберкулёзе изменения в некоторых биохимических показателях зависят прежде всего от фазы процесса, осложнений и различных сопутствующих заболеваний. У больных с неактивным туберкулёзом лёгких и других органов общий белок и белковые фракции сыворотки крови не изменены и определяют их нормальное содержание.

При острых формах заболевания, а также при обострении и прогрессировании хронических форм туберкулёза уменьшается альбумин-глобулиновый коэффициент.

Существенное значение в оценке функционального состояния и органических повреждений печени при туберкулёзе и его осложнениях имеет определение в сыворотке крови прямого и общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Динамическое определение уровня аминотрансфераз билирубина при лечении больных туберкулёзом, особенно при тяжёлых его формах, - обязательный компонент биохимического обследования больных туберкулёзом и проводится ежемесячно.

Оценка функционального состояния почек включает в себя определение креатинина сыворотки крови и расчёт скорости клубочковой фильтрации по формуле *Кокрофта-Голта*. Расчёт скорости клубочковой фильтрации с использованием пробы Реберга даёт менее точные результаты.

Основная цель динамических биохимических исследований больных туберкулёзом — контроль за течением процесса, своевременное выявление побочного действия лекарств и адекватная коррекция возникающих нарушений гомеостаза.

Применение биохимических методов исследования при внелёгочном туберкулёзе

Наиболее информативным показателем считают содержание туберкулостеариновой кислоты в биологических жидкостях, однако её определение сопряжено с техническими трудностями (необходимость использования газовой хроматографии и масс-спектрометрии).

Перспективно измерение активности аденозиндезаминазы — фермента, определяемого в жидкостях: синовиальной, перикардиальной, асцитической или спинномозговой. Основные продуценты аденозиндезаминазы - лимфоциты и моноциты. Определение активности аденозиндезаминазы в биологических жидкостях облегчает диагностику туберкулёзного синовита, туберкулёза лимфатических узлов, туберкулёзного менингита, туберкулёзного серозита.

Некоторые биохимические показатели ввиду их неспецифичности определяются лишь в биологических жидкостях, приближенных к очагу поражения. Измеряют уровень показателей в ответ на подкожное или внутривенное введение туберкулина (обычно до введения и через 48 и 72 ч после него). После этого рассчитывается степень прироста уровня маркера (в %) по отношению к исходному уровню.

Оптимально определение в моче активности органоспецифического фермента трансаминазы, появление которого отмечают при поражении почек различной природы. Исследование трансаминазы оправдано только в условиях подкожного введения туберкулина с целью обострения местного воспалительного процесса. Определяют активность трансаминазы в моче исходно и через 24-72 ч после введения 50 ТЕ туберкулина. Увеличение ферментурии в 2 раза и более позволяет в 82% случаев дифференцировать активный туберкулёз почек от обострения хронического пиелонефрита.

При туберкулёзе женских половых органов определяют концентрации гаптоглобина и малонового диальдегида в крови в условиях провокационного туберкулинового теста. Подкожно вводят туберкулин в дозе 50 ТЕ и через 72 ч выполняют повторное биохимическое исследование. В случае туберкулёзной этиологии степень прироста уровня гаптоглобина составляет не менее 28%, а уровня малонового диальдегида - 39% и более. Также используют определение активности аденозиндезаминазы в перитонеальной жидкости, получаемой из дугласова пространства. Пунктат исследуют повторно через 72 ч после внутривенного введения туберкулина в дозах 0.1 ТЕ

и 0.01 ТЕ в область проекции внутренних половых органов на переднюю брюшную стенку. В пользу туберкулёзного процесса свидетельствует увеличение активности аденозиндезаминазы на 10% и более по сравнению с исходной.

При поражении глаз исследуют очаговую реакцию, возникающую в глазу в ответ на антигенную стимуляцию. При этом нежелательно развитие резко выраженного ответа, сопровождающегося снижением зрительных функций. Поскольку оценка минимальных очаговых реакций нередко затруднена, для объективизации заключения рекомендуют ориентироваться параллельно и на степень прироста в сыворотке крови гаптоглобина или аденозиндезаминазы.

Все биохимические исследования должны проводиться в комплексе с другими методами.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Актуальность исследования состояния системы свёртывания крови во фтизиатрии обусловлена наличием у ряда больных туберкулёзом лёгких кровохарканий или лёгочных кровотечений, а также гемокоагуляционными осложнениями при хирургическом лечении туберкулёза. Кроме того, закономерно сопутствующая туберкулёзу латентно протекающая внутрисосудистая гемокоагуляция оказывает влияние на течение заболевания и эффективность химиотерапии.

У больных туберкулёзом лёгких с преобладанием экссудативного компонента воспаления наблюдают снижение антикоагулянтной активности крови. У больных с малой распространённостью специфического поражения в лёгких с преобладанием продуктивного компонента воспаления внутрисосудистая гемокоагуляция выражена незначительно. У больных туберкулёзом лёгких с кровохарканьями и лёгочными кровотечениями состояние системы свёртывания крови различно: у больных с малой кровопотерей на высоте гемоптоэ или непосредственно после его прекращения наблюдают резкое повышение свёртывающей способности крови за счёт выраженной интенсификации процессов тромбообразования при сохранении повышенной «структурной» свёртываемости. У больных с массивной кровопотерей наблюдают понижение свёртывающего потенциала за счёт понижения концентрации фибриногена, активности фактора XII, количества тромбоцитов. На этапе хирургического лечения у больных с ограниченными формами туберкулёза лёгких существенных нарушений с системе гомеостаза не происходит. У больных с распространёнными процессами при выполнении им пневмон- или плевропневмонэктомии часто развивается ДВС-синдром, который может приобретать формы «второй болезни».

Для контроля за состоянием свёртывающей системы крови у больных туберкулёзом лёгких необходимо проводить определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, тромбинового времени, протромбинового индекса, а также времени кровотечения и времени свёртывания крови.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о наличии изменений гормонального статуса при специфическом туберкулёзном воспалении лёгких. Доказано, что коррекция дисфункции гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной систем и функции поджелудочной железы в совокупности с противотуберкулёзной терапией способствуют активации процессов фиброгенеза и репарации в очаге специфического воспаления.

О функциональном состоянии гипофизарно-тиреоидной системы судят по содержанию в сыворотке крови трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), тиреотропного

гормона гипофиза (ТТГ). Установлено, что субклинический гипотиреоз выявляют у 38-45% больных туберкулёзом лёгких, и наиболее часто его диагностируют при диссеминированной и фиброзно-кавернозной формах процесса. При этих же формах наиболее резко снижены уровни как T_3 , так и T_4 , и наступает дисбаланс этих гормонов в виде повышения соотношения T_4/T_3 .

Функцию коры надпочечников оценивают по уровню кортизола в сыворотке крови, а инкреторную функцию поджелудочной железы — по концентрации иммуно-реактивного инсулина. В острую фазу инфекционного заболевания возрастает потребность в эндогенном кортизоле и инсулине. Гиперинсулинемия свидетельствует также об инсулинрезистентности тканей организма, что характерно для любого активного воспалительного процесса, в частности специфического. Определение глюкокортикоидной функции надпочечников при активном туберкулёзе лёгких позволяет выявить наличие гиперкортицизма у большинства больных. Нормальные показатели концентрации кортизола крови у пациента с инфекционным воспалением в острый период следует расценивать как относительную недостаточность глюкокортикоидной функции коры надпочечников, что может послужить основанием к проведению заместительной терапии адекватными дозами глюкокортикоидов.

Почти у трети больных туберкулёзом лёгких можно установить, что уровень инсулинемии у них достаточно низок и приближается к нижней границе нормы, в то время как у 13-20% наблюдают значительный гиперинсулинизм. Как относительный гипотак и гиперинсулинизм являются высокими факторами риска к развитию нарушений углеводного обмена различной степени выраженности. Эти изменения в функциональной активности В-клеток поджелудочной железы требуют регулярного контроля гликемии у больных туберкулёзом и своевременной профилактики сахарного диабета. К тому же, это служит дополнительным обоснованием целесообразности применения физиологических доз инсулина в комплексной терапии туберкулёза.

В целом снижение уровней тиреоидных гормонов, их дисбаланс, гиперкортизолемиа и гиперинсулинизм наибольшей степени достигают у больных с тяжёлым течением туберкулёзного процесса, с обширными поражениями лёгких и выраженными симптомами туберкулёзной интоксикации.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микробиологические исследования необходимы при выявлении больных туберкулёзом, верификации диагноза, контроле и коррекции химиотерапии, оценке исходов лечения, другими словами, с момента регистрации больного туберкулёзом до снятия его с учёта.

Все эпидемиологические программы и проекты основаны на оценке количества бактериовыделителей, что невозможно сделать без использования лабораторных методик выявления микобактерий туберкулёза. При обследовании по обращаемости так называемого неорганизованного населения процент бактериовыделителей достигает 70 и более, что делает лабораторные методы достаточно эффективным средством выявления больных туберкулёзом среди данной группы населения.

Традиционные микробиологические методы диагностики туберкулёза — бактериоскопическое и культуральное исследования. Современными методами считают культивирование микобактерий туберкулёза в автоматизированных системах, постановку ПЦР. Однако все эти методы обязательно сочетают с классическими бактериологическими методами.

Сбор диагностического материала

Эффективность лабораторных исследований в значительной степени зависит от качества диагностического материала. Соблюдение правил сбора, хранения и транспортировки диагностического материала и точное выполнение алгоритма обследования больных непосредственно влияет на результат и обеспечивает биологическую безопасность.

Для исследования на туберкулёз используют разнообразный материал. В связи с тем что туберкулёз лёгких— самая распространённая форма туберкулёзного поражения, основным материалом для исследования считают мокроту и другие виды отделяемого трахеобронхиального дерева: отделяемое верхних дыхательных путей, полученное после аэрозоль-ингаляций: промывные воды бронхов; бронхоальвеолярные смывы; материал, получаемый при бронхоскопии, трансрахеальной и внутрилёгочной биопсии: аспират из бронхов, ларингеальные мазки, экссудаты, мазки из ран и др.

Эффективность исследований возрастает, если проводят контролируемый сбор материала от больного. Для этого выделяют специально оборудованную комнату или закупают специальные кабины (рис. 13-1). Сбор материала— опасная процедура, поэтому собирать материал для исследования нужно, соблюдая правила инфекционной безопасности.

Материал для исследования на микобактерии туберкулёза собирают в стерильные флаконы с плотно завинчивающимися крышками, чтобы предотвратить заражение окружающей среды и предохранить собранный материал от загрязнения.

Флаконы для сбора диагностического материала должны отвечать следующим требованиям:

- должны быть изготовлены из ударостойкого материала;
- должны легко расплавляться при автоклавировании;
- быть достаточного объёма (40-50 мл);
- иметь широкое отверстие для сбора мокроты (диаметр не менее 30 мм);
- быть удобными в обращении, прозрачными или полупрозрачными, чтобы можно было оценить количество и качество собранной пробы, не открывая крышку.

Для получения оптимальных результатов исследования необходимо соблюдать следующие условия:

- сбор материала проводить до начала химиотерапии;



Рис. 13-1. Помещения для сбора мокроты.
а — комната; б — оборудованная кабина.

- материал для исследования необходимо собирать до утреннего приёма пищи и лекарственных препаратов;
- для исследования желательно собрать не менее 3 проб утренней мокроты. Собирают мокроту в течение 3 дней подряд;
- собранный материал необходимо как можно быстрее доставить в лабораторию;
- в случае, когда доставить материал в лабораторию немедленно невозможно, его сохраняют в холодильнике при температуре воздуха 4 °С не более 48 ч;
- при перевозке материала необходимо особенно тщательно следить за целостностью флаконов.

Правильно собранная мокрота имеет слизистый или слизисто-гнойный характер. Оптимальный объем исследуемой порции мокроты составляет 3-5 мл.

Мокроту собирают под надзором медицинского работника. Лицам, ответственным за сбор мокроты, необходимо следить за выполнением определённых правил:

- нужно объяснить больному цели исследования и необходимость откашливать не слюну или носоглоточную слизь, а содержимое глубоких отделов дыхательных путей. Этого можно добиться в результате продуктивного кашля, возникающего после нескольких (2-3) глубоких вдохов. Нужно также предупредить больного, что он должен предварительно прополоскать рот кипячёной водой, для удаления основной части вегетирующей в ротовой полости микрофлоры и остатков пищи, затрудняющих исследование мокроты;
- участвующий в сборе мокроты медицинский работник, помимо халата и шапочки, должен надеть маску, резиновые перчатки и резиновый фартук;
- стоя позади больного, ему рекомендуют держать флакон как можно ближе к губам и сразу же отделять в него мокроту по мере её откашливания, при этом необходимо предусмотреть, чтобы поток воздуха был направлен в сторону от медработника;
- по завершении сбора мокроты медицинский работник должен тщательно закрыть флакон крышкой и оценить количество и качество собранной мокроты. Затем флакон маркируют и помещают в специальный бикс для транспортировки в лабораторию.

Если больной не выделяет мокроту, то накануне вечером и рано утром в день сбора материала нужно дать ему отхаркивающее средство: экстракт корней алтея лекарственного (мукалтин*), бромгексин, амброксол и др. — или применить раздражающую ингаляцию, используя оборудование, установленное в комнате для сбора мокроты. Собранный таким образом материал не подлежит консервации и должен быть исследован в день сбора. Во избежание его «выбраковки» в лаборатории в направлении следует сделать специальную отметку.

Если в данном учреждении не проводят микробиологические исследования, собранный диагностический материал должен быть централизованно доставлен в лабораторию при условии обязательного сохранения материала в промежутках между доставками в холодильнике или с применением консервантов. Доставлять материал в лабораторию в транспортировочных ящиках, которые легко можно продезинфицировать. Каждая проба должна быть снабжена соответствующей этикеткой, а вся партия—заполненным сопроводительным бланком.

РЕЖИМЫ И КРАТНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

При первичном, так называемом диагностическом, обследовании больного на туберкулёз необходимо в течение 2 или 3 дней исследовать не менее 3 порций мокроты, собранных под наблюдением медицинского персонала, что повышает результативность микроскопии.

Первичный скрининг туберкулёза должны осуществлять все лечебно-диагностические учреждения системы здравоохранения. В последнее время для повышения эффективности первичного обследования на базе клинико-диагностических лабораторий организованы так называемые центры микроскопии, оснащённые современными микроскопами и оборудованием для обеспечения эпидемической безопасности.

В противотуберкулёзных учреждениях используют схему обследования, предусматривающую не менее чем 3-кратное в течение 3 дней исследование мокроты или другого диагностического материала. В процессе лечения микробиологические исследования проводят регулярно не реже 1 раза в месяц в фазе интенсивной химиотерапии. При переходе к фазе долечивания исследования проводят реже — с интервалом в 2-3 мес, при этом кратность исследования снижают до двух.

ОСОБЕННОСТИ СБОРА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ВНЕЛЁГЧНОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

Особенность патологического материала при внелёгочных формах туберкулёза — малая концентрация микобактерий туберкулёза в нём, что требует более чувствительных методов микробиологического исследования, в первую очередь, методов посева на питательную среду.

При туберкулёзе мочеполовой системы моча — наиболее доступный материал исследования. Забор мочи должен производиться специально обученной медицинской сестрой.

Наружные половые органы обмывают водой с мылом или слабым раствором калия перманганата. Тщательно обрабатывают наружное отверстие мочеиспускательного канала. В стерильный флакон собирают среднюю порцию утренней мочи: у мужчин - естественным путём, у женщин - с помощью катетера. Мочу из почечных лоханок собирают в стерильные пробирки при катетеризации одной или двух почек, в последнем случае - обязательно раздельно из каждой почки. Небольшое количество этой мочи центрифугируют, осадок исследуют.

У мужчин сперму, пунктаты яичек, секрет простаты подвергают центрифугированию для получения осадка. При любой локализации специфического процесса в половой сфере у мужчин массаж предстательной железы может способствовать выделению секрета, содержащего микобактерии туберкулёза.

Менструальную кровь у женщин собирают отсосом или с помощью колпачка Кафки. Полученный материал освобождают от эритроцитов, отмывая его дистиллированной водой с последующим центрифугированием. Осадок исследуют.

Выделения из шеечного канала матки собирают в какую-либо ёмкость или колпачок Кафки, то есть желательно накопить 1-2 мл патологического материала.

Материал, полученный при оперативных вмешательствах на почках, половых органах, при биопсиях, соскобах с эндометрия, гомогенизируют. Для этого его помещают в стерильную ступку и тщательно измельчают стерильными ножницами. К полученной взвеси добавляют стерильный речной песок в количестве, равном её массе, затем доливают 0,5-1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида и всё растирают до образования кашицеобразной массы с добавлением изотонического раствора натрия хлорида (4-5 мл). Затем массу дают отстояться в течение 1-1,5 мин, надосадочную жидкость исследуют.

Туберкулёз костей и суставов. Пунктат (гной натёчных абсцессов), полученный стерильным шприцем, помещают в стерильную посуду и сразу доставляют в лабораторию. Стерильной пипеткой, предварительно смоченной стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, забирают 2-5 мл гноя, переносят его во флакон с бусами и добавляют ещё 2-3 мл изотонического раствора натрия хлорида. Флакон закрывают

пробкой и встряхивают в шуттель-аппарате в течение 8-10 мин. Гомогенизированную взвесь исследуют.

При свищевых формах костно-суставного туберкулёза берут гной из свища. Обильное отделяемое собирают непосредственно в пробирку. В случаях скудного выделения гноя промывают свищевой ход стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, а промывные воды, собранные в пробирку, или кусочек тампона, пропитанного гноем, отправляют на исследование.

Хирургический материал, полученный при оперативных вмешательствах на костях и суставах, может состоять из гнойно-некротических масс, грануляций, рубцовой, костной ткани, ткани синовиальных оболочек и других субстратов. Его обработку производят, как при туберкулёзе почек.

Микробиологическое исследование синовиальной жидкости в 3% растворе натрия цитрата (в соотношении 1:1) для предупреждения свёртывания проводят непосредственно после пункции.

Туберкулёз лимфатических узлов. Гной, извлечённый во время пункции лимфатических узлов, исследуют так же, как гной натёчных абсцессов. Ткани лимфатических узлов, полученные при оперативных вмешательствах, биопсиях, исследуют, как при других формах туберкулёза.

Исследование каловых масс на микобактерии туберкулёза производят чрезвычайно редко в связи с практически полным отсутствием положительных результатов.

Микроскопия микобактерий

Микроскопия мокроты — сравнительно быстрый, простой и недорогой метод, который должен быть использован во всех случаях при подозрении на туберкулёз. Кроме того, это исследование проводят для оценки эффективности химиотерапии и для констатации выздоровления или неудачного исхода лечения при отсутствии результатов культурального исследования.

Используют 2 метода микроскопического исследования:

- метод прямой микроскопии, когда мазок готовят непосредственно из диагностического материала;
- метод микроскопии осадка, подготовленного из обработанного деконтаминант-ами материала для культурального исследования.

Первый метод используют в тех лабораториях, где проводят только микроскопические исследования (клинико-диагностические лаборатории общей лечебной сети).

Лучшие результаты микроскопического исследования получают при концентрировании диагностического материала (например, центрифугированием).

Чтобы обнаружить микобактерии туберкулёза с вероятностью 50% при проведении микроскопии, 1 мл мокроты должен содержать более 5000 микробных клеток. Мокрота пациентов с лёгочными формами туберкулёза обычно содержит значительное количество кислотоустойчивых бактерий, что позволяет уверенно выявить их при бактериоскопии. Диагностическую чувствительность этого метода можно повысить, если исследовать несколько образцов мокроты от одного пациента. Отрицательный результат бактериоскопического исследования не исключает диагноза туберкулёза, поскольку мокрота некоторых пациентов содержит меньше микобактерий, чем можно выявить с помощью микроскопии. Плохая подготовка мазков мокроты также может быть причиной отрицательного результата бактериоскопического исследования.

Наиболее распространённый метод для выявления кислотоустойчивых микобактерий в мазке — окраска по Цилю-Нельсену. Метод основан на проникновении карболового фуксина в микробную клетку через мембрану, включающую в себя восково-липидный слой, при одновременном воздействии нагревания и сильного про-

травляющего действия фенола. Последующее обесцвечивание мазка 25% раствором серной кислоты или 3% солянокислым спиртом приводит к обесцвечиванию всех некислотоустойчивых структур. Обесцвеченные элементы мазка докрашивают 0,3% раствором метиленового синего. Микобактерии не воспринимают обычные анилиновые красители, в результате чего кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в малиново-красный цвет, а другие микробы и клеточные элементы — в голубой.

Для исследования мазков, окрашенных по Цилю-Нельсену, используют световой бинокулярный микроскоп с иммерсионным объективом (90- или 100-кратное увеличение) и окуляром с 7- или 10-кратным увеличением. Исследуют 100 полей зрения, что достаточно для выявления в мазке единичных микобактерий. В том случае, если результат такого исследования отрицательный, для подтверждения рекомендуют посмотреть еще 200 полей зрения. Регистрируют результаты, указывая количество обнаруженных кислотоустойчивых микобактерий (КУМ).

Помимо данной методики, применяют окраску флюорохромами для люминесцентной микроскопии, что позволяет достичь наилучших результатов. Применение этого метода повышает эффективность микроскопии на 10-15%. При обработке микобактерий люминесцентными красителями (аурамин, родамин и др.) эти вещества также связываются с воскоподобными структурами микробной клетки. При облучении окрашенных клеток возбуждающим источником света (определённый спектр ультрафиолетового излучения) они начинают светиться оранжевым или ярко-красным светом на черном или тёмно-зелёном фоне. В связи с высокой яркостью и контрастностью видимого изображения можно снизить общее увеличение микроскопа в 4-10 раз, чем расширяется поле зрения и уменьшается время просмотра препарата. Наряду с этим за счёт значительно большей глубины резкости можно повысить комфортность исследования.

При использовании флюоресцентной микроскопии на просмотр той же площади мазка затрачивают значительно меньше времени, чем при световой микроскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нельсену. Если за рабочий день микроскопист просматривает примерно 20-25 таких мазков, то с помощью флюоресцентной микроскопии он может исследовать за то же время более 60-80 образцов. Опытные микроскописты знают, что окраска клеток смесью аурамина и родамина является в некотором роде специфической для кислотоустойчивых микобактерий, которые в этом случае имеют вид золотистых палочек. Сапрофиты окрашиваются в зеленоватый цвет (рис. 13-2).

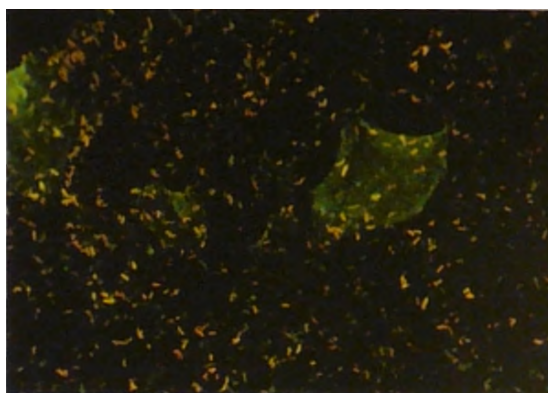


Рис. 13-2. Микобактерии туберкулёза в мазке при обильном бактериовыделении у больного. Окраска аурамин и родамин. Ув. 400.

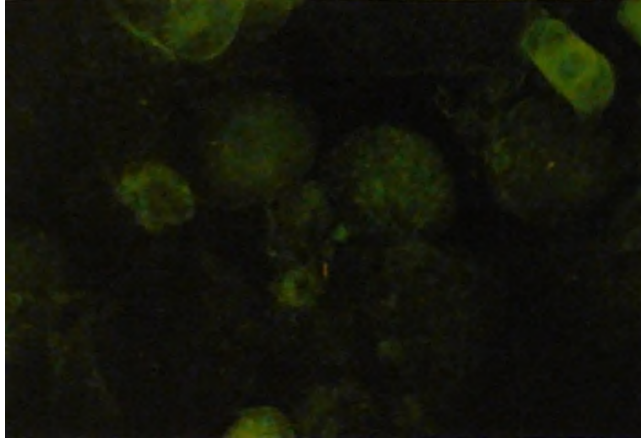


Рис 13-3. Микобактерии туберкулёза в мазке при скудном бактериовыделении у больного после химиотерапии. Окраска аурамино и родамином. Ув. 400.

Другое важное преимущество метода флюоресцентной микроскопии - возможность обнаруживать изменённые микобактерии, утратившие под влиянием ряда неблагоприятных факторов, в частности интенсивной химиотерапии, свойство кислотоустойчивости и не выявляющиеся в связи с этим при окраске по Цилю-Нельсену (рис. 13-3).

К недостаткам метода флюоресцентной микроскопии относят сравнительно высокую стоимость микроскопа и его эксплуатации. Однако в централизованных или других крупных лабораториях, где нагрузка превышает норму 3 лаборантов, работающих с тремя обычными микроскопами, дешевле использовать вместо этого один флюоресцентный микроскоп.

Бактериоскопические методы обладают довольно высокой специфичностью (89-100%). Около 97% положительных результатов, полученных любым методом микроскопии, однозначно подтверждаются результатами посева.

Необходимо отметить, что при микроскопическом исследовании мазка патологического материала нельзя определить видовую принадлежность выявленных кислотоустойчивых микобактерий. Метод микроскопии позволяет дать заключение лишь о наличии или отсутствии в препарате кислотоустойчивых микроорганизмов, что объясняется существованием в природе большого числа морфологически сходных с микобактериями туберкулёзного комплекса нетуберкулёзных кислотоустойчивых микроорганизмов.

Оценку результатов микроскопии производят в полуколичественных единицах (табл. 13-1).

Для того чтобы можно было сравнивать результаты различных методов микроскопии, вводят эмпирические коэффициенты. Например, чтобы сопоставить результаты исследования мазка, окрашенного флюоресцентными красителями, с данными исследования световой микроскопии (1000-кратное увеличение), необходимо разделить количество кислотоустойчивых микобактерий, обнаруженных с помощью люминесцентного микроскопа, на соответствующий коэффициент при 250-кратном увеличении микроскопа - на 10, при 450-кратном - на 4, при 630-кратном - на 2.

Таблица 13-1. Оценка результатов микроскопического исследования при окраске мазков по Цилю-Нельсену

Результат исследования	Минимальное число полей зрения, обязательных для просмотра	Форма записи результата	Интерпретация результата исследования
КУМ не обнаружены в 300 полях зрения	300	Отр.	Отрицательный
1–2 КУМ в 300 полях зрения	300	Рекомендовано повторить исследование	Результат не оценивают
1–9 КУМ в 100 полях зрения	100	" — " КУМ в 100 полях зрения	Положительный
10–99 КУМ в 100 полях зрения	100	1+	Положительный
1–10 КУМ в 1 поле зрения	50	2+	Положительный
10 КУМ в 1 поле зрения	20	3+	Положительный

ОСОБЕННОСТИ МИКРОСКОПИИ ПРИ ВНЕЛЁГЧНОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

Осуществляют прямую микроскопию, а также микроскопию мазков, приготовленных после обогащения с последующей окраской по Цилю-Нельсену или люминесцентными красителями. Прямая микроскопия мазков малоэффективна в связи с низкой концентрацией микобактерий в материале, а потому рациональнее использовать методы обогащения. Наиболее эффективно центрифугирование. Если биологический материал вязкий, применяют центрифугирование с одновременной гомогенизацией и разжижением материала, которое проводят с помощью высокооборотных центрифуг с силой центрифугирования 3000 g и растворов гипохлорита. Другие методы обогащения, например микрофлотацию, в настоящее время не используют из-за образования биологически опасных аэрозолей.

Культуральный метод

Метод посева, или культуральный метод, отличается большей чувствительностью, чем микроскопия мазков, и имеет перед последним ряд преимуществ. Он позволяет обнаруживать несколько десятков жизнеспособных микобактерий в исследуемом материале и имеет большую диагностическую ценность. Это особенно важно при исследовании материала от впервые выявленных или леченных больных, выделяющих небольшое количество микобактерий.

По сравнению с микроскопией, культуральное исследование позволяет увеличить число выявленных больных туберкулёзом более чем на 15-25%, а также верифицировать туберкулёз в более ранних стадиях, когда заболевание ещё хорошо поддаётся лечению. Очень важным преимуществом культурального исследования считают возможность получения культуры возбудителя, которая может быть идентифицирована и изучена в отношении лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств.

К недостаткам методов культивирования следует отнести их длительность (срок ожидания материалов достигает 10 нед), более высокую стоимость, сложность обработки диагностического материала.

ПРИНЦИПЫ ПРЕДПОСЕВНОЙ ОБРАБОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Обычные микробиологические методики не могут быть использованы при проведении исследований на туберкулёз. Это связано с тем, что растут микобактерии туберкулёза очень медленно, а большинство проб клинического материала содержит быстрорастущие гноеродные и гнилостные микроорганизмы, грибы. Их бурный рост на богатых питательных средах мешает развитию микобактерий и не позволяет выделить возбудителя туберкулёза, поэтому перед посевом диагностический материал обязательно подвергают предварительной обработке. Кроме того, микобактерии, выделяющиеся из дыхательных путей больного, как правило, окружены большим количеством слизи, затрудняющей их концентрирование. В связи с этим перед посевом мокроты и других сходных материалов необходимо их разжижение, деконтаминация.

Все детергенты и деконтаминанты обладают более или менее выраженным токсическим действием на микобактерии. В результате обработки может гибнуть до 90% микобактерий. Чтобы сохранить достаточную часть микобактериальной популяции, необходимо использовать щадящие методы обработки, позволяющие, с одной стороны, подавить быстрорастущие гноеродные и гнилостные микроорганизмы, а с другой — максимально сохранить жизнеспособность присутствующих в материале микобактерий.

В зависимости от материала, степени его гомогенности и загрязнённости для предпосевной обработки используют различные деконтаминанты: для мокроты - раствор гидроксида натрия 4%, растворы трёхзамещённого фосфорнокислого натрия 10%, бензалкониума хлорида тринатрий фосфата, NALC-NaOH (N-ацетил-L-цистеин-гидроксид натрия) с конечной концентрацией NaOH 1%, для мочи и других жидких материалов — раствор серной кислоты 3%, для загрязнённых проб, жиросодержащих материалов — раствор щавелевой кислоты до 5%. Кроме того, в некоторых случаях используют ферменты, поверхностно-активные вещества (детергенты). Применение твина и некоторых других детергентов сопровождается меньшей гибелью микобактериальных клеток (выживают 40-50%), однако использовать их можно только для жидких материалов. Наибольшее распространение в мире получил NALC-NaOH, выпускаемый в наборах. Этот метод позволяет выделять более 85% популяции клеток микобактерий. Деконтаминация тканесодержащих твёрдых материалов труднее, поскольку угадать степень дисперсности материала в процессе гомогенизации сложно. Например, обработка биоптатов лимфатических узлов нередко сопровождается повышенной частотой контаминации посторонней флорой. В этом случае можно использовать 1% этоний.

Негомогенный материал гомогенизируют с помощью стеклянных бус в присутствии деконтаминантов. Жидкие материалы предварительно центрифугируют и обработке подвергают только осадок.

ТЕХНИКА ПОСЕВА И ИНКУБАЦИИ

После предварительной обработки материал центрифугируют, за счёт этого осаждают микобактерии и повышают их содержание в осадке («обогащение осадка»). Полученный осадок подвергают нейтрализации и засевают им (инокулируют) поверхность плотных питательных сред или пробирки с жидкими (полужидкими) средами. Из оставшейся части осадка готовят мазки для микроскопического исследования. Техника посева должна предотвращать кросс-контаминацию диагностического материала.

Для достоверной клинической интерпретации результатов микробиологического исследования необходимо соблюдать следующее правило: *микроскопическое и культуральное исследования нужно производить параллельно из одной и той же пробы диагностического материала.*

Инокулированные пробирки помещают в термостат при 37 °С на 2 сут в горизонтальном положении. Это обеспечивает более равномерное всасывание материала

158 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

в питательную среду. Через 2 сут пробирки переводят в вертикальное положение и герметично закрывают резиновыми или силиконовыми пробками во избежание подсыхания засеянных сред.

Посевы выдерживают в термостате при 37 °С в течение 10-12 нед при регулярном еженедельном просмотре. При каждом контрольном просмотре регистрируются следующие параметры:

- срок визуально наблюдаемого со дня посева роста;
- интенсивность роста (число КОЕ);
- загрязнение посева посторонней микробной флорой или грибами (такие пробирки удаляют);
- отсутствие видимого роста. Пробирки оставляют в термостате до следующего просмотра.

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Для культивирования микобактерий используют различные питательные среды; плотные, полужидкие, жидкие. Однако ни одна из известных питательных сред не обладает свойствами, обеспечивающими рост всех микобактериальных клеток.

В связи с этим для повышения результативности рекомендуют применять одновременно 2-3 питательные среды разного состава.

В качестве стандартной среды для первичного выделения возбудителя туберкулёза и определения его лекарственной чувствительности ВОЗ рекомендует среду Левенштейна-Йенсена. Это плотная яичная среда, на которой рост микобактерий получают на 20—25-й день после посева бактериоскопически положительного материала. Посевы бактериоскопически отрицательного материала требуют более длительного периода инкубации (до 10-12 нед).

В нашей стране широкое распространение получила предложенная Э.Р. Финном яичная среда Финн-П. Она отличается тем, что вместо L-аспарагина в ней используют глутамат натрия, запускающий иные пути синтеза аминокислот микобактерий. Рост появляется на этой среде несколько раньше, а частота выделения микобактерий на 6-8% выше, чем на среде Левенштейна-Йенсена.

Для повышения эффективности бактериологической диагностики внелёгочного туберкулёза целесообразно включать в комплекс питательных сред модифицированные среды Финн-П. Для ускорения роста в питательную среду Финн-П дополнительно вводят натрий тиогликолат 0,05%, снижающий концентрацию кислорода. Для защиты ферментных систем микобактерий от токсичных продуктов перекисного окисления липидов в питательную среду Финн-П вводят антиоксидант α -токоферола ацетат в концентрации 0,001 мкг/мл. Посев диагностического материала производят по стандартной методике.

В противотуберкулёзных лабораториях России используют и другие модификации плотных питательных сред; предложенную Г.Г. Мордовским питательную среду «Новая», разработанные В.А. Аникиным питательные среды А-6 и А-9 и др.

В связи с тем что в процессе химиотерапии происходит повреждение различных метаболических систем микробной клетки, часть микобактериальной популяции утрачивает способность нормально развиваться на обычных питательных средах и требует осмотически сбалансированных (полужидких или жидких) питательных сред.

ОЦЕНКА И УЧЁТ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЕВА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Некоторые штаммы и виды микобактерий растут медленно, рост может появляться даже к 90-му дню. Число таких культур невелико, но это заставляет выдерживать посевы в термостате в течение 2,5-3 мес.

Вирулентные культуры микобактерий туберкулёза обычно растут на плотных яичных средах в виде R-форм колоний различной величины и вида. Колонии сухие, морщинистые, цвета слоновой кости, слегка пигментированные (рис. 13-4). На других средах колонии микобактерий туберкулёза могут быть более влажными. После курса химиотерапии или в процессе лечения могут выделяться гладкие колонии с влажным ростом (S-формы).

При выделении культур используют комплекс специальных исследований, позволяющих отличить микобактерии туберкулёза от нетуберкулёзных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов (см. «Дифференциация микобактерий»).

Положительный ответ дают после обязательного микроскопического исследования окрашенного по Цилю-Нельсену мазка из выросших колоний. В случае роста микобактерий в мазках обнаруживают ярко-красные палочки, лежащие одиночно или группами, образующие скопления в виде войлока или кос. В молодых культурах, особенно выделенных от длительно леченных химиопрепаратами больных, микобактерии отличаются выраженным полиморфизмом, вплоть до наличия наряду с палочковидными формами коротких, почти кокковидных или же удлинённых вариантов, напоминающих мицелий грибов.

Интенсивность роста микобактерий обозначают по следующей схеме:

- (+) — 1-20 КОЕ в пробирке (скудное бактериовыделение);
- (++) — 20-100 КОЕ в пробирке (умеренное бактериовыделение);
- (+++)

При лабораторной диагностике туберкулёза недостаточно дать ответ, констатирующий, обнаружены ли или нет тем или иным методом микобактерии. Необходимо иметь детальное представление об объёме и характере микобактериальной популяции, её составе и свойствах. Именно эти данные позволяют правильно интерпретировать состояние процесса, планировать тактику и своевременно корректировать лечение.

В последние годы для ускорения роста микобактерий предложены питательные среды на агаровой основе с различными ростовыми добавками и применением специальной газовой смеси. Для получения роста микобактерий на этих средах при культивировании создают атмосферу с повышенным содержанием углекислого газа (4-7%). С этой целью используют специальные CO₂-инкубаторы. Однако наибольшее развитие получили автоматизированные системы культивирования микобактерий: MGIT-ВАСТЕС-960 и MB/Vact.

Одна из таких систем — система MGIT (*mycobacteria growth indicating tube*), которая относится к разработкам высоких технологий и предназначена для ускоренной бактериологической диагностики туберкулёза и определения чувствительности



Рис. 13-4. R-формы колоний *M. tuberculosis*.



Рис. 13-5. Детекция роста микобактерий в системе MGIT.

а - незначительное или полное отсутствие свечения (отрицательный результат); б— ярко-оранжевое свечение на дне пробирки и оранжевое отражение на мениске жидкости (положительный результат).

роста может дать информацию о наличии различных пулов микобактерий, в том числе нетуберкулёзных, а также помогает оценить ростовые свойства микобактерий.

В результате внедрения таких систем время появления роста микобактерий значительно сократилось, составляя в среднем 11 дней на ВАСТЕС-960 и 19 дней на МВ/Васт против 33 дней на стандартной плотной питательной среде. Необходимо отметить, что эти системы требуют высокой квалификации персонала. Посев материала на жидкие среды обязательно сопровождают посевом на среду Левенштейна-Йенсена, играющую роль дублёра в тех случаях, когда на других средах микобактерии туберкулёза не дают роста.

Определение лекарственной чувствительности микобактерий

Определение спектра и степени чувствительности микобактерий к противотуберкулёзным препаратам имеет важное клиническое значение, а также для эпидемиологической оценки распространения туберкулёза с лекарственной устойчивостью. Кроме того, мониторинг лекарственной устойчивости позволяет оценивать эффективность противотуберкулёзной программы в целом, являясь интегральным показателем работы всех составляющих противотуберкулёзных мероприятий.

микобактерий к препаратам первого ряда и некоторым препаратам второго ряда. MGIT ориентирована на использование её в составе прибора ВАСТЕС-960. Культивируют микроорганизмы в специальных пробирках с жидкой питательной средой на основе модифицированной среды Middlebrook-7H9. Для стимуляции роста микобактерий и подавления роста посторонней микрофлоры используются добавки роста MGIT Growth Supplement и смесь антибактериальных препаратов PANTA.

Регистрацию роста микроорганизмов осуществляют оптически. В её основе лежит флюоресценция, возникающая при потреблении кислорода микобактериями в процессе роста. Кислородзависимый флюорохромный краситель содержится на дне специальной пробирки и покрыт слоем силикона. Размножение микобактерий приводит к уменьшению количества кислорода в пробирке и снижению его концентрации, что вызывает усиление флюоресценции, которая становится видимой при облучении пробирки ультрафиолетовым светом и автоматически регистрируется фотодатчиками, встроенными в прибор ВАСТЕС-960. Интенсивность свечения регистрируют в единицах роста (GU— *growth units*). Данные роста заносятся в компьютер, где их можно сохранить, автоматически

(рис. 13-5). Компьютерный анализ кривых

Кратность и сроки определения лекарственной чувствительности:

- до начала лечения однократно для определения стратегии и тактики лечения;
- при изоляции от больного культур из различного материала (мокрота, БАЛ, моча, экссудаты, ликвор и др.) исследуются все выделенные штаммы;
- в конце интенсивной фазы лечения при отсутствии клинико-рентгенологической динамики;
- при необходимости изменения схемы лечения в случае:
 - отсутствия негативации мокроты;
 - повторного выделения культуры после негативации мокроты;
 - резкого увеличения количества КУМ в мазке после первоначального снижения.

Хорошо известно, что из материала от больного туберкулёзом выделяют неоднородные по лекарственной чувствительности штаммы микобактерий туберкулёза. Чувствительность штаммов к противотуберкулёзным препаратам может отличаться по спектру препаратов, степени, частоте и скорости появления устойчивости. Степень лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза определяют в соответствии с установленными критериями, которые ориентированы на клиническую значимость устойчивости и зависят от противотуберкулёзной активности препарата, его фармакокинетики, концентрации в очаге поражения, величины максимальной терапевтической дозы и прочее.

Определение лекарственной чувствительности микобактерий в настоящее время проводят микробиологическими методами:

- абсолютных концентраций (метод разведений на плотной или жидкой питательных средах),
- пропорций,
- коэффициента резистентности.

Обычно устойчивость проявляется в виде визуально наблюдаемого роста колоний микобактерий туберкулёза, однако существуют методики, индуцирующие рост в ранних стадиях деления клеток микобактерий в виде цветных реакций. Эти методы сокращают время проведения теста с 3-4 до 2 нед.

В качестве унифицированного в России получил распространение рекомендованный Комитетом по химиотерапии ВОЗ метод абсолютных концентраций, который с методической точки зрения является самым простым, однако требует высокой стандартизации и точности выполнения лабораторных процедур. Тест на лекарственную чувствительность состоит из набора пробирок с питательной средой, модифицированной противотуберкулёзными препаратами. Набор состоит из 2-3 пробирок с разными концентрациями каждого из используемых препаратов, одной контрольной пробирки со средой без препарата и одной пробирки, содержащей 1000 мкг/мл салициловокислого натрия или 500 мкг/мл паранитробензойной кислоты для выявления роста нетуберкулёзных микобактерий.

Для приготовления набора сред с препаратами используют модифицированную среду Левенштейна-Йенсена (без крахмала), которую разливают в колбы. В каждую из колб добавляют определённый объём соответствующего разведения противотуберкулёзного препарата. Содержимое колб тщательно перемешивают, разливают в пробирки и свёртывают в наклонном положении в течение 40 мин при температуре 85 °С. Свёртывание среды рекомендуют производить в электросвёртывателе с автоматической регулировкой температуры. Среда с противотуберкулёзными препаратами

1-го ряда может храниться в холодильнике при 2-4 °С в течение 1 мес, с препаратами 2-го ряда — не более 2 нед. Хранение сред с препаратами при комнатной температуре недопустимо. При приготовлении растворов противотуберкулёзных препаратов учитывают их активность, рассчитывая концентрацию с поправкой на молекулярную массу неспецифической части препарата, чистоту и т.д. Для определения лекарственной чувствительности используют только химически чистые субстанции.

Принцип метода состоит в определении концентрации противотуберкулёзного препарата, подавляющей рост значительной части популяции микобактерий. При правильном выполнении этот метод имеет хорошую достоверность.

Перед постановкой теста необходимо убедиться, что выделенная культура микобактерий туберкулёза не имеет посторонней микрофлоры. Из культуры микобактерий в 0,9% растворе натрия хлорида готовят гомогенную взвесь, содержащую 500 млн микробных тел в 1 мл (оптический стандарт мутности 5 единиц). Полученную взвесь разводят 0,9% раствором натрия хлорида (1:10) и вносят по 0,2 мл взвеси в каждую пробирку набора питательных сред. Засеянные пробирки помещают в термостат при 37 °С и выдерживают в горизонтальном положении в течение 2-3 сут, чтобы скошенная поверхность питательной среды была равномерно инокулирована взвесью микобактерий туберкулёза. Затем пробирки переводят в вертикальное положение и инкубируют в течение 3-4 нед. Учёт результатов проводят через 3-4 нед.

Поскольку сроки выделения возбудителя из клинического материала на питательных средах составляют не менее 1-1,5 мес, результаты определения лекарственной чувствительности указанным методом можно получить не ранее чем через 2-2,5 мес после посева материала. В этом заключается один из основных недостатков метода.

Интерпретируют результаты определения лекарственной чувствительности микобактерий на основе определённых критериев. На плотных средах культура считается чувствительной к той концентрации препарата, которая содержится в среде, если число колоний микобактерий, выросших на данной пробирке с препаратом, не превышает 20 при обильном росте на контрольной пробирке без препаратов. Только при наличии более 20 колоний культура расценивается как устойчивая к данной концентрации. На практике при получении результатов роста в опытных пробирках, близких к 20 КОЕ, необходимо известить клиническое подразделение, что чувствительность или устойчивость в этом случае носит пограничный характер, так как иногда это может объяснить нечёткую динамику клинических показателей.

Для различных препаратов установлена определённая концентрация, при которой наблюдают размножение критической доли микобактериальной популяции (табл. 13-2). Эти концентрации носят название «критические». В качестве критерия устойчивости используют величину роста популяции микобактерий на питательной среде с препаратом в критической концентрации.

Таблица 13-2. Концентрации препаратов, используемые при определении лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена

Препарат	Концентрации, мкг/мл	
	критическая	предельная
Препараты 1-го ряда		
Дигидрострептомицин	10	25
Изониазид	1	10
Рифампицин	40	80
Этамбутол	2	5
Препараты 2-го ряда		
Канамицин	30	50
Протионамид (этионамид)	30	50
Циклосерин	30	50
Капреомицин	30	50
Офлоксацин	2	10
Аминосалициловая кислота	1	5

В отечественной фтизиатрической практике при определении лекарственной устойчивости не ограничиваются определением только критических концентраций. Это связано с тем, что расширенное определение уровня лекарственной устойчивости возбудителя позволяет клиницисту более правильно сформировать тактику химиотерапии, используя знания о потенцирующем действии комбинаций лекарственных препаратов, предвидеть перекрёстную устойчивость или применить более эффективные препараты используемой группы противотуберкулёзных препаратов.

Метод абсолютных концентраций наиболее прост, однако и наиболее чувствителен к допускаемым ошибкам при его выполнении. Более достоверным, особенно при определении чувствительности к препаратам 2-го ряда, и распространённым вне России является метод пропорций. В нём учтены недостатки метода абсолютных концентраций, однако в исполнении он более трудоёмок.

Метод очень похож на метод абсолютных концентраций. Приготовление тестовых пробирок с лекарственными препаратами производят так же, как при методе абсолютных концентраций. Однако посевная доза суспензии микобактерий туберкулёза снижена в 10 раз, что нивелирует частоту спонтанной устойчивости некоторых штаммов микобактерий туберкулёза к таким препаратам, как Этамбутол, протионамид, капреомицин. В качестве контрольных используют 2 или 3 пробирки с посевной дозой, равной в тестируемых пробирках, последовательно разведённых в 10 и 100 раз. Критерием устойчивости служит доля визуально наблюдаемого роста микобактерий туберкулёза. Для препаратов 1-го ряда критерием устойчивости служит превышение роста 1% от исходной популяции, для препаратов 2-го ряда — рост 1 или более 10% от исходной, в зависимости от выбранной критической концентрации.

В 1997 г. рабочая группа ВОЗ и Международного противотуберкулёзного союза по выявлению противотуберкулёзной лекарственной устойчивости внесла коррективы в эти критерии, предложив считать устойчивыми микобактерии, вырастающие на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена при следующих концентрациях:

- дигидрострептомицин — 4 мкг/мл;
- изониазид — 0,2 мкг/мл;
- рифампицин — 40 мкг/мл;
- Этамбутол — 2 мкг/мл.

В 2001 г. критические концентрации были предложены для следующих препаратов 2-го ряда (для критической пропорции в 1%):

- капреомицин — 40 мкг/мл;
- протионамид — 40 мкг/мл;
- канамицин — 30 мкг/мл;
- виомицин — 30 мкг/мл;
- циклосерин — 40 мкг/мл;
- аминосалициловая кислота — 0,5 мкг/мл;
- офлоксацин — 2 мкг/мл.

Результаты роста оценивают через 4 нед как предварительный и через 6 нед культивирования — как окончательный.

Для определения лекарственной чувствительности к пиразинамиду, который широко используют в современной химиотерапии туберкулёза, рекомендуемая критическая концентрация составляет 200 мкг/мл. Однако до сих пор нет общепринятого метода определения лекарственной устойчивости к этому препарату на твёрдых питательных средах, поскольку его антибактериальная активность проявляется только в кислой среде (рН <6), что технически трудно выдержать. К тому же многие клинические культуры микобактерий туберкулёза неохотно растут на яичных средах с кислой средой.

Чтобы оценить качество результатов определения лекарственной чувствительности микобактерий, рекомендовано каждую новую партию среды Левенштейна-Йенсена контролировать параллельным определением чувствительности стандартного музей-

ного штамма H37Rv. Кроме того, существуют определённые микробиологические критерии, которые необходимо выдерживать, чтобы методики давали хорошо воспроизводимый и правильно интерпретируемый результат. К таким можно отнести жизнеспособность культуры микобактерий туберкулёза, правила получения гомогенной взвеси и суспензии, правила отбора культур микобактерий туберкулёза, репрезентативность отобранной бактериальной массы и т.д. Достоверность определения лекарственной устойчивости снижается при чрезвычайно скудном бактериовыделении.

В последнее время перспективным признан метод определения лекарственной чувствительности с помощью автоматизированных систем. Наиболее совершенным в этой области являются разработки на основе ВАСТЕС MGIT-960. В этом случае лекарственную чувствительность микобактерий туберкулёза определяют на основе модифицированного метода пропорций. В процессе определения происходит сравнение скорости роста микобактерий туберкулёза в контрольной пробирке и в пробирках с лекарственными препаратами. Для определения чувствительности к стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу используют обогащающие добавки и антибиотики, входящие в набор SIRE kit. Для определения чувствительности к пипразинамиду используют набор PZA kit. В ходе выполнения теста суспензией микобактерий туберкулёза инокулируются тестовые пробирки с лекарственными препаратами, а также контрольные пробирки с разведением суспензии в 100 раз для всех препаратов, за исключением пипразинамида, где разведение суспензии составляет 10 раз. Критерием устойчивости служит индикатор роста микобактерий величиной в 100 GU при достижении роста в контрольной пробирке 400 GU (см. «Культуральные методы выделения микобактерий»). Учёт и интерпретация результатов ведётся автоматически и задаются вводимой или выбранной программой.

В качестве критических концентраций используют финальные концентрации в тестовой пробирке с жидкой питательной средой. В настоящее время разработаны критические концентрации как к препаратам 1-го ряда, так и к некоторым препаратам 2-го ряда (табл. 13-3). Необходимо отметить, что определение чувствительности микобактерий туберкулёза к циклосерину и аминосалициловой кислоте выполняют только на яичных питательных средах.

Таблица 13-3. Концентрации противотуберкулёзных препаратов, используемые при определении лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза в системе ВАСТЕС MGIT-960

Препарат	Концентрация, мкг/мл	
	критическая	дополнительная
Препараты 1-го ряда		
Дигидрострептомицин	1,0	4
Изониазид	0,1	0,4
Рифампицин	1,0	
Этамбутол	5,0	7,5
Пипразинамид	100	
Препараты 2-го ряда		
Амикацин	1,0	
Этионамид	5,0	
Протионамид (этионамид)	2,5	
Капреомицин	2,5	
Рифабутин	0,5	
Линезолид	1,0	
Офлоксацин	2,0	
Ципрофлоксацин	1,0	
Моксифлоксацин	0,125	

Детально разработанный протокол работы по описанной системе позволяет проводить исследование лекарственной чувствительности как на выделенной культуре (с плотной питательной средой), так и с использованием первичного роста микобактерии в MGIT-пробирке. Последний вариант существенно сокращает время проведения культуральных исследований, позволяя получить полные результаты о культуре микобактерий туберкулёза (включая сведения о лекарственной чувствительности) уже через 3 нед с момента сбора материала, в то время как традиционным методом это удаётся получить лишь к 3-му месяцу. Вовремя полученные результаты, когда больной находится в интенсивной фазе лечения, могут компенсировать относительную дороговизну исследований.

Дифференциация микобактерий

С учётом того, что используемые питательные среды не являются строго селективными, последующую дифференциацию выделенных микобактерий признают обязательной. Необходимость дифференциации микобактерий обусловлена рядом особенностей патологических процессов, вызываемых представителями рода: различным течением и исходом туберкулёза и микобактериозов, наличием природной лекарственной резистентности к некоторым противотуберкулёзным препаратам.

Признано, что первичную идентификацию микобактерий комплекса *M. tuberculosis* от нетуберкулёзных микобактерий осуществляют по следующим характеристикам: скорость роста на плотных питательных средах, пигментообразование, морфология колоний, наличие кислотоустойчивости и температурный оптимум роста.

К сожалению, не существует какого-либо одного лабораторного метода, позволяющего с достоверностью отличить микобактерии комплекса *M. tuberculosis* от других кислотоустойчивых микобактерий, тем не менее сочетание вышеописанных признаков с результатами ряда приводимых ниже биохимических тестов позволяет провести идентификацию микобактерий комплекса *M. tuberculosis* с вероятностью до 95%.

Для дифференциации микобактерий комплекса *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis*BCG, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii* и других) от медленно растущих нетуберкулёзных микобактерий применяют основные биохимические тесты, выявляющие наличие следующих признаков:

- способности продуцировать никотиновую кислоту (ниациновый тест):
- нитратредуктазной активности;
- термостабильной каталазы;
- роста на среде с натрием салициловокислым (1 мг/мл).

В качестве дополнительных можно использовать также тесты роста на среде, содержащей 500 мкг/мл паранитробензойной кислоты или 5% хлорида натрия.

Многие бактериологические лаборатории идентифицируют эти микроорганизмы лишь на уровне комплекса, что обусловлено ограниченными возможностями лабораторий и методическими возможностями специалистов.

В большинстве же случаев на практике для дифференциации *M. tuberculosis* и *M. bovis* бывает достаточно следующих тестов: ниацинового, на наличие нитратредуктазы, на наличие пиразинамидазы и регистрации роста на среде, содержащей 2 мкг/мл гидразида тиофен-2-карбоксилевой кислоты. При этом учитывают, что микобактерии комплекса *M. tuberculosis* характеризуются следующей совокупностью признаков:

- медленным ростом (более 3 нед);
- температурой роста в пределах 35-37 °С;
- отсутствием пигментообразования (цвет слоновой кости);
- выраженной кислотоустойчивой окраской;

- положительным нитратредуктазным тестом;
- положительным нитратредуктазным тестом;
- отсутствием термостабильной каталазы (68 °С).
- отсутствием роста на среде Левенштейна-Йенсена, содержащей:
 - 1000 мкг/мл натрия салициловокислого,
 - 500 мкг/мл паранитробензойной кислоты,
 - 5% хлорида натрия:
- ростом в присутствии 1-5 мкг/мл тиофен-2-карбоксиловой кислоты.

Актуальность дифференциации выделенных микобактерий будет заметно возрастать с ростом частоты регистрации случаев ВИЧ/СПИДа, ассоциированных с туберкулезом или микобактериозами. В настоящее время нет абсолютной уверенности готовности практических региональных лабораторий корректно выполнять данный объем работ.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существует целый ряд универсальных феноменов, препаратов и иммунологических тестов, которые первоначально были обнаружены именно при туберкулезе или на модели иммунного ответа на микобактерии. К ним относят БЦЖ и туберкулин, такой феномен, как кожная ГЗТ (туберкулиновые пробы — реакции Пирке и Манту), реакцию на подкожное введение туберкулина сенсibilизированным животным (феномен Коха). Одни из первых антитела при инфекционном заболевании были также обнаружены при туберкулезе. Разумеется, чем глубже понимание механизмов противотуберкулезного иммунитета и их генетического контроля, тем шире может быть использование иммунологических методов и препаратов, воздействующих на иммунитет, для решения практических проблем фтизиатрии.

Самой важной и сложной практической проблемой в настоящее время считают выявление туберкулеза в процессе массового скрининга населения. Однако, несмотря на многочисленные сообщения об «успехах» (на ограниченном материале), нет подходящего для этих целей иммунологического метода (воспроизводимого в «любых руках») и препарата.

Иммунологические методы, в частности серологические исследования (определение антигенов, антител) и туберкулинопровокационные пробы, весьма широко используются в клинической практике. В табл. 13-4 перечислены задачи применения иммунологических исследований во фтизиатрии и методы, используемые для решения этих задач.

На первом месте среди иммунологических исследований, применяемых при дифференциальной диагностике, находятся серологические методы — определение антигенов и антител в разных средах организма (табл. 13-5).

Специфичность определения антител к микобактериям туберкулеза зависит от используемых при иммунном анализе антигенов. Предложено значительное количество антигенов, самый первый из которых — туберкулин ППД:

- ППД и другие комплексные препараты из культуральной жидкости;
- ультразвуковой дезинтеграат;
- тритоновый экстракт и другие комплексные препараты клеточных стенок;
- 5-антиген (Daniel);
- 60-антиген (Coccito);
- липоарабиноманнан;
- корд-фактор (трегалоза-6,6-ди-миколат);
- фенольный и другие гликолипиды;
- липополисахариды;

Таблица 13-4. Задачи и методы иммунологических исследований при туберкулезе

Задачи	Методы
1. Изучение роли различных звеньев иммунной системы и «вспомогательных факторов» иммунитета (фагоциты, система комплемента и др.) при туберкулезе	Туберкулез у людей с различными нарушениями иммунитета и животных, искусственное «выключение» отдельных звеньев иммунной системы и т.д.
2. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза, диагностика патологии, вызываемой нетуберкулезными микобактериями	Определение антигенов, антител, реакция Т-лимфоцитов на антигены микобактерий, кожные туберкулиновые пробы, туберкулинопровокационные тесты и др.
3. Выявление нарушений в иммунном статусе для назначения лечения (в первую очередь иммунокоррекции)	Определение Т- и В-клеток (количество, функция, субпопуляции), интерлейкинов и др.
4. Выявление нарушений неспецифической реактивности	Определение числа и функции фагоцитов, системы комплемента, естественных киллеров, факторов адгезии и др.
5. Оценка эффективности лечения (в первую очередь иммунокоррекции)	То же, что и пункты 2, 3, 4
6. Прогноз течения заболевания	То же, что и пункты 2, 3, 4
7. Дифференциальная диагностика между инфицированием и последствиями вакцинации	Постановка туберкулиновых проб, определение антигенов, антител
8. Выявление аллергии к противотуберкулезным препаратам	Определение антител, постановка кожных проб
9. Идентификация возбудителя	Использование антител, в том числе моноклональных

Таблица 13-5. Определение антигенов микобактерий¹

Локализация поражения	Материал для диагностики
Лёгкие	Кровь (ЦИК), мокрота, БАЛ
Лимфатические узлы	Кровь (ЦИК)
Глаза	Кровь (ЦИК)
Кости и суставы	Кровь (ЦИК)
Мочеполовые органы	Кровь (ЦИК), моча
ЦНС	Кровь (ЦИК), экссудат
Плевра	Кровь (ЦИК), экссудат
Брюшная полость	Кровь (ЦИК), экссудат
Перикард	Кровь (ЦИК), экссудат

¹ Кровь - до 50-60% положительных и до 20% ложноположительных результатов при туберкулезе; экссудат — до 80-90% положительных и до 10% ложноположительных результатов при туберкулезе.

- фибронектинсвязывающий антиген;
- белки (чаще всего рекомбинантные); 81,65,38,34,30,19,18,16,15,12 КДА и др.

В результате многолетних исследований российских и зарубежных учёных были выявлены основные закономерности антителообразования и эффективности серологической диагностики туберкулеза: чем более комплексный антиген, тем выше чувствительность и ниже специфичность тестов. Специфичность в разных странах различается в зависимости от инфицированности населения *M. tuberculosis* и нетуберкулезными микобактериями, от проведения вакцинации БЦЖ и др. У детей информативность серодиагностики ниже, чем у взрослых. При первичном туберкулезе (чаще дети) более информативно определение IgM, при вторичном - IgG. У ВИЧ-инфицированных информативность серодиагностики при определении антител снижается. Эффективность определения антител зависит от ряда «клинических моментов»:

активности процесса (наличия или отсутствия «выделения» микобактерий, наличия полостей распада, степени инфильтрации), распространённости процесса, длительности его течения.

Чувствительность метода иммуноферментного анализа (ИФА) составляет около 70%. Недостаточная эффективность исследования связана с его низкой специфичностью. Ранее рассматривали возможности применения серологического скрининга в группах высокого риска, в частности среди лиц с посттуберкулёзными изменениями в лёгких.

Для повышения специфичности ИФА продолжают поиски более специфичных антигенов, в том числе получаемых генно-инженерным путём: ESAT-6 и др. (см. выше). Применение строго специфичных антигенов (38 кДа, ESAT) повышает специфичность, но значительно уменьшает чувствительность анализа. Наряду с ИФА (экспериментальные лабораторные тест-системы, например Pathozyme ELISA kit) предложены также наборы иммунохроматографические с латеральной фильтрацией (Mycodot), а также другие подобные тесты (дот-анализ на мембране) с визуальной оценкой результата исследования. При проведении этих тестов анализ проходит в течение 10—30 мин; они не требуют специального оборудования, требуют визуальной оценки результатов, что связано с известной субъективностью. Указанные методы имеют примерно те же характеристики чувствительности и специфичности (70% и 90-93% соответственно), что и традиционный ИФА.

Применение методов иммунного анализа имеет определённое значение в качестве дополнительного, учитываемого в комплексе используемых методов, при дифференциальной диагностике туберкулёза, особенно при диагностике его внелёгочных форм. Наибольшую эффективность метод ИФА имеет в диагностике туберкулёзного менингита при исследовании спинномозговой жидкости. В этом случае чувствительность анализа составляет 80-85%, а специфичность 97-98%. Имеются сведения об эффективности определения антител к микобактериям туберкулёза в слёзной жидкости при диагностике туберкулёзного увеита.

Индукция синтеза гамма-интерферона *in vitro*

Гамма-интерферон (ИФН- γ) - фактор специфической иммунной защиты, реализующейся посредством активирования ферментных систем макрофагов. Индукцию синтеза ИФН- γ сенсibilизированными Т-лимфоцитами вызывает их взаимодействие с антигенами микобактерий.

В качестве антигенов используют как туберкулин ППД, так и специфические антигены, полученные генно-инженерным путём, в частности антигены ESAT-6 (ранний секретируемый антиген с молекулярной массой 6 кДа) и CFP-10 (белок культурального фильтрата, 10 кДа). Генно-инженерные или рекомбинантные антигены отсутствуют в клетках вакцины БЦЖ и других микобактерий. При использовании туберкулина результаты теста индукции ИФН- γ сопоставимы с результатами туберкулинового кожного теста (прямая корреляция). При использовании генно-инженерных антигенов результаты теста более специфичны и не зависят от предшествующей вакцинации БЦЖ. При обследовании вакцинированных лиц, не имевших контакта с туберкулёзной инфекцией, специфичность теста составляет 99%. Чувствительность теста среди больных туберкулёзом колеблется от 81 до 89%.

Разработаны тесты и диагностикумы, основанные на краткосрочном культивировании клеток цельной крови или мононуклеарных клеток, выделенных из крови, с антигенами микобактерий туберкулёза *in vitro* с последующим определением концентрации ИФН- γ или подсчётом числа Т-лимфоцитов, синтезирующих ИФН- γ . Концентрацию интерферона, синтезированного в пробирке, определяют методом

ИФА с использованием моноклональных антител, связывающих ИФН- γ . Затем с помощью калибровки стандартного ИФН- γ определяют его концентрацию в пробирке или лунках планшета.

При проведении теста *Elispot* количество Т-лимфоцитов, синтезирующих ИФН- γ , подсчитывают на поверхности чашки, покрытой антителами к ИФН- γ .

Разработчики диагностикума на основе индукции ИФН- γ *in vitro*, который утвержден Агентством по лекарствам и продуктам США, утверждают, что с помощью теста невозможно дифференцировать латентную туберкулёзную инфекцию от активного туберкулёза. Поэтому в регионах с высоким уровнем инфицированности тест не имеет прямого диагностического значения. Однако в нашей стране его можно применять для дифференцирования туберкулёзной инфекции у детей от поствакцинальной аллергии, а также для оценки уровня специфического иммунитета в процессе лечения.

В настоящее время проходит стадию изучения отечественная тест-система для определения индукции синтеза ИФН- γ специфическими туберкулёзными антигенами *in vitro*.

Иммунный статус и течение туберкулёза, иммунокоррекция

В процессе лечения туберкулёза у людей происходят изменения антигенемии и состояния иммунной системы (рис. 13-6).

Данные об изменениях в экссудатах и тканях в значительной мере противоречивы. Единственное, что можно отметить с полным основанием, — это то, что в туберкулёзных гранулёмах, как правило, обнаруживается значительное число активированных Т-лимфоцитов.

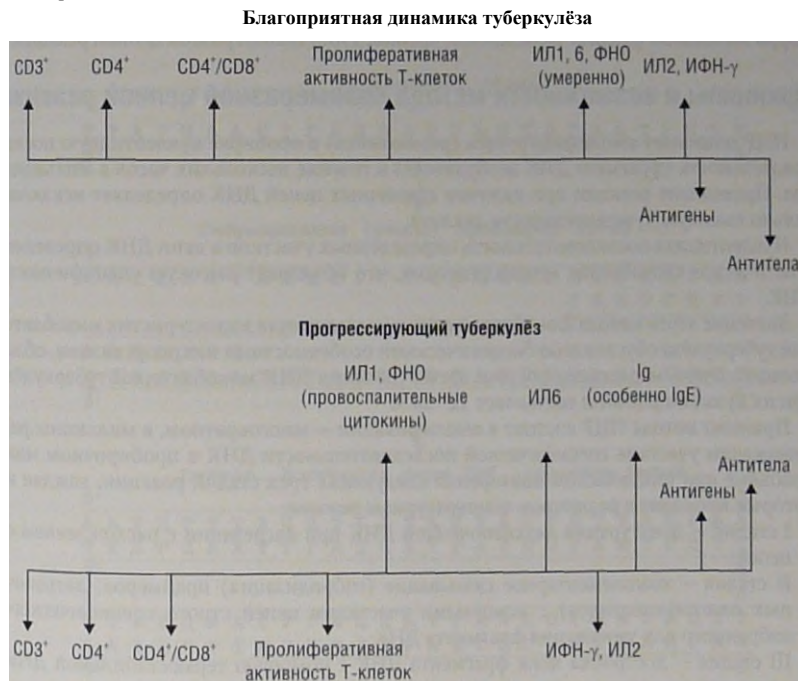


Рис. 13-6. Изменения иммунологической реактивности в процессе лечения.

Имеет смысл остановиться ещё на двух положениях, которые необходимы, чтобы понять роль иммунологических механизмов в лечении туберкулёза у человека:

- у больных СПИДом особенно высока частота развития множественной лекарственной устойчивости;
- при множественной лекарственной устойчивости (и в отсутствие ВИЧ-инфекции) нарушения иммунитета (в первую очередь Т-клеточного звена) особенно существенны.

При туберкулёзе широко применяют различные методы иммунокоррекции: это в первую очередь препараты, действующие преимущественно на Т-клеточный иммунитет и систему мононуклеарных фагоцитов (гормоны тимуса, изофон*, липопид*, полиоксидоний* и др.), а также цельные (аттенуированные) микобактерии и их компоненты (см. главу 30 «Патогенетическая терапия»).

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К методам молекулярной биологии в диагностике инфекционных заболеваний относят, в основном, методы, основанные на манипулировании с геномными материалами бактериальных и вирусных возбудителей с целью выявления специфического генетического материала - участков ДНК с нуклеотидной последовательностью, специфической в отношении данного вида или штаммов возбудителя, для анализа специфических последовательностей ДНК в генах, определяющих чувствительность возбудителя к определённым лекарственным веществам, а также для анализа функциональной активности определённых генов возбудителя. Молекулярно-биологические методы получили большое распространение в научных исследованиях и практическое применение в диагностике и контроле различных бактериальных и вирусных инфекций после открытия в 1985 г. Кэрри Муллисом (лауреат Нобелевской премии. 1989) полимеразной цепной реакции.

Принципы и возможности метода полимеразной цепной реакции

ПЦР позволяет амплифицировать (размножить) в пробирке нуклеотидную последовательность (фрагмент ДНК возбудителя) в течение нескольких часов в миллионы раз. Проведение реакции при наличии единичных цепей ДНК определяет исключительно высокую чувствительность анализа.

Нуклеотидная последовательность определённых участков в цепи ДНК определяет генетическое своеобразие микроорганизма, что объясняет высокую специфичность ПЦР.

Значение этого метода для обнаружения и исследования характеристик микобактерий туберкулёза обусловлено биологическими особенностями микроорганизма, обладающего очень медленным ростом: время удвоения ДНК микобактерий туберкулёза при их культивировании составляет 12-24 ч.

Принцип метода ПЦР состоит в амплификации - многократном, в миллионы раз, умножении участков специфической последовательности ДНК в пробирочном микрообъёме при циклическом повторении следующих трёх стадий реакции, каждая из которых проходит в различном температурном режиме:

I стадия - денатурация двухцепочечной ДНК при нагревании с расхождением её цепей;

II стадия — комплементарное связывание (гибридизация) праймеров (затравочных олигонуклеотидов) с концевыми участками цепей строго специфического, избранного для умножения фрагмента ДНК;

III стадия - достройка цепи фрагмента ДНК с помощью термостабильной ДНК-полимеразы.

Для амплификации в пробирке должны быть молекулы матричной ДНК, четыре вида дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (нуклеотидов), содержащих соответствующие азотистые основания: аденин (А), тимин (Т), гуанин (Г), цитозин (Ц); искусственно синтезированные затравочные олигонуклеотиды (праймеры), состоящие из 18-20 пар оснований; термостабильный фермент ДНК-полимераза, имеющий температурный оптимум 68-72 °С, и ионы магния.

Специфичность ПЦР зависит от выбора фрагмента ДНК. В соответствии с ним синтезируют фланговые затравочные олигонуклеотиды. Специфичность гибридизации и достройки цепи ДНК обусловлена принципом комплементарности следующих пар азотистых оснований: аденин-тимин, гуанин-цитозин.

Для определения генома микобактерий туберкулёзного комплекса наиболее эффективной мишенью амплификации в большинстве тест-систем избран фрагмент ДНК IS6110, который в большинстве штаммов микобактерий туберкулёза имеет в геноме значительное число (10-20) повторов, что обеспечивает, наряду со специфичностью, высокую чувствительность анализа. В то же время описаны штаммы микобактерий туберкулёза с малым числом повторов или отсутствием фрагмента IS6110. Схематически ПЦР представлена на рис. 13-7.

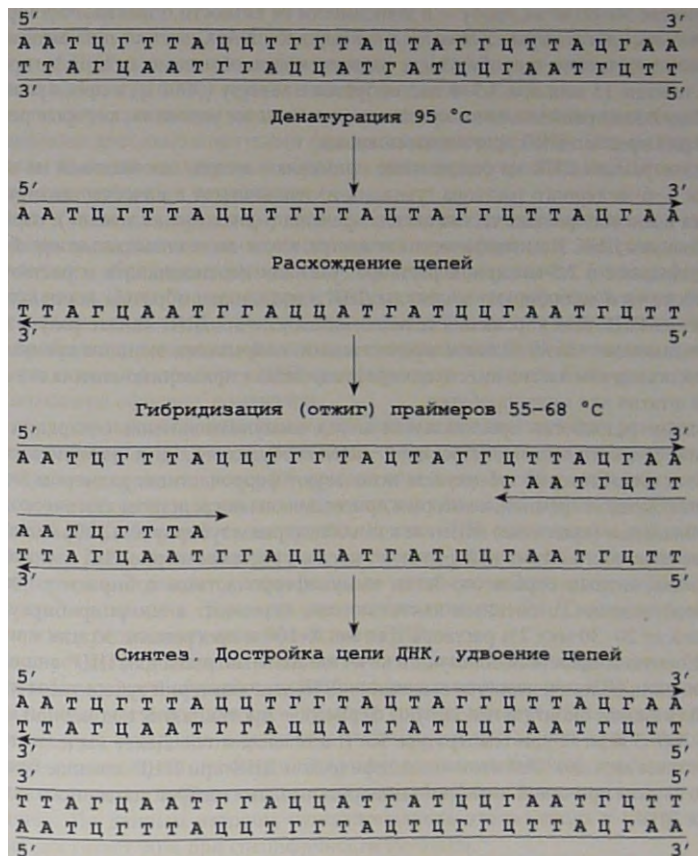


Рис 13-7. Полимеразная цепная реакция.

ВЫДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛ ДНК ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗЦА

Для проведения ПЦР молекулы ДНК возбудителя должны быть выделены из биологического материала в минимальном объеме, при минимальном количестве неспецифической ДНК и различных ингибиторов фермента - ДНК-полимеразы.

Подготовка проб должна проводиться в условиях, предотвращающих перекрестное загрязнение исследуемых образцов выделяемыми молекулами ДНК. Для этого необходима предварительная обработка помещения ультрафиолетом, полов и рабочих поверхностей столов и приборов — хлорсодержащими растворами. Также необходимо обязательное использование чистых перчаток, одноразовых пробирок и наконечников к автоматическим пипеткам.

Для выделения ДНК микобактерий туберкулеза из клинических образцов (спинномозговая жидкость, бронхиальный смыв), не содержащих большого числа лейкоцитов, клеточного детрита или солей, достаточно центрифугировать пробу при 3-4 тыс. оборотов в минуту, добавить к осадку 20-30 мкл 2% раствора тритона X-100 и прогреть при 90 °С в течение 30 мин.

Для подготовки проб мокроты необходимо эффективное разжижение, для которого обычно используют 4% раствор натрия гидроксида и N-ацетил-L-цистеин (NALC) в количестве 50-80 мг на пробу - в зависимости от вязкости образца. Раствор NALC должен быть приготовлен *ex tempore* либо порошок NALC можно добавить в сухом виде непосредственно в пробу. После разжижения необходимо центрифугирование проб в течение 15 мин при 3,5-4 тыс. оборотов в минуту (3000 g) в пробирках объемом 50 мл с завинчивающимися крышками, т.е. в тех же условиях, которые рекомендуются для предпосевной подготовки мокроты.

Для экстракции ДНК из осадка чаще применяют метод, основанный на использовании 5-6-молярного раствора гуанидин-изотиоцианата в качестве лизирующего реагента и микропористых частиц оксида кремния («диатомовая земля»), сорбирующих молекулы ДНК. Неспецифические вещества, в том числе возможные ингибиторы, затем отмывают в 2,5-молярном растворе гуанидин-изотиоцианата и растворе этанола, после чего десорбируют молекулы ДНК в воде, и эти образцы используют для проведения ПЦР. Для упрощения технологии выделения ДНК «диатомовую землю» нередко заменяют магнитными микрочастицами, покрытыми оксидом кремния. При этом для осаждения частиц вместо центрифугирования применяют специальный магнитный штатив для микропробирок.

В России разработан оригинальный метод иммуномагнитной сепарации микобактерий с последующей экстракцией ДНК возбудителя. Для иммуномагнитной сепарации микобактерий туберкулеза используют феррочастицы размером 3-5 мкм, покрытые оксидом кремния, к которым присоединены посредством химической связи поликлональные (кроличьи) антитела к микобактериям туберкулеза. Образцы мокроты после щелочного лизиса нейтрализуют кислым раствором трис-HCl и инкубируют с иммуномагнитным сорбентом. Затем иммуноферрочастицы собирают с помощью магнитной палочки со сменным наконечником, переносят в микропробирку, осаждают, вносят 20-30 мкл 2% раствора тритона X-100 и прогревают 30 мин при 90 °С. Надосадочную жидкость используют в качестве ДНК-матрицы для ПЦР-анализа.

Сложной проблемой является выделение ДНК микобактерий туберкулеза из биоптатов. Для лизиса биоптата используют фермент — протеиназу К в конечной концентрации 200-500 мг/л при температуре 56 °С в течение ночи. Далее выделяют одним из известных методов. Избыток неспецифической ДНК при ПЦР-анализе биоптатов нередко служит причиной ингибирования реакции, что требует повторного экстрагирования ДНК.

МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

После завершения реакции амплифицированные фрагменты ДНК возбудителя идентифицируют с помощью различных методов.

Хорошо известен метод гельэлектрофореза. При этом полученный фрагмент ДНК идентифицируют по положительному контролю, содержащему искомым специфический фрагмент ДНК, или по заранее известному размеру (числу нуклеотидных пар) фрагмента, который определяют с помощью стандартного молекулярного маркера.

В присутствии специфического красителя — этидия бромида, включающегося в двухцепочечную ДНК, синтезированный фрагмент ДНК выявляется в виде светящейся под действием ультрафиолета полосы.

Размер фрагмента ДНК, определяемый при электрофорезе по расстоянию пробега от старта, должен соответствовать известному маркеру молекулярного веса или положительному контролю.

Другие методы определения результатов ПЦР основаны на гибридизации одноцепочечных продуктов ПЦР с комплементарным к ним олигонуклеотидом — ДНК-зондом, меченным биотином, с последующей детекцией с помощью ферментативной реакции посредством, например, связывания с биотином конъюгата стрептавидин-щелочная фосфатаза.

На основе такого типа детекции созданы ПЦР-анализаторы, в которых детекция результатов ПЦР проводится автоматически в результате считывания оптической плотности в образцах после проявления ферментативной реакции.

Недостатки указанных методов заключаются в возможностях внутрилабораторной контаминации довольно короткими фрагментами молекул ДНК. Эти молекулы при попадании во вновь исследуемые образцы становятся матрицей для ПЦР и приводят к ложноположительным результатам.

В связи с этим для предотвращения ложноположительных результатов вводятся жёсткие правила разделения и изолирования помещений: для выделения ДНК из биологических образцов; помещения для детекции результатов (электрофорезная) от чистой зоны. Эти помещения представляют собой зону вероятной контаминации. Другая изолированная зона — чистое помещение для внесения исследуемых образцов ДНК в пробирки с реакционной смесью для проведения ПЦР. И наконец, предполагается, что основной прибор — ДНК-амплификатор — должен быть вынесен в отдельное, возможно офисное, помещение.

Для предотвращения контаминации продуктами предшествующих реакций - ампликонами некоторые ПЦР-тест-системы вместо дезоксирибонуклеозидтимидина содержат дезоксирибонуклеозидуридин, который при синтезе цепи *in vitro* встраивается вместо него в соответствующую позицию, т.е. азотистое основание тимин, присутствующий в нативной ДНК, замещается на урацил. Урацил-ДНК-гликозилаза, добавляемая в реакционную смесь к анализируемому материалу, разрушает только контаминирующие фрагменты с дезоксиуридином, но не нативную анализируемую ДНК, содержащую дезокситимидин. Последующее прогревание при 94 °С инактивирует этот фермент и не препятствует амплификации в ПЦР.

Существует тест-система, основанная на изотермальной амплификации рРНК, для чего проводят вначале обратную транскрипцию и синтез молекул ДНК, являющихся, в свою очередь, матрицей для последующего синтеза молекул РНК. Ампликоны РНК детектируются с помощью окрашенного акридином ДНК-зонда при гибридизации в растворе реакционной пробирки. Этот метод, помимо высокой чувствительности, имеет преимущество проведения анализа в одной пробирке, что предотвращает контаминацию. По данным авторов, чувствительность этого метода в респираторных образцах достигает 90% при специфичности 99-100%.

Новые методы детекции реализованы в ПЦР в режиме реального времени. Эти методы отличаются прежде всего тем, что ПЦР и детекция её результатов осуществляются одновременно в одной закрытой пробирке. Это не только технологически упрощает методику проведения анализа, но и предотвращает контаминацию лабораторных помещений и исследуемых образцов продуктами предшествующих ПЦР.

При ПЦР в реальном времени детекция результатов происходит за счет флуоресценции, возникающей при гибридизации флуорогенного ДНК-зонда с амплифицируемым в ходе ПЦР специфическим фрагментом ДНК. Структура флуорогенных ДНК-зондов построена таким образом, что флуоресцентный маркёр высвобождается в результате ферментативной реакции или дистанцируется от молекулы гасителя флуоресценции только при специфической гибридизации с искомой молекулой ДНК, амплифицируемой в ходе ПЦР. При росте числа гибридизированных с зондом молекул возрастание флуоресценции до детектируемого уровня пропорционально числу молекул амплифицированного продукта. Поскольку при каждом цикле ПЦР количество молекул фрагмента ДНК умножается вдвое, номер цикла, с которого флуоресценция определяется и возрастает, обратно пропорционален числу молекул ДНК в исходном образце. Если в реакцию ввести в качестве калибратора несколько различных известных концентраций молекул соответствующего фрагмента ДНК микобактерий туберкулёза, то с помощью компьютерной программы может быть рассчитано и количество геномов ДНК в исследуемом материале. На рис. 13-8 и 13-9 представлены примеры количественной ПЦР в реальном времени.

Каждый стандартный образец дублирован. Количественный критерий — минимальное число циклов ПЦР, необходимое для начала и роста определяемой флуоресценции. По оси абсцисс — количество циклов; по оси ординат — величина флуоресценции. Концентрации ДНК обратно пропорциональны числу циклов, необходимых для появления флуоресценции. В окнах правой колонки (21-32) отмечены номера циклов для соответствующих концентраций. Различия между 10-кратными концентрациями фрагментов ДНК 10^2 - 10^6 /мл - 3.2-3.4 цикла. Для двух пациентов концентрации фрагментов IS6110 составили около 10^3 /мл и 10^4 /мл. С учётом числа повторов (6-20) анализируемых фрагментов в геноме микобактерий туберкулёза число микобактерий в клинических образцах — около 100 и 1000 клеток соответственно.

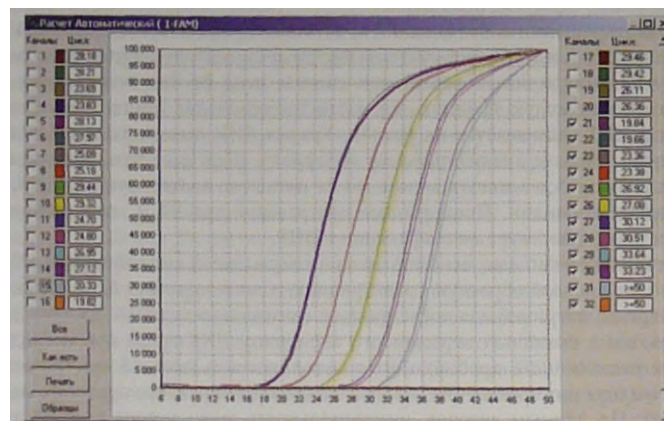


Рис. 13-8. Калибровочные кривые стандартных образцов, содержащих фрагменты ДНК IS6110 в концентрациях от 10^2 /мл до 10^6 /мл. Объяснение в тексте.

Дополнительный анализ

Параметры анализа

Название: МД-002007 Дата: 14.05.2007

Значение НК: 2,42E+0505 Статус: 0,99923

N	Название или номер	Тип образца	Значение ПЦ	Эффективность	Число копий	Стандартное отклонение	Комментарий
17	Ковачев С, ИО2		29,44	38,83	10e+2,23	0,0009	
18	Ковачев С, ИО2						
19	Крыжов А, ИО2		25,23	42,22	10e+4,16	0,0213	
20	Крыжов А, ИО2						
21	10e+6	K06	18,84	42,17	10e+6,02		[нет]
22	10e+6	K06	15,66	48,57	10e+6,07		[нет]
23	10e+5	K05	23,36	47,82	10e+4,99		
24	10e+5	K05	23,36	46,48	10e+4,99		
25	10e+4	K04	26,92	48,33	10e+3,95		
26	10e+4	K04	27,08	41,07	10e+3,91		
27	10e+3	K03	30,12	48,79	10e+3,03		
28	10e+3	K03	30,51	44,28	10e+3,31		
29	10e+2	K02	33,64	41,34	10e+2,00		
30	10e+2	K02	33,23	39,66	10e+2,12		
31	Мьб	OK02					
32	Мьб	OK02					

Имя исходного файла: МД-002006_22_22_07.dna

Название красителя: FAM Исходный

Способ расчета: Аппарат Двухканальный

Название протокола:

Сохранить Печать Закрыть

Применение ПЦР в диагностике туберкулёза

Метод ПЦР в наибольшей степени применяется для ускоренной диагностики туберкулёза — обнаружения микобактерий туберкулёза в клинических образцах: мокроте, промывных водах бронхов, плевральном экссудате, моче, спинномозговой жидкости, пунктатах остеолизиса, аспиратах женских половых путей и различных биоптатах. При исследовании в Голландии около 500 образцов мокроты и бронхиальных смывов от 340 больных с подтверждённым диагнозом туберкулёза лёгких были изучены сравнительная чувствительность методов ПЦР, культурального исследования и микроскопии мазков. Чувствительность анализа составила 92,6,88,9 и 52,4% соответственно. При этом специфичность всех методов была около 99%.

Проведено сравнение эффективности обнаружения микобактерий туберкулёза методами микроскопии мазков, посева на среду Левенштейна-Йенсена, тест-системы ВАСТЕС и ПЦР-анализа. ПЦР демонстрировала чувствительность 74,4%, микроскопия — 33,8%, посев на плотную среду — 48,9% и ВАСТЕС — 55,8%. Среднее время детекции для посева на среде Левенштейна-Йенсена — 24 дня. ВАСТЕС — 13 дней, ПЦР — 1 день.

Возможности применения ПЦР в качестве чувствительного и быстрого метода контроля эффективности лечения туберкулёза также обсуждаются. Результаты обнаружения микобактерий туберкулёза при динамическом наблюдении 27 эффективно леченных больных деструктивными формами туберкулёза лёгких представлены на рис. 13-10.

Обнаружение ДНК микобактерий туберкулёза методом ПЦР при эффективной химиотерапии определяется в течение более длительного времени — в среднем на 1,7 мес по сравнению с бактериовыделением, определяемым при люминесцентной микроскопии, и на 2,5 мес по сравнению с бактериологическим исследованием.

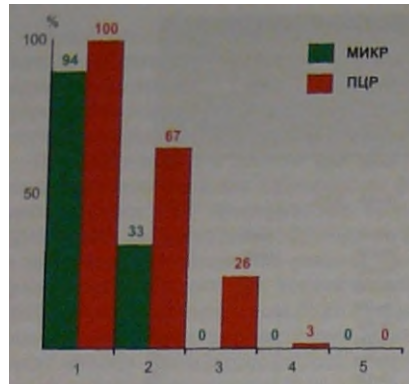


Рис. 13-10. Динамика прекращения бактериовыделения (по ПЦР и люминесцентной микроскопии) при проведении специфической химиотерапии инфильтративного туберкулёза лёгких в фазе распада (число положительных результатов исследования).

1 — инфильтративных туберкулёз лёгких в фазе распада (начало лечения); 2 — уменьшение инфильтративных изменений и полости распада; 3 — рассасывание инфильтративных очагов и значительное уменьшение полости распада; 4 — закрытие полостей распада; 5 — остаточные изменения, пневмосклероз.

ДИАГНОСТИКА ВНЕЛЁГочНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЁЗА

Значение ПЦР как чувствительного метода особенно велико для внелёгочных форм, поскольку именно при этих формах клинико-рентгенологические методы и традиционные бактериологические методы определения микобактерий туберкулёза в диагностических материалах малоэффективны.

При исследовании образцов мочи результаты ПЦР-анализа были положительными у 16 из 17 больных активным туберкулёзом мочевой системы и отрицательными у 4 больных неактивным туберкулёзом почек и 39 пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями мочевой системы.

Продемонстрирована эффективность ПЦР-анализа при исследовании костномозговых аспиратов у больных лихорадкой неясного генеза при подозрении на туберкулёзный характер заболевания. Для диагностики туберкулёзного лимфаденита у детей были изучены 102 пункционных аспирата и биоптата 67 детей с подозрением на туберкулёзный лимфаденит. Положительные результаты были получены: методом ПЦР в реальном времени — 71,6%, флюоресцентной микроскопии — 46,3%, культурального исследования — 41,8%. При исследовании 50 биоптатов лимфоузлов у пациентов с болезнью «кошачьих царапин» все результаты были отрицательными. Таким образом, была продемонстрирована 100% специфичность ПЦР-анализа. В этой же работе при пункционной биопсии лимфоузлов была показана возможность обнаружения *M. avium*.

Диагностика туберкулёза женской половой сферы при бесплодии, как известно, является одной из наиболее трудных проблем диагностики. При исследовании с помощью ПЦР биопсий эндометрия, эндометриальных аспиратов и образцов жидкости из дугласова пространства у 14 (56%) из 25 пациенток, обследованных лапароскопически с подозрением на туберкулёз, были получены положительные результаты. С помощью микроскопии мазка и культурального исследования были получены 1 и 2 соответственно положительных результата. Эти случаи также были ПЦР-положительными. Большинство ПЦР-положительных результатов относилось к случаям с характерными признаками туберкулёза по данным гистологического исследования; меньшее число — при подозрении на туберкулёз по данным лапароскопии. Лишь один положительный результат ПЦР-анализа был получен при отсутствии лапароскопических данных на туберкулёз.

При диагностике внелёгочных форм туберкулёза у клиницистов нередко возникает вопрос о возможности выявления возбудителя при исследовании методом ПЦР

образцов крови. Литературные данные свидетельствуют, что выявление ДНК микобактерий туберкулёза из образцов крови возможно при далеко зашедших формах ВИЧ-инфекции. Обнаруживали ДНК микобактерий туберкулёза лишь при генерализованном туберкулёзе различных органов у пациентов с трансплантированной почкой и иммунодепрессией.

ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

Метод ПЦР может быть достаточно эффективен для быстрой идентификации микобактерий туберкулёзного комплекса и некоторых видов нетуберкулёзных микобактерий после получения их первичного роста. В этом случае использование ПЦР может экономить 7-10 дней, необходимых для последующей культуральной идентификации положительного результата. Исследование методом ПЦР является технически очень простым, поскольку не требует сложной пробоподготовки клинического материала для достижения высокой чувствительности. При исследовании 80 положительных в такой тест-системе (МВ ВасТ. фирмы Organon) культур все положительные результаты ПЦР-анализа были строго специфичны и проводились в течение 1 дня. Для идентификации других видов микобактерий при получении их в культуре ДНК возбудителя гибридизуется со специфическими ДНК-зондами, мечеными акридином, и штаммы детектируют по появлению хемилуминесценции с помощью хемилуминометра или на полосках нитроцеллюлозы с визуальной оценкой после гибридизации. С помощью такого набора идентифицируют ограниченное число видов: комплекс микобактерий туберкулёза. *M. avium*, *M. avium complex*, *M. kansasii* и *M. goodii*.

A.Teleni и соавт. разработали также относительно простой и недорогой метод видовой идентификации клинически важных видов микобактерий на основе ПЦР и последующей обработки двумя рестрикционными ферментами (ферменты, обладающие свойствами расщепить молекулу ДНК в специфических точках). При этом амплифицируют фрагмент ДНК, кодирующий белок теплового шока (65 кДа), после чего обрабатывают полученный в ПЦР фрагмент ДНК размером 439 нуклеотидных пар отдельно двумя ферментами — BstI и HaeIII. Затем анализируют, используя агарозный гельэлектрофорез, полученные два продукта, определяя их размеры (число нуклеотидных пар) с помощью набора стандартных фрагментов ДНК (молекулярных ДНК-маркёров) длиной от 100 до 1000 нуклеотидных пар. В каждом из определённых видов (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*) обнаруживают 2 или 3 фрагмента ДНК различного размера для каждого рестрикционного фермента. Комбинация получаемых различного размера фрагментов ДНК позволяет дифференцировать эти виды между собой.

Разрабатывается технология биологических ДНК-микрочипов, которая поможет идентифицировать более 100 видов микобактерий в одном исследовании.

Видовая идентификация может быть проведена также с помощью ПЦР-амплификации вариабельной области 16S rРНК с последующим секвенированием ампликонов при сравнении с соответствующей первичной структурой, что позволяет идентифицировать более 40 видов микобактерий.

С помощью ПЦР может быть также проведена видовая идентификация внутри комплекса микобактерий туберкулёза, в том числе дифференцирование *M. bovis* и *M. bovis BCG*. Для этого анализируется наличие или отсутствие некоторых генов в геномных областях RD1, RD9 и RD10. RD1 отсутствует в *M. bovis BCG*, но присутствует в вирулентных видах, в том числе в *M. bovis*. На рис. 13-11 представлена электрофореграмма, демонстрирующая отличия *M. bovis BCG* от вирулентных видов.

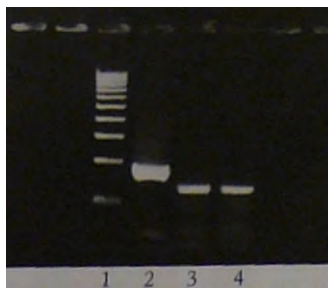


Рис. 13-11. Результат ПЦР-анализа при обнаружении RDI-области в ДНК микобактерий комплекса *M. tuberculosis*.

1 - маркер молекулярного веса ДНК (шаг 100 нуклеотидных пар); 2 - фрагмент ДНК *M. bovis* BCG (RDI-область отсутствует), продукт ПЦР 200 нуклеотидных пар; 3 и 4 — фрагменты ДНК *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis* (RDI-область присутствует), продукт ПЦР 150 нуклеотидных пар.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА

Задачи молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности или устойчивости микобактерий туберкулёза сводятся к выявлению мутаций в определённых нуклеотидных последовательностях известных генов. Основные методы основаны либо на прямом прочтении (секвенировании) этих последовательностей после амплификации, либо на гибридизации биотин-меченых фрагментов ДНК, амплифицированных в ходе ПЦР с ДНК-зондами. Оба варианта предполагают выявление замен в нуклеотидных последовательностях, которые при использовании ДНК-зондов приводят к отсутствию или неполноценной гибридизации на нитроцеллюлозной мембране с помощью ферментного конъюгата (стрептавидин-щелочная фосфатаза) - метод LIPA-Rif-TB.

Метод измерения флуоресценции в локально фиксированных на микроучастках ДНК-зондах, комплементарных к известным мутациям в амплифицированных с помощью ПЦР участках генов, ответственных за лекарственную чувствительность или устойчивость, получил название метода микробиочипов. Основной алгоритм проведения этого исследования следующий. После выделения ДНК из клинического образца или культуры микобактерий необходимо провести ПЦР для амплификации соответствующих фрагментов *groV* гена, ответственного за лекарственную чувствительность к рифампицину, или *katG* и *inhA* генов, кодирующих белки микобактерий, ответственные за чувствительность к изониазиду. Результаты ПЦР оценивают с помощью агарозного гелеэлектрофореза, при котором подтверждают получение соответствующих фрагментов ДНК искомой длины. Затем проводят 2-й раунд ПЦР для введения в ДНК флуоресцентной метки. Результаты ПЦР вновь подтверждают при гелеэлектрофорезе. После этого проводят гибридизацию (инкубация в течение ночи) с последующей отмывкой полученного материала на биочипе, который представляет собой большое число фиксированных на маленькой стеклянной пластинке коротких цепей ДНК (зондов), комплементарных к нуклеотидным последовательностям чувствительного к лекарствам типа микобактерий туберкулёза в точках возможных мутаций, а также к мутантным последовательностям, ответственным за лекарственную устойчивость. Расположение ДНК-зондов на пластинке - строго определённое, а уровень наблюдаемой флуоресценции при гибридизации для определения результата с помощью специального считывающего устройства установлен. В связи с этим результаты анализа определяются с помощью специальной компьютерной программы.

Результаты применения этого метода для обнаружения лекарственной устойчивости к рифампицину и изониазиду представлены на рис. 13-12.

В последние годы развиваются и альтернативные методы определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза на основе технологии ПЦР в

Рис. 13-12. Определение лекарственной устойчивости к рифампицину и изониазиду методом микробиочипов. Стрелками показана флюоресценция в точке определения специфической ДНК микобактерий туберкулёза, в точках, фиксирующих гибридизацию с ДНК-зондами для обнаружения специфических локусов мутации в генах *groV* и *katG*. Рисунок предоставлен доктором медицинских наук Л.Н. Черноусовой (Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН).



реальном времени, позволяющие проводить эти исследования в режиме закрытой пробирки.

На рис. 13-13 представлен результат анализа клинических культур микобактерий туберкулёза при определении лекарственной устойчивости к рифампицину с помощью ПЦР в реальном времени: 218 — контрольный образец (чувствительный к рифампицину); 93 — положительный контроль на мутацию Ser-Trp TCG-TGG; 4482 — положительный контроль на мутацию Ser-Leu TCG-TTG; 162-322 — экспериментальные образцы. Результат расчёта кинетических кривых амплификации по 4 каналам: канал 1: 393 — положительный контроль на мутацию Ser-Trp TCG-TGG; канал 2: 4482 — положительный контроль на мутацию Ser-Leu TCG-TTG; 162, 163, 172, 295 - экспериментальные образцы; канал 4: кинетические кривые амплификации всех образцов, участвующих в эксперименте. Положительный контроль реакции

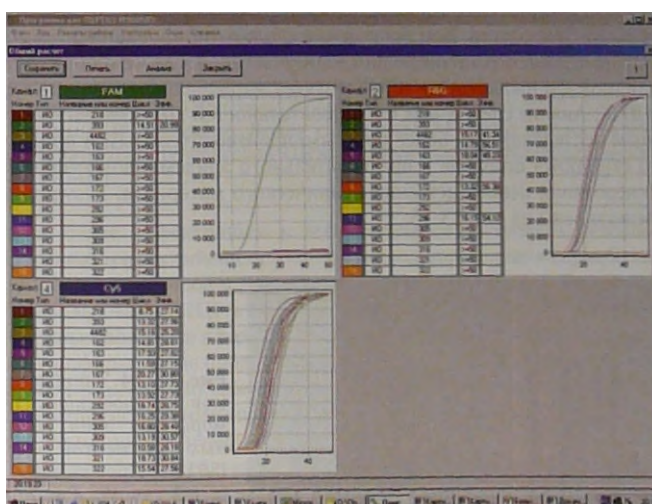


Рис. 13-13. Результат анализа штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к рифампицину, на мутацию в кодоне 531 гена *groV* методом ПЦР в реальном времени на приборе АНК-32. Объяснение в тексте.

амплификации. Выводы: по результатам анализа выявлены *следующие* мутации, определяющие *устойчивость* к рифампицину: в образцах 162,163,172,295 — Ser-Leu TCG-TTG. Этот же принцип использован для определения лекарственной устойчивости к изониазиду по генам *katG* и *inhA*, определяющим наиболее частые мутации.

ШТАММОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА

Наиболее изученным методом штаммовой идентификации микобактерий туберкулеза является технология, называемая полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ, или RFLP в английском варианте) и которая основана на фрагментировании (рестрикции) ДНК микобактерий туберкулеза ферментом *Pvu II* и последующей гибридизации полученных фрагментов с определёнными специфическими последовательностями на ДНК её повторяемого элемента IS6110. Внутривидовая варибельность реализуется за счёт различного числа повторов IS6110 и их расположения на ДНК, а также разнообразия расстояний между определёнными точками атаки фермента рестриктазы (сайты рестрикции) и элементом IS6110. Эта технология является весьма сложной и трудоёмкой. После обработки ДНК, выделенной из культуры микобактерий туберкулеза, рестриктазой проводят гельэлектрофорез, затем переносят фрагменты ДНК различной длины на нитроцеллюлозную мембрану, проводят гибридизацию с фрагментами IS6110-элемента и выявляют результаты с помощью ферментативной реакции. *Получаемый* специфический рисунок полос характеризует ДНК конкретного штамма микобактерий туберкулеза. С помощью компьютерного анализа выясняется идентичность или родственность штаммов. Несмотря на то что метод ПДРФ является наиболее дискриминативным, т.е. выявляет наибольшее число различий в анализируемых штаммах, он малоэффективен при малом числе (менее 5) IS6110-повторов, наблюдаемых в некоторых штаммах. На рис. 13-14 представлены результаты ПДРФ-типирования штаммов.

Альтернативой может быть метод *сполиготипирования* (spoligotyping) — анализ полиморфизма спейсерных последовательностей ДНК - промежуточных между прямыми повторами DR-области. При проведении сполиготипирования штаммов проводят ПЦР с праймерами, ограничивающими DR-участок, после чего образуются фрагменты различной длины, которые гибридизуют с переменными промежуточными участками ДНК. Анализ спейсерных последовательностей DR-области представляется, по данным исследователей, более простым, производительным и пригодным для первичного скрининга штаммов и предварительного эпидемиологического анализа, а также исследования непосредственно клинического материала. Результаты такого анализа представлены на рис. 13-15.

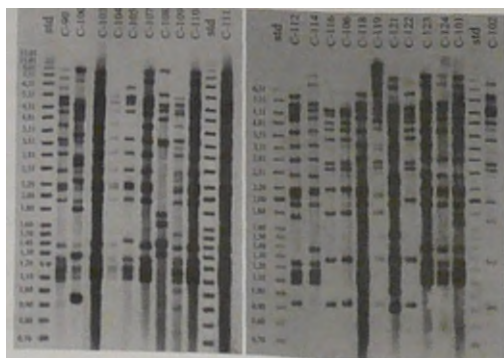


Рис. 13-14. Типирование штаммов *M. tuberculosis* по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов, содержащих IS6110. Преобладают штаммы семейства W. Рисунок представлен доктором медицинских наук Л.Н. Черноусовой (Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН).

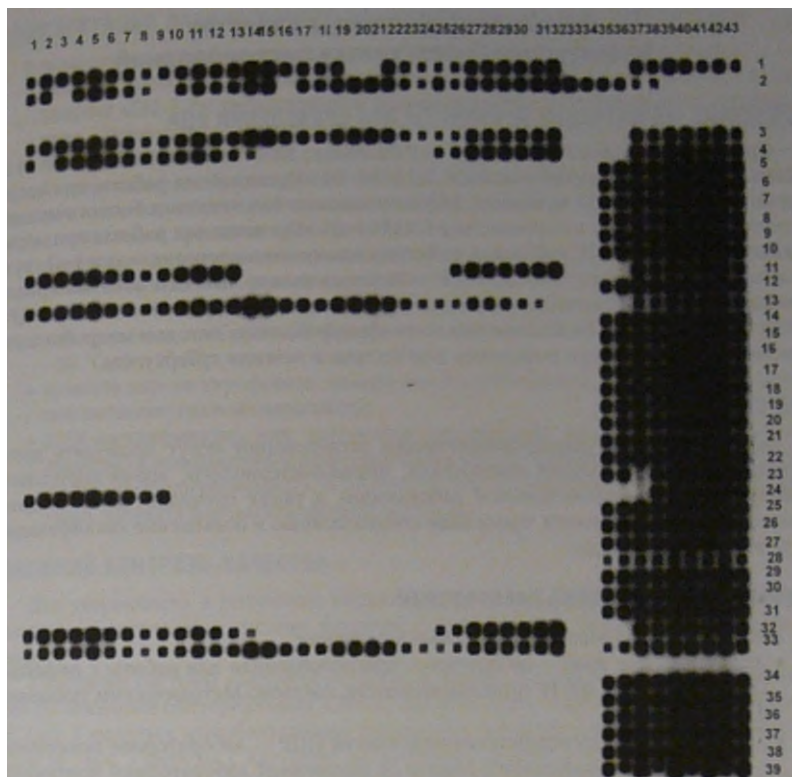


Рис. 13-15. Результаты сполитипирования 39 штаммов *M. tuberculosis*. Трек 1 - *M. tuberculosis* H37Rv; трек 2- *M. bovis* BCG; треки 5-10, 12, 14-22, 25-31, 34-39- штаммы *M. tuberculosis* Beijing сполитипа. Рисунок предоставлен доктором медицинских наук Л.Н. Черноусовой (Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН).

Очевидно, более эффективным и технологически доступным методом является VNTR (аббревиатура английских слов), или метод определения переменного числа точных тандемных повторов в ДНК микобактерий туберкулёза. Этот метод основан только на использовании ПЦР и не требует дополнительных манипуляций. Поскольку число тандемных повторов в разных штаммах и в разных локусах различно, на получаемой электрофореграмме продуктов ПЦР определяются и анализируются фрагменты различного размера. По мнению исследователей, с помощью VNTR достигается большая степень дискриминации штаммов, чем с помощью метода ПДРФ.

Большое внимание в последние годы уделяется распространению штаммов микобактерий туберкулёза семейства W-Beijing (иногда их называют пекинским штаммом), которые в значительной части обладают лекарственной устойчивостью.

Основные требования к качеству молекулярно-биологических исследований

ОСНОВНЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЦР

Приказы Минздрава России: №45 от 7.02.2000 г., № 109 от 21.03.2003 г., № 64 от 21.02.2000 г. Методические указания: 1.3.1888-04 «Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного патогенными биологическими агентами III-IV групп патогенности»; 1.3.1794-03 «Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I-II групп патогенности». 2003 г.; 3.5.5.1034-01 «Обеззараживание исследуемого материала, инфицированного бактериями I—IV групп патогенности при работе методом ПЦР», 2001 г. Приложение 11 к Инструкции по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза.

ПЕРСОНАЛ

Выполнение молекулярно-биологических исследований могут проводить врачи клинической лабораторной диагностики, врачи-бактериологи, врачи-вирусологи, биологи клинико-диагностической лаборатории, а также специалисты со средним медицинским образованием, прошедшие специализацию и повышение квалификации в установленном порядке.

УСТРОЙСТВО ПОМЕЩЕНИЙ ЛАБОРАТОРИИ

Необходимы следующие лабораторные помещения:

- Зона обработки проб - лаборатория, приспособленная для работы с инфекционными агентами III—IV групп патогенности, согласно Методическим указаниям 1.3.1888-04.
- Зона для приготовления реакционных смесей ПЦР — лабораторное помещение, в котором предусматривается защита от внутренней лабораторной контаминации — «чистая» зона.
- Если для анализа продуктов ПЦР используется метод электрофореза, или гибридизации, лабораторное помещение, в котором размноженные фрагменты ДНК извлекаются из амплификационной пробирки и, соответственно, могут попасть в окружающую среду, в соответствии с требованиями к ПЦР-лабораториям (Методические указания 1.3.1794-03, Методические указания 1.3.1888-04) должно быть полностью изолировано от помещений, указанных в предыдущих пунктах. Должно быть исключено перемещение из зоны для электрофореза в зону для обработки проб и «чистую» зону какого-либо персонала, оборудования, любых материалов и предметов, а также перенос воздуха через систему вентиляции или в результате сквозняков. Эта зона не требуется при флуориметрической детекции продуктов ПЦР.
- Помещение для ведения документации и обработки результатов оборудуется компьютерами и необходимой оргтехникой. В этом помещении может располагаться оборудование, обеспечивающее детекцию продуктов ПЦР без вскрытия пробирки. - флуоресцентные ПЦР-детекторы и термоциклеры для ПЦР в реальном времени.

Санитарно-эпидемиологические требования к первичной обработке мокроты аналогичны стандартным микробиологическим требованиям для работы с микобактериями туберкулеза.

КОМПЛЕКТАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ

В комплектацию лаборатории входит оборудование для следующих комнат.

- комната пробоподготовки, содержит следующее оборудование: ламинар II класса защиты «СП-1.2»; твердотельный термостат с греющейся крышкой для пробирок типа «Эпандорф»; микроцентрифуга на 13 000 оборотов в минуту; центрифуга («Вортекс»); холодильник с диапазоном температуры от -20 °С до +10 °С; пипетки переменного объема серии «Proline»; насос с колбой-ловушкой OM-1; штатив для пипеток; штатив рабочее место 200x0,5 мл; штатив рабочее место 50x1.5 мл; штативы для хранения пробирок 80x1.5 мл;
- комната приготовления реакционной смеси: защитная камера ПЦР-бок («Ламинар-С. 110 см); центрифуга-«Вортекс»; пипетки переменного объема серии «Proline»; штатив для пипеток; штатив рабочее место 200x0.2 мл; штативы для хранения пробирок 80x1.5 мл; холодильник с диапазоном температуры от -20 °С до +10 °С;
- комната для электрофореза: камера для горизонтального электрофореза; источник питания; трансиллюминатор;
- ДНК-амплификатор или анализатор нуклеиновых кислот (ПЦР в реальном времени) с компьютером и программным обеспечением; может быть помещен в любую свободную комнату. Если используется технология ПЦР в реальном времени, комната для электрофореза не нужна.

ВНЕШНИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Для уверенности в получении объективно достоверных результатов лаборатории должны участвовать в системе внешней оценки качества лабораторных исследований.

Участники системы контроля качества получают; 12 ампул с лиофилизированными суспензиями бактериальных клеток, две из которых содержат кишечную палочку *E. Coli*; 3 ампулы с микобактериями туберкулеза (авирулентный штамм) в концентрации 10^2 /мл; 3 ампулы с клетками аналогичного штамма в концентрации 10^4 /мл; по 2 ампулы с нетуберкулезными микобактериями *M. avium-intracellulare* и *M. kansasii* в концентрации 10^5 /мл.

Рассылаемые тесты для проведения внешней оценки качества предварительно проходят испытания в двух независимых лабораториях, имеющих большой опыт работы в данной области.

Глава 14

Туберкулинодиагностика

Туберкулинодиагностика — совокупность диагностических тестов для определения специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулёза с использованием туберкулина — автоклавированного фильтрата культур микобактерий туберкулёза. Туберкулин относят к неполным антигенам — гаптенам, который не способен вызвать заболевание или развитие иммунитета к нему, но вызывает специфическую ответную реакцию, относящуюся к аллергии замедленного типа. При этом туберкулин обладает высокой специфичностью, действуя даже в очень больших разведениях. Возникновение специфической реакции на туберкулин возможно лишь при условии предварительной сенсибилизации организма микобактериями в результате спонтанного инфицирования или вакцинации БЦЖ.

По своему химическому составу туберкулин — сложный препарат, содержащий Туберкулопротеины, полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты, стабилизаторы и антисептики. Биологическую активность туберкулина, обеспечиваемую туберкулопротеином, измеряют в туберкулиновых единицах (ТЕ) и стандартизуют относительно национального стандарта. Национальный стандарт, в свою очередь, должен быть сопоставлен с международным стандартом. В международной практике применяют PPD-S (туберкулин Зейберт или стандарт-туберкулин).

В настоящее время в стране выпускают следующие формы ППД-Л (отечественного очищенного туберкулина Линниковой):

- аллерген туберкулёзный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин в стандартном разведении) - это готовый к употреблению туберкулин, используемый для массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики;
- аллерген туберкулёзный очищенный сухой для накожного, подкожного и внутрикожного применения (сухой очищенный туберкулин) — порошкообразный препарат (растворяющийся в прилагаемом растворителе), используемый для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики и для туберкулинотерапии только в противотуберкулёзных учреждениях.

ЦЕЛЬ

Если организм человека предварительно сенсибилизирован к микобактериям туберкулёза (спонтанным инфицированием или в

результате вакцинации БЦЖ), то в ответ на введение туберкулина возникает ответная специфическая реакция, имеющая в своей основе механизм ГЗТ. Реакция начинает развиваться через 6-8 ч после введения туберкулина в виде различной выраженности воспалительного инфильтрата, клеточную основу которого составляют лимфоциты, моноциты, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки. Пусковым механизмом ГЗТ - взаимодействие антигена (туберкулина) с рецепторами на поверхности лимфоцитов-эффекторов, в результате чего происходит выделение медиаторов клеточного иммунитета, вовлекающих макрофаги в процесс разрушения антигена. Часть клеток погибает, выделяя протеолитические ферменты, оказывающие повреждающее действие на ткани. Другие клетки скапливаются вокруг очагов поражения. Время развития и морфология реакций при любых способах аппликации туберкулина принципиально не отличаются от таковых при внутрикожном введении. Пик реакции ГЗТ - 48-72 ч, когда её неспецифический компонент минимален, а специфический достигает максимума.

Туберкулинодиагностику подразделяют на массовую и индивидуальную.

Цель массовой туберкулинодиагностики — обследование населения на туберкулез. Задачи массовой туберкулинодиагностики:

- выявление больных туберкулезом детей и подростков;
- выявление лиц, входящих в группы риска заболевания туберкулезом для последующего наблюдения у фтизиатра (лица, впервые инфицированные микобактериями туберкулеза с «виражом» туберкулиновых проб, с нарастанием туберкулиновых проб, с гиперергическими туберкулиновыми пробами, с туберкулиновыми пробами, длительно находящимися на умеренном и высоком уровне), при необходимости — для проведения профилактического лечения;
- отбор детей и подростков для проведения ревакцинации БЦЖ;
- определение эпидемиологических показателей по туберкулезу (инфицированность населения, ежегодный риск инфицирования).

Для массовой туберкулинодиагностики используют только пробу Манту с 2 ТЕ, применяя только очищенный туберкулин в стандартном разведении.

С целью отбора детей и подростков для ревакцинации БЦЖ пробу Манту с 2 ТЕ, согласно календарю профилактических прививок, выполняют в декретированных возрастных группах в 7 лет (нулевой и первый классы средней школы) и в 14 лет (восьмой и девятый классы). Ревакцинацию проводят неинфицированным ранее, клинически здоровым лицам с отрицательной реакцией на пробу Манту.

Индивидуальную туберкулинодиагностику используют для проведения индивидуальных обследований. Цели индивидуальной туберкулинодиагностики:

- дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии (ГЗТ);
- диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний;
- определение «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину;
- определение активности туберкулезного процесса;
- оценка эффективности лечения.

При проведении индивидуальной туберкулинодиагностики используют различные туберкулиновые пробы с накожным, внутрикожным, подкожным введением туберкулина. Для различных туберкулиновых проб применяют как очищенный туберкулин в стандартном разведении (аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении), так и сухой очищенный туберкулин (аллерген туберкулезный очищенный сухой). Очищенный туберкулин в стандартном разведении можно использовать в противотуберкулезных учреждениях, детских поликлиниках, соматических и инфекционных стационарах. Сухой очищенный туберкулин разрешен к применению только в противотуберкулезных учреждениях (противотуберкулезный диспансер, туберкулезный стационар и санаторий).

ПОКАЗАНИЯ

При массовой туберкулинодиагностика пробу Манту с 2 ТЕ проводят всем детям и подросткам, вакцинированным БЦЖ, независимо от предыдущего результата 1 раз в год. Первую пробу Манту ребенок получает в возрасте 12 мес. Детям, не вакцинированным БЦЖ, пробу Манту выполняют с 6 мес 1 раз в полгода до получения ребёнком прививки БЦЖ, в дальнейшем - по общепринятой методике 1 раз в год.

Пробу Манту можно применять также для индивидуальной туберкулинодиагностики. Её проводят в условиях детской поликлиники, соматических и инфекционных стационаров для дифференциальной диагностики туберкулёза и других заболеваний, при наличии хронических заболеваний с торпидным, волнообразным течением, при неэффективности традиционных методов лечения и наличии дополнительных факторов риска инфицирования или заболевания туберкулёзом (контакт с больным туберкулёзом, отсутствие вакцинаций против туберкулёза, социальные факторы риска и др.).

Кроме того, существуют группы детей и подростков, подлежащие постановке пробы Манту 2 раза в год в условиях общей лечебной сети (приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г.):

- больные сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнями крови, системными заболеваниями. ВИЧ-инфицированные, получающие длительную гормональную терапию (более 1 мес);
- с хроническими неспецифическими заболеваниями (пневмонией, бронхитом, тонзиллитом), субфебрилитетом неясной этиологии;
- не вакцинированные против туберкулёза, независимо от возраста ребёнка;
- дети и подростки из социальных групп риска, находящиеся в учреждениях (приюты, центры, приёмники-распределители), не имеющие медицинской документации (при поступлении в учреждение, затем 2 раза в год в течение 2 лет).

При проведении индивидуальной туберкулинодиагностики используют определение порога чувствительности к туберкулину — наименьшую концентрацию туберкулина, на которую организм отвечает положительной реакцией. Для определения порога чувствительности к туберкулину используют внутрикожную пробу Манту с различными разведениями сухого очищенного туберкулина.

У детей с подозрением на специфическое поражение глаз во избежание очаговой реакции целесообразно начинать туберкулинодиагностику с постановки накожных или внутрикожных проб с 0,01 и 0,1 ТЕ.

Накожные туберкулиновые пробы (пластырная, мазевая) в настоящее время имеют больше историческое значение, их применяют редко, чаще для диагностики туберкулёза кожи или в случаях, когда по каким-то причинам невозможно использование более распространённых кожных и внутрикожных туберкулиновых проб. Пробу Пирке также применяют редко.

Градуированную кожную пробу (ГКП) Гринчара и Карпиловского выполняют при необходимости дифференциальной диагностики, для уточнения характера туберкулиновой аллергии, оценки проводимого лечения.

Проба с подкожным введением туберкулина показана при необходимости определения активности туберкулёза органов дыхания, а также при этиологической диагностике и определения активности туберкулёза внелёгочных локализаций

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к проведению пробы Манту с 2 ТЕ:

- кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания (в том числе эпилепсия) в период обострения;
- аллергические состояния, ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразия с выраженными кожными проявлениями в период обострения;

- карантин по детским инфекциям в детских коллективах;
- интервал менее 1 мес после проведения других профилактических прививок (АКДС, прививки против кори и др.).

В этих случаях пробу Манту проводят через 1 мес после исчезновения клинических симптомов или сразу после снятия карантина.

К проведению накожной и внутрикожной проб с туберкулином абсолютных противопоказаний нет. Не рекомендуется их постановка в период обострения хронических аллергических заболеваний, при эксфолиативном дерматите, гнойничковых заболеваниях кожи, в период острых респираторных инфекций.

Подкожное введение туберкулина нежелательно у больных с активным ревматическим процессом, особенно при поражении сердца, при обострении хронических болезней органов пищеварения.

ТЕХНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Препараты туберкулина ППД-Л вводят в организм человека накожно, внутрикожно и подкожно. Путь введения зависит от вида туберкулиновой пробы.

Проба Манту

Для проведения пробы Манту применяют специальные одноразовые туберкулиновые шприцы с тонкими короткими иглами и коротким косым срезом.

Ампулу с туберкулином тщательно обтирают марлей, смоченной 70% раствором этилового спирта, затем шейку ампулы подпиливают ножом для вскрытия ампулы и отламывают. Забор туберкулина из ампулы производят шприцем и иглой, которыми затем осуществляют постановку пробы Манту. В шприц набирают 0,2 мл препарата (т.е. 2 дозы), затем выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. Недопустимо выпускать раствор в защитный колпачок иглы или в воздух, так как это может привести к аллергии организма медперсонала. Ампула с туберкулином после вскрытия годна к применению в течение не более 2 ч при сохранении ее в асептических условиях.

Постановку внутрикожной пробы проводят только в условиях процедурного кабинета. Пациент находится в положении сидя. На внутренней поверхности средней трети предплечья участок кожи обрабатывают 70% раствором этилового спирта, просушивают стерильной ватой, туберкулин вводят строго внутрикожно, для чего иглу направляют срезом вверх в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности. После введения отверстия иглы в кожу из шприца вводят 0,1 мл раствора туберкулина (т.е. одну дозу). Место введения повторно спиртом не обрабатывается, так как риск инфицирования места инъекции невелик (ППД-Л содержит хинизол). При правильной технике в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» диаметром не менее 7-9 мм беловатого цвета, которая вскоре исчезает.

Пробу Манту по назначению врача производит специально обученная медицинская сестра. Ответную реакцию через 72 ч оценивает врач или обученная медицинская сестра. Результаты заносят в учетные формы: № 063/у (карта прививок), № 026/у (медицинская карта ребенка), № 112/у (история развития ребенка). При этом отмечают предприятие-изготовитель, номер серии, срок годности туберкулина, дату проведения пробы, введение препарата в правое или левое предплечье, а также результат пробы (размер инфильтрата или папулы в миллиметрах, при отсутствии инфильтрата — размер гиперемии).

При правильной организации ежегодно туберкулинодиагностикой должно быть охвачено 90-95% детского и подросткового населения административной территории. В организованных коллективах массовую туберкулинодиагностику проводят в учреждениях либо специально обученным медицинским персоналом, либо бригадным методом, что предпочтительнее. При бригадном методе детские поликлиники

формируют бригады — две медсестры и врач. Неорганизованным детям пробу Манту проводят в условиях детской поликлиники. В сельской местности туберкулинодиагностику осуществляют районные сельские участковые больницы и фельдшерско-акушерские пункты. Методическое руководство туберкулинодиагностикой осуществляет врач-педиатр противотуберкулёзного диспансера (кабинета). При отсутствии противотуберкулёзного диспансера (кабинета) работу выполняет заведующий поликлиническим отделением по детству (районный педиатр) совместно с участковым врачом-фтизиатром.

В ответ на введение туберкулина в организме предварительно сенсибилизированного человека развивается местная, общая и/или очаговая реакция.

- Местная реакция формируется в месте введения туберкулина, может проявляться в виде гиперемии, папулы, инфильтрата, везикулы, буллы, лимфангита, некроза. Местная реакция имеет диагностическое значение при накожном и внутрикожном введении туберкулина.
- Общая реакция характеризуется общими изменениями в организме человека и может проявляться в виде ухудшения самочувствия, повышения температуры тела, головных болей, артралгий, изменений в анализах крови (моноцитопении, диспротеинемии, незначительного ускорения СОЭ и др.). Общая реакция чаще развивается при подкожном введении туберкулина.
- Очаговая реакция развивается у больных в очаге специфического поражения - в туберкулёзных очагах различной локализации. При лёгочном туберкулёзе очаговая реакция может появиться кровохарканьем, усилением кашля и катаральных явлений, увеличением количества отделяемой мокроты, болями в грудной клетке; при внелёгочном туберкулёзе — нарастанием воспалительных изменений в зоне туберкулёзного поражения. Наряду с клиническими проявлениями при рентгенологическом исследовании возможно увеличение перифокального воспаления вокруг туберкулёзных очагов. Очаговая реакция более выражена при подкожном введении туберкулина.

Результат пробы Манту оценивают через 72 ч. Прозрачной линейкой измеряют диаметр папулы или гиперемии в миллиметрах. Линейку располагают перпендикулярно по отношению к оси предплечья. Для правильной трактовки результатов необходима не только визуальная оценка реакции, но и пальпация места введения туберкулина, так как при слабовыраженной папуле, мало возвышающейся над уровнем кожи, и при отсутствии гиперемии реакция может быть расценена как отрицательная. При гиперемии, выходящей за пределы папулы, лёгкое надавливание большим пальцем на область реакции позволяет кратковременно убрать гиперемию и измерить только папулу.

Результаты пробы могут быть расценены следующим образом:

- отрицательная реакция — полное отсутствие инфильтрата (папулы) и гиперемии, допускается наличие уколочной реакции 0-1 мм;
- сомнительная реакция — инфильтрат (папула) размером 2-4 мм или гиперемия любого размера без инфильтрата;
- положительная реакция — инфильтрат (папула) размером 5 мм и более, а также везикулы, лимфангит, отсевы (несколько папул любого размера вокруг места введения туберкулина):
 - слабоположительная — размер папулы 5-9 мм;
 - средней интенсивности — размер папулы 10-14 мм;
 - выраженная — размер папулы 15—16 мм;
 - гиперергическая — размер папулы 17 мм и выше у детей и подростков. 21 мм и выше у взрослых, а также везикуло-некротические реакции, лимфангит, отсевы, независимо от размера папулы.

В нашей стране всё детское население подлежит вакцинации против туберкулёза в определённые сроки, согласно календарю прививок. После введения вакцины БЦЖ в организме также развивается ГЗТ, в результате чего реакции с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении становятся положительными — развивается так называемая поствакцинальная аллергия (ПВА). Появление положительной реакции в результате спонтанного инфицирования организма расценивается как инфекционная аллергия (ИА). Изучение результатов проб Манту в динамике в сочетании с данными о сроках и кратности прививок БЦЖ, как правило, в подавляющем большинстве случаев позволяет провести дифференциальную диагностику между ПВА и ИА.

Положительные результаты пробы Манту расценивают как ПВА в следующих случаях:

- появление положительных и сомнительных реакций на 2 ТЕ в течение первых 2 лет после предыдущей вакцинации или ревакцинации БЦЖ;
- корреляция размеров папулы после введения туберкулина и размеров поствакцинальной знака БЦЖ (рубца); папула до 7 мм соответствует рубчикам до 9 мм, а папула до 11 мм — рубчикам более 9 мм.

Результат пробы Манту расценивают как ИА (ГЗТ) в следующих случаях:

- переход отрицательной реакции в положительную, не связанный с вакцинацией или ревакцинацией БЦЖ. — «вираж» туберкулиновых проб;
- нарастание размеров папулы на 6 мм и более в течение одного года у туберкулинорезистентных детей и подростков;
- постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием реакций средней интенсивности или выраженных реакций;
- через 5-7 лет после вакцинации или ревакцинации БЦЖ стойко (в течение 3 лет и более) сохраняющаяся чувствительность к туберкулину на одном уровне без тенденции к угасанию — монотонная чувствительность к туберкулину;
- угасание чувствительности к туберкулину после предшествующей ИА (как правило, у детей и подростков, наблюдавшихся ранее у фтизиопедиатра и получивших полноценный курс профилактического лечения).

По результатам массовой туберкулинодиагностики в динамике среди детей и подростков выделяют следующие контингенты:

- неинфицированные — это дети и подростки, имеющие ежегодные отрицательные результаты пробы Манту, а также подростки, имеющие ПВА;
- дети и подростки, инфицированные микобактериями туберкулёза.

Для раннего выявления туберкулёза и для своевременной его профилактики важно зарегистрировать момент первичного инфицирования организма. Это не вызывает затруднений при переходе отрицательных реакций в положительные, не связанном с вакцинацией или ревакцинацией БЦЖ. Таких детей и подростков необходимо направить к фтизиатру для своевременного обследования и проведения профилактического лечения. Профилактическое специфическое лечение в течение 3 мес в раннем периоде первичного инфицирования предотвращает развитие локальных форм туберкулёза. На сегодняшний день доля туберкулёза у детей и подростков, выявленного в периоде «виража», составляет от 15 до 43,2%.

Доказано развитие туберкулёза у детей и подростков с усиливающейся чувствительностью к туберкулину за год на 6 мм и более. Было предложено таких детей и подростков также профилактически лечить в течение 3 мес.

Нарастание чувствительности к туберкулину у инфицированного ребёнка до гиперергии указывает на высокий риск развития локального туберкулёза. Эти пациенты также подлежат консультации фтизиатра с углублённым обследованием на туберкулёз и решением вопроса о назначении профилактического лечения.

Дети и подростки с монотонными реакциями на туберкулин в сочетании с двумя и более факторами риска развития туберкулёза также подлежат консультации фтизиатра с углублённым обследованием на туберкулёз.

При трудности интерпретации характера чувствительности к туберкулину дети подлежат предварительному наблюдению в группе 0 диспансерного учёта с обязательным проведением лечебно-профилактических мероприятий на педиатрическом участке (гипосенсибилизация, санация очагов инфекции, дегельминтизация, достижение периода ремиссии при хронических заболеваниях) под контролем детского фтизиатра. Повторное обследование в диспансере проводят через 1-3 мес.

Изучение чувствительности к туберкулину у детей и подростков, больных активными формами туберкулёза, а также инфицированных (по данным массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики в комплексе с клинико-рентгенологическими данными), позволило предложить алгоритм наблюдения за пациентами в зависимости от характера чувствительности к туберкулину и наличия факторов риска заболевания туберкулёзом (рис. 14-1).

Проба Пирке

Проба представляет собой накожное использование сухого очищенного туберкулина, разведённого до содержания 100 тыс. ТЕ в 1 мл. Через каплю этого раствора туберкулина, нанесённую на кожу, производят скарификацию кожи. Результат оценивают через 48 ч.

Градуированная кожная проба Гринчара и Карпиловского

ГКП представляет собой накожную туберкулиновую пробу со 100%, 25%, 5% и 1% растворами туберкулина. Для получения 100% раствора туберкулина последовательно разводят 2 ампулы сухого очищенного туберкулина ППД-Л в 1 мл растворителя, из полученного 100% раствора готовят последующие растворы туберкулина. Для получения 25% раствора из ампулы со 100% раствором стерильным шприцем набирают 1 мл и наливают его в стерильный сухой флакон. Другим стерильным шприцем добавляют 3 мл растворителя, флакон тщательно взбалтывают, получают 4 мл 25% раствора туберкулина. Для получения 5% раствора туберкулина из флакона с 25% раствором стерильным шприцем набирают 1 мл и переносят в другой стерильный сухой флакон, затем добавляют 4 мл растворителя, взбалтывают и получают 5 мл 5% раствора туберкулина и т.д.

На сухую кожу внутренней поверхности предплечья, предварительно обработанную 70% раствором этилового спирта, стерильными пипетками наносят по капле туберкулина различной концентрации (100%, 25%, 5%, 1%), чтобы концентрация туберкулина убывала от локтевой складки в дистальном направлении. Ниже капли с 1% раствором туберкулина наносят каплю растворителя без туберкулина в качестве контроля. Для каждого раствора туберкулина и для контроля используют отдельные маркированные пипетки. Кожу предплечья натягивают снизу левой рукой, затем оспопрививальным пером нарушают целостность поверхностных слоев кожи в виде царапины длиной 5 мм, проведённой через каждую каплю в направлении продольной оси руки. Скарификацию производят сначала через каплю растворителя, затем последовательно через 1%, 5%, 25% и 100% растворы туберкулина, производя втирание туберкулина 2-3 раза плоской стороной пера после каждой скарификации для проникновения препарата в кожу. Предплечье оставляют открытым на 5 мин для подсушивания. Для каждого обследуемого используют отдельное стерильное перо. На месте скарификации появляется белый валик, свидетельствующий о достаточном времени для всасывания туберкулина. После этого остатки туберкулина удаляют стерильной ватой.

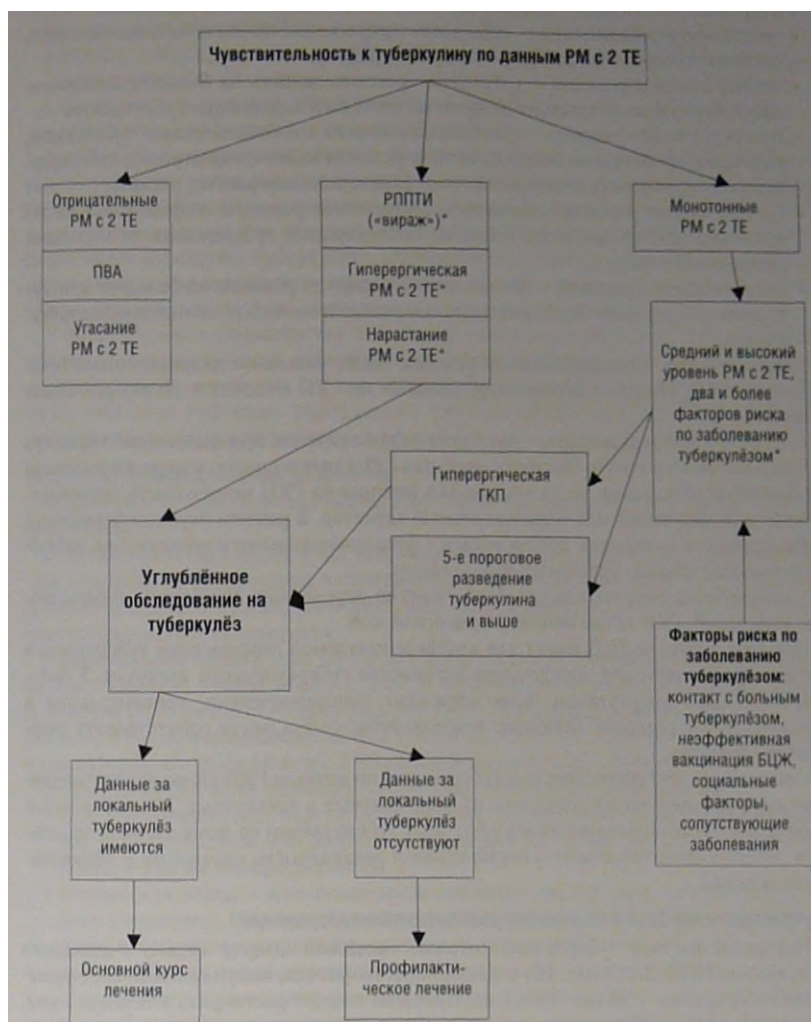


Рис. 14-1. Алгоритм наблюдения за детьми и подростками при различной чувствительности к туберкулину.
 РМ — проба Манту; РППТИ — ранний период первичной туберкулёзной инфекции; ПВА - поствакцинальная аллергия; ГКП — градуированная кожная проба; * - показания для консультации фтизиатра.

Оценивают ГКП по Н.А. Шмелёву через 48 ч. Различают следующие реакции на ГКП:

- анергическая реакция — отсутствие ответа на все растворы туберкулина;
- неспецифическая реакция — небольшое покраснение на месте аппликации 100% раствора туберкулина (встречается крайне редко);
- нормергическая реакция - умеренная чувствительность на большие концентрации туберкулина, отсутствие реакции на 1% и на 5% растворы туберкулина;
- гиперергическая реакция — ответные реакции на все концентрации туберкулина размеры инфильтратов возрастают по мере увеличения концентрации туберкулина, возможны везикуло-некротические изменения, лимфангит, отсевы;
- уравнительная реакция - примерно одинаковые размеры инфильтрата на все концентрации туберкулина, большие концентрации туберкулина не вызывают адекватного ответа;
- парадоксальная реакция - меньшая интенсивность реакции на большие концентрации туберкулина, более интенсивные реакции на малые концентрации туберкулина.

Уравнительные и парадоксальные реакции также называют неадекватными реакциями на ГКП. Иногда неадекватные реакции на ГКП относят к гиперергическим реакциям.

ГКП имеет дифференциально-диагностическое значение при выяснении характера туберкулиновой аллергии. Поствакцинальная ГЗТ характеризуется нормергическими адекватными реакциями, тогда как при ИА реакция на ГКП может иметь гиперергический, уравнительный или парадоксальный характер. В раннем периоде первичного инфицирования («вираж»), протекающем с функциональными изменениями, наблюдают парадоксальные, уравнительные реакции.

У практически здоровых детей, благоприятно перенёсших первичную туберкулёзную инфекцию, ГКП также бывает нормергической.

Большое значение ГКП имеет для дифференциальной диагностики туберкулёза и других заболеваний, для определения активности туберкулёзного процесса. У больных активным туберкулёзом чаще встречаются гиперергические, уравнительные и парадоксальные реакции. Тяжёлomu течению туберкулёза могут сопутствовать энергические реакции.

Уменьшение чувствительности к туберкулину по данным ГКП (переход из гиперергических реакций в нормергические, из неадекватных в адекватные, из энергические в положительные нормергические) у больных туберкулёзом на фоне антибактериального лечения свидетельствует о нормализации реактивности организма и эффективности терапии.

Внутрикожная проба с различными разведениями туберкулина

Исходный раствор туберкулина готовят, смешивая ампулу сухого очищенного туберкулина ПИД-Л (50 тыс. ТЕ) с ампулой растворителя, получают основное разведение туберкулина - 50 тыс. ТЕ в 1 мл. Препарат следует растворять в течение 1 мин, до прозрачного и бесцветного раствора. Первое разведение туберкулина готовят, добавив в ампулу с основным разведением 4 мл растворителя (получают 1000 ТЕ в 0,1 мл раствора). Второе разведение туберкулина готовят, добавив к 1 мл 1-го разведения 9 мл растворителя (получают 100 ТЕ в 0,1 мл раствора). Все последующие разведения туберкулина (до 8-го) готовят аналогичным способом. Таким образом, разведения туберкулина соответствуют следующим дозам туберкулина в 0,1 мл раствора: 1-е разведение - 1000 ТЕ, 2-е - 100 ТЕ, 3-е - 10 ТЕ, 4-е - 1 ТЕ, 5-е - 0,1 ТЕ, 6-е - 0,01 ТЕ, 7-е - 0,001 ТЕ, 8-е - 0,0001 ТЕ.

Постановку проб Манту с различными разведениями туберкулина проводят так же, как постановку с 2 ТЕ, для каждого разведения используя отдельный шприц и иглу. На одном предплечье выполняют пробу с двумя разведениями туберкулина на рас-

стоянии друг от друга 6-7 см. Одновременно можно поставить на другом предплечье третью пробу с ещё одним разведением туберкулина.

Оценивают пробу через 72 ч:

- отрицательная реакция — отсутствие папулы и гиперемии, наличие только уколочной реакции (0-1 мм);
- сомнительная реакция — папула менее 5 мм или гиперемия любого размера;
- положительная реакция — папула 5 мм и более.

Титрование (определение порога чувствительности к туберкулину) завершают при достижении положительной реакции на наименьшее разведение туберкулина. Положительные реакции на высокие разведения туберкулина с дозами 0.1 ТБ. 0.01 ТЕ и т.д. свидетельствуют о высокой степени сенсibilизации организма и обычно сопутствуют активному туберкулёзу. Отрицательная реакция на 100 ТЕ у подавляющего большинства пациентов с вероятностью 97-98% позволяет отвергнуть диагноз туберкулёза либо исключить инфекционный характер аллергии.

У подавляющего большинства больных и инфицированных лиц при постановке кожных и внутрикожных туберкулиновых проб выявляют лишь местную реакцию на туберкулин. В единичных случаях на пробу Манту с 2 ТЕ отмечают общие реакции. Такие пациенты подлежат тщательному клинико-рентгенологическому обследованию. Ещё реже наблюдают очаговые реакции.

Подкожная туберкулиновая проба Коха

Подкожная туберкулиновая проба Коха представляет собой подкожное введение туберкулина.

В детской практике пробу Коха чаще начинают с 20 ТЕ. Для этого подкожно вводят 1 мл очищенного туберкулина в стандартном разведении или 0.2 мл 3-го разведения сухого очищенного туберкулина без учёта предварительного исследования порога чувствительности к туберкулину.

Рядом авторов первая доза 20 ТЕ для пробы Коха рекомендована при нормергическом характере пробы Манту с 2 ТЕ и отрицательной или слабopоложительной реакции на 100% раствор туберкулина при ГКП. При отрицательной реакции на пробу Коха с 20 ТЕ дозу увеличивают до 50 ТЕ, а затем до 100 ТЕ. У детей с гиперергическими реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ пробу Коха начинают с введения 10 ТЕ.

В ответ на пробу Коха развиваются местная, общая и очаговая реакции.

- Местная реакция возникает в месте введения туберкулина. Реакцию расценивают как положительную при размере инфильтрата 15-20 мм. Без общей и очаговой реакции она малоинформативна.
- Очаговая реакция — изменения после введения туберкулина в очаге туберкулёзного поражения. Наряду с клинико-рентгенологическими признаками целесообразно исследовать мокроту, промывные воды бронхов до и после введения туберкулина. Положительная очаговая реакция (нарастание клинических симптомов, усиление перифокального воспаления при рентгенологическом исследовании, появление бактериовыделения) имеет значение как при дифференциальной диагностике туберкулёза с другими заболеваниями, так и при определении активности туберкулёзного процесса.
- Общая реакция проявляется в ухудшении состояния организма в целом (температуры тела, клеточного и биохимического состава крови).
 - Температурную реакцию считают положительной, если возникает повышение температуры тела на 0,5 °С по сравнению с максимальной до подкожного введения туберкулина (термометрию целесообразно проводить через 3 ч 6 раз в сутки в течение 7 дней — 2 дня до пробы и 5 дней на фоне пробы). У подавляющего большинства больных повышение температуры тела наблюдают на 2-е сутки, хотя возможно более позднее повышение на 4-5-е сутки.

- Спустя 30 мин или 1 ч после подкожного введения туберкулина отмечают уменьшение абсолютного числа эозинофилов (проба Ф.А. Михайлова). Через 24-48 ч СОЭ увеличивается на 5 мм/ч, количество палочкоядерных нейтрофилов на 6% и более, уменьшается содержание лимфоцитов на 10% и тромбоцитов на 20% и более (проба Боброва).
- Спустя 24-48 ч после подкожного введения туберкулина уменьшается альбумино-глобулиновый коэффициент за счёт снижения содержания альбуминов и увеличения α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов (белково-туберкулиновая проба Рабухина-Иоффе). Эту пробу считают положительной при изменении показателей не менее чем на 10% от исходного уровня.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Интенсивность туберкулиновой реакции зависит от многих факторов. У детей чувствительность к туберкулину более высокая, чем у взрослых. При тяжёлых формах туберкулёза (менингит, милиарный туберкулёз, казеозная пневмония) часто отмечают низкую чувствительность к туберкулину вследствие выраженного угнетения реактивности организма. Некоторым формам туберкулёза (туберкулёз глаз, кожи), наоборот, чаще сопутствует высокая чувствительность к туберкулину.

Интенсивность реакции на 2 ТЕ зависит от частоты и кратности ревакцинаций против туберкулёза. Каждая последующая ревакцинация влечёт за собой нарастание чувствительности к туберкулину. В свою очередь уменьшение частоты ревакцинаций БЦЖ приводит к уменьшению числа положительных результатов на пробу Манту в 2 раза, гиперергических - в 7 раз. Таким образом, отмена ревакцинаций помогает выявить истинный уровень инфицированности детей и подростков микобактериями туберкулёза, что, в свою очередь, позволяет провести полноценный охват ревакцинацией БЦЖ подростков в необходимые сроки.

Выявлена зависимость интенсивности реакции Манту от величины поствакцинального знака БЦЖ. Чем больше поствакцинальный рубец, тем выше чувствительность к туберкулину.

При глистных инвазиях, гипертиреозе, острых заболеваниях органов дыхания, вирусном гепатите, хронических очагах инфекции чувствительность к туберкулину повышена. Кроме того, до 6 лет ИА (ГЗТ) интенсивнее выражена у более старших детей.

Усиление чувствительности к туберкулину наблюдают при постановке пробы Манту в сроки от 1 дня до 10 мес после проведения вакцинаций против детских инфекций (АКДС, АКДС-М, АДС-М, противокоревой, противопаротитной вакцины). Ранее отрицательные реакции становятся сомнительными и положительными, а через 1-2 года они вновь становятся отрицательными. Поэтому проведение туберкулинодиагностики планируют либо до проведения профилактических прививок против детских инфекций, либо не ранее чем через 1 мес после прививок.

Менее выраженные реакции на туберкулин регистрируют летом. Интенсивность туберкулиновых реакций снижается при лихорадочных состояниях, онкологических заболеваниях, вирусных детских инфекциях, во время менструаций, при лечении глюкокортикоидными гормонами, антигистаминными препаратами.

Оценка результатов туберкулиновых проб может быть затруднена в районах со значительным распространением слабой чувствительности к туберкулину, вызванной атипичными микобактериями. Различия в антигенной структуре различных типов микобактерий обуславливают разную степень выраженности кожных реакций при использовании различных антигенов. При проведении дифференцированного теста с различными типами туберкулина наиболее выраженные реакции вызывает туберку-

лин. приготовленный из того типа микобактерий, которыми инфицирован организм. Такие препараты принято называть сенситинами.

Отрицательная реакция на туберкулин носит название туберкулиновой анергии. Возможны первичная анергия — отсутствие реакции на туберкулин у неинфицированных лиц, и вторичная анергия, развивающаяся у инфицированных лиц. Вторичная анергия, в свою очередь, может быть положительной (как вариант биологического излечения от туберкулёзной инфекции или состояние иммуноанергии, наблюдаемой, например, в случае «латентного микробизма») и отрицательной (при тяжёлых формах туберкулёза). Вторичная анергия также встречается при лимфогранулематозе, саркоидозе, многих острых инфекционных заболеваниях (кори, краснухе, мононуклеозе, коклюше, скарлатине, тифе и др.) при авитаминозах, кахексии, новообразованиях.

Дети и подростки с гиперергической чувствительностью к туберкулину по результатам массовой туберкулинодиагностики являются группой наиболее угрожаемой по заболеванию туберкулёзом и требуют наиболее тщательного обследования у фтизиатра. Наличие гиперергической чувствительности к туберкулину наиболее часто связано с развитием локальных форм туберкулёза. При туберкулиновой гиперергии риск заболевания туберкулёзом в 8-10 раз выше, чем при нормергических реакциях. Особого внимания заслуживают дети, инфицированные микобактериями туберкулёза, при наличии гиперергических реакций и контакта с больными туберкулёзом.

В каждом индивидуальном случае необходимо изучение всех факторов, влияющих на чувствительность к туберкулину, что имеет большое значение для постановки диагноза, выбора правильной врачебной тактики, метода ведения больного и его лечения.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Кроме туберкулинов, применяемых *in vivo*, созданы препараты, применяемые *in vitro*, для изготовления которых используют туберкулины или различные антигены микобактерий.

Для выявления антител к микобактериям туберкулёза выпускают диагностикум эритроцитарный туберкулёзный антигенный сухой — бараньи эритроциты, сенсibilизированные фосфатидным антигеном. Диагностикум предназначен для проведения реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с целью выявления специфических антител к антигенам микобактерий туберкулёза. Данный иммунологический тест применяют для определения активности туберкулёзного процесса и контроля лечения. Для определения антител к микобактериям туберкулёза в сыворотке крови больных предназначена также иммуноферментная тест-система - набор ингредиентов для проведения ИФА, используемого для лабораторного подтверждения диагноза туберкулёза различной локализации, оценки эффективности лечения, решения вопроса о назначении специфической иммунокоррекции. Чувствительность ИФА при туберкулёзе невысока, она составляет 50-70%, специфичность — менее 90%, что ограничивает его применение и не позволяет использовать тест-систему для скрининга туберкулёзной инфекции.

Для детекции микобактерий используют ПЦР-тест-системы.

Глава 15

Инструментальные методы исследования

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

После открытия В.К. Рентгеном X-лучей свыше 70 лет практически единственным лучевым методом диагностики туберкулёза был рентгенологический. Три поколения фтизиатров, рентгенологов и морфологов тщательнейшим образом изучали клинико-рентгенологическую картину и проводили рентгено-морфологические параллели при туберкулёзе различных органов и систем. Активное внедрение в клиническую практику (в середине 1970-х гг.) компьютерной томографии (КТ), УЗИ, а чуть позже магнитно-резонансной томографии (МРТ), современной радионуклидной диагностики вывело лучевую диагностику всех форм и стадий туберкулёза на новый качественный этап. В итоге была создана новая специальность — *лучевая диагностика*. Это было сделано несмотря на то, что не все новые технологии основаны на использовании рентгеновского излучения. К одному знаменателю сводились не разная природа рентгеновского излучения или ультразвука, а медицинское изображение на экране дисплея. По определению ВОЗ, под медицинским изображением понимают совокупность образов внутренних органов, получаемых путём использования электромагнитных волн или других упругих колебаний. Получение этого изображения достигают наиболее распространёнными методами исследования — рентгенологическим, радионуклидным, ультразвуковым, магнитно-резонансным, термографическим.

Врач, имеющий хорошую базовую подготовку по рентгено-радиологии, несомненно, эффективнее будет владеть всем комплексом диагностических технологий. Процесс же дробления специальностей в области диагностической радиологии может привести к организационной разобщённости, из-за которой страдает комплексный рациональный подход к использованию всех средств лучевой диагностики при различных ситуациях, а следовательно, страдает и диагностика в целом. Клиницисту необходимо понимать, что для постановки диагноза совсем необязательно использовать весь имеющийся арсенал очень дорогих технологий и прерогатива определения кратчайшего пути для достижения цели должна быть в компетенции представителей лучевой диагностики.

Для выявления лиц с подозрительными на туберкулёз органов дыхания изменениями при массовых обследованиях населения до последнего времени использовали *флюорографию* (фотографирование изображения с рентгеновского экрана на фотоплёнку). В зависимости от аппарата получали кадры размером 70x70 мм или 100x100 мм. Метод обладает высокой производительностью, однако имеет ряд технических ограничений (в частности, недостаточно чётко отображает патологические образования небольших размеров). Поэтому точное установление диагноза туберкулёза на его основании было невозможно, требовалось дополнительное лучевое обследование. С внедрением *цифровой флюорографии* стали доступны такие возможности, как широкий динамический диапазон и высокая контрастная чувствительность, возможность компьютерной обработки изображения, позволяющей надёжно выявлять даже незначительные изменения в биологических тканях различной плотности. При этом снизилась лучевая нагрузка на пациента в 10 и более раз по сравнению со стандартной плёночной флюорографией и в 2-3 раза в сравнении с крупноформатной рентгенографией. Эффективность метода определяется быстротой получения изображения (несколько секунд), полным отсутствием брака изображения (при плёночной флюорографии 8-15%), исключением использования дорогостоящей фотоплёнки, фотолaborаторного оборудования и реактивов, надёжностью архивации результатов.

Рентгенография является основным первичным лучевым методом подтверждения диагноза туберкулёза органов дыхания. Метод, при соблюдении технических

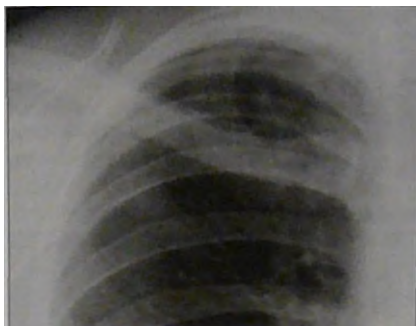


Рис. 15-1. Прицельная рентгенограмма. Очаговый туберкулёз верхней доли правого лёгкого.

требований, отличается высокой степенью стандартизации, позволяет наглядно и быстро представлять и надёжно архивировать результаты исследования (рис. 15-1). Достоинством является и относительная дешевизна исследования при высокой информативности. У части больных метод обеспечивает получение информации, достаточной для установления диагноза.

Для уточнения характера выявленных при рентгенографии изменений применяется рентгеновская (продольная) *томография* — получение послойных отображений лёгочной ткани и органов средостения, что позволяет уточнить структуру патологических изменений.

На основании рентгенографических и томографических данных сформировано представление о «ведущем рентгенологическом синдроме», в пределах которого осуществляется дифференциальная диагностика различных клинических форм туберкулёза органов дыхания. Эти же методы служат для определения динамики туберкулёзных изменений на фоне лечения, а их результаты - в качестве одного из критериев эффективности курса терапии (рассасывание инфильтрации, закрытие полости распада).

Рентгеноскопия не используется при выявлении и диагностике туберкулёза органов дыхания. Однако возможность полипозиционного и многопроекционного исследования, проводимого в непосредственном контакте с больным, позволили ей сохранить значение дополнительного метода, особенно при подозрениях на наличие жидкости или воздуха в плевральной полости (рис. 15-2). Внедрение электронно-оптических преобразователей, видеозаписывающих устройства позволило снизить лучевую нагрузку, поэтому метод достаточно широко используется как вспомогательный при

проведении пункционных и эндоскопических биопсий, а также для функциональной оценки органов дыхания.

Компьютерная томография

Быстрое развитие КТ позволяет говорить о новом этапе рентгенологической диагностики туберкулёза всех локализаций. Компьютерная томография — фундаментальный метод лучевой диагностики заболеваний органов дыхания, особенно в распознавании тонких морфологических структур. КТ отводят важное и во многих случаях основное место в комплексной диагностике туберкулёза органов грудной клетки. Метод позволяет без увеличения лучевой нагрузки установить локализацию, протяжённость, осложнения туберкулёзного процесса. При этом технология спирального сканирования даёт возможность строить трёхмерные изображения исследуемых структур, включая скрытые для классической рентгенологии зоны. Имеется возможность с высокой степенью разрешения достоверно определить плотность патологических изменений и избежать эффекта суммации. Внедрение КТ привело к изменению диагностического алгоритма: при исследовании лёгких ограничиваются прямой рентгенограммой и КТ грудной клетки. При использовании КТ снижается необходимость применения многих сложных инвазивных диагностических методик.



Рис. 15-2. Рентгеноскопия. Осумкованный плеврит.

ПОКАЗАНИЯ

Показания к компьютерной томографии у детей с первичным туберкулёзом:

- инфицирование микобактериями туберкулёза детей из группы риска;
- «малая» форма туберкулёза ВГЛУ с целью визуализации аденопатий;
- определение локализации процесса, распространённости, структуры узлов, состояния окружающих тканей;
- уточнение признаков активности первичного туберкулёзного комплекса и туберкулёза ВГЛУ;
- лекарственно-негативный туберкулёз ВГЛУ и первичный туберкулёзный комплекс;
- проведение дифференциальной диагностики;
- уточнение показаний к операции и объёму хирургического вмешательства.

Показания к компьютерной томографии у взрослых больных туберкулёзом органов дыхания:

- уточнение (определение) клинической формы туберкулёза и её вариантов;
- уточнение (определение) фазы туберкулёзного процесса;
- уточнение (выявление) признаков активности туберкулёзного процесса;
- выявление неясного источника бактериовыделения;
- наблюдение при лекарственно-негативном туберкулёзе;
- определение распространённости туберкулёзного процесса и метатуберкулёзных изменений в лёгких;
- определение состояния бронхов, целесообразность и необходимость бронхоскопии при туберкулёзе и других заболеваниях лёгких;

- определение изменений в лёгких при экссудативном плеврите;
- проведение дифференциальной диагностики между туберкулёзом и другими заболеваниями лёгких;
- диагностическая пункционная биопсия под контролем КТ;
- уточнение показаний к операции и объёму хирургического вмешательства при туберкулёзе лёгких.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Использование КТ при туберкулёзе органов дыхания отвечает современной практике совершенствования рентгенодиагностики болезней органов дыхания.

Применение КТ в клинике туберкулёза у детей показывает, что использование плоскостной рентгенографии в диагностике туберкулёза ВГЛУ приводит к значительным диагностическим ошибкам. Гипердиагностику туберкулёза ВГЛУ отмечают у 66-70% больных, преимущественно при обследовании детей с «малыми» вариантами, диагностируемыми по косвенным рентгенологическим признакам. Ошибки предварительных клинических диагнозов являются результатом субъективной оценки рентгенологической картины структур корней лёгких, динамической нерезкости сосудов, вилочковой железы. Ложная диагностика аденопатий включает неверную трактовку нормальных и аномальных сосудистых структур корней лёгких, нетуберкулёзную патологию в виде опухолей и кист средостения, опухолей плевры.

Примером гипердиагностики у инфицированных микобактериями туберкулёза детей с «малой» формой туберкулёза ВГЛУ может служить единичный кальцинат в области аортального окна, расцениваемый при плоскостной рентгенографии как кальцинированный лимфатический узел артериального (боталлова) протока. При КТ кальцинат представлен обызвествлением артериальной связки — образованием полосковидной или неправильной формы, расположенным между нисходящей аортой и лёгочной артерией (рис 15-3).

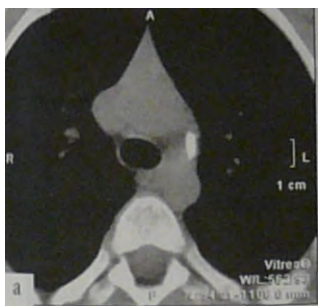


Рис. 15-3. Кальцинированная артериальная связка, а- КТ; кальцинированная артериальная связка полосковидной формы, расположенная между нисходящей аортой и начальным отделом левой ветви лёгочной артерии; б — томограмма средостения; округлое образование высокой плотности, просцирующееся на дугу аорты.

При КТ появилась возможность диагностировать туберкулёзный процесс на самой ранней стадии — в виде лёгочных проявлений без поражения лимфатических узлов. Неполный первичный комплекс проявляется мелкими единичными, чаще субплевральными очагами, иногда сопровождающимися плевритом (рис. 15-4).

При диагностике **внутригрудной аденопатии** вклад КТ в анализ поражённых лимфатических узлов заключается в выявлении лимфатических узлов всех групп, их точной локализации и величины. КТ позволяет характеризовать лимфатические узлы на основе их плотности, идентифицировать их как гомогенные, некротические, обызвествлённые, определять морфологию лимфатических узлов, включая вторичные последствия для прилегающих медиастинальных органов и тканей. При КТ визуализируют ВГЛУ малой плотности минимальным размером 3 мм, а кальцинированные — 1 мм.

При КТ используют анатомическую классификацию ВГЛУ, включающую 13 групп: загрудинную, паравазальную, паратрахеальную, ретрокавальную, парааортальную, аортального окна, бифуркационную, парапищеводную, трахеобронхиальную, перибронхиальную, пульмональную, паракостальную, нижнюю диафрагмальную. При туберкулёзе ВГЛУ чаще поражаются паравазальная, ретрокавальная и трахеобронхиальная группы лимфатических узлов.

По данным КТ, при туберкулёзе ВГЛУ изменённые лимфатические узлы можно определить в одной группе или в нескольких, вплоть до 13 групп узлов. Величина отдельных узлов составляет от 1 до 18 мм, конгломератов лимфатических узлов - до 40 мм. У большинства детей величина поражённых лимфатических узлов составляет от 4 до 10 мм (рис. 15-5).

При КТ дифференциацию между нормальными узлами и аденопатиями мягкотканной плотности проводят по множественности лимфатических узлов в одной группе, поражению нескольких групп, аномалиям структуры узлов и перинодулярной ткани.

Объективная оценка аденопатий при КТ позволяет характеризовать варианты туберкулёза ВГЛУ по величине узлов:

- выраженная аденопатия — величина узлов более 10 мм или множественные конгломераты мелких (менее 10 мм) лимфатических узлов; узлы свежие инфильтративные, казеифицированные (рис. 15-6, а);
- мало выраженная аденопатия — величина узлов от 5 до 10 мм; узлы свежие инфильтративные или с уплотнённым казеозом либо кальцинированные частично или полностью (рис. 15-6, б).

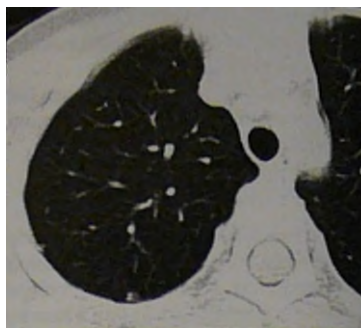


Рис. 15-4. Неполный первичный комплекс. Мелкие субплевральные очаги во 2-м сегменте правого лёгкого.



Рис. 15-5. Хронически текущий туберкулёз ВГЛУ. Множественные мягкотканые, частично и полностью кальцинированные ВГЛУ и конгломераты лимфатических узлов.

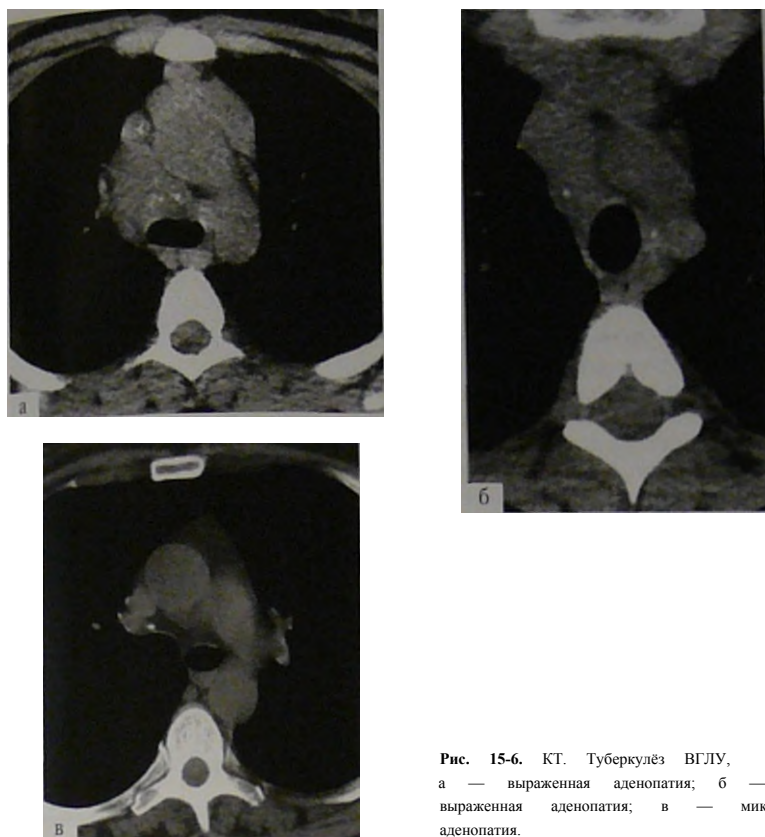


Рис. 15-6. КТ. Туберкулёз ВГЛУ,
 а — выраженная аденопатия; б — мало
 выраженная аденопатия; в — микрополи-
 аденопатия.

Узлы при величине менее 5 мм, т.е. в пределах нормальных величин, конгломераты и множественность групп узлов оценивают как микрополиаденопатию. При КТ наряду с мягкотканными однородными узлами визуализируются мягкотканые узлы с точечными уплотнениями, с очагами кальцинации и полностью кальцинированные (рис. 15-6, в).

Выраженная малая аденопатия и микрополиаденопатия представляют собой активный туберкулёзный процесс. Микрополиаденопатия в виде мелких, множественных мягкотканых, однородных лимфатических узлов в одной или в нескольких группах не исключает неспецифический процесс. При неэффективной химиопрофилактике возможен переход микрополиаденопатии в туберкулёз ВГЛУ. Внутригрудную микрополиаденопатию у инфицированного микобактериями туберкулёза ребёнка рассматривают как объективное отражение скрытопротекающей туберкулёзной инфекции (рис. 15-7). Выявление при КТ микрополиаденопатии способствует ранней диагностике туберкулёза у детей и проведению адекватной химиотерапии.

Диссеминированный туберкулёз лёгких отличается большим разнообразием клинико-морфологических проявлений. По сходству клинико-рентгенологической картины с рядом нозологий, объединённых в группу интерстициальных заболеваний лёгких, интерстициальный вариант диссеминированного туберкулёза наиболее труден для диаг-

мостики. Большинство пациентов направляют на обследование с «диссеминацией неясного генеза», саркоидозом, раковым лимфангоитом, двусторонней пневмонией. Диссеминированный туберкулёз лимфогенно-гематогенного происхождения морфологически характеризуется поражением разной степени паренхимы и интерстициальной ткани.

Для интерстициального варианта диссеминированного туберкулёза характерна различная структурная перестройка интерстициального компонента. Основным компьютерно-томографическим маркёром служит двустороннее диффузное интерстициальное поражение лёгких с макроструктурой ретикулярного или ретикулярно-нодулярного характера. Уровень поражений характеризуется инфильтрацией интер-, интралобулярного и перибронховаскулярного интерстиция.

Интерстициальный вариант диссеминированного туберкулёза с преобладанием поражения интерлобулярного интерстиция протекает преимущественно с клинической картиной подострой диссеминации. Для такой локализации поражения характерна крупносетчатая структура, обусловленная инфильтрацией интерлобулярного или септального интерстиция (рис 15-8, а).

Среди больных преобладает поражение преимущественно интралобулярных интерстициальных структур, соответствующее диссеминированному туберкулёзу хронического течения с продуктивной воспалительной реакцией. При КТ его характерным признаком служит мелкоячеистая структура утолщённого интралобулярного интерстиция (рис. 15-8, б).

Интерстициальный вариант диссеминированного туберкулёза с преимущественным поражением перибронховаскулярного интерстиция проявляются крупнопетливой и сетчато-линейной структурой как следствием воспаления интерстициально-паренхиматозных структур. В этих случаях наряду с интерстициальным воспалением можно



Рис. 15-7. Внутригрудная микрополиаденопатия — объективный признак латентно протекающей туберкулёзной инфекции. Конгломерат мелких лимфатических узлов ретрокавальной группы однородной структуры.

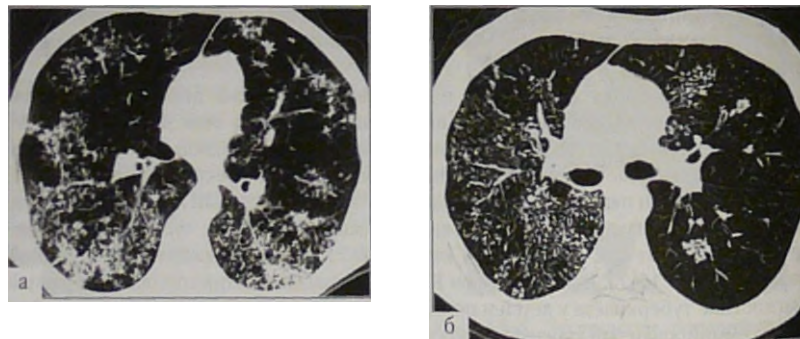


Рис 15-8. Интерстициальный диссеминированный туберкулёз лёгких. а - инфильтрация интерлобулярного интерстиция; б — инфильтрация внутрилобулярного интерстиция.

наблюдать КТ-картину, характерную для туберкулёза бронха, перибронхиальные ацинозные очаги, очаги бронхолобулярной пневмонии, иногда с распадом и кавернизацией (рис. 15-9).

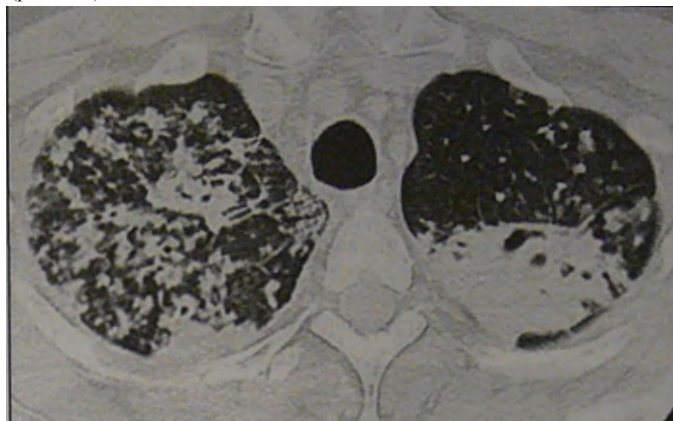


Рис. 15-9. Диссеминированный туберкулёз лимфогенно-бронхогенного генеза. Инфильтрация перибронховаскулярного интерстиция, очаги, бронхолобулярная пневмония левого лёгкого.

Под влиянием противотуберкулёзной терапии начальным признаком излечения, определяемым с помощью КТ, является устранение инфильтрации внутридолькового периацинарного интерстиция. Данный признак, фиксируемый при КТ уже через месяц лечения, может быть использован в оценке эффективности терапии.

Очаговый туберкулёз при КТ проявляется внутридольковыми, дольковыми (экссудативными или продуктивными) бронхогенными очагами или интерстициальным воспалением с единичными бугорками. «Свежий», впервые выявленный очаговый туберкулёз при КТ характеризуют внутридольковые очаги и бронхиолоцеле, отражающие казеозные повреждения бронхиол (рис. 15-10).



Рис. 15-10. Очаговый туберкулёз. Экссудативные очаги верхней доли левого лёгкого.

Хронический очаговый туберкулёз (фиброзно-очаговый) при КТ представлен инкапсулированными, чётко отграниченными казеозными очагами или конгломератами очагов, частично кальцинированными и/или фиброзированными, бронхоэктазами и эмфиземой. Наиболее общими признаками активного очагового туберкулёза, как впервые диагностированного, так и при рецидиве хронического, при КТ являлись внутридольковые очаги и бронхоцеле.

КТ-картина инфильтративного туберкулёза характеризуется значительным полиморфизмом, обусловленным уровнем участия в патологическом процессе поражения паренхиматозных, интерстициальных и бронхиальных структур.

Паренхиматозный вариант инфильтративного туберкулёза связан с бронхогенным распространением туберкулёзной инфекции. При КТ эта форма туберкулёзной бронхопневмонии образована уплотнениями от лобулярной до долевой протяжённости. Протекает преимущественно с экссудативной воспалительной реакцией (рис. 15-11, а).

При интерстициальном варианте инфильтративного туберкулёза в КТ-картине преобладает воспалительное уплотнение интерстиция на уровне от внутридольковых до крупных перибронховаскулярных структур. Характерны преимущественно продуктивный тип воспалительной реакции и торпидное течение (рис. 15-11, б).

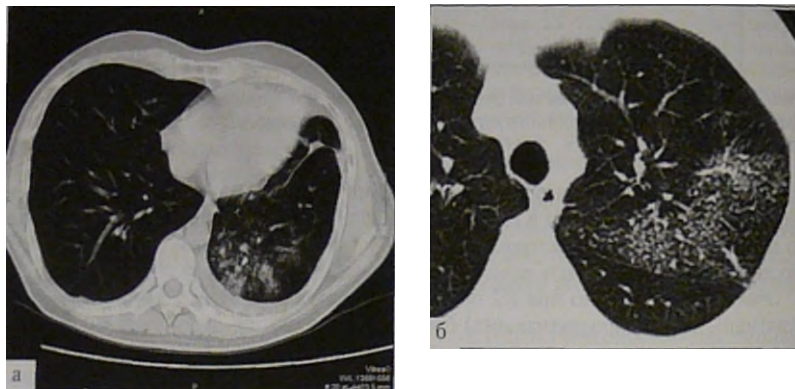


Рис. 15-11. Инфильтративный туберкулёз.

а — нижней доли левого лёгкого в виде ацинозной бронхопневмонии; б — лимфогенного генеза верхней доли левого лёгкого. Воспаление внутридолькового интерстиция.

Выделение вариантов инфильтративного туберкулёза предполагает дифференцированный подход к химиотерапии. Казеозная пневмония по КТ образована ацинозными, лобулярными и лобарными уплотнениями по типу обширных долевых и больших по объёму поражений. Казеозно-пневмонические лёгочные изменения при КТ отличаются структурами разной плотности, обусловленными казеозом в разных фазах его трансформации и экссудативным воспалением (рис. 15-12).

Использование КТ при диагностике туберкулёза приблизило КТ-семиотику к патологоанатомическому пониманию этой формы туберкулёза. Компьютернотомографическая семиотика туберкулёза укладывается в морфологическое понятие гомогенной, слоистой и конгломератной, что позволяет дифференцировать их от неистинных туберкулёзов инфильтративно-пневмонического типа. Для диагностики туберкулёза большое значение имеют изменения окружающей ткани, которые при КТ обнаруживаются в 99% случаев (рис. 15-13).



рис. 15-12. Казеозная пневмония верхней доли левого лёгкого. Доля уплотнена с множественными участками кавернизации и бронхоэктазами.



Рис. 15-13. Туберкулёма 2-го сегмента правого лёгкого с распадом у дренирующего бронха и очагами в обоих лёгких.

По данным КТ, каверна представлена полостью, образованной вследствие разрушения лёгочной ткани, размерами от 3 мм и более. КТ-визуализация макроструктуры каверн на этапе их формирования и репарации с учётом морфологических особенностей кавернозного туберкулёза позволяет дифференцировать каверну как острую (несформированную), сформированную и хроническую.

Острую каверну в инфильтративно-пневмическом уплотнении рассматривают как фазу кавернизации инфильтративного туберкулёза. Каверну со сформированной стенкой при наличии значительных очаговых и инфильтративных изменений рассматривают как кавернозный туберкулёз в фазе инфильтрации.

Хронический кавернозный туберкулёз при КТ представлен вариантами с преимущественным бронхосклеротическим компонентом, преимущественным фиброзированием перибронховаскулярного интерстиция или как поликавернозный по типу разрушенного лёгкого (рис. 15-14).

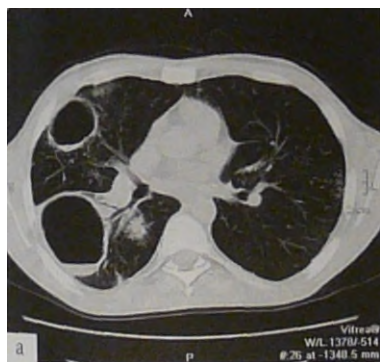


Рис. 15-14. Фиброзно-кавернозный туберкулёз.

а — хронические каверны в правом лёгком с перибронховаскулярным склерозом. Очаги в обоих лёгких; б — поликавернозный фиброзно-кавернозный туберкулёз. «Разрушенное» правое лёгкое с несколькими кавернами и хроническая каверна в верхней доле левого лёгкого.

КТ на фоне проведения антибактериальной терапии даёт представление о динамике репаративных процессов в каверне.

Цирроз лёгких как форму цирротического туберкулёза оценивают по наличию туберкулёзных изменений (кальцинированные очаги, щелевидная каверна, кальцинированные лимфатические узлы). Наиболее достоверными КТ-признаками активности цирротического туберкулёза считают наличие бронхогенных диссеминаций (рис. 15-15).

В клиническом смысле о туберкулёзе бронхов принято говорить как о туберкулёзе крупных бронхиальных ветвей, доступных для эндоскопической диагностики. В связи с этим совершенствование рентгенологического метода диагностики бронхиального туберкулёза — острая потребность клиники, особенно клиники детского туберкулёза с ограниченными возможностями для бронхофиброскопии.

При КТ туберкулёз бронха диагностируют как сопутствующий туберкулёзному поражению лёгких и ВГЛУ процесс или как изолированный процесс, ведущий к вторичным изменениям. КТ-диагностика туберкулёза бронхов основывается на комплексе данных о плотности и контурах стенки бронха, состоянии его просвета, наличии внутрипросветных включений, состоянии окружающих тканей лёгких и средостения (рис 15-16).

С использованием спиральной КТ появилась возможность применить методы объёмного преобразования изображений - двухмерного и объёмного. Программы поз-

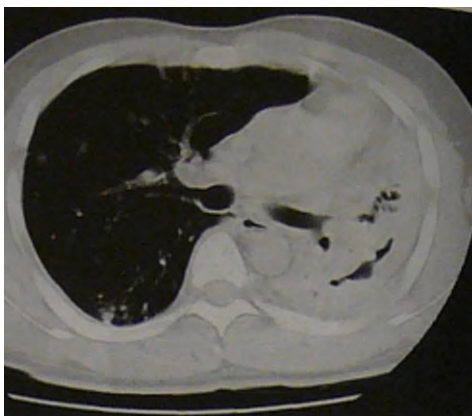


Рис. 15-15. Цирротический туберкулёз. Левое лёгкое уменьшено, цирротически уплотнено со щелевидной каверной и бронхоэктазами. В правом лёгком - очаги.

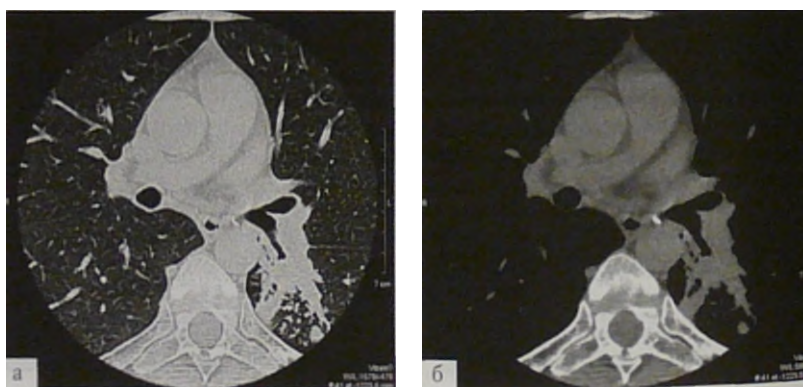


Рис. 15-16. Туберкулёзный панбронхит 6-го сегментарного бронха, а — массивная перибронхиальная инфильтрация; очаги — по ходу бронха; б — просвет бронха сужен, деформирован.

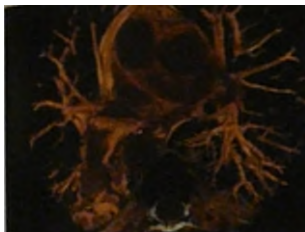


Рис. 15-17. Туберкулёзный панbronхит (то же наблюдение). Трёхмерная реконструкция. Множественные внутрипросветные участки утолщения стенки 6-го сегментарного бронха. Стеноз бронха на уровне субсегментарной бифуркации.

оляют выполнять виртуальные методики визуализации, в частности виртуальную бронхоскопию, позволяющую оценить пространственные взаимоотношения стенок бронхов, внутрипросветных и перибронхиальных структур (рис. 15-17).

Радионуклидные методы

Радионуклидные методы диагностики позволяют выявить функциональные и анатомические нарушения при различных патологических состояниях в начальных стадиях, когда это трудно осуществить с помощью других методов. Традиционные клинические, рентгенологические и функциональные методы исследования не всегда позволяют уточнить патогенез вентиляционно-перфузионных нарушений, детально охарактеризовать микроциркуляцию в лёгких, оценить мукоцилиарный клиренс бронхов и функцию ВГЛУ. Для решения этих задач применяют меченные радионуклидами препараты. Используют радиометрическую аппаратуру (сканеры и сцинтилляционные гамма-камеры). Гамма-камеры позволяют получить не только статические, но и динамические данные о функции исследуемого органа. Аппараты снабжены системами видеозаписи и компьютерного анализа, с помощью которых визуализируют изменения в органах и получают динамическую характеристику исследуемого органа в виде графического изображения. Продолжительность исследования зависит от поставленных целей (1-15 мин).

Выраженность нарушений функций органов дыхания и сцинтиграфическая картина зависят от морфологических изменений, распространённости и длительности патологического процесса. Нарушения, выявляемые с помощью сцинтиграфии, могут быть более выраженными, чем рентгенологически определяемые изменения в лёгких.

Оценку регионарного кровотока и вентиляции лёгких проводят с помощью аналогового изображения органа, а также путём количественной регистрации радиоактивного излучения в каждом лёгком и прицельно в «зонах интереса» с помощью компьютерной обработки данных. Компьютерные программы позволяют более точно интерпретировать полученные данные.

Физиологичность радионуклидных исследований, относительная простота и возможность проведения повторных исследований в ходе лечения больного позволяют применять методы в диагностике внелёгочных форм туберкулёза.

ЦЕЛЬ

Радионуклидные методы диагностики применяются для уточнения патогенеза вентиляционно-перфузионных нарушений, для оценки мукоцилиарного клиренса, микроциркуляции в лёгких и функции лимфатических узлов средостения.

Радионуклидные методы позволяют изучать функциональное состояние почек (канальцевую секрецию, клубочковую фильтрацию, уродинамику, состояние сосудистого русла и паренхимы), их топографию, сократительную способность мочеточников; их применяют для контроля эффективности лечения больных.

Исследование костной ткани проводят для выявления структуры костной ткани и очагов её деструкции, оценки распространённости патологического процесса, восстановления костной ткани после переломов и радикально-восстановительных операций.

ПОКАЗАНИЯ

Методы применяют для уточнения распространённости, локализации и степени активности патологического процесса, выявления зон нарушения функции органов при диагностике туберкулёза, для определения показаний к хирургическому лечению, для динамической оценки эффективности лечения и результатов операции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кровохарканье, лёгочное кровотечение, высокая температура тела, острый психоз, беременность, младенческий возраст (до одного года).

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вентиляционная сцинтиграфия лёгких с радиоактивным ^{133}Xe

Газ вводят ингаляционно с помощью резинового загубника, подключённого к спирографу (замкнутая система «пациент-спирограф»). Определяют проходимость трахеобронхиальных путей, изучают время заполнения, смешивания и полувыведения газообразного ^{133}Xe из трахеобронхиального пространства. Лучевая нагрузка на лёгкие не превышает 0,06 мЗв, энергия излучения гамма-квантов — 81 кэВ, период полураспада — 5,27 дня, биологический период полувыведения — около одной минуты.

Перфузионная сцинтиграфия лёгких

Водный раствор ^{133}Xe вводят внутривенно, исследование проводят во время задержки дыхания на глубоком вдохе. Метод позволяет охарактеризовать скорость «диффузии» - проникновения радио-фармацевтического препарата (РФП) через мембраны капиллярного русла в альвеолы лёгкого и трахею. На основании данных оценивают перфузию капиллярного русла лёгкого, выявляют скрытые формы эмфиземы лёгких, устанавливают её локализацию. Физико-химические характеристики водного раствора ^{133}Xe такие же, как и у газообразного ксенона.

Сцинтиграфия регионарного кровотока лёгких

Используют короткоживущие препараты: технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) или индий ($^{113\text{m}}\text{In}$). Методика основана на «микроэмболизации» капиллярного русла лёгких и предназначена для определения локализации, распространённости и степени активности нарушения микроциркуляции в лёгких. Лучевая нагрузка на лёгкие — 0,057 мЗв. Энергия излучения гамма-квантов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - 140 кэВ, период полураспада — 6 ч. Энергия $^{113\text{m}}\text{In}$ - 393 кэВ, период полураспада - 1,7 ч, лучевая нагрузка — 0,005 мЗв.

Использование альбуминового агрегата, меченного йодом (^{131}I), требует «блокады» щитовидной железы, так как радиоактивный йод отщепляется от альбумина и, попадая в щитовидную железу, оказывает на неё значительное лучевое воздействие. За 2 дня до исследования и в течение недели после него пациент принимает раствор Люголя по 4-5 капель два раза в день. Энергия излучения ^{131}I - 360 кэВ, период полураспада - 8,2 дня. Лучевая нагрузка составляет 1,8 мЗв, а разрешающая способность меньше, чем при использовании других радиоактивных изотопов.

Аэрозольная сцинтиграфия бронхов с макрочастицами, меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Исследование проводят для изучения мукоцилиарного клиренса бронхов, оценки эффективности лечения и определения показаний к хирургическому вмешательству

на лёгких и бронхах. Препарат вводят с помощью ультразвукового ингалятора (размер частиц от 10 до 50 мкм). Во время одной ингаляции вводят 2-3 мл взвеси РФП активностью 300-400 МБк.

Исследование позволяет выделить два типа нарушения мукоцилиарного клиренса при остром или хроническом течении процесса. Фаза компенсации: нормальные показатели (равномерное распределение препарата в трахеобронхиальном дереве и практически полное выведение его в течение 1 ч). В фазе декомпенсации фиксируют зоны пониженного включения препарата по ходу бронхиального дерева.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Возможны различные аллергические реакции на РФП.

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ВНЕЛЁГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Рентгенологические методы

ПРИ КОСТНО-СУСТАВНОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

Лучевая диагностика костно-суставного туберкулёза направлена на выявление первичных костных очагов специфического воспаления — изолированных или входящих в зону контактной деструкции сочленяющихся костей, будь то позвонки, суставные концы трубчатых или суставные поверхности плоских костей. Первично-очаговый характер туберкулёзного процесса обуславливает глубину контактной деструкции, что в большинстве случаев позволяет дифференцировать специфический процесс от других заболеваний. Одновременно проводят целенаправленное выявление осложнений костного поражения — воспалительных (абсцессы, свищи) и ортопедических (нарушения формы и соотношений позвонков, суставных концов).

Глубина обследования определяется задачами диагностики и хирургического лечения.

Туберкулёз позвоночника

Туберкулёзный спондилит характеризуется деструкцией костной ткани позвонков или их отростков, вторичным вовлечением в процесс межпозвонковых дисков, формированием абсцессов в паравертебральных тканях и эпидуральном пространстве.

Методами лучевой диагностики необходимо:

- установить уровень поражения позвоночника, номера и число вовлечённых позвонков;
- определить характеристики зоны поражения:
 - очаговый, контактный или сочетанный тип деструкции, её глубину (высоту);
 - наличие патологических включений в деструктивных полостях;
 - соотношение полостей/включений с паравертебральными тканями и позвоночным каналом;
 - структуру костной ткани поражённых позвонков и общий структурный фон позвоночника;
- определить состояние межпозвонкового пространства (дисков) в зоне поражения;
- выявить возможное вовлечение в процесс элементов задней позвоночной колонны;
- характеризовать состояние паравертебральных тканей, наличие и распространённость абсцессов или свищевых ходов, их связь с другими анатомическими областями и органами;

210 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- определить наличие эпидуральных абсцессов, установить наличие/отсутствие компрессии спинного мозга (дурального мешка), её степень, протяжённость, субстрат компрессии;
- определить состояние спинного мозга и его оболочек на уровне спинального дефицита, особенно при диссоциации показателей (отсутствии изображения компрессии при спинномозговых нарушениях).

Расширение арсенала методик лучевой диагностики туберкулёзного спондилита, достоинства и ограничения разных методов делают необходимым выбор диагностического пути. Большинство авторов, ставя на первую диагностическую ступень рентгенографию, в дальнейшем предлагают свои алгоритмы. Действительно, при доступности КТ и МРТ схема обследования больных туберкулёзным спондилитом в руках специалистов могла бы быть существенно сокращена. После выполнения обзорных снимков в идеале целесообразно проведение МРТ. Рентгеновские методики, включая КТ, можно затем использовать при необходимости уточнения состояния костной структуры в зоне поражения или проходимости ликворных путей. КТ, как второй шаг после обзорной рентгенографии, целесообразна при поражениях, ограниченных одним-двумя позвонками, особенно в шейном и поясничном отделах, а также при наличии металлических конструкций, когда МРТ противопоказана.

Подробную информацию о рентгенологической диагностике туберкулёза позвоночника см. на компакт-диске (здесь и далее используется обозначение @).

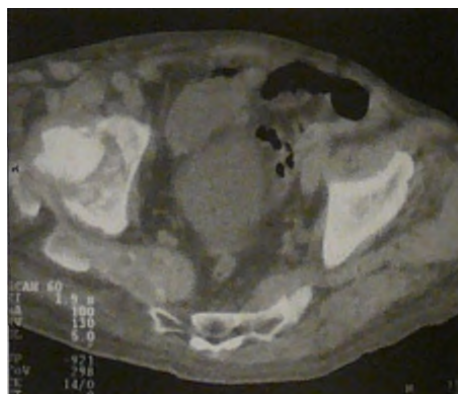
Туберкулёз суставов

При диагностике и контроле лечения туберкулёза суставов наиболее распространены классические рентгенологические и томографические методики.

Диагностика осложнений при туберкулёзе костей и суставов включает абсцессографию, фистулографию в обзорном или томографическом варианте. Широко используют стереорентгенографию. При этом производят последовательную съёмку на двух одинаковых плёнках (обычно 24x30 см) с точным повторением положения кассеты и объекта съёмки, со смещением трубки сначала вправо от центра, затем влево на 3,5 см. При одновременном просмотре этих снимков на стереоскопе получается пространственное объёмное изображение абсцессов, свищевых ходов, их соотношений с костями и суставами.

Из новых методов лучевой диагностики при патологии костей и суставов чаще всего используют КТ. Полученное изображение хорошо демонстрирует деструктивные полости и суставных концах, их масштабы относительно толщи кости; выявляет степень распространённости контактной деструкции суставных концов, секвестры, абсцессы, состояние мягких тканей самого сустава (рис 15-18).

Рис. 15-18. КТ, поперечное сечение. Туберкулёзный коксит справа. Контактная деструкция с образованием множественных секвестров костей вертлужной впадины, головки бедра, вершины большого вертела; гной в полости сустава, абсцесс в ягодичной области с включением обызвествленной казеозы.



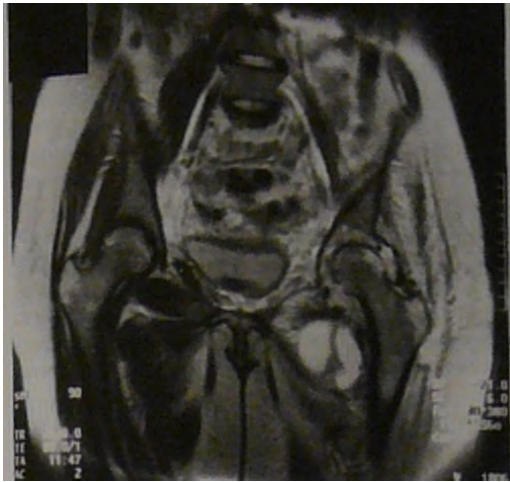


Рис. 15-19. МРТ. фронтальная проекция. Туберкулёзный коксит слева, деструкция медиальных костных структур вертлужной впадины, контактная поверхностная деструкция головки бедра, отёк костного мозга суставных концов, жидкость в полости сустава, многокамерный абсцесс между приводящими мышцами бедра.

КТ целесообразно использовать в анатомических областях, где рентгенография в обычных проекциях даёт недостаточную информацию (особенно при поражениях костей тазового пояса).

МРТ в диагностике патологии костей и суставов используют реже, однако именно она способствует раннему обнаружению воспалительных и некротических изменений в костях (костном мозге), визуализирует изменения хрящевого покрова суставных концов, инфильтрацию вблизи капсулы сустава, выпот в суставной сумке. На МР-томограммах прекрасно видны глубокие межмышечные абсцессы, не выявляемые другими способами (рис. 15-19).

ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Туберкулёз мочевой системы

Лучевым методам принадлежит одна из ведущих ролей в диагностике и дифференцировании туберкулёза мочевой системы. К традиционным рентгенологическим методам в настоящее время добавились КТ, МРТ. В задачи рентгенологического обследования больного с патологией почек входит выявление:

- общего фона (наличие обызвествлённых лимфатических узлов или абсцессов, конкрементов мочевых или жёлчных путей, патологии позвоночника, обызвествлений рёберных хрящей), на котором далее проводят специальные исследования;
- функциональных изменений, динамики опорожнения мочевых путей;
- ранних инфильтративных и деструктивных изменений в паренхиме почек (папиллит);
- обширных деструктивных изменений в почках (каверны — изолированные или сообщающиеся с полостной системой, в т. ч. содержащие обызвествлённый казеоз);
- нефункционирующих сегментов почек, омелотворённых или отключённых почек;
- изменений полостной системы почек и мочеточников (первичные расширения полостей — гидрокаликоз, пиелозктазия; рубцовые деформации чашечек; ригидность, стриктуры, расширения мочеточников);
- рубцовых изменений, деформаций мочевого пузыря, устьев мочеточников;

- вторичных изменений почек и их полостной системы (вторичные расширения полостей, сморщенная почка); осложнений основного процесса, изменений окружающих мягких тканей забрюшинного пространства.

Состояние окружающих тканей определяет обзорная рентгенография брюшной полости, предваряющая экскреторную урографию. Последнюю по показаниям дополняют томографией почек в условиях контрастирования (оптимальные срезы выбирают обычным измерением, чаще это 7-8-9 см). Длительность (время) исследования зависит от концентрационной функции почек и других особенностей патологии. При затрудненной визуализации мочеточников рекомендуют выполнение снимка в положении больного на животе. Уточнение структурных изменений в паренхиме и полостной системе почек ранее достигалось ретроградной пиелографией или томографией почек без введения контраста. Для диагностики рубцовых изменений мочевого пузыря и прилежащих отделов мочеточника применяют контрастную цистографию. Абсолютным противопоказанием ко всем контрастным исследованиям является непереносимость препаратов йода.

Методом выбора в диагностике патологии мочевой системы является КТ, дающая точную характеристику анатомии и патологии почек и органов забрюшинного пространства. Исследование проводят вначале без использования контрастных средств, затем, при отсутствии противопоказаний, дополняют контрастированием. Ничем не затененное послойное структурное изображение почек в поперечном сечении предоставляет исключительные диагностические возможности, то же относится и к патологии мочевого пузыря. МРТ используют в урологической диагностике несколько реже. Особую ценность имеют фронтальные срезы, позволяющие видеть структуру почек на их протяжении, ориентироваться в топографии забрюшинной области, паранефральных тканях.

Ангиография почек сохраняет своё значение прежде всего для решения проблем дифференциальной диагностики с онкопатологией.

Туберкулёз мужских половых органов

В диагностике туберкулёза мужских половых органов используют обзорную рентгенографию области мочевого пузыря с каудальным наклоном трубки под углом 70° для выведения тени простаты из-под симфиза, при этом иногда выявляют обызвествления в простате и семенных пузырьках. Рентгенологическое исследование семявыводящих путей производят с помощью различных модификаций сперматографии, выявляющих деструктивные изменения в половых железах, проходимость семявыводящих путей, переход процесса на тазовые половые органы.

Туберкулёз женских половых органов

Туберкулёз женских половых органов в 80-90% начинается с поражения труб, особенно их ампулярной части. Туберкулёз яичников чаще возникает путём распространения на них процесса со стороны труб, матка чаще поражается одновременно с трубами. Морфологические изменения при туберкулёзе женских половых органов те же, что и при других локализациях туберкулёза. Их суть в формировании специфической гранулёмы, её инфильтрирующем росте в слизистой оболочке и подлежащих слоях труб и матки, в формировании туберкулёзных очагов в яичниках. Далее происходит казеозно-некротический распад гранулём с образованием полостей, изъязвлений, спаечного процесса с возникновением непроходимости и облитерации полых органов. Следующим этапом является рубцевание на месте перенесённого воспаления, приводящее к стойким структурным и функциональным нарушениям всей женской половой сферы. Современные рентгенологические методики — статическая и динамическая гистеросальпингография — выявляют патологию соответственно изложенной схеме морфологических изменений.

В задачи рентгенологических исследований при этом входит:

- определение размеров, формы, положения полости матки, выявление инфильтративных изменений в полости матки и маточных трубах (утолщения эндометрия, слизистой оболочки труб, набухания складок, ригидности труб):
- выявление ниш, зазубренности контуров полости матки, свищей - как признаков распада гранулёмы:
- диагностика деформаций и оценка проходимости труб.

В период затихания воспаления и преобладания рубцового процесса рентгенографически можно выявить деформации, непроходимость цервикального канала, деформации и стриктуры труб, их фиксированное положение. Возможно обнаружение обызвествлений в трубах, яичниках, тазовых лимфатических узлах. В настоящее время большую роль в диагностике туберкулёза женских гениталий имеет ультразвунография.

АБДОМИНАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА

К абдоминальным формам туберкулёза относят туберкулёзный мезаденит, туберкулёзный перитонит, туберкулёз кишечника. При туберкулёзном мезадените достоверными рентгенологическими признаками можно считать только наличие обызвествлённых лимфатических узлов на снимках брюшной полости или при рентгеноскопии. Выявляемые при рентгеноскопии нарушения моторной функции желудка и кишечника, симптомы динамической непроходимости, опущения желудка и поперечно-ободочной кишки являются недостаточной основой для установления диагноза «мезаденит», хотя и могут быть реакцией на специфический процесс. Оценка результатов рентгенологического исследования в подобных случаях возможна только при их анализе в комплексе с другими специальными исследованиями. Существенное значение могут иметь данные МРТ, позволяющие визуализировать пакеты внутрибрюшных лимфатических узлов, и КТ, способные демонстрировать лимфатические узлы, в том числе с обызвествлением.

Рентгенодиагностика при туберкулёзе кишечника занимает одно из ведущих мест и осуществляется традиционными методами (ирригоскопия, рентгеноскопия желудка и кишечника с пероральным контрастированием) в различных модификациях. Гистогенез туберкулёзного процесса в кишечнике заключается в формировании туберкулёзных бугорков и инфильтратов в подслизистой оболочке подвздошной и слепой кишок с последующим распадом и рубцеванием патологической ткани. Соответственно этому, рентгенологическое исследование может выявить: ригидность стенок вовлечённых в процесс отделов кишечника, зубчатость контуров, изъязвления и отдельные более глубокие язвенные ниши, рубцовые изменения стенок кишок и сопутствующие им деформации, сужения просвета, образование патологических изгибов. Этим изменениям сопутствуют выраженные отклонения в моторике желудочно-кишечного тракта. Стёртые формы заболевания могут проявляться рентгенологически лишь функциональными нарушениями: гипермобильностью дистального отдела подвздошной кишки, спазмами, ускоренным прохождением бариевой взвеси, стойким спастическим сокращением в зоне поражения (симптом Штирлина). Этому могут сопутствовать функциональные нарушения в гастродуоденальной зоне. Указанные признаки не являются патогномоничными, диагноз «туберкулёз» ставится на основании комплекса клинико-рентгенологических данных.

Ультразвуковые исследования

В основе сонографии лежит ультразвуковая локация, т.е. восприятие отражённых ультразвуковых импульсов.

Этот метод позволяет получить:

- эхопографическую информацию: глубину расположения, локализацию, количество образований, их размеры, взаимное расположение внутренних органов | поверхностных структур;
- описание выявленных патологических изменений: акустическую структуру образования, его контуры, конфигурацию органа и их отклонение от нормы.

Хорошо видны жидкостные и тканевые образования (кисты, опухоли, абсцессы и инфильтраты), конкременты в полостной системе почек и жёлчном пузыре.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Исследование почек проводится в горизонтальном и вертикальном положении больного в проекции почек по передней боковой и задней поверхностям тела продольными поперечными и косыми сканами.

Определяют:

- размеры, положение, контуры почек;
- состояние полостной системы, паренхимы;
- наличие патологических образований, конкрементов;
- аномалии развития;
- подвижность.

Туберкулёз почек. Достоверные ультразвуковые признаки туберкулёза почечной паренхимы и туберкулёзного папиллита не выявлены. Можно обнаружить лишь фиброзированные и обызвествлённые мелкие очажки в виде единичных эхоплотных включений (по 2-3 мм в диаметре) в проекции почечной паренхимы. Эти изменения неспецифичны и встречаются в исходе таких инфекционных заболеваний, как малярия, брюшной тиф, скарлатина и др. При формировании гидрокаликса при УЗИ выявляют тонкостенное кистовидное образование в пределах чашечно-лоханочной системы (ЧЛС).

Диагностическая ценность УЗИ увеличивается, если есть полость распада в туберкулёзном очаге.

Туберкулёз мочеточника и мочевого пузыря. Сканирование мочеточника на всём его протяжении проводится по передней и боковой поверхностям тела продольным и поперечным сканами. Визуализация мочевого пузыря осуществляется в надлобковой области в разных плоскостях с предварительной подготовкой (за 1 ч до исследования больной выпивает 3 стакана воды).

В норме мочеточник не виден. При туберкулёзе из-за резко выраженной инфильтрации, отёка, гипертрофии мышечной оболочки возможна его визуализация в виде линейной гипозоногенной структуры диаметром 6-8 мм.

Диагностическая ценность сонографии особенно велика при нефункционирующей почке, возникновении рубцовых изменений и стриктур мочеточника в местах физиологического сужения, преимущественно в нижней трети, а также при формировании гидронефроза и уретерогидронефроза.

Туберкулёз мужских половых органов. В связи с появлением УЗИ, в том числе трансректальной УЗИ (ТРУЗИ), появилась возможность визуализации процессов, происходящих в предстательной железе. Ранние изменения, часто не определяемые пальпаторно, на ТРУЗИ визуализируются в виде очагов (рис. 15-20).

При наличии деструктивных процессов в очаге формируется анэхогенная зона распада (абсцесс). Эти изменения, а также массивный кальциноз необходимо дифференцировать с опухолевым процессом.

Сканирование семенных пузырьков производят в надлобковой области с наполненным мочевым пузырём в поперечном срезе или на ТРУЗИ ректальным датчиком.



Рис. 15-20. ТРУЗИ простаты. Очаговый туберкулёз, стадия уплотнения.

Отмечают симметричность пузырьков, их однородную структуру, толщину (не более 1-1,5 см), наличие включений.

УЗИ органов мошонки поверхностным высокочастотным датчиком выполняется продольным, поперечным и косым сканами поочередно с каждой стороны по переднебоковой поверхности мошонки. Больной находится в горизонтальном положении, мошонка приподнята и фиксирована. Сканирование придатка яичка и семенного канатика лучше проводить по латеральной поверхности мошонки ближе к заднему краю.

Туберкулёз женских половых органов. УЗИ выявляет общие признаки воспаления, которые не являются специфическими. К ним относят;

- скопление жидкости в дугласовом пространстве (более 10 мм); наблюдают в 69,7% случаев при специфическом процессе и в 57,1% при неспецифическом;
- скопление жидкости в просвете маточной трубы (гидросальпинкс): анэхогенное образование овальной или ретортообразной формы (на ранних стадиях воспалительного процесса — вытянутое, при длительном течении — округлённое, с уплотнёнными стенками);
- увеличение яичников, нечеткость их контуров, мелкокистозная структура;
- округлой формы с нечётким контуром неоднородное тубоовариальное образование в проекции придатков, содержащее жидкость;
- смещение матки в сторону.

Специфичными для туберкулёза являются:

- казеозные массы в проекции матки, придатков, параметральной клетчатке, имеющие эхоплотную, неоднородную структуру, иногда инкапсулированные;
- кальцинаты в проекции миометрия, маточных труб и яичников. В базальном слое эндометрия кальцинаты видны в виде эхоплотных включений (по 2-4 мм). Их выявление вне миометрия обычно затруднено в связи с наличием эхоплотных сигналов из кишечника, заполненного газами.

Спайки, явления параметрита, пельвиоперитонита при УЗИ не обнаруживаются. Туберкулёз женских половых органов дифференцируют с кистами яичников и параовариальными кистами, опухолями яичников, матки и труб, обызвествлёнными полипами эндометрия. В комплексной диагностике туберкулёза женских половых органов используют динамическую ультразвукографию. Она служит для оценки очаговой реакции на фоне сегментарных туберкулиновых проб. Положительная очаговая реакция характеризуется:

- увеличением яичников, появлением «размытости» контуров и снижением эхогенности яичниковой ткани;

216 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- появлением и увеличением объёма сактосальпинкса;
- появлением и увеличением количества свободной жидкости в дугласовом пространстве;
- торможением пролиферации эндометрия (на 0,8 мм и более).

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБРЮШИННЫХ АБСЦЕССОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Ультразвуковое сканирование псоас-абсцессов проводится продольными и поперечными сканами по боковой поверхности передней брюшной стенки в горизонтальном положении больного вдоль подвздошно-поясничной мышцы от ножек диафрагмы до паховой связки.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЁЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Проводится поверхностным высокочастотным датчиком в положении больного лёжа или сидя поочерёдно с обеих сторон продольными и поперечными сканами. Определяются следующие параметры:

- локализация узлов, их расположение относительно кивательной мышцы;
- линейные размеры и количество;
- форма и контуры;
- структура (эхогенность, однородность, наличие дополнительных включений);
- наличие абсцессов и свищевых ходов, их протяжённость;
- выраженность и толщина капсулы лимфатических узлов, наличие границ между ними.

Радионуклидные методы

@ Радионуклидные методы обладают рядом преимуществ, позволяя уточнить как структуру, так и функцию органа.

БРОНХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Бронхоскопия

ЦЕЛЬ

Бронхоскопия занимает лидирующее место среди инструментальных методов исследования при туберкулёзе. Осмотр трахеи и бронхов, а также забор диагностического материала имеют решающее значение в диагностике туберкулёза органов дыхания, в выявлении сопутствующих неспецифических эндобронхитов, в диагностике и лечении осложнений туберкулёза. Широкий спектр задач, решаемых при бронхоскопии, включает различные эндобронхиальные и трансbronхиальные вмешательства, что позволяет выделять диагностические и лечебные исследования, которые часто дополняют друг друга.

Применяют как ригидную бронхоскопию (РБС), проводимую под внутривенным наркозом с миорелаксантами, так и фибробронхоскопию (ФБС) под местной анестезией.

ПОКАЗАНИЯ

Диагностическую бронхоскопию желательны проводить всем больным туберкулёзом органов дыхания (как впервые выявленным, так и с хроническими формами) для оценки состояния бронхиального дерева и выявления сопутствующей или осложняющей основной процесс бронхиальной патологии.

Обязательные показания:

- клинические симптомы туберкулёза трахеи и бронхов;
- клинические симптомы неспецифического воспаления трахеобронхиального дерева;
- неясный источник бактериовыделения;
- кровохарканье или кровотечение;
- наличие «раздутых» или «блокированных» каверн, особенно с уровнем жидкости;
- предстоящее хирургическое вмешательство или создание лечебного пневмоторакса;
- ревизия состоятельности культи бронха после операции;
- неясный диагноз заболевания;
- динамическое наблюдение за ранее диагностированными заболеваниями (туберкулёз трахеи или бронха, неспецифический эндобронхит);
- послеоперационные ателектазы;
- инородные тела в трахее и бронхах.

Показания для **лечебной бронхоскопии** у больных туберкулёзом органов дыхания:

- туберкулёз трахеи или крупных бронхов, особенно при наличии лимфобронхиальных свищей (для удаления грануляций и бронхолитов);
- ателектаз или гиповентиляция лёгкого в послеоперационном периоде;
- санация трахеобронхиального дерева после лёгочного кровотечения;
- санация трахеобронхиального дерева при гнойных неспецифических эндобронхитах;
- введение в бронхиальное дерево противотуберкулёзных или иных препаратов;
- несостоятельность культи бронха после операции (для удаления лигатур или танталовых скобок и введения медикаментов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные:

- заболевания сердечно-сосудистой системы: аневризма аорты, порок сердца в стадии декомпенсации, острый инфаркт миокарда;
- лёгочная недостаточность III степени, не обусловленная непроходимостью трахеобронхиального дерева;
- уремия, шок, тромбоз сосудов головного мозга или лёгких.

Относительные:

- активный туберкулёз верхних дыхательных путей;
- интеркуррентные заболевания;
- менструальный период;
- гипертоническая болезнь II-III стадий;
- общее тяжёлое состояние больного (лихорадка, одышка, пневмоторакс, наличие отёков, асцит и др.).

ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Бронхоскопическое исследование можно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Перед плановой бронхоскопией необходимо провести полное клинико-рентгенологическое обследование больного. Врач эндоскопической диагностики должен заранее осмотреть пациента и ознакомиться с его историей болезни. Лечащий врач и врач эндоскопической диагностики обязательно должны провести психопрофилактическую беседу с больным. Особое внимание необходимо уделять детям, во время проведения бронхоскопии желательна присутствие лечащего врача.

Для проведения бронхоскопии необходимо адекватное обезболивание. Диагностические и лечебные возможности ФБС при применении местной анестезии и РБС при использовании наркоза одинаковы. При проведении бронхоскопии под наркозом врач-анестезиолог осматривает больного за день до исследования и, при необходимости, назначает премедикацию.

Перед назначением исследования и в день его проведения (до применения анестезии) осматривают верхние дыхательные пути и ротовую полость. Уточняют информацию о возможности развития аллергических реакций на медикаменты, особое внимание обращают на переносимость больным местных анестетиков. Непосредственно перед исследованием удаляют съёмные протезы зубов, расслабляют стягивающие грудь и живот пациента пояса.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для РБС используют металлические трубки, имеющие оснащение для искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и снабжённые телескопами с различным углом зрения, щипцами для проведения биопсии, иглами и катетерами. ФБС проводят с помощью гибкого бронхоскопа с оптической системой и биопсийным каналом для инструментов. Возможности ФБС позволяют увидеть все бронхи IV порядка, 86% бронхов V порядка и 56% бронхов VI порядка.

Клинические ситуации, при которых предпочтение отдаётся РБС:

- острая дыхательная недостаточность вследствие обтурации бронхов;
- детский возраст;
- непереносимость больным местных анестетиков;
- наличие у больного эпилепсии и других хронических заболеваний ЦНС;
- невозможность установить контакт с больным (глухонемые больные);
- повышенная нервная возбудимость.

Осмотр необходимо начинать с бронхов здорового (или поражённого в меньшей степени) лёгкого, чтобы уменьшить вероятность распространения инфекции. Фибробронхоскоп в трахеобронхиальное дерево лучше вводить через носовой ход (исключается опасность перекусывания фиброскопа зубами), при невозможности трансназальной интубации (искривление носовой перегородки, узкий носовой ход) фибробронхоскоп вводят через рот с использованием специального загубника.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Туберкулёз трахеи и крупных бронхов диагностируют не более чем у 10-12% больных. Специфическое поражение слизистых оболочек дыхательных путей чаще выявляют у больных первичным, инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. Частое поражение бронхов при первичном туберкулёзе (14—15%) связывают с особой реактивностью больных и близостью расположения очага поражения (лимфатических узлов) к стенке бронха. Частота выявления туберкулёза бронхов (11-12%) при инфильтративном процессе обусловлена остротой изменений в лёгких. Основные бронхоскопические формы туберкулёза трахеи и бронхов — инфильтрат, язва и лимфобронхиальный свищ. Для инфильтративного туберкулёза трахеи и бронхов (рис. 15-21. а) характерна ограниченность; инфиль-



Рис. 15-21. Эндофотограмма. Изменения в бронхах при туберкулезе, а - Инфильтративный туберкулез устьев сегментарных ветвей правого среднедолевого бронха; б — сужение просвета устьев язычковых бронхов за счёт локального выбухания бронхиальной стенки; в — туберкулез бронха, лимфобронхиальный свищ, казеозные массы закрывают просвет бронха; г — туберкулез левого верхнедолевого бронха, лимфобронхиальный свищ, бронхолит, «рождающийся» из свищевого отверстия; д - диффузный двусторонний катаральный эндобронхит II степени; е — гнойный эндобронхит правого верхнедолевого бронха II степени; ж — гипертрофический эндобронхит правого главного бронха I степени; з — атрофический эндобронхит левого верхнедолевого бронха I степени; и - посттуберкулезный фиброзный стеноз правого нижнедолевого бронха II степени, пигментное пятно слизистой оболочки устья правого среднедолевого бронха.

траты имеют неправильную округлую или удлинённую форму и локализуются в устьях долевых и сегментарных бронхов.

Лимфобронхиальные свищи формируются при образовании очагов некроза в поражённых ВГЛУ, которые оказывают на бронхи механическое давление. Это вызывает сужение просвета или локальное выбухание бронхиальной стенки (рис. 15-21, б). На верхушке выбухания образуется отверстие, из которого самостоятельно или при

надавливании могут выделяться казеозные массы (рис. 15-21, в). Края свища, как правило, покрыты грануляциями. Иногда можно обнаружить бронхолиты разной величины и формы (рис. 15-21, г) каменистой консистенции, «рождающиеся» из свищевого отверстия.

Исход туберкулёза трахеи или бронха зависит от формы заболевания. Инфильтраты в большинстве случаев излечиваются без выраженных остаточных изменений, поверхностные язвы рубцуются без стеноза или со стенозом I степени. Свищевые формы туберкулёза бронхов приводят у большинства больных к развитию грубых фиброзных рубцов, в том числе рубцовых стенозов.

Неспецифические эндобронхиты - лидирующая сопутствующая патология у больных туберкулёзом. Неспецифическое воспаление в крупных бронхах протекает с вовлечением лишь поверхностных слоев бронхиальной стенки, поэтому его принято называть эндобронхитом. Глубина поражения мелких бронхов больше, чем крупных.

Частота выявления неспецифического эндобронхита колеблется от 14-20% до 65-70%. У впервые выявленных больных неспецифический эндобронхит наиболее часто встречается при фиброзно-кавернозном (61%) и диссеминированном (57%) туберкулёзе лёгких.

Неспецифический эндобронхит классифицируют по:

- форме процесса: катаральный, гнойный, гипертрофический, атрофический;
- интенсивности воспаления: I, II степень;
- локализации процесса и его распространённости: односторонний, двусторонний, диффузный, ограниченный, дренажный.

Форма неспецифического эндобронхита во многом обусловлена формой лёгочного туберкулёза. Гнойный эндобронхит чаще диагностируют при фиброзно-кавернозном туберкулёзе (23%), реже - при диссеминированном (14%) и инфильтративном (8%) формах. Чаще у больных всеми формами туберкулёза лёгких встречаются катаральные эндобронхиты различной протяжённости. Гипертрофические и атрофические неспецифические эндобронхиты при туберкулёзе лёгких выявляют редко. Для катарального эндобронхита (рис. 15-21, д) характерна гиперемия слизистой оболочки разной степени выраженности, бронхиальный секрет имеет слизистый характер. Для гнойного эндобронхита (рис. 15-21, е) характерны гиперемия, утолщение слизистой оболочки и её продольная складчатость, бронхиальный секрет имеет гнойный характер (рис. 15-21, ж). При атрофическом неспецифическом эндобронхите (рис. 15-21, з) слизистая оболочка истончена, отчётливо видны межхрящевые промежутки.

Посттуберкулёзные рубцовые (фиброзные) стенозы бронхов выявляют у 2-3% больных (рис. 15-21, и). Значительно реже исходом туберкулёза бронха, особенно инфильтративного, является образование пигментного пятна с нежным рубцом без стенозирования. Посттуберкулёзные рубцовые стенозы бронхов классифицируют:

- по степени сужения: I степень — просвет бронха закрыт на 1/3, II степень — просвет бронха закрыт на $\frac{2}{4}$, III степень — имеется лишь узкая щель или небольшое отверстие;
- по форме: концентрические (правильные, округлые), эксцентрические (неправильной формы, щелевидные, овальные);
- по степени компенсации: компенсированные, субкомпенсированные, декомпенсированные.

Эндоскопическая картина при рубцовых стенозах бронхов характеризуется эксцентрическим расположением просвета бронха с разрастанием плотной белесоватой ткани. Рубцовый стеноз бронхов формируется или при самоизлечении активного специфического процесса в бронхиальных путях, или при позднем его выявлении, или при распространённом характере туберкулёзного поражения.

Диагностические манипуляции, применяемые при бронхоскопии

Получение диагностического материала и его исследование (микробиологическое, цитологическое и гистологическое) являются обязательными компонентами бронхоскопического исследования.

Мазки, взятые из бронхов, имеют значение для диагностики опухолей. При неспецифическом эндобронхите цитологическое исследование мазков можно рекомендовать как один из методов определения характера воспаления.

Смыв с стенок бронхов имеет большое значение для выявления микобактерий туберкулёза, неспецифической микрофлоры, грибов. Для получения смыва через рабочий канал фибробронхоскопа вводят 10-20 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида, который затем аспирируют в стерильный флакон.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) выполняют во время ФБС, проводимой под местной анестезией, или во время комбинированной РБС. Фибробронхоскоп устанавливают в субсегментарном бронхе, через рабочий канал под давлением порционно (по 20 мл) вводят 40-100 мл тёплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Лаважную жидкость сразу же аспирируют в стерильную ёмкость, проводят исследование её биохимических и иммунологических параметров, а также клеточного состава. Это имеет значение для дифференциальной диагностики туберкулёза.

Прямую биопсию проводят с помощью специальных щипцов. Показания для щипцовой биопсии:

- активный туберкулёз трахеи или бронха, особенно при осложнении его грануляциями;
- неспецифические эндобронхиты;
- неуточнённая этиология процесса (подозрение на новообразование, саркоидоз и др.).

При увеличении лимфатических узлов проводят пункционную биопсию через стенку трахеи или бронхов. Большинство авторов предпочитают исследовать бифуркационные лимфатические узлы, пунктируя внутреннюю стенку правого главного бронха (на правом скате шпоры трахеи). Прокол этого участка наиболее безопасен: вероятность попадания иглой в крупный кровеносный сосуд очень мала. Высокую диагностическую значимость имеют результаты цитологического исследования пунктатов из шпоры правого верхнедолевого бронха.

Катетеризационная и щёточная биопсии по значимости и возможностям весьма близки. Основное показание для исследований - изменения в лёгких неясного генеза (периферические округлые образования, диссеминированные процессы, полостные изменения).

Во время проведения ФБС или комбинированной бронхоскопии фибробронхоскоп устанавливают в соответствующий сегментарный бронх и через рабочий канал вводят специальную щётку, заключённую в катетер. Щётку выводят из катетера и продвигают дальше в глубь бронха, делают несколько лёгких поступательных движений и вновь втягивают в катетер, который извлекают из фибробронхоскопа. Щёткой делают мазки на предметных стёклах. Аналогично через рабочий канал фибробронхоскопа в соответствующий бронх вводят катетер. Через него шприцем аспирируют содержимое бронха, которое затем извлекают на предметное стекло.

Трансбронхиальную биопсию лёгкого (ТББЛ) применяют в основном при диссеминированных поражениях лёгких. Для успешной ТББЛ необходимы высокая квалификация врача эндоскопической диагностики, возможность оказать экстренную помощь при возникновении осложнений (кровотечения или пневмоторакс), наличие современного рентгенологического аппарата, позволяющего следить за манипуляциями на экране. Опытные врачи эндоскопической диагностики могут проводить ТББЛ без рентгенологического контроля.

Биопсию при ФБС проводят под местной анестезией только с одной стороны (для исключения развития двустороннего пневмоторакса). Фиброскоп подводят к устью сегментарного или субсегментарного бронха, через рабочий канал фибробронхоскопа выдвигают вперёд щипцы для проведения биопсии. Щипцы двигают под рентгенологическим контролем (или вслепую) до появления ощущения лёгкого сопротивления и лёгкого покалывания в груди больного. Затем отступают назад на 1-2 см, раскрывают бранши и чуть продвинув щипцы вперёд в момент вдоха, мягко их закрывают и извлекают из канала фибробронхоскопа. Биоптат помещают во флакон с формалином, иногда предварительно с него делают отпечатки на предметное стекло.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения ригидной бронхоскопии

Связанные с проведением наркоза: бронхоспазм и ларингоспазм. Возникают при быстром введении барбитуратов, недостаточной премедикации атропином. Чаще эти осложнения наступают после экстубации. В этом случае необходимо продолжить подачу кислорода, внутривенно ввести антигистаминные и бронхолитические препараты.

Связанные с техникой РБС:

- *кровотечение при щипцовой биопсии* требует постоянной аспирации крови из бронхов, адекватной искусственной вентиляции лёгких, введения внутривенно гемостатических препаратов, а при необходимости — тампонады бронха;
- *кровотечение при игловой биопсии* требует постоянной аспирации при значительном кровотечении и механического сдавления кровоточащего участка клювом бронхоскопической трубки или тупфером;
- *перфорация бронха* - редкое осложнение, следствие грубых манипуляций в бронхах, показана торакотомия;
- *аспирационная пневмония* связана с рвотой и аспирацией пищевых масс, следствие нарушений правил подготовки больного к бронхоскопии или её выполнения после приёма пищи, необходимы тщательное удаление рвотных масс и санация бронхиального дерева через бронхоскоп (если рвота возникла после удаления бронхоскопа, то показана немедленная повторная интубация).

Связанные с непереносимостью инстиллированных лекарств: бронхоспазм и ларингоспазм, аллергические реакции, гипертермия.

Осложнения фибробронхоскопии

Связанные с обезболиванием: реакции на местные анестетики в виде головокружения, тошноты, рвоты, тахикардии, гипотонии, ларингоспазма или бронхоспазма. Перед проведением ФБС необходимо подробно расспросить больного об отмеченных ранее аллергических реакциях на любые местные анестетики. При их наличии исследование проводят под наркозом. При первых признаках непереносимости местных анестетиков следует прекратить введение анестетика или бронхоскопию, уложить больного, обеспечить доступ свежего воздуха, дать пациенту вдохнуть нашатырного спирта. В более тяжёлых случаях больному необходимы антигистаминная и десенсибилизирующая терапия, наблюдение врача. При ларингоспазме или бронхоспазме внутривенно или в виде ингаляции вводят бронхолитики, возможно применение глюкокортикоидов.

Связанные непосредственно с ФБС: носовое кровотечение (при грубом введении фибробронхоскопа через узкие носовые ходы), кровотечение после прямой щипцовой или игловой биопсии. Как правило, это незначительные кровотечения, с которыми легко справиться. Сложнее, если кровотечение наступило в результате проведения ТББЛ. В этом случае необходимо обеспечить непрерывную аспирацию крови из бронхов и параллельно проводить активную гемостатическую терапию.

При ТББЛ может развиваться травматический пневмоторакс, при подозрении на который следует провести обзорную рентгенографию. Обычно для ликвидации пневмоторакса не требуется дополнительных вмешательств, однако если он не разрешился самостоятельно, необходимо шприцем удалить воздух из плевральной полости или проводить активное дренирование в течение нескольких дней.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Оценка функции внешнего дыхания — неотъемлемый компонент комплексного клинического обследования больного туберкулёзом. При сборе анамнеза и физикальном обследовании выявляют признаки нарушений дыхательной функции лёгких, а затем целенаправленно оценивают степень выраженности этих изменений посредством стандартизированных методик.

Спирометрия

Спирометрия — метод измерения объёма лёгких при выполнении различных дыхательных манёвров (спокойное дыхание, максимальные вдох и выдох, форсированный выдох, максимальная вентиляция). В настоящее время измерение объёмов проводится на основании измерения потоков воздуха — пневмотахографии (пневмотахографии) с последующей автоматической обработкой данных. Наиболее распространены регистрация спокойного глубокого вдоха и выдоха и оценка параметров форсированного выдоха.

Другие названия метода: запись кривой поток-объём форсированного выдоха, тест Вотчала-Тиффно, спирография форсированного выдоха, пневмотахография с интеграцией.

В настоящее время применение таких приборов недопустимо. Пневмотахометры определяют воздушный поток, измеряя перепад давления с помощью дифференциальных манометров (трубок Флейша, Лили или Пито) либо с помощью «турбинок» — безинерционных пропеллеров с лёгкими лопастями, при этом пациент дышит окружающим воздухом. Губы и ротовая полость пациента контактируют только с одноразовым загубником.

ЦЕЛИ

- Диагностика нарушений вентиляционной функции лёгких.
- Выявление типа (обструкция, рестрикция) и тяжести нарушений.
- Оценка течения лёгочного заболевания и эффективности проводимой терапии (этиотропной, патогенетической, в частности, бронхолитической).
- Оценка обратимости обструкции после ингаляции бронхолитиков короткого действия и оценка реакции на провокационные пробы (метахолин, аллергены).
- Определение возможности хирургического лечения и оценка послеоперационного состояния.
- Объективизация состояния (для медико-социальной экспертизы).
- Прогнозирование течения заболевания.

ПОКАЗАНИЯ

- Наличие жалоб со стороны органов дыхания.
- Изменения в органах дыхания на рентгенограмме (или при других способах диагностики).

24 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- Нарушения газообмена (гипоксемия, гиперкапния, снижение сатурации) и изменений лабораторных показателей (полицитемия).
- Подготовка к инвазивным методам исследования или лечения (бронхоскопия, операции).
- Направление на медико-социальную экспертизу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Кровохарканье или лёгочное кровотечение.
- Недостаточность венозных клапанов нижних конечностей с варикозным расширением вен, трофическими нарушениями и тенденцией к повышенной свёртываемости крови.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД >200 мм рт.ст. или диастолическое АД >100 мм рт.ст.).
- Аневризма аорты.
- Перенесённый в течение последних 3 мес инфаркт миокарда (или инсульт).
- Послеоперационный период (месяц после операций на грудной и брюшной полости).
- Пневмоторакс.

ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Исследование проводят натощак или после лёгкого завтрака. Пациент не должен принимать лекарств, влияющих на состояние органов дыхания (ингаляционные бронхолитики короткого действия, кромоглициевую кислоту в течение 8 ч, аминофиллин, пероральные β_2 -адреномиметики короткого действия в течение 12 ч, тиотропия бромид, ингаляционные и пероральные β_2 -адреномиметики длительного действия, блокаторы лейкотриеновых рецепторов в течение 24 ч, недокромил и пролонгированные формы теофиллина в течение 48 ч, антигистаминные препараты второго поколения в течение 72 ч), употреблять чай, кофе, содержащие кофеин напитки. Перед исследованием галстук, ремни и корсеты следует расслабить, снять с губ помаду, зубные протезы снимать не рекомендуется. За час до процедуры запрещено курить. Если исследование проводят в холодное время года, пациент должен согреться в течение 20-30 мин.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Ежедневно спирометр калибруют прилагаемым к нему шприцем объёмом 1-3 л («золотой» стандарт — трёхлитровый шприц с погрешностью объёма не более 0,5%). Перед исследованием больному разъясняют этапы процедуры, демонстрируют манёвры, используя мундштук. Во время процедуры оператор комментирует манёвр и руководит действиями больного.

Сначала определяют жизненную ёмкость лёгких на вдохе (ЖЕЛ_{вд}) или на выдохе (ЖЕЛ_{выд}). Носовые ходы перекрывают носовым зажимом, пациент вносит в полость рта мундштук прибора (загубник) и плотно обхватывает снаружи зубами. Это обеспечивает открытие рта во время манёвров. Губы пациента должны плотно охватывать трубку снаружи, не допуская утечки воздуха (выполнение может быть затруднено у пожилых людей и у лиц с поражением лицевого нерва). Больного просят спокойно дышать ртом для адаптации (в это время спирометр рассчитывает дыхательный объём, частоту дыхания и минутный объём дыхания, которые в настоящее время практически не используются). Затем пациента просят спокойно глубоко вдохнуть и спокойно глубоко выдохнуть не менее трёх раз подряд. Пациент не должен делать резких вдохов или выдохов. Максимальная амплитуда дыхания от полного выдоха до полного вдоха - ЖЕЛ_{вд}, а от полного вдоха до полного выдоха — ЖЕЛ_{выд}. Во время

этой процедуры на экране или дисплее наблюдают за спирограммой (запись измененный объёма относительно времени).

Для записи форсированного выдоха спирометр переводят в соответствующий режим и проводят тест по кривой поток-объём (запись объёмной скорости относительно объёма выдоха). Пациент делает спокойный глубокий вдох, задерживает дыхание на вдохе и затем производит резкий выдох с максимальным усилием и полным изгнанием воздуха из грудной клетки. Начало выдоха должно носить характер толчка (рис. 15-22).

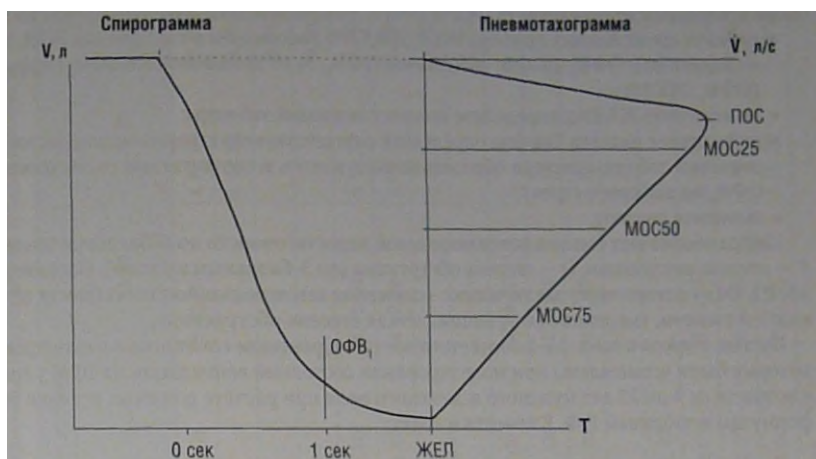


Рис 15-22. Спирограмма и пневмотахограмма, записанные во время форсированного выдоха здорового человека (тест Вотчала-Тиффно).

Практическое значение имеет только правильно записанная кривая, имеющая отчётливую вершину на участке не позднее 25% от начала записи форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ): пик объёмной скорости выдоха должен быть не позднее 0,2 с от начала форсированного выдоха. Продолжительность форсированного выдоха должна составлять не менее 6 с, окончание кривой должно иметь вид «плато», во время записи которого поток воздуха минимален, но обследуемый продолжает выдох с усилием.

Проводят не менее трёх попыток записи форсированного выдоха. Две попытки с наилучшими результатами не должны различаться по значениям ФЖЕЛ и объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более чем на 150 мл.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЖЕЛ (ФЖЕЛ). ОФВ₁, пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС) и мгновенные объёмные скорости форсированного выдоха на уровне 25%, 50% и 75% от начала кривой ФЖЕЛ (МОС25, МОС50, МОС75) выражают в абсолютных величинах (литры и литры в секунду) и в процентах от должных величин. Нормы прибор рассчитывает автоматически по уравнениям регрессии на основании пола, возраста и роста пациента. Для ЖЕЛ (ФЖЕЛ). ОФВ₁, ПОС минимальное нормальное значение - 80% должного, а для МОС25, МОС50, МОС75 - 60% должного. СОС25-75 - это средняя объёмная скорость потока форсированного выдоха в средней половине ФЖЕЛ (т.е. между 25% и 75% ФЖЕЛ). СОС25-75 отражает состояние мелких дыхательных путей

и более значима, чем $ОФВ_1$, в выявлении ранней обструкции дыхательных путей. $СОС_{25-75}$ - независимый от усилия показатель.

Изолированное снижение ЖЕЛ свидетельствует о преобладании рестриктивных нарушений, а снижение $ОФВ_1$ и отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (или $ОФВ_1/ЖЕЛ$) — о наличии нарушений бронхиальной проходимости или обструкции.

По соотношению основных показателей формулируют заключение. Примером такого заключения может служить алгоритм, реализованный в виде таблиц, которые были созданы и апробированы во фтизиопульмонологических клиниках Москвы и Казани и были утверждены Минздравом РСФСР в 1990 г. Алгоритм использования таблицы 15-1:

- найдите среди данных прибора ЖЕЛ/ДЖЕЛ% (обозначен в таблице как ЖЕЛ, % от должного). $ОФВ_1/ДОФВ_1$ (обозначен $ОФВ_1$, % от должного) и индекс Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ\%$);
- по величине ЖЕЛ% определите колонку значений таблицы;
- по величине индекса Тиффно определите соответствующую горизонтальную зону значений таблицы, внутри образовавшейся клетки в соответствии со значением $ОФВ_1\%$ выберите строку,
- запишите диагноз.

Цифра обозначает степень вентиляционной недостаточности по 6-балльной шкале, Р - степень рестрикции. О - степень обструкции (по 3-балльным шкалам). Например, «3, Р2,01» соответствует заключению: «снижение вентиляционной способности лёгких 3-й степени, умеренная рестрикция, лёгкая степень обструкции».

Пустые ячейки в табл. 15-1 соответствуют некорректным сочетаниям параметров, которые были установлены при моделировании состояний вентиляции на ЭВМ у лиц в возрасте от 4 до 75 лет мужского и женского пола при расчёте должных величин по формулам и таблицам Р.Ф. Клемента и соавт.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Главные факторы — сотрудничество медицинского работника и пациента во время проведения манёвров, точность калибровки, записи воспроизводимых и корректных кривых.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при записи спирограммы форсированного выдоха встречаются редко.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Другие методы исследования функции дыхания применяют в специализированных центрах — областных (республиканских) или клинических (университетских) лечебно-профилактических учреждениях. НИИ и лабораториях.

Оценка диффузионной способности лёгких по оксиду углерода (II) — DLCO - позволяет оценить функцию альвеолярно-капиллярной мембраны и газотранспортную функцию крови. DLCO определяют как количество оксида углерода (II), проникающее через аэрогематический барьер за 1 мин на 1 мм рт.ст. градиента давления (мл/мин*мм рт.ст.). Пациент вдыхает воздушную смесь с заданной концентрацией оксида углерода (II) из одной ёмкости и выдыхает её в другую ёмкость, показатель оценивают по разнице концентраций. Чем больше оксида углерода (II) «захватили» лёгкие пациента, тем выше градиент концентрации и тем выше способность альвеолярно-капиллярной мембраны транспортировать газы. При использовании метода одиночного вдоха обследуемый один раз вдыхает газ с известной концентрацией оксида углерода (II) и задерживает дыхание на 10 с. Диффузию рассчитывают по скорости исчезновения оксида углерода (II) из альвеолярного воздуха. При использовании метода устойчивого

равновесия обследуемый дышит газовой смесью с известной концентрацией оксида углерода (II) до тех пор, пока не установится равновесие [показатель альвеолярного давления оксида углерода (II) стабилизируется]. Далее в течение последующих 2–3 мин определяют минутный объём дыхания (МОД), вдыхаемую и выдыхаемую концентрацию оксида углерода (II) и рассчитывают его минутное поглощение. Изменения диффузионной способности лёгких вызваны различными заболеваниями: снижение DLCO может быть обусловлено слабостью дыхательной мускулатуры и деформацией грудной стенки, анемией и лёгочной эмболией, гематологической патологией с изменением газотранспортной функции гемоглобина, ожирением. Лёгочные причины снижения DLCO: резекция лёгкого, эмфизема, интерстициальные лёгочные заболевания, диссеминированный туберкулёз, саркоидоз, отёк лёгких, лёгочный васкулит, лёгочная гипертензия. При полицитемии, шунтировании крови слева направо при врождённых пороках сердца и бронхиальной астме DLCO может увеличиваться.

Общая плетизмография тела (бодиплетизмография) — метод, основанный на законе Бойля-Мариотта: произведение объёма данной массы идеального газа на его давление постоянно при постоянной температуре. Обследуемый находится в герметичной камере. В конце нормального выдоха с помощью заглушки перекрывают мундштук, через который дышит пациент, и его просят сделать несколько дыхательных движений. При этом регистрируют изменение давления в ротовой полости и изменение давления в камере. Используя уравнение Бойля-Мариотта, рассчитывают функциональную остаточную ёмкость лёгких (объём лёгких после спокойного выдоха), а затем остаточный объём и общую ёмкость лёгких. С помощью метода общей плетизмографии, в отличие от метода разведения газа, измеряют общий объём воздуха в лёгких, в том числе и в невентилируемых зонах.

Общая ёмкость лёгких (ОЕЛ) — наиболее надёжный метод диагностики изменения дыхательной функции лёгких по типу рестрикции. Поэтому при выявлении снижения ЖЕЛ всегда желательно определять ОЕЛ для установления наличия рестрикции. Снижение ОЕЛ может быть следствием различных заболеваний, которые приводят к ограничению подвижности лёгких, грудной клетки, снижению растяжимости лёгочной ткани и др. Увеличение ОЕЛ свидетельствует о гиперинфляции лёгких, в большинстве случаев возникает при обструктивной или необструктивной эмфиземе, являясь её достоверным и вместе с увеличением остаточного объёма (ОО), верифицирующим признаком. Ценную информацию можно получить при сопоставлении остаточных объёмов, определённых методами разведения газа и общей плетизмографии. У здорового человека (при добросовестном выполнении дыхательных манёвров) величины равны между собой. При патологических состояниях ОО, определённый методом разведения газа, может быть меньше, чем ОО, определённый методом общей плетизмографии. Это говорит о наличии невентилируемых зон лёгких, или так называемых «воздушных ловушек» (при заболеваниях, сопровождающихся выраженной обструкцией дыхательных путей). Значительное превышение ОО, определённого методом разведения газа, над ОО, определённым методом общей плетизмографии, свидетельствует о неправильной технике измерений.

Исследования растяжимости лёгких (кривые давление-объём) с помощью пищевого зондирования. В основе метода лежит синхронная регистрация давления в нижней трети пищевода (равно плевральному давлению) и дыхательного объёма. Больного обследуют утром натощак. Через нижний носовой ход в нижнюю треть пищевода на глубину около 40 см вводят катетер с латексным баллончиком на конце длиной 10 см и диаметром около 1,5 см. По величине регистрируемого плеврального давления от $-0,5$ до $-0,7$ кПа находят оптимальное положение катетера в пищеводе. Регистрацию динамической растяжимости лёгких проводят при спонтанном дыхании, а для изучения частотной зависимости динамической растяжимости лёгких — при

частоте дыхания 60 в минуту. После получения четырёх воспроизводимых PV-кривых переходят к изучению статической растяжимости лёгких. Динамика показателей кривых давление-объём коррелирует с клинико-рентгенологической оценкой течения туберкулёза. Быстрая динамика туберкулёзного процесса, в отличие от замедленной, сопровождается существенным улучшением показателей удельной динамической растяжимости лёгких и общего бронхиального сопротивления.

ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

При очаговом туберкулёзе, малых инфильтратах (бронхолобулярный инфильтрат, поражение $S_{1,2}$), первичном туберкулёзном комплексе, туберкулёзе ВГЛУ без перфорации и стеноза бронхов функция внешнего дыхания обычно не нарушена, рестриктивные (ограничительные) нарушения встречаются при плевральном выпоте, плевральных спайках, пневмотораксе, фиброзных и цирротических изменениях в лёгких при хроническом диссеминированном туберкулёзе. Обструктивные изменения характерны для инфильтративного туберкулёза с интоксикационным синдромом, туберкулёза в сочетании с ХОБЛ или бронхиальной астмой. Следует отметить, что при выраженной интоксикации нарушения механики дыхания могут быть обусловлены мышечной слабостью, на поздних стадиях туберкулёза — кахексией, а не только серьёзными структурными и функциональными расстройствами аппарата дыхания. Смешанные (обструктивно-рестриктивные) нарушения встречаются при распространённом инфильтративном туберкулёзе, казеозной пневмонии, фиброзно-кавернозном туберкулёзе, подостром диссеминированном туберкулёзе.

Исследования функционального состояния лёгких при туберкулёзе — обязательный компонент первичного обследования пациента, их используют для подтверждения клинических признаков дыхательной недостаточности.

Тест с 6-минутной ходьбой

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) — простое и эффективное средство оценки функциональных возможностей пациента, особенно при наличии тяжёлой и средней степеней тяжести патологии сердца и лёгких. Значимость повторного проведения и оценки 6MWT в динамике сопоставима со значимостью определения объёма форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$). Для проведения этого исследования необходимы коридор (длиной не менее 30 м), секундомер с обратным отсчётом, механическая рулетка, пульсоксиметр или сфигмоманометр. В кардиологической клинике также необходимы дефибриллятор и источник кислорода. Пациент в течение 10 мин отдыхает, сидя на стуле около стартовой позиции. Врач фиксирует пульс, артериальное давление, желательное проведение пульсоксиметрии. В исходном состоянии пациент оценивает одышку и усталость по 10-балльной шкале Борга (отсутствие одышки — 0 баллов, лёгкая одышка - 2 балла, тяжёлая одышка - 5 баллов, очень тяжёлая одышка — 10 баллов).

Пациент ходит по коридору непрерывно с максимально возможной скоростью в течение 6 мин, при возникновении одышки, усталости и дискомфорта в любой момент больной может сесть на стул и отдохнуть. В течение всего времени пациент находится под наблюдением врача. По завершении теста измеряют пульс, испытуемый повторно оценивает одышку и усталость по шкале Борга, желательное проведение пульсоксиметрии. При интерпретации данных 6MWT сравнивают соответствующие параметры До и после воздействия (лечения, операции, реабилитации). Оценивают расстояние, которое смог пройти пациент (54 метра — минимальное достоверное изменение дистанции), изменение ответов по шкале Борга, потребность в ингаляции кислорода, изменение сатурации.

Глава 16

Хирургические методы исследования

Хирургические методы исследования во фтизиатрии - различные инвазивные манипуляции или «малые» операции с использованием специального хирургического инструментария, оснащения и диагностической аппаратуры.

Несмотря на большой клинический опыт отечественных фтизиатров и многообразие методов диагностики, в некоторых случаях возникает необходимость применения таких методов исследования, которые требуют специальных условий и навыков хирургического персонала.

Цель хирургических методов исследования — установление или уточнение диагноза туберкулёза, степени распространённости и активности процесса, наличия или отсутствия осложнений. В некоторых случаях хирургические методы исследования могут быть использованы для установления сопутствующих или конкурентных заболеваний.

Задачи хирургических методов исследования:

- получение патологического материала для цитологического, бактериологического или морфологического исследований;
- непосредственный осмотр и пальпация (в том числе инструментальная) лёгкого, плевральной полости, средостения, лимфатических узлов и других органов;
- введение диагностических веществ или лекарственных препаратов в полостные образования и свищевые ходы.

Все хирургические методы диагностики (с учётом степени инвазивности используемых средств и способов выполнения) подразделяют на 3 основные группы: игловые методы, «малые» диагностические операции и эндохирurgical вмешательства.

ИГЛОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К игловым методам исследования относят пункцию плевральной полости и трансторакальную игловую биопсию.

Подведение иглы к исследуемому органу или ткани требует предварительной оценки топографоанатомических взаимоотношений и установления точной локализации места пункции с помощью методов лучевой диагностики: полипозиционной рентгеноскопии, рентгенографии, КТ и УЗИ.

Пункция плевральной полости

Пункция плевральной полости — введение иглы через мягкие ткани грудной стенки в плевральную полость для получения и удаления жидкости или воздуха.

Основные показания: экссудативный или осумкованный плеврит, эмпиема плевры, внутриплевральное кровотечение, пневмоторакс, гидропневмоторакс.

Каждый врач-физиятр обязан владеть методикой выполнения плевральной пункции. Специальная подготовка больного не нужна. Плевральную пункцию проводят в сидячем положении больного (если позволяет состояние пациента). Для расширения межрёберных промежутков плечо отводят вверх и вперёд. Манипуляцию выполняют под местной инфильтрационной анестезией кожи и мягких тканей грудной стенки. При наличии в плевральной полости свободной жидкости классическое место для прокола грудной стенки — седьмой или восьмой межрёберный промежуток между средней подмышечной и лопаточной линиями (рис.16-1). Пункцию осумкованной жидкости проводят с учётом данных рентгенологического исследования или УЗИ. При пневмотораксе пункцию проводят в передне-верхних отделах плевральной полости.

Плевральную пункцию проводят стандартными иглами различной длины и толщины, соединёнными со шприцем переходным краном или силиконовой трубкой (во избежание попадания воздуха в плевральную полость). Иглу проводят через межреберье по верхнему краю нижележащего ребра. В ходе пункции желательнее полностью удалять всё содержимое плевральной полости для достижения герметичности. Для постепенного смещения органов средостения большое количество жидкости следует удалять медленно. В отдельных случаях (гнойный плеврит, продолжающееся внутриплевральное кровотечение, отсутствие герметичности лёгочной ткани) плевральную пункцию заканчивают торакоцентезом с промыванием полости растворами антисептиков и дренированием. Из жидкости, получаемой во время пункции, в стерильные пробирки отбирают пробы для бактериологического исследования, определения относительной плотности жидкости, клеточного состава, количества белка и глюкозы.

Наиболее частое осложнение плевральной пункции — прокол лёгкого с развитием пневмоторакса или кровотечения. Пневмоторакс ликвидируют повторными плевральными пункциями, кровотечение обычно прекращается самостоятельно или после приёма гемостатических средств. Профилактика осложнений: тщательное определение места пункции и направления иглы, строгое соблюдение методики пункции.



Рис. 16-1. Пункция плевральной полости.

Игловая биопсия

Игловая биопсия — иногда единственный метод, позволяющий установить точный морфологический диагноз при поражениях лёгкого, плевры, периферических и внутригрудных лимфатических узлов. Для получения биоптата применяют специальные иглы. Могут быть использованы различные подходы: обычная пункция поверхностных образований, трансбронхиальный, трансторакальный, эндохирургический доступы.

Игловая аспирационная биопсия - диагностическая манипуляция, прокол исследуемого органа или ткани с целью получения клеточного материала для цитологического исследования путём аспирации его в просвет иглы.

Показания для игловой аспирационной биопсии: поверхностно расположенные или периферические лимфатические узлы, внутригрудные и внутрилёгочные образования, непосредственно прилежащие к грудной стенке.

Пункцию поверхностных образований проводят с учётом данных осмотра и пальпации, обычно без анестезии. Используют обычные иглы для внутримышечных инъекций с канюлей от одноразового шприца.

При глубоком (внутриплевральном или внутрилёгочном) расположении патологического образования исследование проводят под местной анестезией, под контролем рентгеноскопии или КТ. Используют тонкие иглы длиной 10-16 см. Место прокола определяют по кратчайшему расстоянию до исследуемого участка тканей. В лёгкое иглу вводят во время неглубокого вдоха, после чего больного просят дышать поверхностно и не кашлять. Для предупреждения обтурации её просвета участками кожного эпидермиса или мягких тканей грудной стенки иглу вводят с мандреном. Положение иглы в тканях контролируют с помощью рентгеноскопии или КТ. Это позволяет наиболее точно определить и при необходимости изменить положение. Мандрен извлекают, иглу соединяют со шприцем и проводят аспирацию содержимого. Содержимое иглы извлекают на обезжиренное препаратное стекло и готовят мазок для цитологического исследования, которое проводят сразу во время пункции (при необходимости аспирацию тканей можно сразу повторить).

Эффективность цитологической верификации диагноза с помощью игловой аспирационной биопсии наиболее высока при диагностике опухолевых процессов и достигает 97%. При неопухолевых заболеваниях методика менее эффективна, так как для точного диагноза требуется гистологическое исследование.

Осложнения при аспирационной биопсии возникают обычно только при трансторакальной пункции. Наиболее частые осложнения — кровотечение и пневмоторакс. Во избежание таких осложнений не следует пунктировать глубоко расположенные, прикорневые очаги поражения. Биопсию следует проводить максимально быстро, не допуская большой амплитуды дыхания в процессе исследования.

Противопоказания к трансторакальной аспирационной биопсии — нарушения свёртывания крови, выраженная эмфизема, тяжёлые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония.

Игловая пункционная (трепанационная) биопсия — диагностический прокол исследуемого патологического образования с целью получения тканевого материала для его гистологического исследования с помощью специальных игл.

Показания для игловой пункционной биопсии во фтизиатрической практике: округлые образования лёгких (исключение опухолевой природы образования), поверхностно расположенные внутрилёгочные инфильтраты или группы очагов, хронические рецидивирующие плевриты неясного генеза, сопровождающиеся резким утолщением плевры.

Противопоказания - аналогичны противопоказаниям к аспирационной биопсии.

Трансторакальную пункционную биопсию проводят с помощью специальных биопсийных игл различной конструкции. Главные требования, предъявляемые к иглам:



Рис. 16-2. Иглы для трансторакальной игловой биопсии.

надёжность использования, атравматичность и безопасность для больного, возможность получения фрагмента ткани, достаточного для гистологического исследования (рис. 16-2).

Строение большинства биопсийных игл одинаково: они состоят из самой иглы и стилета, с помощью которого проводят забор материала. Во время манипуляции стилет выводят из иглы, захватывают и отсекают участок ткани, после чего втягивают его в просвет иглы. Механизм захвата и отсечения биоптата зависит от конструкции стилета: чаще используют расщеплённые, крючковые и окончатые стилеты. В некоторых случаях для забора материала используют буры, в том числе ультразвуковые.

Трансторакальная пункционная биопсия более травматична, чем аспирационная. В связи с этим важна точность попадания иглы в исследуемую ткань, это контролируют с помощью лучевых методов диагностики. Наиболее точные методы — КТ и полипозиционное ультразвуковое сканирование с использованием пункционных адаптеров.

Полученный при пункционной биопсии участок ткани может быть исследован с помощью цитологических, гистологических, бактериологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических методов, что значительно повышает эффективность и достоверность диагностики. Верификация диагноза с помощью трансторакальной игловой биопсии возможна в 80-90% случаев. Эффективность метода при диагностике злокачественных опухолей выше, чем при установлении диагноза воспалительных заболеваний.

Осложнения при исследовании мягких тканей грудной стенки и плевры встречаются крайне редко. Пункционная биопсия лёгкого - более опасная манипуляция и в некоторых случаях может осложниться пневмотораксом, лёгочным кровотечением, плевритом, гемотораксом, имплантационными метастазами, воздушной эмболией.

ОТКРЫТЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

Открытые диагностические операции проводят при необходимости биопсии как поверхностно расположенных, так и внутригрудных образований. Во фтизиохирургической практике выполняют биопсию периферических лимфатических узлов, парастернальную медиастиномию, диагностическую торакотомию с открытой биопсией лёгкого и плевры.

Биопсия периферических лимфатических узлов

Биопсия периферических лимфатических узлов показана в случаях, когда ранее проведённые манипуляции не позволили установить диагноз, чаще исследуют шей-

ные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Операцию проводят под местной анестезией или внутривенным наркозом.

Прескаленная (трансервикальная) биопсия - хирургическое удаление клетчатки и лимфатических узлов, расположенных на поверхности передней лестничной мышцы шеи. Разрез 3-5 см проводят параллельно ключице над ней. Для гистологического исследования удаляют клетчатку с лимфатическими узлами. Осложнения: повреждение подключичной или наружной яремной вены, вскрытие плевральной полости с развитием пневмоторакса.

При биопсии подмышечных лимфатических узлов разрез 3-5 см проводят в подмышечной ямке. Увеличенные лимфатические узлы не всегда легко удаётся выделить из-за значительного количества подкожной жировой клетчатки. Удалять их следует осторожно, чтобы не повредить подмышечные сосуды и нервы.

Более доступны паховые лимфатические узлы, которые располагаются непосредственно под кожей и относительно легко могут быть удалены через небольшой разрез.

Открытая биопсия лёгкого

Открытая биопсия — получение биоптата лёгкого, плевры или лимфатических узлов путём вскрытия грудной полости или средостения. Метод применяют при диффузных и диссеминированных заболеваниях лёгких, плевритах и внутригрудной лимфаденопатии неясного генеза, а также в случаях, когда ранее проведённые манипуляции не позволили установить диагноз.

Операцию проводят под наркозом из межрёберного или из парастерального доступа. Во время операции используют обычные хирургические инструменты. При небольшом разрезе (мини-торакотомия) для лучшего осмотра плевральной полости и биопсии глубоко расположенных участков лёгкого или прикорневых лимфатических узлов иногда используют видеотехнику и эндохирургические инструменты (видео-ассистирующие операции). При диффузных или диссеминированных поражениях лёгких проводят краевую резекцию поражённого участка лёгкого. При поражении плевры проводят щипцовую биопсию из нескольких отделов плевры. При поражении лимфатических узлов - лимфаденэктомию одного или нескольких узлов корня лёгкого и средостения.

Преимущества открытой биопсии: высокая степень надёжности, возможность получения крупных биоптатов из одного и нескольких участков плевры, лёгкого или лимфатических узлов. Полученный материал помещают в идентифицированные контейнеры и используют для различных исследований (морфологические, бактериологические, иммунные). После операции в плевральной полости на 1-2 дня оставляют дренирующую силиконовую трубку. Осложнения открытой биопсии аналогичны осложнениям стандартных операций на лёгких (пневмоторакс, гидроторакс, гемоторакс, дыхательная недостаточность, инфекция), но встречаются значительно реже (менее 1% случаев).

ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

Эндохирургические операции широко применяют в диагностике. Для их проведения используют проколы или небольшие разрезы, через которые в плевральную полость или средостение вводят осветительные и оптические приборы, телекамеру, специальные эндохирургические инструменты. Во фтизиатрии наиболее широкое применение получили торакоскопия (плевроскопия) и медиастиноскопия.

Торакоскопия

Торакоскопия позволяет детально изучить любые отделы плевральной полости и (при необходимости) взять биопсию из различных участков плевры, лёгкого и средостения.

Для видеоторакоскопии применяют торакоскопы с разным углом зрения, видеокамеру, осветитель, монитор с цветным изображением, записывающую аппаратуру, дополнительное хирургическое оснащение для проведения различных лечебных манипуляций (рис. 16-3).

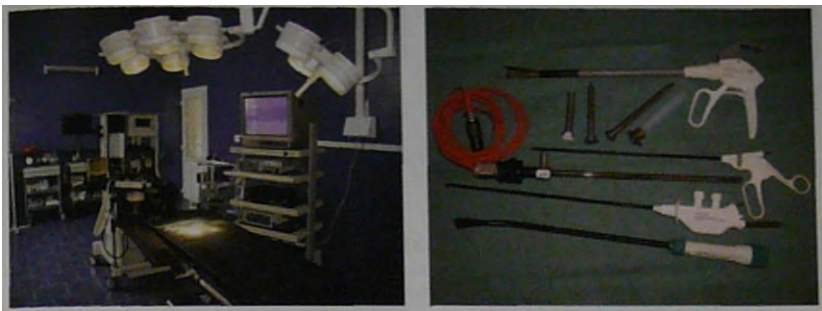


Рис 16-3. Видеостойка и эндохирургический инструментарий для видеоторакоскопии.

Отсутствие плевральных сращений и коллапс лёгкого на $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ объёма — необходимые условия для выполнения видеоторакоскопии. Операцию чаще проводят под наркозом с раздельной интубацией бронхов и выключением одного лёгкого из вентиляции. При наличии в грудной клетке стойкой остаточной полости ригидное лёгкое поджато, исследование выполняют под местной анестезией. В плевральную полость через троакар (торакопорт) вводят оптический торакоскоп, соединяют его с видеокамерой и проводят осмотр плевральной полости. Для выполнения различных хирургических манипуляций вводят дополнительно 2-3 манипуляционных троакара, через которые специальными эндохирургическими инструментами выполняют биопсию или необходимые лечебные манипуляции (разделение спаек, санация полостей, удаление патологических образований). Торакоскопическую картину плевральной полости фотографируют или записывают на цифровую видеокамеру.

Видеоторакоскопию широко применяют в диагностике различных экссудативных плевритов и диссеминированных поражений лёгких неясной этиологии.

При экссудативном плеврите видеоторакоскопию выполняют в любые сроки. В начальных стадиях заболевания (до 2 мес) она имеет только диагностическое значение. В более поздние сроки (2-4 мес), после организации экссудата с отложением фибрина, развития спаек и осумкования полостей с помощью видеоторакоскопии проводят санацию плевральной полости с частичной плеврэктомией и декортикацией лёгкого.

При диссеминированных поражениях лёгких нет строго специфичной картины заболевания, поэтому у таких больных часто проводят биопсию лёгкого. Видеоторакоскопия позволяет осмотреть с увеличением любой «подозрительный» участок плевральной полости и лёгкого. При поверхностно расположенных очагах поражения наиболее простой и эффективный способ — щипцовая биопсия лёгкого. При очагах, расположенных в лёгких, показана краевая резекция. С помощью видеоторакоскопа выбирают участок лёгкого и производят его резекцию с помощью эндостеплера (рис. 16-4).

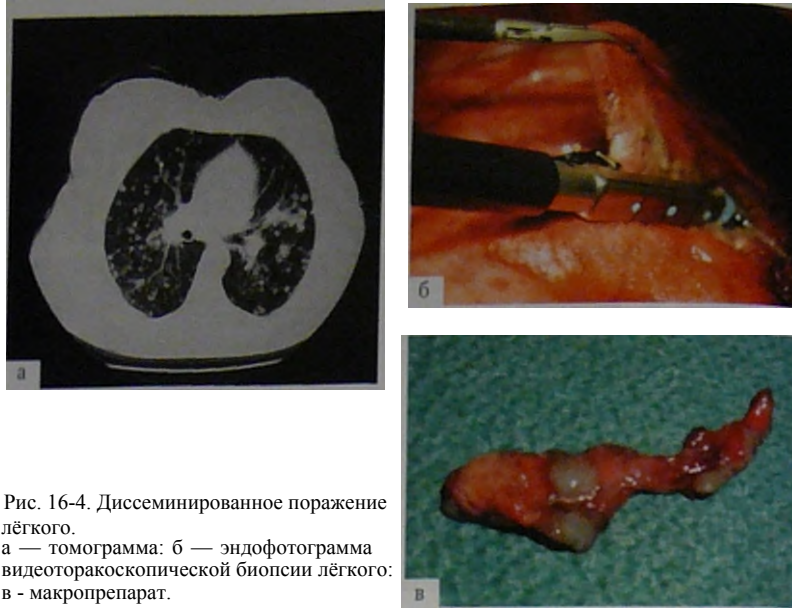


Рис. 16-4. Диссеминированное поражение лёгкого.
а — томограмма; б — эндофотограмма видеоторакоскопической биопсии лёгкого; в - макропрепарат.

Осложнения: кровотечение, подкожная эмфизема, длительное отсутствие аэрастаза. Частота осложнений при выполнении специалистом с большим опытом проведения манипуляции не превышает 1%. Противопоказания к видеоторакоскопии: дыхательная недостаточность и облитерация плевральной полости. Недостатки метода: необходимость раздельной вентиляции лёгких и невозможность пальпации лёгкого и других структур грудной полости.

Медиастиноскопия

Медиастиноскопия — диагностическая операция с осмотром переднего средостения с помощью медиастиноскопа или соединённого с монитором видеомедиастиноскопа (рис. 16-5).

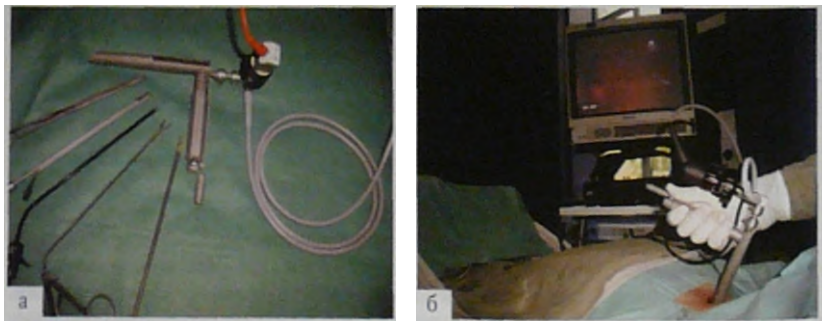


Рис. 16-5. Видеомедиастиноскопия.

а - видеомедиастиноскоп с эндохирургическим инструментарием; б - этап видеомедиастиноскопии

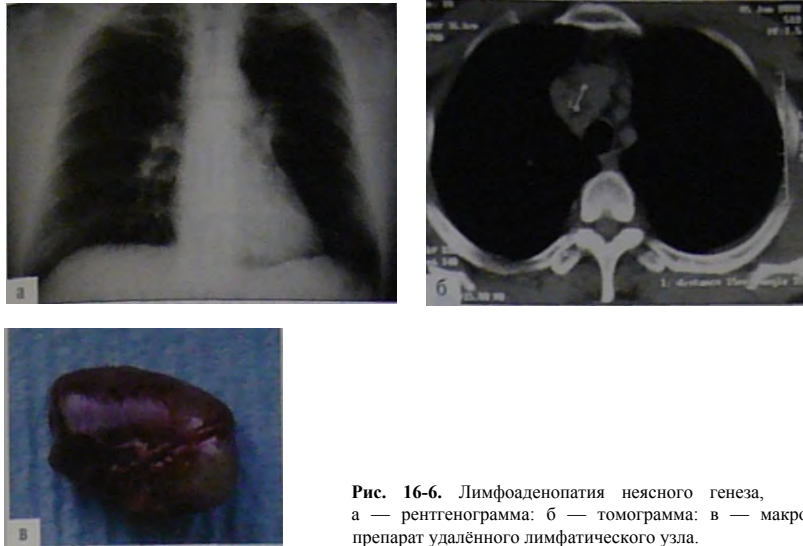


Рис. 16-6. Лимфоаденопатия неясного генеза, а — рентгенограмма; б — томограмма; в — макропрепарат удалённого лимфатического узла.

Медиастиноскопию выполняют под общей анестезией. На передней поверхности шеи по краю рукоятки грудины разрезают кожу и мягкие ткани шеи до передней стенки трахеи. Пальцем формируют туннель в претрахеальном пространстве, в который вводят медиастиноскоп и под контролем зрения проводят пункцию или удаление (паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов). Преимущества видеотехники: доступность изображения не только хирургу, но и ассистенту, возможность обучения, оптимальная освещённость и чёткость изображения, возможность его увеличения и сохранения в компьютерной базе данных. Совершенный инструмент для медиастиноскопических операций способствует повышению безопасности операции.

Медиастиноскопию во фтизиатрии используют для уточнения причины медиастинальной лимфаденопатии неясной этиологии (рис. 16-6). Часто её выполняют при саркоидозе, туберкулёзе и лимфогранулематозе. Частота осложнений при медиастиноскопии не превышает 1-2%. Возможны кровотечение, пневмоторакс, повреждение нервов гортани.

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Глава 17. Классификация туберкулёза

Глава 18. Туберкулёз органов дыхания

Глава 19. Туберкулёз внелёгочной локализации

Глава 20. Туберкулёз при сопутствующих и фоновых заболеваниях и состояниях

Глава 21. Особенности туберкулёза у детей и подростков

Глава 22. Острые и неотложные состояния

Глава 17

КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

В большинстве стран мира применяют международную статистическую систему учёта болезней и проблем, связанных со здоровьем населения, — международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Применение МКБ-10 обеспечивает единство сбора информации и сопоставимость материалов о здоровье населения, распространённости заболеваний и их эпидемиологии как в пределах одной страны, так и в разных странах мира. МКБ-10 даёт возможность преобразовывать словесные формулировки диагнозов в буквенно-цифровые коды, которые обеспечивают компьютерное хранение информации и её накопление. Применение МКБ-10 создаёт условия для автоматизации сведений о здоровье человека. Это позволяет проводить всесторонний углублённый сравнительный анализ данных, в том числе оценивать качество медико-санитарной помощи в различных регионах страны и полноту сбора информации.

Основа МКБ-10 — буквенно-цифровой код, обязательный для кодирования болезней, в котором первый знак обозначается буквой, три последующих — цифрами. Такая система позволяет увеличить более чем вдвое размеры структуры кодирования. Буква обозначает классы (в МКБ-10 их 21), две первые цифры — блок. Для большей детализации введён четвёртый знак — цифра после точки.

Классификация туберкулёза в России в значительной степени не соответствует МКБ-10. В то же время применяемая в нашей стране классификация туберкулёза достаточно полно, по крайней мере в настоящее время, удовлетворяет требованиям фтизиатров России. В связи с этим весьма важными являются адаптация отечественной классификации туберкулёза к МКБ-10 и разработка адаптированного варианта кодирования, удовлетворяющего как требованиям международной классификации, так и отечественной фтизиатрии.

Необходимость введения дополнительного кодирования заболеваний туберкулёзом и проблем, связанных с ним, обусловлена тем, что в МКБ-10 не предусмотрена регистрация форм туберкулёза, принятых в нашей стране. В МКБ-10 не учитываются деструктивные изменения, сочетанные поражения органов, осложнения заболевания, а также хирургические вмешательства, произведённые в процессе лечения. Кроме того, учёт заболеваний, сопровождающихся выделением микобактерий туберкулёза, предусмотрен только при постановке диагноза туберкулёза органов дыхания.

Сведения о частоте заболевания туберкулёзом органов дыхания и внелёгочных локализаций в мире неполные. Это обусловлено тем, что в соответствии с действующей в нашей стране клинической классификацией туберкулёза при сочетанных поражениях органов в учётно-отчётных формах показывают одну локализацию - с наиболее выраженными изменениями. ВОЗ рекомендует при сочетанных локализациях туберкулёза учитывать больного по заболеванию туберкулёзом лёгких или органов дыхания независимо от степени поражения туберкулёзом других органов.

В связи с этим для регистрации формы и локализации туберкулёза, наличия деструкции в тканях, сочетанного поражения органов, хирургических операций, осложнений туберкулёзного процесса, а также обнаружения микобактерий туберкулёза при внелёгочных локализациях туберкулёза и диссеминированных (милиарных) процессах рекомендуется применение дополнительного кодирования и введения для этих целей 5-10 знаков.

Для облегчения кодирования туберкулёза различных локализаций и чтения шифров предлагается делать их одинаковой длины, сохраняя при этом за определёнными разрядами цифр одну и ту же смысловую нагрузку. Исключение составляет 10-й знак, который применяется только при кодировании сведений о наличии или отсутствии микобактерий туберкулёза в рубриках А17-А19.

Изменение кода заболевания производится после изменения диагноза или состояния либо их уточнения.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

В настоящее время применяют Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (ВОЗ, 1995).

Блок «туберкулёз» (А15-А19) включён в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (А00-В99).

А15-А16 Туберкулёз органов дыхания.

А15 Туберкулёз органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически.

А16 Туберкулёз органов дыхания, не подтверждённый бактериологически или гистологически.

А17 Туберкулёз нервной системы.

А18 Туберкулёз других органов и систем (внелёгочные локализации туберкулёза).

А19 Милиарный туберкулёз.

В блок «Туберкулёз» включены инфекции, вызванные *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Из блока «Туберкулёз» исключены врожденный туберкулёз (Р37.0), пневмокониоз, связанный с туберкулёзом 065), последствия туберкулёза (В90).

РОССИЙСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА И КОДЫ МКБ-10

Российская клиническая классификация туберкулёза утверждена приказом Минздрава России № 109 от 22 марта 2003 г.

В этом разделе представлены клиническая классификация туберкулёза, применяемая в настоящее время в России и коды, рекомендуемые для шифрования болезней по МКБ-10 (табл. 17-1 и табл. 17-2). Некоторые положения этой классификации могут быть в последующие годы пересмотрены. В соответствии с этим будут изменены и кодовые знаки. Для точного учёта больных с различными локализациями туберкулёза при установлении диагноза, отмеченного специальным знаком (+), необходима

дополнительная кодировка по иному классу болезни. К примеру, при туберкулезе костей и суставов — по классу М (болезни костно-мышечной системы).

Таблица 17-1. Основные клинические формы туберкулеза

Рубрики классификации	Формы туберкулеза и локализация	Шифр по МКБ-10
1.1.1.	Туберкулезная интоксикация у детей и подростков	A16.7
1.1.2.	Туберкулез органов дыхания	A15–A16
	Первичный туберкулезный комплекс	A15.7; A16.7 (P37)
	Туберкулез ВГЛУ — первичный	A15.7; A16.7
	Туберкулез ВГЛУ — вторичный	A15.4; A16.3
	Диссеминированный туберкулез лёгких	A15.3; A16.2
	Милиарный туберкулез	A19.0; A19.1; A19.2; A19.9
	Очаговый туберкулез лёгких	A15.3; A16.2
	Инфильтративный туберкулез лёгких	
	Казеозная пневмония	
	Туберкулема лёгких	
	Кавернозный туберкулез лёгких	
	Фиброзно-кавернозный туберкулез лёгких	
	Цирротический туберкулез лёгких	
	Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема) вторичный	A15.6; A16.5
	Туберкулезный плеврит первичный	A15.7; A16.7
	Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и других органов (носа, полости рта, глотки)	A15.5; A15.8; A16.4; A16.8
	Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями лёгких (кониотуберкулез)	J65
1.1.3.	Туберкулез других органов и систем	A17–A19
	Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС	A17.0†; A17.1†; A17.8†; A17.9†
	Туберкулез кишечника, брюшины и брыжечных лимфатических узлов	A18.3
	Туберкулез костей и суставов	A18.0†
	Туберкулез мочевых, половых органов	A18.1†
	Туберкулез кожи и подкожной клетчатки	A18.4
	Туберкулез периферических лимфатических узлов	A18.2
	Туберкулез глаза	A18.5†
	Туберкулез прочих органов	A18.6† (H67.0*); A18.7† (E35.1*); A18.8†

Примечание. Если для термина предусмотрена двойная классификация (в соответствии с этиологией и проявлением болезни), приводятся оба кода: за первым следует специальный знак (+), а за вторым—звёздочка (*).

Таблица 17-2. Остаточные изменения после излеченного туберкулеза

Рубрики классификации	Характеристика изменений	Шифр по МКБ-10
1.4а	Фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические изменения, кальцинаты в лёгких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз, состояние после хирургического вмешательства и др.	B90.9
1.4б	Рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление, состояние после оперативных вмешательств	B90.0; B90.1; B90.2; B90.8

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ КОДИРОВАНИЕ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Кодирование при активном туберкулезе

В МКБ-10 не предусмотрено кодирование ряда существенных признаков, которые используют фтизиатры России при постановке диагноза туберкулеза и определении тактики ведения больного.

В связи с этим предлагается использовать дополнительные знаки для кодирования некоторых наиболее важных признаков (табл. 17-3). Для обозначения соответствующих признаков в отечественной клинической классификации туберкулеза в соответствии с шифром МКБ-10 разработаны кодовые словари.

Таблица 17-3. Характеристика дополнительных знаков

Дополнительный знак	Код, подлежащий дополнительному кодированию	Характеристика
5-й знак	A15-A19	Форма и локализация туберкулеза
6-й знак	A15-A19	Распад ткани, свищи и прочие деструктивные изменения
7-й знак	A15-A18 A19 (часть)	Сочетанное поражение туберкулезом различных органов
8-й знак	A15-A19	Хирургическое лечение
9-й знак	A15-A19	Неосложненное или осложненное течение
10-й знак	A17-A19	Наличие или отсутствие микобактерий туберкулеза при туберкулезе внелёгочных локализаций

Дополнительный 5-й знак

Туберкулез лёгких

A15.0-A15.3; A16.0-A16.2 Туберкулез лёгких

- 1 — очаговый туберкулез
- 2 - Инфильтративный туберкулез
- 3 — казеозная пневмония
- 4 — Туберкулёма лёгких
- 5 - кавернозный туберкулез
- 6 — фиброзно-кавернозный туберкулез лёгких
- 7 — Цирротический туберкулез лёгких
- 8 - диссеминированный туберкулез

Туберкулез органов дыхания

A15.4; A16.3 Туберкулез ВГЛУ (вторичный)

- 1 — бронхопульмональные лимфатические узлы
- 2 - паратрахеальные лимфатические узлы
- 3 — трахеобронхиальные лимфатические узлы

- 4 — бифуркационные лимфатические узлы
- 5 — лимфатические узлы окна артериального протока (боталлов проток)
- 6 — медиастинальные лимфатические узлы
- 7 — другие

- 8 — множественные локализации
- 9 — без дополнительного уточнения

A15.5; A16.4 туберкулез гортани, трахеи и бронхов

- 1 — туберкулез бронхов
- 2 — туберкулез гортани
- 3 — туберкулез трахеи
- 4 — другие локализации

- 5 — сочетанное поражение

A15.6; A16.5 Туберкулезный плеврит (вторичный)

- 1 - туберкулез плевры
- 2 — туберкулезная эмпиема
- 3 - междолевой плеврит
- 4 - другие локализации
- 5 — сочетанное поражение

- A15-7; A16.7 Первичный туберкулёз органов дыхания
 1—первичная туберкулёзная интоксикация у детей и подростков
 2 — первичный туберкулёзный комплекс
 3 — туберкулёз ВГЛУ
 4 — туберкулёз плевры
 5 — другие локализации
 6 - сочетанное поражение
- A15.8; A16.8 Туберкулёз других органов дыхания
 1 - туберкулёз носа
 2 — туберкулёз полости рта
 3 - туберкулёз придаточных пазух
 4 - другая локализация
 5 - сочетанное поражение
- Туберкулёз других органов**
- A17 Туберкулёз нервной системы
 A17.0 Туберкулёзный менингит
 1 — туберкулёз мозговых оболочек
 2 — туберкулёзный лептоменингит
- A17.1 Менингиальная Туберкулёма
 1 - менингиальная Туберкулёма
- A17.8 Туберкулёз нервной системы других локализаций
 1 — Туберкулёма головного мозга
 2 - туберкулёз спинного мозга
 3 — абсцесс головного мозга
 4 — менингоэнцефалит
 5 — миелит
- A17.9 Туберкулёз нервной системы неуточнённой локализации
 1 — туберкулёз нервной системы неуточнённой локализации
- A18 Туберкулёз других органов
 A18.0 Туберкулёз костей и суставов
 1 — туберкулёз тазобедренных суставов
 2 — туберкулёз коленных суставов
 3 — туберкулёз позвоночника
 4 — туберкулёз мелких суставов
 5 — туберкулёз плоских костей
 6 - другие локализации
 7 — сочетанное поражение
- A18.1 туберкулёз мочеполовых органов
 1 — туберкулёз почек
 2 - туберкулёз мочеочника
 3 — туберкулёз мочевого пузыря
 4 - туберкулёз уретры
- 5 — туберкулёз мужских половых органов
 6 — туберкулёз женских половых органов
 7 — другие локализации
 8 — сочетанные поражения
- A18.2 Туберкулёз периферических лимфатических узлов
 1 — подчелюстные лимфатические узлы
 2 — шейные лимфатические узлы
 3 — подмышечные лимфатические узлы
 4 — паховые лимфатические узлы
 5 - другие локализации
 6 - сочетанные поражения
 7 — без дополнительного уточнения
- A18.3 Туберкулёз кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов
 1 — туберкулёз кишечника
 2 - туберкулёз брюшины
 3 — туберкулёз брыжеечных лимфатических узлов
 4 — другие локализации
 5 — сочетанные поражения
- A18.4 туберкулёз кожи и подкожной клетчатки
 1 — волчанка язвенная
 2 — волчанка обыкновенная
 3 - волчанка века
 4 — скрофулодерма
 5 - папуло-некротический туберкулёз
 6 — другие формы
 7- без дополнительного уточнения
- A18.5 туберкулёз глаза
 1 — Хориоретинит
 2 — эписклерит
 3 — интерстициальный кератит
 4 — иридоциклит
 5 - кератоконъюнктивит интерстициальный
 6 - кератоконъюнктивит фликтенулёзный
 7 — другие локализации
 8 - сочетанные поражения
- A18.6 туберкулёз уха
 1 - туберкулёз уха

A18.7 Туберкулёз надпочечника

1 — туберкулёз надпочечника

A18.8 Туберкулёз других уточнённых органов

1 - туберкулёз эндокарда

2 — туберкулёз миокарда

3 — туберкулёз перикарда

4 - туберкулёз пищевода

5 — туберкулёз щитовидной железы

6 — другие локализации

7 — сочетанные поражения

A19. Милиарный туберкулёз

A19.0 Острый милиарный туберкулёз

1 — милиарный туберкулёз лёгких

2 — милиарный туберкулёз других локализаций

A19.1 Острый милиарный туберкулёз множественной локализации

1 — генерализованный

2 — полисерозит

A19.2 Острый милиарный туберкулёз неуточнённой локализации

1 - острый милиарный туберкулёз неуточнённой локализации

A19.8 Другие формы милиарного туберкулёза

1 — другие формы милиарного туберкулёза

A19.9 Милиарный туберкулёз неуточнённой локализации

1 — милиарный туберкулёз неуточнённой локализации

Дополнительный 6-й знак

1 — без распада

2 — с распадом (свищи, язвенные изменения, прочие деструкции)

3 — без упоминания о распаде

Дополнительный 7-й знак

1 — поражён один орган

2 - туберкулёз органов дыхания + туберкулёз внелёгочных локализаций

3 - туберкулёз внелёгочных локализаций + туберкулёз органов дыхания

Дополнительный 8-й знак

1 — операция не проводилась

2 — операция проведена

Дополнительный 9-й знак

1 — неосложнённое течение

2 — осложнённое течение

Дополнительный 10-й знак

1 — микобактерии туберкулёза обнаружены: подтверждено методом микроскопии, с наличием или отсутствием роста культуры

2 — микобактерии туберкулёза обнаружены: подтверждено только ростом культуры

3 — микобактерии туберкулёза обнаружены: подтверждено гистологически

4 — микобактерии туберкулёза не обнаружены: при отрицательных бактериологических или гистологических исследованиях

5 — микобактерии туберкулёза не обнаружены: без проведения бактериологических и гистологических исследований

6 — микобактерии туберкулёза не обнаружены: без упоминания о бактериологическом или гистологическом исследовании, или без указания метода

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

С целью удобства кодирования диагноза заболевания целесообразно соблюдать определённую последовательность при его формулировке, начиная с обозначения заболевания — «туберкулёз»:

- туберкулёз (1—3-й знаки);
- локализация (4-й знак);
- форма туберкулёза или уточнённая локализация (5-й знак);
- наличие или отсутствие микобактерий туберкулёза и метод исследования — для туберкулёза органов дыхания (3-й знак), для внелёгочных локализаций (10-й знак);
- наличие или отсутствие деструктивных изменений (6-й знак);

- вторая локализация туберкулёза (7-й знак);
- применение хирургической операции (8-й знак);
- наличие или отсутствие осложнения (9-й знак).

ПРИМЕРЫ КОДИРОВАНИЯ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Первые **4 знака** означают основное кодирование, 5-9-й знаки — дополнительное кодирование.

1. туберкулёз лёгких, очаговый, микобактерии туберкулёза обнаружены (метод посева), с распадом:
A15.1.1.2.1.1.1.
2. Туберкулёз лёгких, Инфильтративный, микобактерии туберкулёза обнаружены (метод посева), с распадом. Туберкулёз кожи:
A15.1.2.2.2.1.1.
3. Туберкулёз лёгких, очаговый, микобактерии туберкулёза не обнаружены (без упоминания об исследовании), без распада:
A16.2.1.1.1.1.1.
4. Туберкулёз лёгких, казеозная пневмония, микобактерии туберкулёза обнаружены (метод микроскопии), с распадом. Туберкулёз почек. Лёгочно-сердечная недостаточность:
A15.0.3.2.2.1.2.
5. Туберкулёз лёгких фиброзно-кавернозный, микобактерии туберкулёза обнаружены (метод микроскопии). Кровохарканье. Туберкулёз глаз:
A15.0.6.2.2.1.2.
6. Туберкулёз лёгких фиброзно-кавернозный, микобактерии туберкулёза обнаружены (подтверждено гистологически). Хирургическая операция:
A15.2.6.2.1.2.1.
7. туберкулёз лёгких, Цирротический, амилоидоз:
A16.2.7.2.1.1.2.
8. Туберкулёз лёгких, диссеминированный, с распадом (хронический), туберкулёз мужских половых органов:
A16.2.8.2.2.1.1.6.
9. Туберкулёз милиарный, генерализованный, микобактерии туберкулёза не обнаружены:
A19.1.1.1.2.1.1.6.
10. Туберкулёма головного мозга, микобактерии туберкулёза не обнаружены (метод посева). Парезы нижних конечностей. Очаговый туберкулёз лёгких:
A17.8.1.1.2.1.6.4.
11. Туберкулёз позвоночника (с натёчником), микобактерии туберкулёза обнаружены (гистологический метод), хирургическая операция. Туберкулёз плевры:
A18.0.3.2.2.2.3.
12. Туберкулёз почек (с каверной), микобактерии туберкулёза обнаружены (метод посева):
A18.1.1.2.1.1.1.2.
13. Туберкулёзный иридоциклит. туберкулёз периферических лимфатических узлов:
A18.5.4.1.2.1.1.6.

Кодирование последствий туберкулёза и состояний повышенного риска заболеваний туберкулёзом

ОТДАЛЁННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВНЕЛЁГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА (В90.0-В90.2, В90.8)

Отдалённые последствия туберкулёза по МКБ-10 предусмотрено кодировать четырьмя знаками с учётом локализации туберкулёзного поражения:

В90.0 Отдалённые последствия туберкулёза ЦНС.

В90.1 Отдалённые последствия туберкулёза мочеполовых органов.

В90.2 Отдалённые последствия туберкулёза костей и суставов.

В90.8 Отдалённые последствия туберкулёза других уточнённых органов.

Действовавшая система диспансерного наблюдения больных туберкулёзом предусматривает учёт пациентов, излеченных от внелёгочных локализаций туберкулёза, по ШГДУ в зависимости от сроков излечения от туберкулёза.

Кодирование группы учёта лиц, излеченных от туберкулёза внелёгочными локализациями:

В90.0 Отдалённые последствия туберкулёза ЦНС.

В90.0.1 - ШГДУ.

В90.0.2 — учёту не подлежат.

В90.1 Отдалённые последствия туберкулёза мочеполовых органов.

В90.1.1 - ШГДУ.

В90.1.2 — учёту не подлежат.

В90.2 Отдалённые последствия туберкулёза костей и суставов.

В90.2.1 - ШГДУ.

В90.2.2 - учёту не подлежат.

В90.8 Отдалённые последствия туберкулёза других уточнённых органов.

В90.8.1 - ШГДУ.

В90.8.2 - учёту не подлежат.

ОТДАЛЁННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (В90.9)

Больные, излеченные от туберкулёза органов дыхания, в соответствии с действующими рекомендациями, подлежали наблюдению по ШГДУ, самопроизвольно излеченные дети и подростки - по ША и ШБ ГДУ.

Кодирование группы учёта лиц, излеченных от туберкулёза органов дыхания:

В90.9 Отдалённые последствия туберкулёза.

В90.9Л — ШГДУ для взрослых.

В90.9.2 — ША, В90.9.3 — ШБ ГДУ для детей и подростков.

В90.9.4 - учёту не подлежат.

Кодирование некоторых состояний, связанных с туберкулёзом

РЕЗУЛЬТАТЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА

В класс R00-R99 включены симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических или других исследованиях, а также неточно обозначенные состояния, в отношении которых не указан какой-либо диагноз, классифицированный в других рубриках. К этому классу относят в том числе случаи, при которых более точная диагностика невозможна, даже после изучения всех имеющихся фактических данных.

В МКБ-10 применяется термин «анормальные реакции на туберкулиновую пробу». Под этим термином следует понимать положительную туберкулиновую реакцию на введение туберкулина в результате инфицирования туберкулёзом. Для обозначения аномальных реакций на введение туберкулина применяется шифр R76.1. Этот шифр следует применять для кодирования состояния инфицирования туберкулёзом детей и подростков, которых в соответствии с «диспансерной группировкой» необходимо наблюдать в противотуберкулёзных учреждениях по VI ГДУ.

Кодирование подгрупп VI ГДУ:

R76.1.1 - подгруппа А — вираж (первичное инфицирование).

R76.1.2 - подгруппа Б — гиперергическая реакция.

R76.1.3 - подгруппа В — нарастание размера туберкулиновой реакции.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИНЫ БЦЖ

В разделе Y40-Y84 в МКБ-10 отмечены осложнения терапевтических и хирургических вмешательств.

В рубриках Y40-Y59 указываются осложнения, вызванные лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами, являющимися причиной неблагоприятных реакций при их терапевтическом применении.

Осложнения на введение вакцины БЦЖ, т.е. осложнения, вызванные бактериальными вакцинами, в МКБ-10 включены в рубрику Y58.0. Код применяется для кодирования осложнений на введение вакцины БЦЖ, вследствие которых дети и подростки должны наблюдаться по V ГДУ.

Для уточнения характера осложнений после введения противотуберкулёзной вакцины предлагается использовать 5-й знак.

Кодирование осложнений на введение вакцины БЦЖ (V ГДУ):

Y58.0 Осложнения от введения вакцины БЦЖ.

Y58.0.1 — подкожный холодный абсцесс.

Y58.0.2 — поверхностная язва.

Y58.0.3 — поствакцинный лимфаденит.

Y58.0.4 — келоидный рубец.

Y58.0.5 — диссеминированная БЦЖ-инфекция.

Y58.0.6 - БЦЖ-остит¹.

Y58.0.7 — пост-БЦЖ синдром.

КОНТАКТ С БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАРАЖЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Сведения о контакте с больным туберкулёзом находятся в рубрике Z. Для кодирования контакта с больным туберкулёзом и возможности в связи с этим заражения туберкулёзом окружающих следует применять код Z20.1. С целью регистрации характера контакта предлагается ввести 5-й знак.

Кодирование характера контакта (IV ГДУ):

Z20.1.1 — контакт семейный, с бактериовыделителем.

Z20.1.2 — контакт семейный, с больным туберкулёзом, не выделяющим микобактерии.

Z20.1.3 — контакт профессиональный.

Z20.1.4 — контакт производственный с бактериовыделителем.

Z20.1.5 — контакт прочий.

¹ Традиционный фтизиатрический термин, хотя правильнее говорить о ятрогенном туберкулёзном остите (примеч. главного редактора).

ТУБЕРКУЛЁЗ СОМНИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Состояния, подозрительные на туберкулёз, обозначены в рубрике Z. Для кодирования туберкулёза неясной активности и дифференциально-диагностических случаев следует применять код Z03.0. В настоящее время пациенты, у которых активность туберкулеза вызывает сомнение и у которых проводится дифференциальная диагностика туберкулёзного и нетуберкулёзного заболевания, должны находиться под диспансерным наблюдением фтизиатра в О ГДУ.

С целью регистрации характера диагностических мероприятий предлагается введение 5-го знака.

Кодирование характера диагностических мероприятий:

Z03.0.1 — туберкулёз сомнительной активности.

Z03.0.2 - дифференциальная диагностика.

СОСТОЯНИЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Для кодирования состояния выздоровления после применения хирургических методов лечения, т.е. после снятия диагноза активного туберкулёза, рекомендуется применять шифр Z54.0.

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ С ЦЕЛЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Для кодирования скринингового обследования с целью выявления больных туберкулёзом органов дыхания рекомендуется применять шифр Z11.1.

ВАКЦИНАЦИЯ И РЕВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЁЗА (БЦЖ)

В МКБ-10 применён термин «необходимость иммунизации против туберкулёза». Под этим термином следует понимать введение вакцины БЦЖ, т.е. проведение вакцинации и ревакцинации против туберкулёза.

Для кодирования выполнения этого мероприятия рекомендуется применять шифр Z23.2.

НЕПРОВЕДЁННАЯ ВАКЦИНАЦИЯ БЦЖ

Для кодирования непроведённой иммунизации применяют код Z28.

Для кодирования непроведённой иммунизации против туберкулёза вводится 5-й знак.

Z28, Непроведённая иммунизация.

Z28.0.1 — иммунизация не проведена из-за медицинских противопоказаний.

Z28.1.1 - иммунизация не проведена из-за отказа пациента по причине его убеждений или группового давления.

Z28.2.1 — иммунизация не проведена из-за отказа пациента по другой или неуточнённой причине.

Z28.8.1 - иммунизация не проведена по другой причине.

Z28.9.1 - иммунизация не проведена по неуточнённой причине.

Дополнительное кодирование заболеваний туберкулёзом и связанных с ним проблем в соответствии с МКБ-10 позволяет:

- унифицировать подходы к сбору информации и её регистрации;
- получать более обширные и разносторонние данные, чем прежде;
- проводить более углублённый анализ эпидемической обстановки по туберкулёзу и противотуберкулёзной помощи населению;

КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА 249

- получать сопоставимые данные с ВОЗ и разными странами мира;
- сохранить преимущества Российской клинической классификации туберкулёза;
- учесть особенности диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулёзных учреждений в Российской Федерации.

Глава 18

Туберкулёз органов дыхания

ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

Первичный туберкулёз развивается в результате первого проникновения микобактерий туберкулёза в организм человека. Исход первичного инфицирования определяется количеством и вирулентностью микобактерий, длительностью их воздействия и, в значительной степени, иммунобиологическим состоянием организма. Вследствие высокого уровня естественной резистентности человека к туберкулёзной инфекции у 90-95% инфицированных микобактериями туберкулёз не развивается. У них он протекает скрыто в виде малых специфических изменений с формированием устойчивого противотуберкулёзного иммунитета. У людей с иммунодефицитом, не вакцинированных БЦЖ или вакцинированных с нарушением правил, первичное инфицирование микобактериями туберкулёза может привести к заболеванию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В условиях напряжённой эпидемической ситуации в России инфицирование микобактериями туберкулёза чаще происходит у детей и подростков и гораздо реже—в старшем возрасте. У людей среднего и пожилого возраста клинико-рентгенологическую картину первичного туберкулёза наблюдают редко. Различные клинические формы первичного туберкулёза выявляют у 10-20% детей и подростков и менее чем у 1% взрослых, заболевших туберкулёзом. В целом первичный туберкулёз диагностируют у 0,8-1% впервые выявленных больных.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

При первичном туберкулёзе поражение обычно локализуется в лимфатических узлах, лёгком, плевре, а иногда и в других органах: почках, суставах, костях, брюшине. Зона специфического воспаления может быть очень небольшой и при обследовании оставаться скрытой. При большом объёме поражения его обычно обнаруживают при клиническом и лучевом обследовании пациента.

Различают три основные формы первичного туберкулёза:

- туберкулёзную интоксикацию;

- туберкулёз ВГЛУ;
- первичный туберкулёзный комплекс.

Туберкулёзная интоксикация — ранняя клиническая форма первичного туберкулёза с минимальным специфическим поражением. Она развивается у людей с относительно небольшими функциональными нарушениями в иммунной системе. В результате образования токсичных продуктов возникает транзиторная бактериемия и токсемия, усиливающие специфическую сенсibilизацию тканей к микобактериям и продуктам их жизнедеятельности и повышающие склонность к выраженным токсико-аллергическим тканевым реакциям.

Микобактерии при туберкулёзной интоксикации в основном находятся в лимфатической системе, постепенно оседая в лимфатических узлах и вызывая гиперплазию лимфоидной ткани. В результате развивается микрополиаденопатия, характерная для всех форм первичного туберкулёза.

Туберкулёзная интоксикация проявляется различными функциональными расстройствами, высокой чувствительностью к туберкулину и микрополиаденопатией. Длительность туберкулёзной интоксикации как формы первичного туберкулёза не превышает 8 мес. Протекает она чаще благоприятно. Специфическая воспалительная реакция постепенно затихает, единичные туберкулёзные гранулёмы подвергаются соединительнотканной трансформации. В зоне туберкулёзного некроза откладываются соли кальция и формируются микрокальцинаты.

Иногда туберкулёзная интоксикация приобретает хроническое течение или прогрессирует с формированием локальных форм первичного туберкулёза. Обратное развитие туберкулёзной интоксикации ускоряется при лечении противотуберкулёзными препаратами.

Туберкулёз ВГЛУ — самая частая клиническая форма первичного туберкулёза, затрагивающая различные группы ВГЛУ. Воспаление чаще развивается в лимфатических узлах бронхопульмональной и трахеобронхиальной групп, обычно без вовлечения в специфический процесс ткани лёгкого. Туберкулёзное поражение лимфатических узлов бронхопульмональной группы часто называют бронхоаденитом.

После инфицирования микобактериями туберкулёза в лимфатических узлах развивается гиперпластическая реакция с последующим образованием туберкулёзных гранулём. Прогрессирование специфического воспаления приводит к постепенному замещению лимфоидной ткани туберкулёзными грануляциями. Зона казеозного некроза со временем может значительно увеличиваться и распространяться почти на весь лимфатический узел (рис 18-1). В прилежащих к лимфатическому узлу клетчатке, бронхах, сосудах, нервных стволах, медиастинальной плевре возникают параспецифические и неспецифические воспалительные изменения. Патологический процесс прогрессирует и захватывает другие, ранее не изменённые лимфатические узлы средостения. Общий объём локального поражения бывает весьма значительным.

В зависимости от величины поражённых ВГЛУ и характера воспалительного процесса условно выделяют инфильтративную и опухолевидную (опухолевидную) формы заболевания. Под инфильтративной формой понимают преимущественно гиперпластическую реакцию ткани лимфатического узла с незначительным казеозным некрозом и перифокальной инфильтрацией. Опухолевидную форму ассоциируют с выраженным казеозным некрозом в лимфатическом узле и весьма слабой инфильтративной реакцией в окружающих его тканях.

Течение неосложнённого туберкулёза ВГЛУ чаще благоприятное, особенно при ранней диагностике и своевременном начале лечения. Перифокальная инфильтрация рассасывается, на месте казеозных масс формируются кальцинаты, капсула лимфатического узла гиалинизируется, развиваются фиброзные изменения. Клиническое излечение с формированием характерных остаточных изменений наступает в среднем через 2-3 года от начала заболевания.

Осложнённое или прогрессирующее течение туберкулёза ВГЛУ может привести к специфическому поражению лёгочной ткани. Лимфогематогенную и бронхогенную генерализацию процесса наблюдают у больных с прогрессирующими нарушениями в иммунной системе, которые углубляются на фоне туберкулёза. Чаще это происходит при позднем выявлении заболевания и неадекватном лечении.

Первичный туберкулёзный комплекс — наиболее тяжёлая форма первичного туберкулёза, поражающая, как правило, органы дыхания. Возникновение первичного туберкулёзного комплекса связывают с высокой вирулентностью возбудителя и значительными нарушениями клеточного иммунитета.

Первичный туберкулёзный комплекс - локальная клиническая форма первичного туберкулёза, при которой выделяют три компонента специфического поражения: первичный аффект с перифокальной реакцией, туберкулёз регионарного лимфатического узла и связующая их зона туберкулёзного лимфангита (рис. 18-2, 18-3).

Первичный туберкулёзный комплекс с поражением лёгкого и ВГЛУ может развиваться двумя путями. При массивном аэрогенном заражении вирулентными микобактериями туберкулёза в месте их внедрения в лёгочную ткань возникает первичный лёгочный аффект в виде ацинозной или лобулярной казеозной пневмонии с зоной перифокального воспаления. Аффект локализуется в хорошо вентилируемых отделах лёгкого, обычно субплеврально. Воспалительная реакция распространяется на стенки лимфатических сосудов. Микобактерии туберкулёза с током лимфы проникают в регионарные лимфатические узлы. Внедрение микобактерий приводит к гиперплазии лимфоидной ткани и развитию воспаления, которое после кратковременной неспецифической экссудативной фазы приобретает специфический характер.

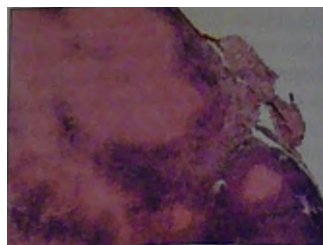


Рис. 18-1. Казеозный некроз в лимфатическом узле, гистологический препарат.



Рис 18-2. Первичный туберкулёзный комплекс в левом лёгком. Зарисовка макропрепарата.



Рис. 18-3. Первичный туберкулёзный комплекс в левом лёгком. Фото макропрепарата.

Так формируется комплекс, состоящий из поражённого участка лёгкого, специфического лимфангита и зоны туберкулёзного воспаления в регионарных лимфатических узлах.

Кроме того, при аэрогенном инфицировании микобактерии туберкулёза могут проникать через неповреждённую слизистую оболочку бронха в перибронхиальные лимфатические сплетения и, далее, в лимфатические узлы корня лёгкого и средостения, где развивается специфическое воспаление. В прилежащих к ним тканях возникает неспецифическая воспалительная реакция. Возникающие расстройства приводят к лимфостазу и расширению лимфатических сосудов.

Возможен лимфогенный ретроградный путь развития. При распространении воспаления из лимфатического узла на стенку прилежащего бронха микобактерии могут проникнуть в лёгочную ткань и бронхогенным путём. Внедрение микобактерий в лёгочную ткань обуславливает развитие воспалительной реакции, которая обычно захватывает терминальную бронхиолу, несколько ацинусов и долек. Воспаление быстро приобретает специфический характер: образуется зона казеозного некроза, окруженная грануляциями. Так вслед за поражением ВГЛУ формируется лёгочный компонент первичного туберкулёзного комплекса.

При первичном туберкулёзном комплексе наблюдают распространённые специфические, выраженные параспецифические и неспецифические изменения. Тем не менее сохраняется тенденция к доброкачественному течению заболевания. Обратное развитие происходит медленно. Положительному результату способствуют ранняя диагностика первичного туберкулёзного комплекса и своевременно начатое адекватное лечение.

При обратном развитии первичного туберкулёзного комплекса постепенно рассасывается перифокальная инфильтрация, грануляции трансформируются в фиброзную ткань, казеозные массы уплотняются и пропитываются солями кальция. Вокруг формирующегося очага развивается гиалиновая капсула. Постепенно на месте лёгочного компонента образуется очаг Гона. Со временем очаг Гона может подвергнуться оссификации. В лимфатических узлах аналогичные репаративные процессы происходят несколько медленнее и также завершаются образованием кальцинатов. Излечение лимфангита сопровождается фиброзным уплотнением перибронхиальной и периваскулярной тканей.

Формирование очага Гона в лёгочной ткани и образование кальцинатов в лимфатических узлах — морфологическое подтверждение клинического излечения первичного туберкулёзного комплекса, которое наступает в среднем через 3,5-5 лет после начала заболевания.

У больных с выраженным иммунодефицитом первичный туберкулёз иногда приобретает хроническое, волнообразное, неуклонно прогрессирующее течение. В лимфатических узлах наряду с медленно образующимися кальцинатами обнаруживают свежие казеозно-некротические изменения. В патологический процесс постепенно вовлекаются новые группы лимфатических узлов, отмечаются повторные волны лимфогематогенной диссеминации с поражением ранее не изменённых отделов лёгких. Очаги гематогенных отсевов формируются и в других органах: почках, костях, селезёнке.

При всех формах первичного туберкулёза обратное развитие туберкулёзного процесса и клиническое излечение сопровождаются гибелью большей части микобактерий и элиминацией их из организма. Однако часть микобактерий трансформируется в L-формы и персистирует в остаточных посттуберкулёзных очагах. Изменённые и неспособные к размножению микобактерии поддерживают нестерильный противотуберкулёзный иммунитет, который обеспечивает относительную устойчивость человека к экзогенной туберкулёзной инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы при первичном туберкулёзе условно можно объединить а три основных синдрома: интоксикационный, бронхолёгочно-плевральный и синдром поражения других органов и систем.

Интоксикационный синдром обусловлен метаболическими и функциональными расстройствами, возникающими при первичном туберкулёзе. Ранними клиническими признаками туберкулёзной интоксикации считают функциональные нарушения работы ЦНС (раздражительность, эмоциональная лабильность), вегетативно-сосудистую дисфункцию (тахикардия, аритмия, склонность к гипотонии, систолический шум над верхушкой сердца), ухудшение аппетита, повышенную потливость. Нередко снижена толерантность к физической и умственной нагрузкам, а также способность концентрировать внимание. Характерна непостоянная лихорадка с кратковременными единичными подъёмами температуры тела до субфебрильных значений во второй половине дня. У девочек-подростков вследствие нейроэндокринной дисфункции задерживается появление первых менструаций или они прекращаются на время болезни. При длительном интоксикационном синдроме (5-6 мес и более) нарастает эмоциональная лабильность, нередко возникают вялость и адинамия, дефицит массы тела, отставание в физическом развитии. Отмечают бледность и сухость кожных покровов, снижение тургора кожи и мышечного тонуса.

При **туберкулёзной интоксикации** как клинической форме туберкулёза интоксикационный синдром—преобладающий (иногда единственный) клинический признак заболевания. Симптомы локального специфического воспаления у больных с туберкулёзной интоксикацией не обнаруживают. Нередко у них отмечают локальные неспецифические (параспецифические) изменения, обусловленные наличием в организме микобактерий туберкулёза. Эти изменения наиболее выражены в периферических лимфатических узлах. При пальпации можно обнаружить увеличенные до 5-14 мм в диаметре лимфатические узлы пяти-девяти групп, в т.ч. надключичных и кубитальных. Лимфатические узлы безболезненные, подвижные, мягкоэластичной консистенции без признаков периаденита и воспаления кожных покровов. Микрополиаденопатия более отчётливо выражена у детей дошкольного возраста и в меньшей степени — у подростков и молодых взрослых. Гиперплазия лимфоидной ткани может также проявиться увеличением печени и селезёнки.

При хроническом течении туберкулёзной интоксикации лимфатические узлы постепенно уменьшаются и уплотняются (иногда — до каменной плотности).

Выраженность симптомов, обусловленных поражением органов дыхания, при **туберкулёзе ВГЛУ** и **первичном туберкулёзном комплексе** зависит от распространённости процесса и казеозно-некротического компонента специфического воспаления, а также фазы воспалительной реакции. У детей грудного и раннего возраста локальные формы первичного туберкулёза характеризуются яркими клиническими проявлениями. В старшем возрасте их симптоматика нередко довольно скудная.

При малых формах туберкулёза ВГЛУ специфическим воспалением поражено не более 2 ВГЛУ, а их диаметр не превышает 1.5 см. Малые формы туберкулёза ВГЛУ часто протекают без явных клинических проявлений. Заболевание диагностируют в основном по выражению чувствительности к туберкулину и данным рентгенологического исследования, преимущественно КТ.

Туберкулёз ВГЛУ с большим объёмом поражения обычно начинается подросто, с постепенным нарастанием симптомов интоксикации. При выраженной экссудативной перинодулярной реакции с вовлечением в патологический процесс всех групп лимфатических узлов корня лёгкого и средостения заболевание развивается остро. В этом случае отмечают фебрильную лихорадку и общие функциональные расстройства. У больных может появиться характерный сухой коклюшеподобный (битональ-

ный) кашель. У некоторых больных давление увеличенных лимфатических узлов на бифуркацию трахеи и устья главных бронхов вызывает появление стридорозного дыхания.

Сужение просвета верхней полой вены увеличенными лимфатическими узлами средостения приводит к более или менее выраженному синдрому верхней полой вены: на передней поверхности грудной клетки с одной или обеих сторон расширяется сеть подкожных вен. При сдавлении верхней полой вены иногда бывают выражены и другие симптомы: головная боль, цианоз и одутловатость лица, увеличение объёма шеи, повышение венозного давления.

Стетоакустические симптомы туберкулёзного поражения ВГЛУ обусловлены перифокальными неспецифическими воспалительными изменениями в средостении. Выявляют приглушение перкуторного звука в парастернальной и паравертебральной зонах, усиление бронхофонии над остистыми отростками грудных позвонков, венозный шума волчка над верхней частью рукоятки грудины при резком запрокидывании головы назад. Без перифокальной воспалительной реакции выявить увеличение ВГЛУ физикальными методами невозможно.

Первичный туберкулёзный комплекс нередко диагностируют при обследовании по поводу слабовыраженных симптомов интоксикации или выража чувствительности к туберкулину. При обширном перифокальном воспалении вокруг первичного лёгочного очага заболевание развивается остро, что характерно для детей дошкольного возраста. Наблюдают кашель с небольшим количеством мокроты, фебрильную лихорадку.

При значительном перифокальном воспалении, когда протяжённость лёгочного поражения превышает размеры сегмента, можно выявить притупление перкуторного звука и выслушать ослабленное, с усиленным выдохом дыхание. После покашливания над зоной поражения выслушивают непостоянные единичные мелкопузырчатые хрипы.

При всех формах первичного туберкулёза в различных тканях и органах возможно развитие токсико-аллергических, параспецифических изменений, которые принято связывать с токсическим действием продуктов жизнедеятельности микобактерий туберкулёза. Эти изменения могут проявляться в виде конъюнктивита, фликтены, узловой эритемы (рис. 18-4), блефарита, аллергического плеврита, полисерозита или артрита (ревматоид Понсе). Изредка отмечают реактивный параспецифический гепатит, выявляемый при УЗИ.

Параспецифические реакции очень типичны для первичного туберкулёза. С ними связано большое разнообразие проявлений заболевания, которые в клинической

практике называют «масками» первичного туберкулёза. Первичный туберкулёз, особенно у взрослых, может протекать под «маской» бронхиальной астмы, эндокринных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных заболеваний, а также болезней печени, почек, соединительной ткани и нервно-дистрофических нарушений.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В связи с объективными трудностями бактериологической диагностики при локальных формах первичного туберкулёза особое значение приобретает рентгенологическое исследование, информативность которого во многом зависит от методики и технологии. Иногда



Рис. 18-4. Узловая эритема при первичном туберкулёзе. Фото.

у пациентов с клиническими признаками заболевания и виражом чувствительности к туберкулину на обзорных рентгенограммах в двух проекциях и на продольных томограммах органов грудной клетки патологических изменений не обнаруживают. Отмечают лишь небольшое расширение тени корня лёгкого, снижение его структурности, усиление прикорневого лёгочного рисунка. В этом случае обычно диагностируют туберкулёзную интоксикацию, поскольку убедительных данных о локальном поражении лимфатических узлов обнаружить не удаётся. При контрольном исследовании через 6-12 мес в корне лёгкого можно обнаружить микрокальцинаты. Такая динамика процесса свидетельствует о туберкулёзе ВГЛУ, который не был распознан при первичном исследовании. Диагноз устанавливают ретроспективно.

С помощью КТ можно объективно оценить плотность лимфатических узлов и выявить даже небольшие изменения их размеров (см. главу «Методы лучевой диагностики при туберкулёзе органов дыхания»). Можно исследовать ВГЛУ всех групп, включая бифуркационные, ретрокаваальные и парааортальные, которые при обычной рентгенографии не видны, а также отличить кальцинированную артериальную связку от кальцината во внутригрудной лимфатическом узле (рис. 18-5,18-6,18-7).

При выраженной форме туберкулёза ВГЛУ аденопатию можно обнаружить при обычном рентгенологическом исследовании (рис. 18-8). На рентгенограмме в прямой проекции воспаление узлов бронхопульмональной и трахеобронхиальной групп в ранней фазе проявляется увеличением тени корня лёгкого в длину и ширину. Наружная граница корня становится выпуклой и размытой, нарушается его структура, невозможно различить бронхиальный ствол. При поражении паратрахеальных лимфатических узлов наблюдают расширение срединной тени с полукруглым или полициклическим краем. При рассасывании перинодулярных воспалительных изменений и плотной консистенции лимфатические узлы визуализируются лучше и имеют чёткие контуры. В таких случаях изменения, выявляемые при рентгенологическом исследовании, сходны с картиной опухолевого поражения (рис. 18-9).

При благоприятном течении неосложнённого бронхоаденита рисунок корня лёгкого может стать обычным. Однако чаще корень лёгкого деформируется из-за фиброзных изменений. В отдельных группах лимфатических узлов со временем формируются кальцинаты, представленные на рентгенограммах включениями высокой интенсивности с чёткими контурами (рис. 18-10). КТ позволяет проследить, как происходит импрегнация лимфатических узлов солями кальция. Крупные лимфатические узлы обычно кальцинированы в большей степени по периферии, в центре же видны кальцинаты в виде гранул. Для лимфатических узлов меньшего размера

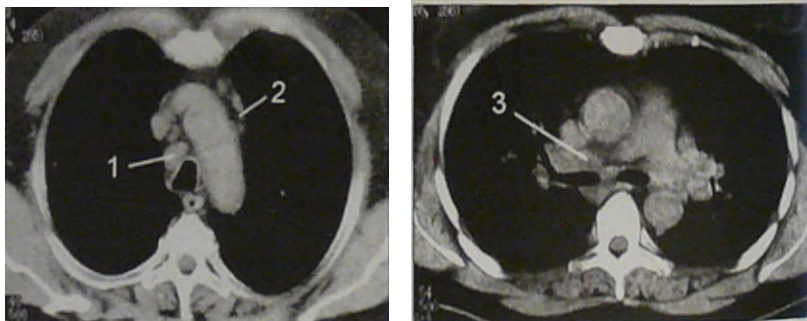


Рис. 18-5. Визуализация ВГЛУ при туберкулёзе.
1 - ретрокаваальные; 2 - парааортальные; 3 — бифуркационные.

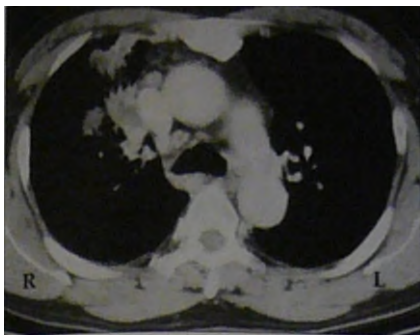


Рис. 18-6. Туберкулёз ВГЛУ. КТ.

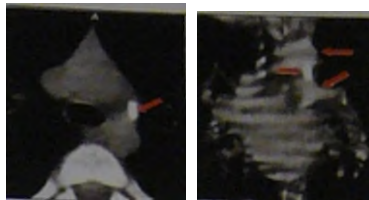


Рис 18-7. Кальцинированная артериальная связи. КТ.

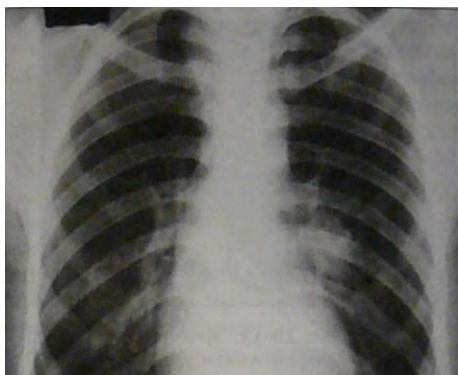


Рис 18-8. Туберкулёз ВГЛУ (бронхопупльмональная группа) слева. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-9. Правосторонний опухолевидный бронхоаденит. Обзорная прямая рентгенограмма.

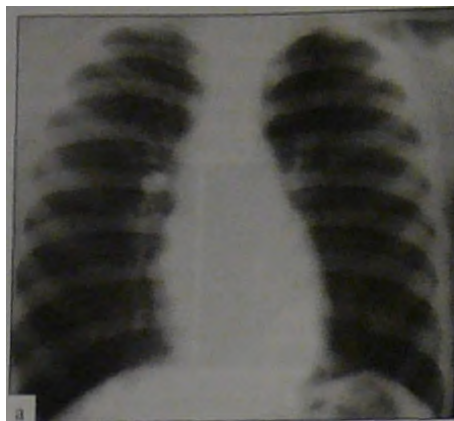


Рис. 18-10. Кальцинат в лимфатическом узле, а - обзорная прямая рентгенограмма; б - КТ.

характерно точечное отложение солей кальция в различных отделах (рис. 18-11).

В рентгенологической картине первичного туберкулёзного комплекса условно выделяют три основные стадии: пневмоническую, рассасывания и уплотнения, петрификации. Эти стадии соответствуют клинико-морфологическим закономерностям течения первичного туберкулёза.

В пневмонической стадии в лёгочной ткани обнаруживают участок затемнения диаметром 2-3 см и более, неправильной формы, с размытыми контурами и неоднородной структурой.

Центральная часть затемнения, обусловленная первичным лёгочным поражением, имеет на рентгенограмме большую интенсивность, а окружающая перифокальная инфильтрация — меньшую. На стороне поражения отмечают также расширение и деформацию тени корня лёгкого с размытой наружной границей. Затемнение в лёгком связано с тенью расширенного корня и иногда полностью сливается с ней, препятствуя отчётливой визуализации корня на обзорном снимке (рис. 18-12). При естественном течении процесса длительность пневмонической стадии составляет 4-6 мес.

Для стадии рассасывания и уплотнения характерно постепенное исчезновение перифокальной инфильтрации в лёгочной ткани и перинодулярной инфильтрации в области корня лёгкого. Компоненты первичного комплекса в лёгком, лимфатических узлах и связующий их лимфангит можно определить более отчётливо. Лёгочный компонент обычно представлен ограниченным затемнением или фокусом средней интенсивности, лимфатические узлы — расширением и деформацией корня лёгкого. Чётко можно выявить «симптом биполярности» поражения (рис. 18-13). В дальнейшем размеры лёгочного компонента и поражённого корня лёгкого продолжают уменьшаться; постепенно в них обнаруживают признаки кальцинации. Длительность стадии рассасывания и уплотнения составляет около 6 мес.



Рис. 18-11. Точечные кальцинаты в лимфатическом узле. КТ.



Рис. 18-12. Пневмоническая стадия первичного туберкулёзного комплекса в левом лёгком. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-13. Стадия рассасывания первичного туберкулёзного комплекса верхней доли правого лёгкого. Обзорная прямая рентгенограмма.

Для стадии петрификации характерно формирование в лёгочной ткани высокоинтенсивной очаговой тени с резкими контурами (очаг Гона) и включениями высокой плотности (кальцинатов) в регионарных лимфатических узлах (рис. 18-14).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения первичного туберкулёза возникают при углублении нарушений в иммунной системе и связаны с лимфогематогенным и бронхогенным распространением инфекции, а также с формированием деструкции в зоне поражения и генерализацией патологического процесса. Развитию осложнений способствуют поздняя диагностика первичного туберкулёза, несвоевременное начало лечения и несоблюдение основных принципов терапии, наиболее часто осложнения возникают у младенцев и детей дошкольного возраста.

Типичные осложнения первичного туберкулёза: плеврит, лимфогематогенная и бронхогенная диссеминация, ателектаз с последующим развитием воспалительных

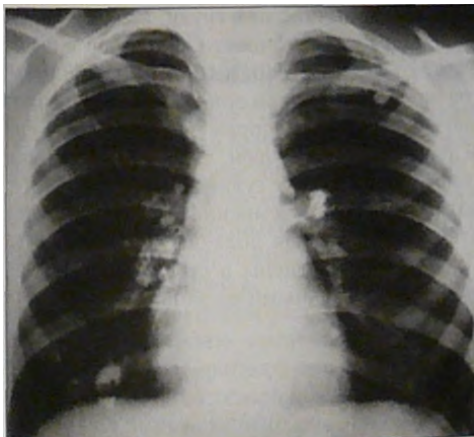


Рис. 18-14. Стадия петрификации первичного туберкулёзного комплекса с локализацией очагов Гона в правом и левом лёгком. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-15. Обзорная прямая рентгенограмма. Очаги Симона (реактивация в зоне расположения кальцинированных первичных очагов).

и цирротических изменений, туберкулёз бронха, нодулобронхиальный свищ, а также первичная каверна в лёгком или лимфатическом узле.

Весьма тяжёлыми, но нечастыми в настоящее время осложнениями первичного туберкулёза считают казеозную пневмонию и туберкулёзный менингит (см. соответствующие главы). Редко наблюдают такие осложнения, как сдавление увеличенными лимфатическими узлами трахеи, пищевода, блуждающего нерва, перфорацию казеозно-некротического узла в просвет грудной аорты.

Лимфогематогенная диссеминация

Лимфогематогенная диссеминация приводит к появлению свежих туберкулёзных очагов в лёгких, что редко сопровождается яркими клиническими симптомами. При прогрессировании воспалительной реакции в зоне очагов симптомы интоксикации и признаки локального поражения органов дыхания усиливаются. При рентгенологическом исследовании очаговые тени локализируются в верхних отделах лёгких. В процессе обратного развития наблюдают увеличение интенсивности теней, уменьшение их размеров, при этом контуры теней становятся более чёткими. Иногда выявляют включения солей кальция. Такие очаги-отсевы в верхушках лёгких принято называть очагами Симона (рис. 18-15).

Ателектаз лёгкого

Нарушение бронхиальной проходимости с развитием ателектаза можно заподозрить при наличии стойких симптомов интоксикации, боли в груди, сухом кашле, а также при появлении признаков дыхательной недостаточности. Характер и выраженность клинических симптомов зависят от калибра пораженного бронха и скорости развития ателектаза. При осмотре над безвоздушной зоной иногда отмечают западение или уплощение грудной клетки, отставание пораженной стороны при дыхании. Перкуторный звук над зоной ателектаза приглушён, дыхание и голосовое дрожание ослаблены, иногда выслушивают непостоянные сухие хрипы. При рентгенологическом исследовании определяют однородное затемнение с чёткими, иногда вогнутыми контурами (рис. 18-16). Ателектазированная доля лёгкого уменьшена в объёме, поэтому корень лёгкого и средостение смещены в сторону поражения. Другие отделы лёгкого могут быть чрезмерно прозрачными из-за повышенной воздушности.

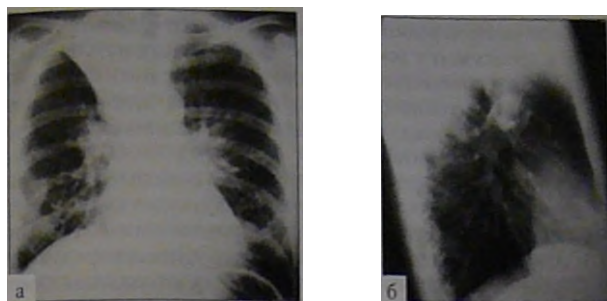


Рис. 18-16. Ателектаз верхней доли правого лёгкого. Обзорные рентгенограммы, а - прямая, б - боковая проекции.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

Клинико-морфологической особенностью диссеминированного туберкулёза является множественный характер поражения органов и тканей туберкулёзным процессом.

В зависимости от распространённости поражения выделяют три основных варианта диссеминированного туберкулёза:

- генерализованный:
- с преимущественным поражением лёгких;
- с преимущественным поражением других органов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Генерализованный диссеминированный туберкулёз наблюдают относительно редко. Гораздо чаще, примерно у 90% больных, развивается диссеминированный туберкулёз с преимущественным поражением лёгких.

Диссеминированный туберкулёз лёгких диагностируют у 5% впервые выявленных больных туберкулёзом. Среди состоящих на учёте в противотуберкулёзных диспансерах больные с этой формой туберкулёза составляют 12%. Диссеминированный туберкулёз становится причиной смерти 3% больных, умирающих от данного заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Диссеминированный туберкулёз может развиваться при осложнённом течении первичного туберкулёза в результате усиления воспалительной реакции и ранней генерализации процесса. Чаще диссеминированный туберкулёз возникает через несколько лет после клинического излечения первичного туберкулёза и формирования остаточных посттуберкулёзных изменений: очага Гона и/или кальцината. В этих случаях развитие диссеминированного туберкулёза связывают с поздней генерализацией туберкулёзного процесса.

Основным источником распространения микобактерий при развитии диссеминированного туберкулёза считают остаточные очаги инфекции во ВГЛУ, формирующиеся в процессе обратного развития первичного периода туберкулёзной инфекции. Иногда источник диссеминации микобактерий в виде обывательного первичного очага может быть локализован в лёгком или другом органе.

Возбудитель может распространяться по организму различными путями, но чаще всего диссеминации происходит с током крови. Гематогенный путь лежит в основе около 90% всех диссеминированных поражений при туберкулезе.

Вероятность развития диссеминированного туберкулеза лёгких возрастает при воздействии факторов, ослабляющих иммунную систему человека, при длительном и тесном контакте с бактериовыделителями.

В зависимости от пути распространения микобактерий и расположения туберкулёзных очагов по ходу кровеносных и/или лимфатических сосудов диссеминированный туберкулез лёгких может быть гематогенным, лимфогематогенным и лимфогенным.

Обязательным условием для развития гематогенного диссеминированного туберкулеза считают бактериемию. Однако для возникновения заболевания важны также повышенная чувствительность клеток и тканей к микобактериям и изменения функционального состояния нервной и сосудистой систем. Нарушение кортико-висцеральной регуляции приводит к вегетативно-сосудистой дистонии и расстройствам микроциркуляции. Кровоток в мелких сосудах замедляется, и возбудитель проникает через сосудистую стенку в прилежащую ткань. Повышенная чувствительность клеток к микобактериям, сформировавшаяся в первичном периоде туберкулёзной инфекции, обеспечивает быстрое поглощение микобактерий макрофагами, которые затем теряют способность к перемещению и оседают в периваскулярной ткани. Дальнейшее движение возбудителя приостанавливается, однако разрушение микобактерий бывает затруднено и даже невозможно из-за снижения бактерицидного потенциала макрофагов. В результате в интерстициальной ткани лёгких по ходу сосудисто-бронхиальных пучков формируется множество туберкулёзных очагов (рис. 18-17). При гематогенном распространении микобактерий очаги обнаруживают в обоих лёгких относительно симметрично.

Лимфогенная диссеминация в лёгких возникает при распространении микобактерий с ретроградным током лимфы. Появление процесса обусловлено реактивацией воспаления во ВГЛУ и развитием лимфостаза. Лимфогенное распространение микобактерий нередко приводит к односторонней диссеминации и преимущественно прикорневой локализации очагов. Возможна также двусторонняя лимфогенная диссеминация. От гематогенной её отличает асимметричное расположение очагов в лёгких.

Характер воспалительной реакции и распространённость очагов при диссеминированном туберкулезе обусловлены индивидуальной реактивностью организма, массивностью бактериемии и выраженностью иммунологических и функциональных

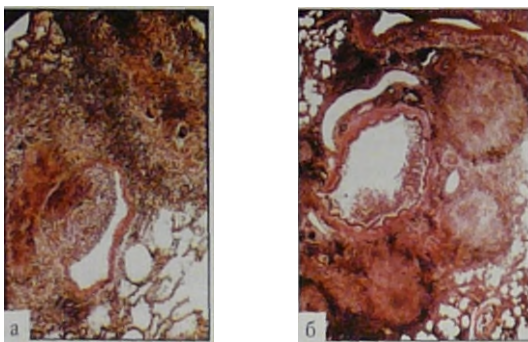


Рис. 18-17. Туберкулёзные гранулёмы в периваскулярной (а) и перибронхиальной (б) ткани. Гистологические препараты.

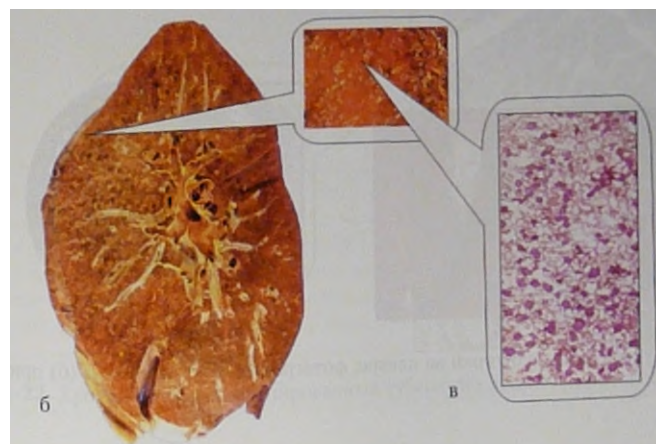
расстройств. Размеры очагов в значительной степени зависят от калибра сосудов, вовлечённых в патологический процесс.

По данным патоморфологических исследований, выделяют три варианта диссеминированного туберкулёза лёгких. Они соответствуют клиническим особенностям его течения: острому, подострому и хроническому.

Острый диссеминированный туберкулёз лёгких возникает при значительном снижении противотуберкулёзного иммунитета и массивной bacteriemии. Гиперергическая реакция лёгочных капилляров на бактериальную агрессию со значительным повышением проницаемости их стенки создаёт благоприятные условия для проникновения микобактерий в альвеолярные перегородки и стенки альвеол. По ходу капилляров почти одновременно возникают множественные однотипные просовидные (от лат. «*milium*» — просо), желтовато-серые очаги. Они выступают над поверхностью среза лёгкого в виде бугорков диаметром 1-2 мм и локализуются равномерно в обоих лёгких. Отёк и клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок значительно снижают эластичность лёгочной ткани. Экссудативную или казеозно-некротическую реакцию очень быстро сменяет продуктивная, поэтому слияния очагов не происходит. Такую форму острого диссеминированного туберкулёза называют милиарной (рис. 18-18).



Рис. 18-18. Милиарные очаги в лёгком, а — зарисовка макропрепарата, б — фотография макропрепарата, в — гистолопографический срез.



Иногда наблюдают генерализацию туберкулёзного процесса: множественные казеозные очаги с большим количеством микобактерий обнаруживают и в других органах (туберкулёзный сепсис).

При своевременной диагностике и полноценном лечении милиарные очаги могут почти полностью рассосаться. Одновременно исчезают признаки эмфиземы и происходит восстановление эластичности лёгочной ткани.

Подострый диссеминированный туберкулёз лёгких развивается при менее грубых нарушениях в иммунитете и меньшей массивности бактериемии. В патологический процесс бывают вовлечены внутриведольковые вены и междольковые ветви лёгочной артерии. Очаги, формирующиеся вокруг венул и артериол, имеют средние и крупные размеры (5-10 мм), нередко сливаются, образуя конгломераты, в которых может возникать деструкция (рис. 18-19). Воспалительная реакция в очагах постепенно становится продуктивной. В стенках альвеол и междольковых перегородках развиваются продуктивный облитерирующий васкулит и лимфангит, в лёгочной ткани вокруг очагов появляются признаки эмфиземы.

При подостром диссеминированном туберкулёзе строгой симметрии поражения лёгких не отмечают. Очаги чаще обнаруживаются в верхних и средних отделах, преимущественно субплеврально. Диссеминация не ограничивается лёгкими и нередко распространяется на висцеральный листок плевры (рис. 18-20). Часто в процесс бывают вовлечены верхние дыхательные пути, особенно наружное кольцо гортани.

Специфическая терапия способствует рассасыванию и уплотнению очагов. Полное рассасывание очагов наблюдают редко. В междольковых перегородках возникают фиброзные и атрофические изменения. Эмфизема, сформировавшаяся в начальном периоде заболевания, приобретает необратимый характер (рис. 18-21).

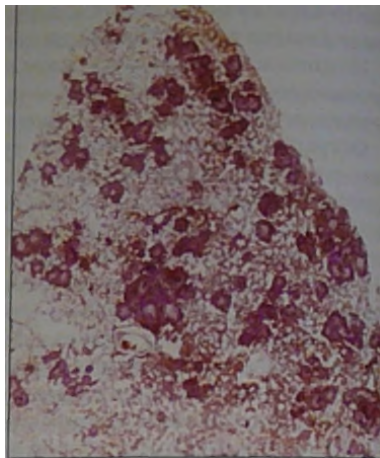


Рис. 18-19. Подострый диссеминированный туберкулёз лёгких. Гистотопографический срез.

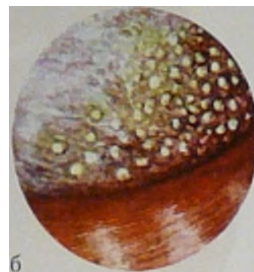


Рис. 18-20. Туберкулёзные бугорки на плевре: фотография (а) и зарисовка (б) при торакоскопии.



Рис 18-21. Эмфизематозные изменения в субплевральных участках лёгкого. Гистотопографический срез.

Хронический диссеминированный туберкулёз лёгких обычно развивается медленно в результате повторных волн лимфогематогенной диссеминации, которые своевременно не диагностируются. При очередной волне диссеминации свежие очаги появляются в интактных участках лёгкого — там, где кровоток в начале заболевания не был нарушен. Повторные волны диссеминации обуславливают «поздажное» расположение очагов в обоих лёгких. Сначала очаги можно обнаружить в верхушечном и заднем сегментах. Наибольшее количество очагов находят в верхних и средних отделах лёгких. Они локализуются преимущественно субплеврально. На поверхности разреза лёгкого хорошо видна тонкая петлистая сеть из беловато-серых фиброзных тяжей,

связанная с диффузным периваскулярным и перибронхиальным фиброзом. Иногда можно обнаружить массивные рубцы в ткани лёгкого и фиброз плевры, которые свидетельствуют о значительной давности туберкулёзного процесса. Фиброзные изменения более выражены в верхних отделах лёгких, а в нижних отделах можно наблюдать развитие викарной эмфиземы (рис. 18-22).

Между образовавшимися в разное время очагами имеются существенные морфологические различия. В свежих очагах преобладает выраженная продуктивная тканевая реакция. Очаги, имеющие большую давность, окружены капсулой. Старые очаги частично замещены фиброзной тканью. Иногда в них обнаруживают включения солей кальция. Такую очаговую диссеминацию называют полиморфной.

Наклонность к слиянию очагов и формированию распада выражена слабо, поэтому полости распада образуются медленно. Они имеют определённые особенности.

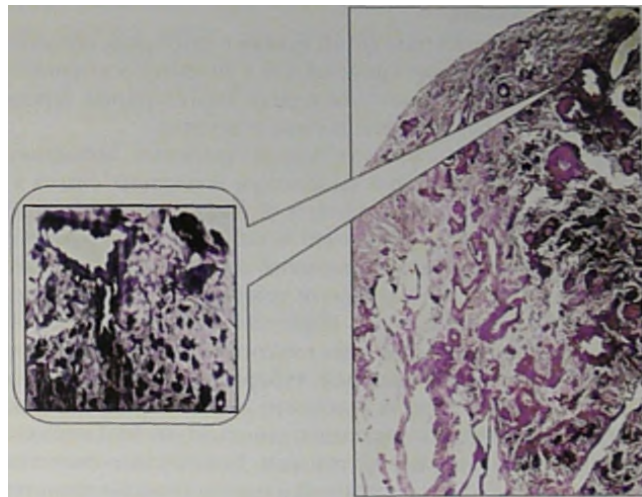


Рис 8-22. Хронический диссеминированный туберкулёз лёгких. Гистотопографические

Полости обычно расположены в верхних долях обоих лёгких, часто симметрично, их просвет полностью свободен от казеозно-некротических масс; стенки тонкие, перифокальная инфильтрация и отёк окружающих тканей отсутствуют. Такие полости часто называют штампованными, или очковыми, кавернами.

Значительные морфологические изменения лёгочной ткани с нарушением её биомеханических свойств приводят к гипертензии в малом круге кровообращения, гипертензии правого желудочка и постепенному развитию лёгочного сердца.

В результате повторных волн гематогенной диссеминации микобактериями туберкулеза у больных хроническим диссеминированным туберкулёзом лёгких часто формируются внелёгочные очаги поражения: в гортани, костях и суставах, почках, гениталиях и других органах.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различные патоморфологические изменения и патофизиологические расстройства, возникающие при диссеминированном туберкулёзе, обуславливают большое разнообразие его клинических проявлений.

Острый диссеминированный (милиарный) туберкулёз лёгких обычно развивается в течение 3-5 дней, достигая полной выраженности к 7-10-му дню болезни. Первыми появляются симптомы интоксикации: слабость, повышенная потливость, ухудшение аппетита, повышение температуры тела, головная боль, иногда диспепсические расстройства. Температура тела быстро повышается до 38-39 °С; отмечают лихорадку гектического типа. Нарастание интоксикации и функциональных расстройств сопровождается потерей массы тела, адинамией, усилением потливости, оглушённостью или временной потерей сознания, бредом, тахикардией и акроцианозом. Характерный клинический симптом - одышка. Возможно появление кашля, чаще сухого, иногда с выделением скудной слизистой мокроты. В отдельных случаях на передней поверхности груди и верхней части живота выступает нежная розеолезная сыпь, обусловленная развитием токсико-аллергического тромбоваскулита.

Над всей поверхностью лёгких определяют тимпанический перкуторный звук, выслушивают ослабленное или жёсткое дыхание, небольшое количество сухих или мелкопузырчатых хрипов. Нередко отмечают увеличение печени и селезёнки, иногда умеренное вздутие живота.

Резко выраженные симптомы интоксикации с глубокими функциональными расстройствами ЦНС напоминают брюшной тиф и являются основанием для диагностики тифоидной формы милиарного туберкулёза. Таких больных нередко первоначально госпитализируют в общие инфекционные отделения.

Одышка асфиксического типа, нарастающая тахикардия, акроцианоз, а также сухой надсадный кашель, обусловленный высыпанием милиарных очагов в слизистой оболочке бронхов, позволяют диагностировать лёгочную форму милиарного туберкулёза. Больных с этой формой туберкулёза часто госпитализируют в терапевтические отделения, предполагая неспецифическую этиологию воспалительного процесса в лёгких.

Без этиотропного лечения милиарный туберкулёз быстро прогрессирует и часто приобретает осложнённое течение. Нарастающая туберкулёзная интоксикация и дыхательная недостаточность приводят к смерти обычно в первые 2 мес болезни.

Подострый диссеминированный туберкулёз лёгких обычно развивается постепенно, в течение нескольких недель и не имеет ярких проявлений. Несмотря на значительную протяжённость поражения, самочувствие больного может быть хорошим, а общее состояние удовлетворительным. Типично несоответствие между малой выраженностью клинических проявлений и множественным характером поражения лёгких. У больных подострым диссеминированным туберкулёзом отмечают выраженную вегетативно-сосудистую дистонию, психоэмоциональную лабильность и

своеобразную эйфорию, проявляющуюся в необъективной оценке своего состояния.

В начале заболевания наиболее частые симптомы — общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, потливость, ухудшение аппетита, постепенное уменьшение масса тела. Иногда отмечают субфебрильную температуру тела, небольшую одышку и периодически возникающий продуктивный кашель. В дальнейшем нередко появляются боль в боку или першение и боль в горле при глотании, осиплость голоса. Эти симптомы обычно свидетельствуют о развитии типичных осложнений диссеминированного туберкулёза. Боль в боку указывает на возможное возникновение плеврита, а изменения в верхних дыхательных путях - на туберкулёз гортани.

При объективном обследовании у больных подострым диссеминированным туберкулёзом можно обнаружить стойкий красный дермографизм, относительно симметричное укорочение перкуторного звука и непостоянные сухие хрипы в межлопаточном пространстве над зонами скопления очагов. Иногда выслушивают влажные мелкопузырчатые, а при формировании полостей распада — и среднепузырчатые хрипы.

При медленном прогрессировании подострый диссеминированный туберкулёз лёгких постепенно трансформируется в хронический диссеминированный туберкулёз.

Клиническая картина **хронического диссеминированного туберкулёза лёгких** зависит от фазы туберкулёзного процесса и его давности. При обострении процесса наблюдают появление симптомов интоксикации и кашля, чаще сухого, иногда с небольшим количеством мокроты. При затихании воспалительной реакции заболевание протекает почти бессимптомно. Однако через некоторое время процесс обостряется вновь.

Наиболее постоянным клиническим симптомом хронического диссеминированного туберкулёза считают одышку. Её развитие связано с постепенным нарастанием диффузного фиброза и эмфиземы. При обострении туберкулёзного процесса и усилении интоксикации выраженность одышки также возрастает. Нередко у больных отмечают различные невротические реакции, обусловленные функциональными изменениями центральной и вегетативной нервной системы. Возможны эндокринные расстройства, особенно гипер- или гипотиреоз.

Фиброзные изменения верхних долей обоих лёгких, деформация бронхов и хронический бронхит обуславливают укорочение перкуторного звука над верхними отделами грудной клетки, появление сухих хрипов. В период обострения можно выслушать многочисленные влажные хрипы. Над нижними отделами грудной клетки в связи с эмфиземой выявляют тимпанический перкуторный звук и выслушивают ослабленное везикулярное дыхание. Каверны при хроническом диссеминированном туберкулёзе часто «немые», т.е. при перкуссии и аускультации их не выявляют.

Без лечения хронический диссеминированный туберкулёз постепенно прогрессирует и трансформируется в фиброзно-кавернозный. Этиотропная терапия обычно приводит к частичному рассасыванию туберкулёзных очагов. Большинство очагов уплотняется и инкапсулируется, а диффузные фиброзные изменения в лёгких со временем становятся более выраженными.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Преобладающий рентгенологический синдром диссеминированного туберкулёза лёгких — очаговая диссеминация. Для гематогенной и лимфогематогенной диссеминации характерны множественные очаговые тени, которые расположены в обоих лёгких относительно симметрично. При лимфогенной диссеминации очаговые тени часто определяются в одном лёгком, преимущественно в средних отделах (рис. 18-23). Двусторонняя лимфогенная диссеминация обычно бывает асимметричной.

При остром милиарном туберкулёзе в первые 7-10 дней болезни выявить очаговую диссеминацию в лёгких по рентгенограмме не удаётся. Плотность и размеры свежих

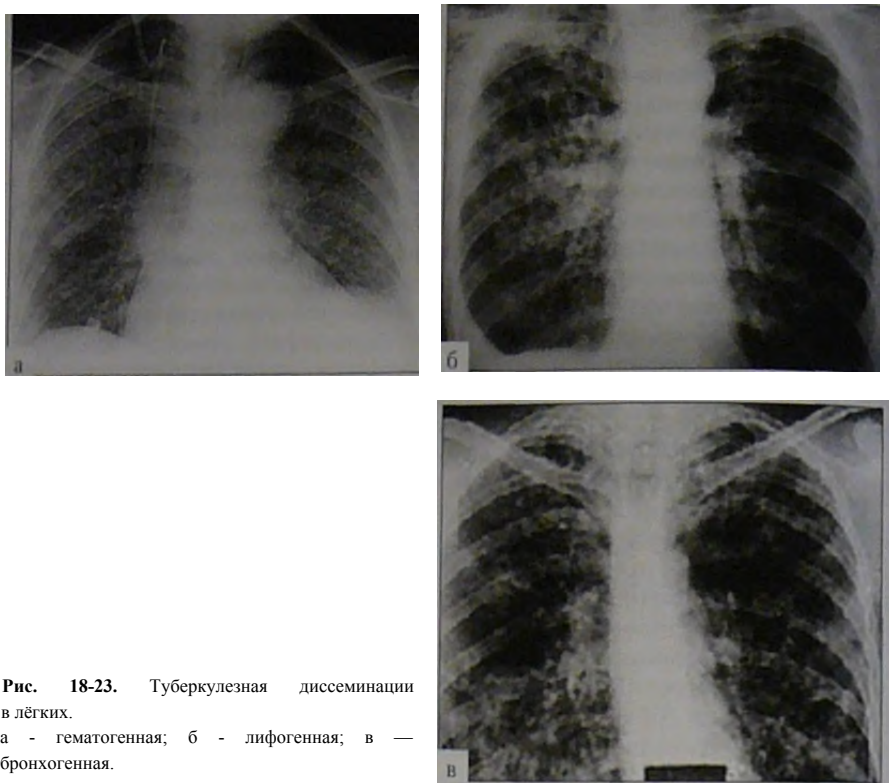


Рис. 18-23. Туберкулезная диссеминация в лёгких.
а - гематогенная; б - лимфогенная; в — бронхогенная.

очагов недостаточны для их визуализации на обзорном снимке. Характерно диффузное понижение прозрачности лёгочных полей, нечеткость (смазанность) лёгочного рисунка, появление своеобразной мелкопетливой сетки. На 10-14-й день заболевания при рентгенографии можно выявить множественные мелкие (не более 2 мм в диаметре) однотипные очаги, которые симметрично располагаются от верхушек до базальных отделов лёгких. Такая тотальная мелкоочаговая диссеминация — характерный рентгенологический признак милиарного туберкулёза (рис. 18-24). Очаговые тени имеют округлую форму, малую интенсивность и нечёткие контуры. Они нередко расположены в виде цепочки, поскольку локализуются по ходу сосудов. Мелкие сосуды на фоне большого количества очагов практически не видны — отчётливо визуализируются лишь крупные сосудистые стволы.

Все важные признаки милиарного поражения лёгких можно выявить при использовании КТ (рис. 18-25).

У детей раннего возраста особенностью рентгенограмм при остром диссеминированном туберкулёзе считают более крупные, чем у взрослых, размеры очаговых теней: от 2 до 5 мм (рис. 18-26).

Для подострого диссеминированного туберкулёза лёгких, развивающегося при гематогенном рассеивании микобактерий, характерна субтотальная очаговая диссеминация с преимущественной локализацией очаговых теней в верхних и средних отделах лёгких. Очаговые тени в основном крупные (5-10 мм), малой или средней интенсивности (субтотальная крупная равноочаговая диссеминация), обычно с нечёткими контурами (рис. 18-27). Некоторые очаговые тени сливаются и образуют фокусные затемнения с участками просветления, обусловленными распадом лёгочной



Рис. 18-24. Тотальная диссеминация при милиарном туберкулёзе. Обзорная прямая рентгенограмма.

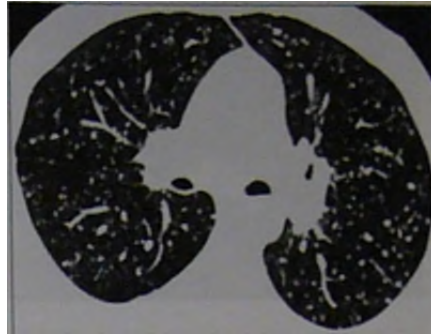


Рис. 18-25. Туберкулёзная милиарная диссеминация в лёгких на 10-й день болезни. КТ.



Рис. 18-26. Острый диссеминированный туберкулёз первичного генеза. Обзорная прямая рентгенограмма.

ткани. Иногда деструктивные изменения представлены тонкостенными кольцевидными тенями.

Подострая диссеминация лимфогенного происхождения проявляется преимущественно односторонними очаговыми тенями в среднем и нижнем отделах лёгкого. Очаговые тени располагаются группами среди полосковидных и сетчатых теней лимфангита. При томографическом исследовании в корне лёгкого и средостении часто обнаруживают значительно увеличенные, уплотнённые, иногда частично кальцинированные лимфатические узлы.

При хроническом диссеминированном туберкулёзе лёгких изменения на рентгенограмме отличаются большим разнообразием. Характерным признаком считают субтотальную или тотальную, относительно симметричную полиморфную очаговую диссеминацию (рис. 18-28). Множественные очаговые тени имеют различную величину, форму и интенсивность, что обусловлено разной давностью их образования. В верхних и средних отделах лёгких очаговые тени более крупные, их значительно больше, чем в нижних. Наклонности к слиянию очагов нет. Симметричность изменений может быть нарушена по мере появления новых высыпаний. У некоторых больных в обоих лёгких видны полости распада в виде тонкостенных кольцевидных теней с чёткими внутренними и наружными контурами — так выглядят штампованные, или очковые, каверны (рис. 18-29).

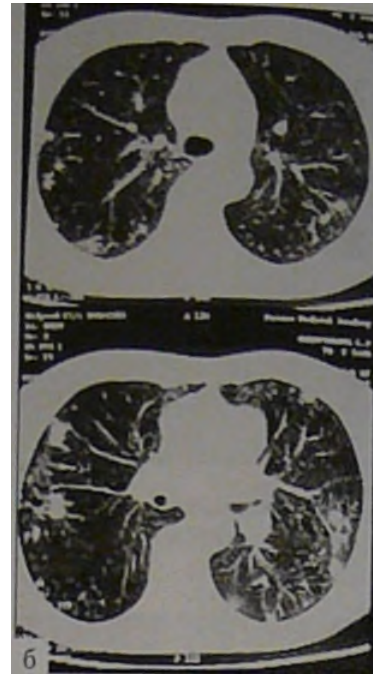
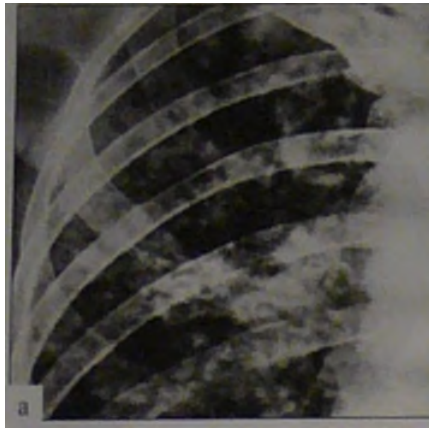


Рис. 18-27. Подострый диссеминированный туберкулёз.
а - фрагмент обзорной прямой рентгенограммы;
б-КТ.

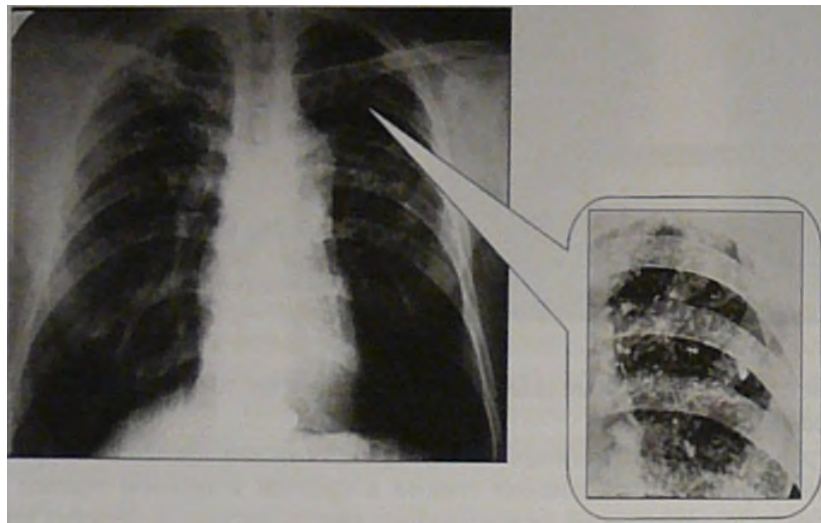


Рис. 18-28. Хронический диссеминированный туберкулёз. Полиморфная диссеминация в лёгких. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-29. Хронический диссеминированный туберкулёз. Штампованные каверны. КТ.

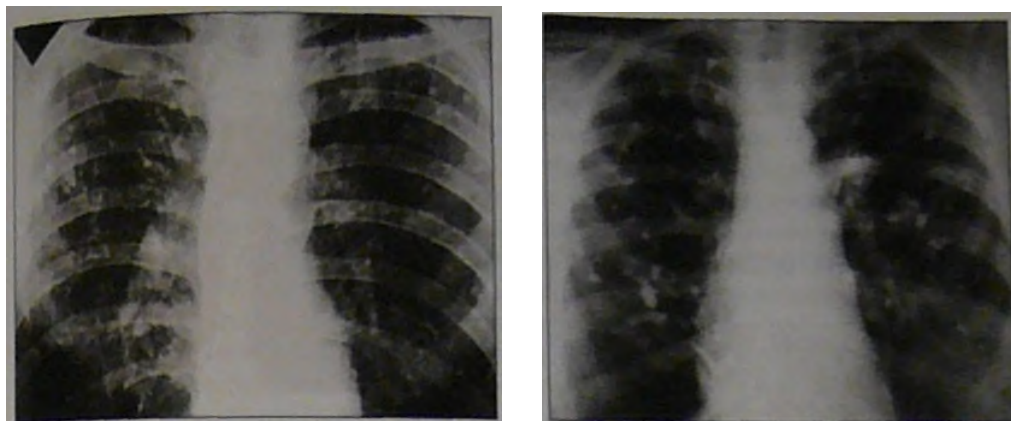


Рис. 18-30. Остаточные изменения после хронического диссеминированного туберкулёза лёгких. Обзорные прямые рентгенограммы.

В верхних отделах обоих лёгких лёгочный рисунок усилен, деформирован и имеет сетчато-ячеистый характер в связи с выраженным интерстициальным фиброзом. Хорошо видны двусторонние кортико-апикальные плевральные наслоения (шварты). В базальных отделах лёгочный рисунок обеднён, прозрачность лёгочной ткани повышена из-за викарной эмфиземы. В связи с фиброзом и уменьшением объёма верхних долей тени корней лёгких симметрично подтянуты вверх (симптом «плакучей ивы»). Тень сердца на рентгенограмме имеет срединное положение («капельное сердце»), а его поперечный размер в области крупных сосудов сужен.

При своевременном выявлении и эффективном лечении после острого диссеминированного туберкулёза лёгких остаточных изменений на рентгенограммах не обнаруживают. После подострого и хронического диссеминированного туберкулёза рентгенологическое исследование обычно позволяет выявить мелкие и средние очаговые тени высокой интенсивности в обоих лёгких — симптом «звёздного неба» (рис. 18-30).

Медленное прогрессирование хронического диссеминированного туберкулёза нередко приводит к формированию фиброзно-кавернозного процесса.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения диссеминированного туберкулёза лёгких: казеозная пневмония, гематогенная диссеминация, формирование множественных каверн в лёгких с последующей бронхогенной диссеминацией (см. соответствующие главы).

ОЧАГОВЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

Очаговый туберкулёз лёгких — клиническая форма туберкулёза, объединяющая различные по патогенезу, морфологическим и клинко-рентгенологическим проявлениям поражения, при которых диаметр каждого патологического образования составляет не более 12 мм, т.е. не превышает поперечного размера лёгочной доли. Отличительной чертой очагового туберкулёза лёгких считают ограниченность туберкулёзного поражения, которое локализуется в отдельных изолированных лёгочных долях 1-2 сегментов (рис. 18-31).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Очаговый туберкулёз лёгких обычно развивается через несколько лет после завершения первичного периода туберкулёзной инфекции, поэтому выявляют его чаще у

взрослых и диагностируют примерно у 6-15% впервые выявленных больных туберкулёзом. Среди контингентов противотуберкулёзных диспансеров больные очаговым туберкулёзом составляют около 25%.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Свежий очаговый туберкулёз может возникнуть в результате экзогенной суперинфекции либо вследствие реактивации эндогенной инфекции в посттуберкулёзных изменениях. Необходимым условием развития вторичного очагового туберкулёза считают ослабление противотуберкулёзного иммунитета, сформировавшегося во время первичного периода туберкулёзной инфекции.

Ограниченная подвижность, недостаточная вентиляция, слабая васкуляризация и медленный ток лимфы в верхушке лёгкого способствуют оседанию микобактерий и последующему развитию специфического воспаления. Поражение обычно одностороннее, но возможна и двусторонняя локализация процесса.

Экзогенное или эндогенное проникновение микобактерий в ранее не повреждённую лёгочную дольку по бронхам или лимфатическим сосудам сопровождается туберкулёзным лимфангитом вокруг внутридолькового бронха. Воспалительный процесс распространяется и на стенку бронха. Формируется внутридольковый казеозный панбронхит, происходит аспирация казеозно-некротических масс в дистально рас-



Рис. 18-31. Очаговый туберкулёз лёгких. Зарисовка макропрепарата.

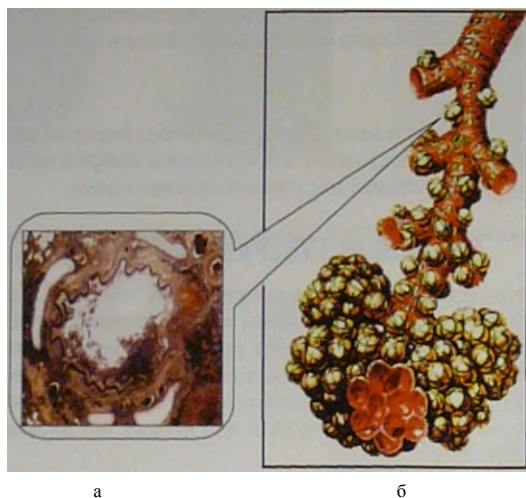


Рис. 18-32. Формирование очага Абрикосова.
а — гистологический препарат, б — зарисовка дистальных отделов дыхательного тракта.

положенные бронхиолы и альвеолы (рис. 18-32). Так развивается внутридольковая казеозная бронхопневмония (очаг Абрикосова). Аспирация микобактерий в соседние внутридольковые бронхи, а также их распространение по лимфатическим сосудам приводят к образованию нескольких очагов казеозной ацинозной, ацинозно-нодозной или лобулярной пневмонии.

Совокупность таких очагов создаёт патоморфологическую картину свежего очагового туберкулёза. Вначале бронхопневмонические очаги бывают преимущественно экссудативными. При отсутствии значительных нарушений в иммунной системе и нормергической реакции тканей на микобактерии туберкулёза воспалительная реакция в сформировавшихся очагах постепенно становится продуктивной. В этом случае угроза дальнейшего быстрого прогрессирования туберкулёзного процесса относительно небольшая. Дальнейшее ослабление иммунитета может привести к возникновению вокруг очагов выраженной воспалительной реакции с преобладанием экссудативного компонента. В этих условиях довольно быстро формируется туберкулёзный инфильтрат.

Своевременная диагностика и адекватное лечение способствуют рассасыванию свежих туберкулёзных очагов. В ряде случаев они рассасываются полностью. Однако чаще процесс рассасывания сочетается с частичным замещением специфических грануляций соединительной тканью. Со временем на месте очага формируется рубец.

Воспалительная реакция при очаговом туберкулёзе может приобретать хроническое течение, когда признаки активного воспаления в очаге сочетаются с явлениями репарации. Постепенно вокруг отдельных очагов формируется фиброзная или гиалиновая капсула (очаги Ашоффа-Пуля) (рис. 18-33).

Рассасывание воспалительных изменений при диссеминированной, инфильтративной, кавернозной или другой форме туберкулёза лёгких также обычно сочетается с развитием периваскулярного и перибронхиального фиброза, когда на месте участков деструкции, инфильтративных фокусов и свежих очагов диссеминации образуются осумкованные, плотные, частично фиброзированные очаги. Так формируется хронический очаговый туберкулёз лёгких, который чаще имеет благоприятное течение.

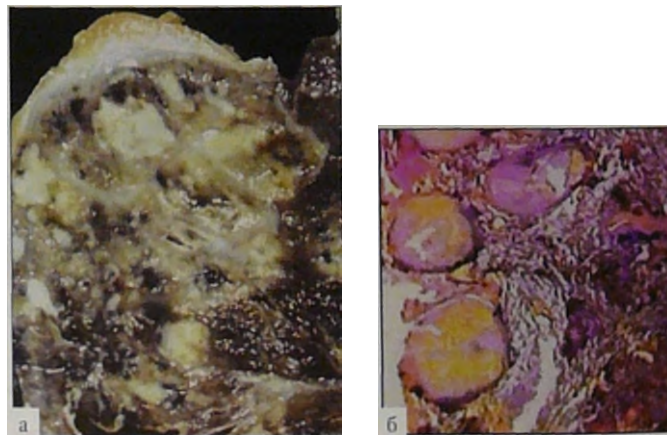


Рис. 18-33. Очаги Ашоффа-Пуля в лёгком.
а — фото морфологического препарата; б — гистотопографический срез.

Признаки активного туберкулёзного воспаления в очагах постепенно исчезают, а грануляционная ткань почти полностью замещается фиброзной.

При обострении хронического очагового туберкулёза казеозные массы в очагах могут подвергнуться расплавлению. В случае их выделения в бронх образуется полость распада. Микобактерии с казеозными массами проникают в другие бронхи - развивается казеозный бронхит, и образуются новые, свежие очаги. В воспалительный процесс наряду с бронхами могут быть вовлечены близлежащие лимфатические сосуды. Лимфогенное распространение возбудителя также приводит к появлению новых, свежих очагов в лёгком. Нарастание воспалительных изменений в ткани вокруг обострившегося очага может привести к формированию пневмонического фокуса и развитию более тяжёлой инфильтративной формы туберкулёза лёгких.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы интоксикации и проявления поражения органов дыхания отсутствуют примерно у $\frac{1}{3}$ больных свежим очаговым туберкулёзом; скудна и физикальная симптоматика. Прогрессирование свежего очагового туберкулёза обычно проявляется усилением интоксикации и появлением кашля с небольшим количеством мокроты.

У больных хроническим очаговым туберкулёзом клиническая картина зависит от фазы туберкулёзного процесса и давности заболевания. При обострении отмечают симптомы интоксикации, кашель с мокротой, в отдельных случаях небольшое кровохарканье. Физикальные данные в значительной степени обусловлены фиброзными изменениями лёгочной ткани и деформацией сегментарных и субсегментарных бронхов. При обследовании нередко обнаруживают западение надключичного пространства, сужение полей Кренига, укорочение перкуторного звука, жёсткое дыхание и локальные сухие хрипы над зоной поражения.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Самые ранние рентгенологические проявления свежего очагового туберкулёза лёгких могут быть обнаружены при КТ. Они представлены локальной нежной сетчатостью, обусловленной внутридольковым бронхитом или лимфангитом (рис. 18-34), что соответствует начальной стадии образования очага Абрикосова.

Более поздняя стадия с развитием акцинозно-нодозной и лобулярной внутридольковой казеозной пневмонии может быть обнаружена при стандартной рентгено- или

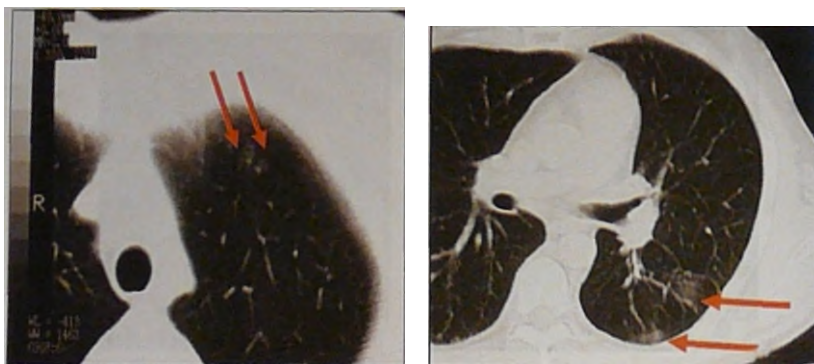


Рис 18-34. Формирование свежего туберкулёзного очага в лёгком. КТ.

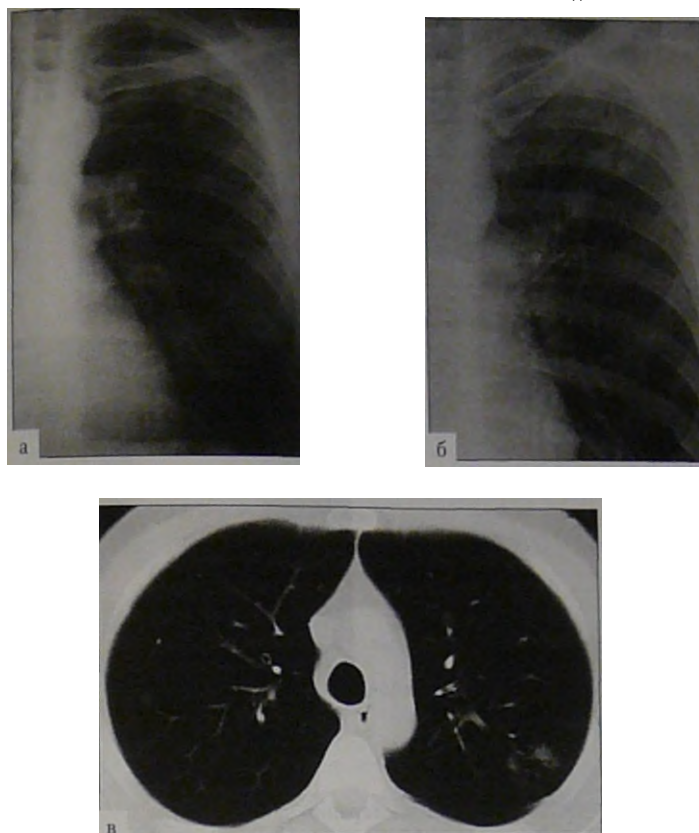


Рис 18-35. Свежий очаговый туберкулёз лёгких.
а, б - фрагменты обзорных прямых рентгенограмм; в — КТ.

флюорографии. На рентгеновском снимке обычно видна небольшая группа очаговых теней малой интенсивности, округлой формы, с нечёткими контурами. Размеры теней преимущественно средние и крупные — от 4 до 12 мм. Есть тенденция к их слиянию (рис. 18-35). При КТ можно уточнить характер поражения, определить уплотнение перибронхиальной и периваскулярной ткани вокруг очагов, визуализировать просвет поражённого туберкулёзным воспалением бронха. Иногда в очаге обнаруживают полость распада. Такая рентгенологическая картина характерна для свежих очагов с преобладанием экссудативной тканевой реакции.

Развитие продуктивной тканевой реакции способствует изменению характеристики очаговых теней на рентгенограмме. Они приобретают среднюю интенсивность, более чёткие контуры, их размеры уменьшаются до 3-6 мм (рис. 18-36). Очаговые тени хорошо отграничены от окружающей ткани и не имеют тенденции к слиянию.

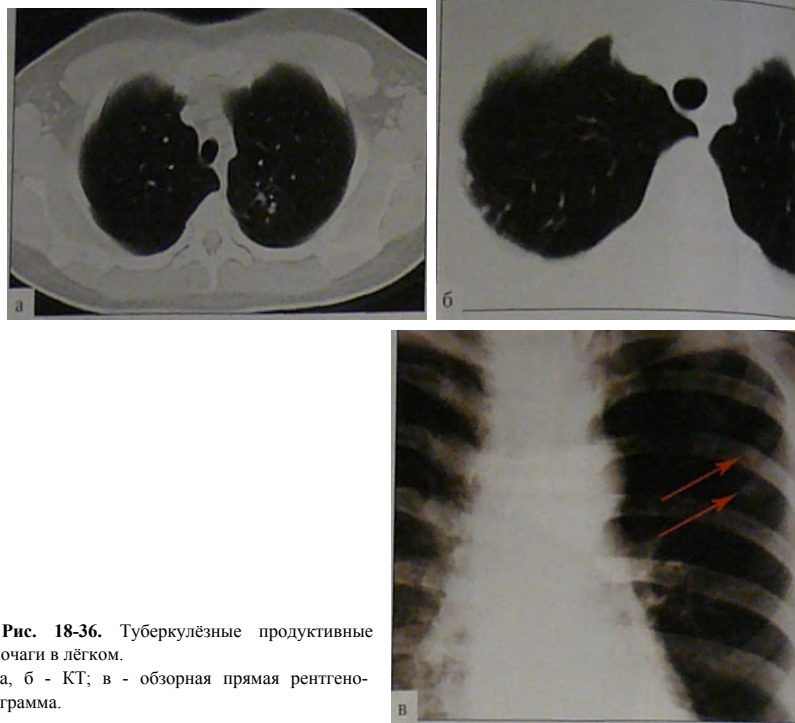


Рис. 18-36. Туберкулёзные продуктивные очаги в лёгком.
а, б - КТ; в - обзорная прямая рентгенограмма.

В результате специфической химиотерапии экссудативные очаги могут полностью рассосаться. Продуктивные очаги чаще постепенно уменьшаются и уплотняются. Интерстициальная ткань вокруг поражённых бронхов и лимфатических сосудов также уплотняется, что приводит к развитию ограниченного пневмофиброза. Так формируется рентгенологическая картина хронического очагового туберкулёза, при котором на фоне деформированного лёгочного рисунка обнаруживаются очаговые тени малого и среднего размера, высокой или средней интенсивности (рис. 18-37).

При очаговом туберкулёзе лёгких на КТ и обзорных рентгенограммах наряду с плотными, хорошо ограниченными очагами можно отчётливо визуализировать уплотнение ткани вокруг очагов, выявить деформированные мелкие бронхи и сосуды, фиброзные тяжи, направленные к плевре, участки эмфиземы (рис. 18-38). Такие изменения нередко называются фиброзно-очаговыми.

При обострении хронического очагового туберкулёза контуры некоторых очаговых теней становятся размытыми, в окружающей лёгочной ткани появляются новые очаговые тени малой интенсивности. В очагах могут быть обнаружены участки деструкции, а вокруг очагов - признаки бронхита и лимфангита (рис. 18-39, 18-40). Значительная давность процесса и отсутствие тенденции к прогрессированию проявляются преобладанием признаков фиброзного уплотнения лёгочной ткани и плевры.

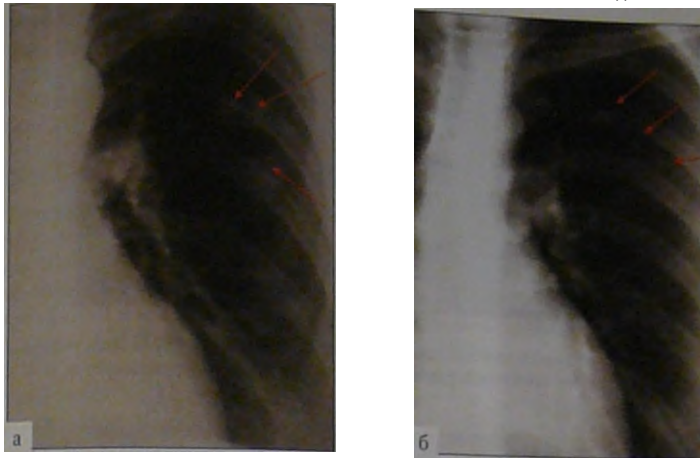


Рис. 18-37. Формирование продуктивных туберкулёзных очагов на фоне лечения
а - до лечения; б — через 2 мес лечения.

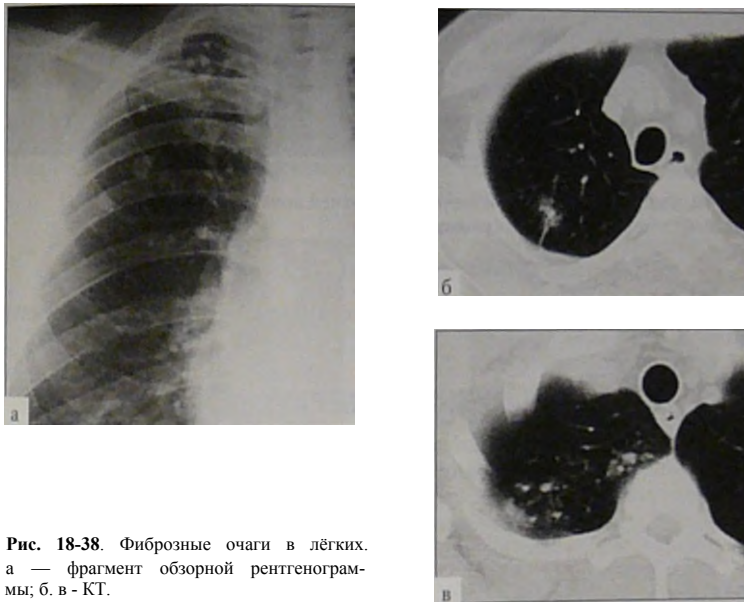


Рис. 18-38. Фиброзные очаги в лёгких.
а — фрагмент обзорной рентгенограммы; б. в - КТ.

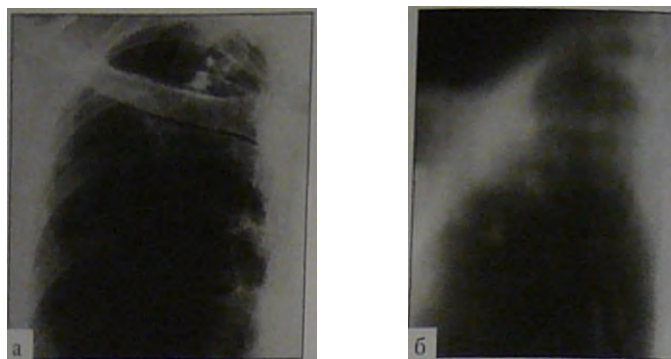


Рис 18-39. Прогрессирование процесса в зоне фиброзных туберкулёзных очагов, а - фрагмент обзорной рентгенограммы; б - продольная томограмма.

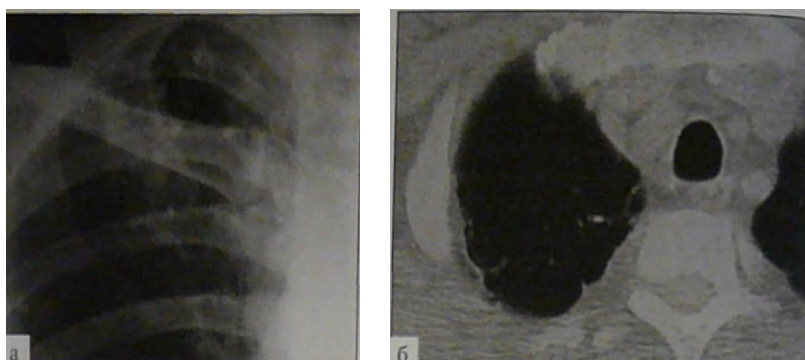


Рис 18-40. Фиброзно-очаговые изменения в верхней доле правого лёгкого, а - фрагмент обзорной рентгенограммы; б — КТ.

Очаги смещаются в область верхушки лёгкого и постепенно трансформируются в фиброзные образования.

ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

Эта клиническая форма туберкулёза возникает на фоне специфической гиперсенсibilизации лёгочной ткани и значительного усиления экссудативной тканевой реакции в зоне воспаления. Клинико-морфологической особенностью инфильтративного туберкулёза считают распространённое поражение лёгкого с склонностью к быстрому прогрессированию туберкулёзного процесса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевают инфильтративным туберкулёзом в основном взрослые, чаще молодого возраста. Вероятность развития инфильтративного туберкулёза повышается при плохо организованном выявлении более ранних форм заболевания. Инфильтративный туберкулёз диагностируют у 65-75% впервые выявленных больных туберкулёзом

лёгких. Больные с этой формой составляют 45-50% среди больных активным туберкулезом, наблюдаемых в противотуберкулёзных диспансерах.

В структуре смертности от туберкулёза Инфильтративный туберкулёз составляет около 1%. Летальный исход заболевания наблюдают, в основном, при развитии осложнений: казеозной пневмонии, лёгочном кровотечении.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Развитие инфильтративного туберкулёза связано с прогрессированием очагового туберкулёза, появлением и быстрым увеличением зоны инфильтрации вокруг свежих или старых туберкулёзных очагов. Распространение перифокального воспаления приводит к значительному увеличению объёма поражения лёгочной ткани. Туберкулёзный инфильтрат представляет собой комплекс свежего или старого очага с обширной зоной перифокального воспаления. Инфильтраты чаще локализуются в 1-, 2- и 6-м сегментах лёгкого, т.е. в тех отделах, где обычно располагаются туберкулёзные очаги.

По локализации и объёму поражения ткани лёгкого выделяют бронхобулярный, захватывающий обычно 2-3 лёгочные доли, сегментарный (в пределах одного сегмента), а также полисегментарный, или долевого, инфильтраты. Инфильтрат, развивающийся по ходу главной или добавочной междолевой щели, называют перисцисуритом.

Усилению воспалительной реакции вокруг очагов способствуют массивная туберкулёзная суперинфекция, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция). Эти факторы создают предпосылки для быстрого роста численности микробной популяции. Вокруг туберкулёзного очага развивается воспалительная реакция с выраженным экссудативным компонентом. Специфическое воспаление распространяется за пределы лёгочной доли, общий объём поражения увеличивается. Так формируется бронхобулярный инфильтрат.

При относительно умеренных нарушениях иммунологической реактивности интенсивность экссудации относительно невелика, клеточная инфильтрация умеренно

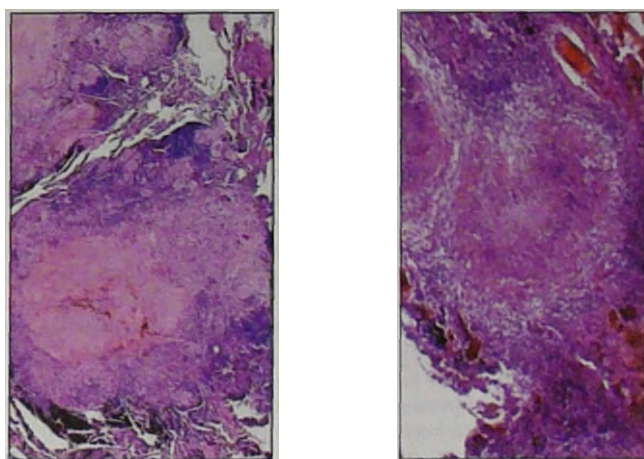


Рис. 18-41. Экссудативно-пролиферативное воспаление в лёгком. Гистологические препараты.

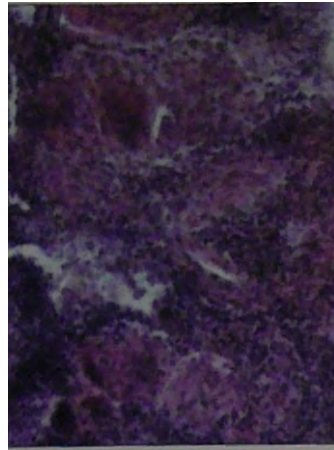


Рис. 18-42. Экссудативное воспаление в лёгком. Гистологический препарат.

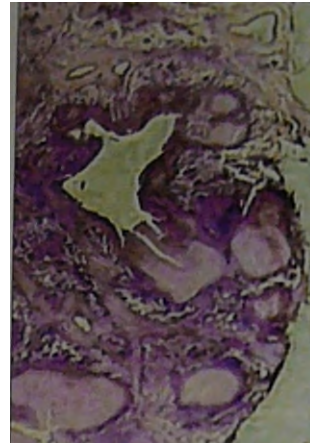


Рис. 18-43. Участок деструкции в зоне туберкулёзного воспаления. Гистологический препарат.

выражена. Альвеолы заполнены макрофагами, эпителиоидными и плазматическими клетками и относительно небольшим количеством экссудата. Воспалительные изменения имеют смешанный экссудативно-пролиферативный характер и распространяются относительно медленно (рис. 18-41). Зона туберкулёзного воспаления обычно ограничивается пределами сегмента, в нём формируется инфильтрат, который принято называть округлым.

Значительное ослабление местного и общего иммунитета способствует более высоким темпам роста численности микробной популяции. Гиперергическая реакция лёгочной ткани на большую популяцию вирулентных и быстро размножающихся микобактерий обуславливает резко выраженную экссудацию. Перифокальное воспаление отличается бедностью клеточного состава и слабой выраженностью признаков специфического воспаления (рис. 18-42). Альвеолы заполнены тканевой жидкостью, содержащей, в основном, Нейтрофилы и небольшое число макрофагов. Выражена склонность к прогрессированию туберкулёза с быстрым поражением многих сегментов лёгкого (облаковидный инфильтрат). Дальнейшее прогрессирование иммунологических расстройств характеризуется повышением активности Т-супрессоров и угнетением ГЗТ. Макрофагальные клетки погибают, формируя зону казеозного некроза. Казеозные массы постепенно расплавляются и выделяются в дренирующий бронх. Так в зоне прогрессирующего туберкулёзного воспаления появляется участок деструкции, ограниченный воспалённо-изменённой лёгочной тканью (рис. 18-43). Постепенно образуется полость распада, которая служит источником дальнейшего бронхогенного и лимфогенного распространения микобактерий. Вовлечение в патологический процесс почти всей доли лёгкого и образование множественных полостей распада в поражённой доле свидетельствуют о формировании лобита.

Со временем различия между разными инфильтратами в значительной степени утрачиваются. При прогрессирующем течении Инфильтративный туберкулёз лёгких трансформируется в казеозную пневмонию или кавернозный туберкулёз.

Темпы регрессии инфильтративного туберкулёза зависят от характера экссудата, распространённости поражения, обширности казеозного некроза, реактивности организма больного. Инфильтраты небольшой протяжённости с серозным экссудатом

на фоне адекватного лечения могут рассосаться относительно быстро. При серозно-фибринозном или геморрагическом экссудате рассасывание происходит медленнее и сочетается с развитием фиброза. Казеозные массы по мере рассасывания инфильтративных изменений уплотняются и осумковываются. На месте полости распада формируется фиброзный очаг с включениями казеоза. В дальнейшем на месте очага может образоваться линейный или звёздчатый рубец.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У больных с бронхолобулярным или округлым инфильтратом клинические проявления слабо выражены (повышенная утомляемость, снижение аппетита, эпизодические повышения температуры тела), и заболевание часто выявляют при контрольном медицинском обследовании.

Облаковидный инфильтрат с поражением одного или нескольких лёгочных сегментов и перисциссурит обычно характеризуются острым началом с выраженными симптомами интоксикации, небольшим кашлем с мокротой, иногда кровохарканьем. Вовлечение в патологический процесс плевры приводит к появлению болей в грудной клетке на стороне поражения, которые связаны с дыхательными движениями. Дальнейшее прогрессирование туберкулёзного воспаления с развитием лобита характеризуется резким ухудшением состояния больного, усилением интоксикации и респираторной симптоматики.

Стетоакустические изменения у больных с бронхолобулярным и округлым инфильтратом, как правило, отсутствуют. При облаковидном инфильтрате, перисциссурите лобите можно выявить над зоной поражения укорочение перкуторного звука, усиление голосового дрожания, бронхиальное дыхание. Иногда выслушивают немногочисленные влажные мелкопузырчатые хрипы, а над полостью распада — непостоянные среднепузырчатые хрипы, которые часто появляются только на вдохе после покашливания больного.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Рентгенологическое исследование позволяет установить клинко-рентгенологический тип инфильтрата и ряд деталей поражения.

При бронхолобулярном инфильтрате в кортикальной зоне лёгочного поля, чаще в 1-, 2- или 6-м сегментах, выявляют ограниченное затемнение, чаще малой интенсивности, с размытыми контурами, размером до 3 см. Инфильтрат имеет полигональную форму, вытянутую по направлению к корню лёгкого (рис. 18-44). КТ-исследование позволяет выявить просвет и деление мелкого бронха, вокруг которого сформировался инфильтрат (рис. 18-45). Просвет бронха иногда бывает заполнен плотными казеозными массами. На томограмме бронхолобулярный инфильтрат нередко выглядит как конгломерат из нескольких более или менее плотных мелких очагов, объединённых зоной перифокального воспаления.

Округлый инфильтрат представлен ограниченным затемнением округлой формы, преимущественно средней интенсивности с ясными, но нерезкими очертаниями (рис. 18-46). В подключичной области локализуется классический тип инфильтрата Ассманна-Редекера (рис. 18-47).

От медиальных отделов затемнения к корню лёгкого отходит воспалительная дорожка, в которой иногда выявляют проекцию дренирующего бронха (симптом «теннисной ракетки») (рис. 18-48). При распаде инфильтрата в его центральных отделах обычно выявляют полости (рис. 18-49). В нижележащих отделах лёгкого нередко бывают заметны очаги бронхогенного обсеменения.



Рис 18-44. Бронхобулярный инфильтрат в правом легком. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-45. Формирование бронхобулярного инфильтрата вокруг мелкого бронха. КТ.

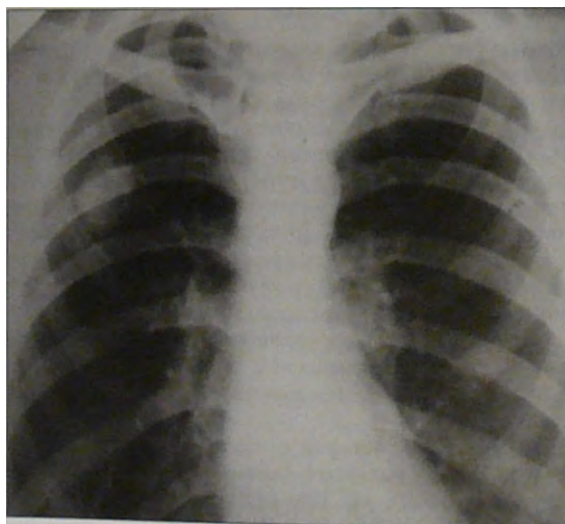


Рис. 18-46. Округлый инфильтрат в правом лёгком. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-47. Округлый инфильтрат (инфильтрат Асмаина-Редекера) в левом лёгком. Обзорная прямая рентгенограмма.



Рис. 18-48. Округлый инфильтрат с дорожкой к корню в правом лёгком, а - фрагмент обзорной прямой рентгенограммы; б — КТ.



Рис. 18-49. Округлый инфильтрат в фазе распада. Фрагмент обзорной прямой рентгенограммы.

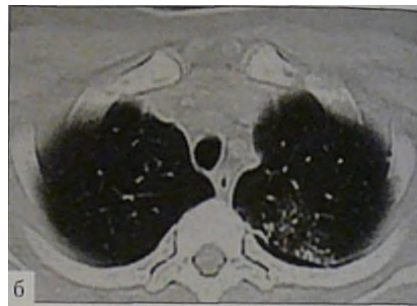


Рис. 18-50. Облаковидный инфильтрат в верхней доле левого лёгкого, а — обзорная прямая рентгенограмма; б-КТ.

Облаковидный инфильтрат на рентгенограмме выглядит как неравномерное затемнение, ограниченное пределами одного или нескольких сегментов и не имеющее чётких границ (рис. 18-50). При локализации инфильтрата у междолевой щели (перисцисурит) он приближается к треугольной форме (рис. 18-51) с расплывчатой верхней границей и довольно чёткой нижней, которая проходит по междолевой щели. КТ позволяет рассмотреть структуру инфильтрата, образовавшегося при слиянии многих очагов. Для облаковидного инфильтрата характерно наличие в зоне поражения нескольких небольших полостей распада, ограниченных воспалительно-уплотнённой лёгочной тканью, возможно образование крупных полостей (рис. 18-52).

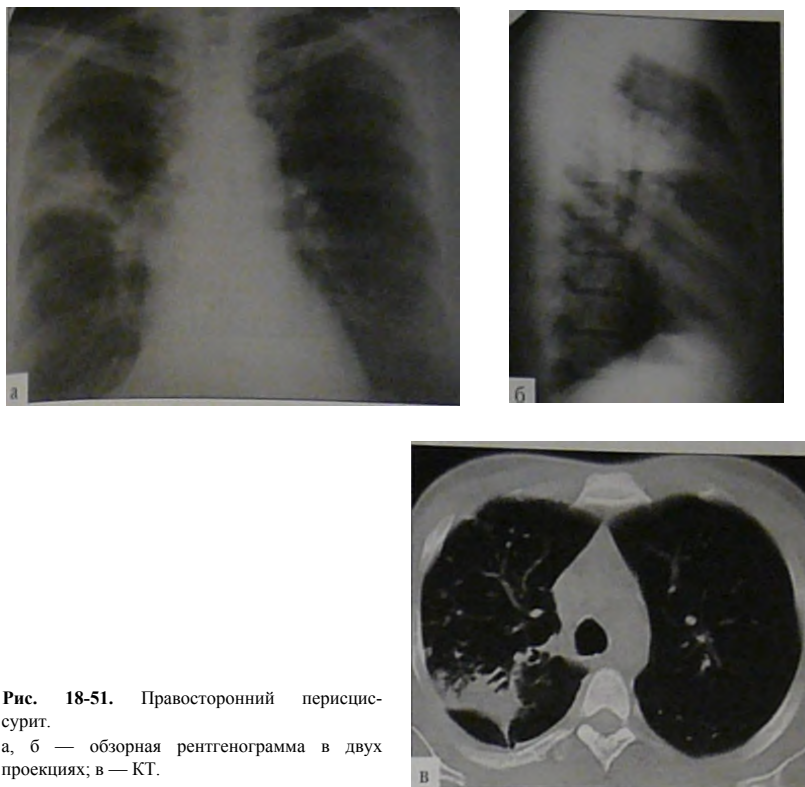


Рис. 18-51. Правосторонний периссиссурит.
а, б — обзорная рентгенограмма в двух проекциях; в — КТ.

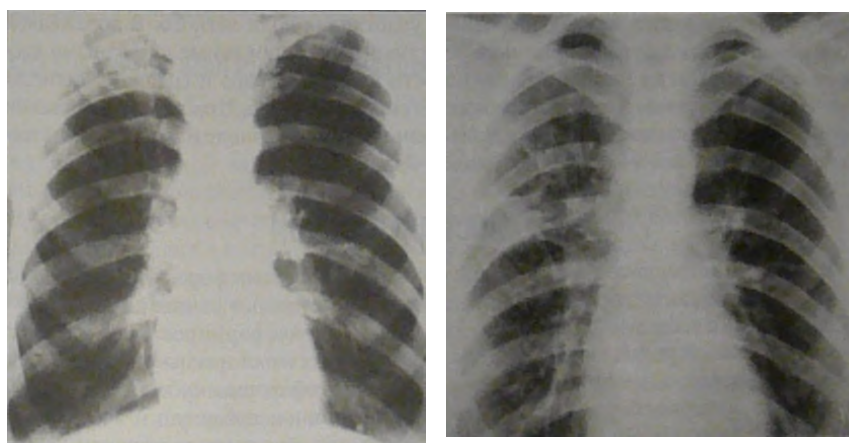


Рис. 18-52. Полости распада в облаковидном инфильтрате. Обзорные прямые рентгенограммы.

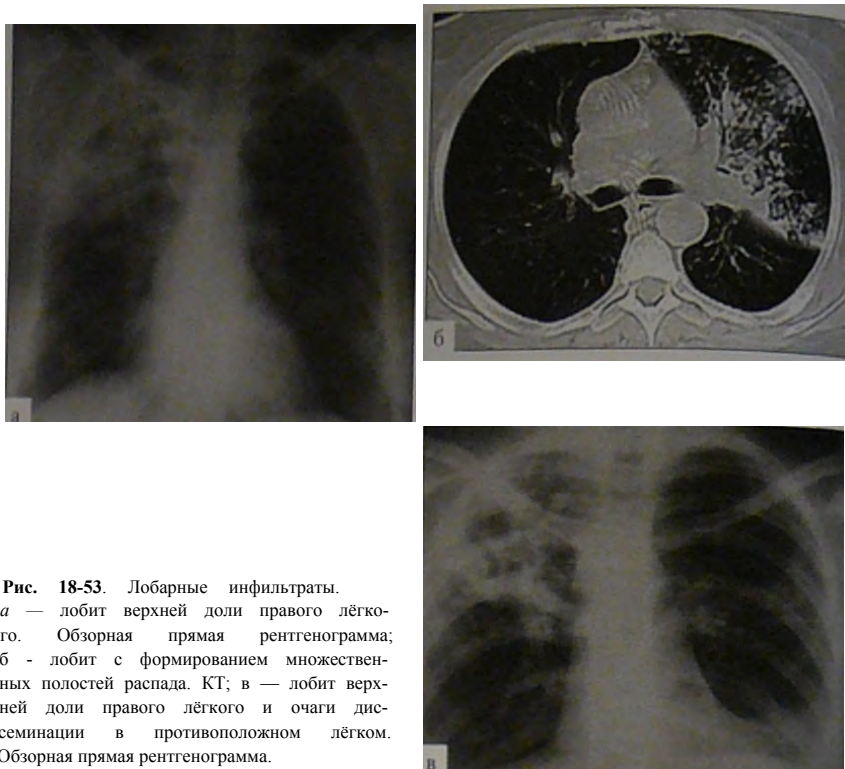


Рис. 18-53. Лобарные инфильтраты.
a — лобит верхней доли правого лёгкого. Обзорная прямая рентгенограмма;
б - лобит с формированием множественных полостей распада. КТ; *в* — лобит верхней доли правого лёгкого и очаги диссеминации в противоположном лёгком. Обзорная прямая рентгенограмма.

При лобарном инфильтрате (лобит) расположение и форма затемнения зависят от того, какая доля лёгкого поражена (рис. 18-53. *a*). На КТ лобит иногда визуализируется в виде сплошного, почти однородного уплотнения доли лёгкого. В поражённой доле обнаруживают деформированные и частично обтурированные казеозными массами бронхи, а также множественные полости распада малого и среднего диаметра («пчелиные соты» или «хлебный мякиш») — см. рис. 18-53, *б*. При прогрессировании лобита часто выявляют очаговую диссеминации) в противоположном лёгком, главным образом в 4-м и 5-м сегментах (рис. 18-53. *в*).

КАЗЕОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Казеозную пневмонию считают одной из наиболее тяжёлых форм туберкулёза лёгких. Она характеризуется резко выраженным казеозно-некротическим компонентом туберкулёзного воспаления, быстрым прогрессированием и формированием множественных полостей распада. Она может возникать как самостоятельное заболевание у ранее здорового человека или как осложнение другой формы туберкулёза лёгких. Выделяют две клинические формы казеозной пневмонии; лобарную и лобулярную. Лобарная казеозная пневмония обычно развивается как самостоятельная клинико-анатомической форма туберкулёза, а лобулярная чаще осложняет другие формы туберкулёза лёгких (рис. 18-54).

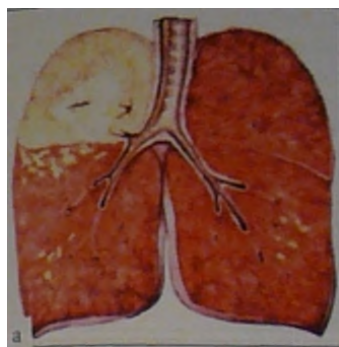


Рис. 18-54. Казеозная пневмония. Макропрепарат.
а - зарисовка; б — фото.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На фоне социальных и экономических потрясений, нередкой дезорганизации в работе противотуберкулёзной службы число больных с этой формой туберкулёза увеличилось. Казеозная пневмония вновь была включена в российскую клиническую классификацию туберкулёза. В последние годы казеозную пневмонию наблюдают у 3-5% впервые выявленных больных туберкулёзом. Наиболее подвержены заболеванию казеозной пневмонией взрослые из медицинских и социальных групп риска, связанных с опасностью развития иммунодефицита (ВИЧ-инфицированные, алкоголики, социально дезадаптированные лица, а также длительно лечившиеся глюкокортикоидами, цитостатическими препаратами и проч.) Важным фактором, повышающим риск развития казеозной пневмонии, считают заражение человека высоковирулентными, устойчивыми к лекарствам микобактериями туберкулёза.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Возникновение казеозной пневмонии связано с интенсивным размножением микобактерий в лёгочной ткани, которое происходит на фоне выраженного иммунодефицита, метаболической несостоятельности фагоцитирующих клеток и лимфоцитов. Патологическое повышение апоптоза клеток, участвующих в иммунном ответе, считают основным патогенетическим фактором развития казеозной пневмонии.

Начальная стадия казеозной пневмонии (ацинозная, ацинозно-лобулярная, сливная лобулярная) характеризуется массовой гибелью клеток в зоне поражения и образованием обширной зоны казеозного некроза. Патологический процесс быстро переходит в следующую, более распространённую и необратимую стадию. В прилежащей лёгочной ткани формируются казеозные очаги и фокусы, сливающиеся между собой. Микобактерии проникают в просвет мелких бронхов, лимфатических и кровеносных сосудов. Их распространение и прогрессирование казеозных изменений в течение 2-3 нед приводят к распространённому поражению лёгких. Морфологической особенностью казеозной пневмонии считают резкое преобладание казеозно-некротических изменений над другими специфическими изменениями в лёгочной ткани.

В механизме распада лёгочной ткани большое значение имеет повреждающее действие продуктов жизнедеятельности возбудителя, вызывающих цитоллиз макрофагов и поступление в ткань лёгкого лизосомальных ферментов, простагландинов и ФНО- α . Распаду лёгочной ткани способствуют и значительные нарушения микроциркуляции, обусловленные некротическим васкулитом. Расплавление казеозных масс ведёт к образованию множественных полостей различного размера — острых каверн. Деструктивный процесс в лёгком сопровождается временным повышением парциального напряжения кислорода в зоне поражения, что создаёт оптимальные условия для интенсивного размножения микобактерий.

Без лечения казеозная пневмония часто приводит к летальному исходу. Причина смерти — лёгочно-сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне разрушения лёгочной ткани и резко выраженной интоксикации.

При своевременно начатом комплексном лечении бурное прогрессирование процесса можно приостановить. Постепенная организация фибриновых масс обуславливает появление участков карнификации: полости трансформируются в фиброзные каверны, казеозно-некротические очаги инкапсулируются. Так казеозная пневмония, при которой изменения в лёгких в значительной степени необратимы, трансформируется в фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Типичная казеозная пневмония развивается остро. В начальной стадии, когда в зоне поражения образуются казеозно-некротические массы, выражен интоксикационный синдром (лихорадка, озноб, слабость, выраженная потливость, резкое ухудшение аппетита), одышка, кашель, в основном сухой, иногда с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты.

После расплавления казеозно-некротических масс и образования в лёгком множественных полостей распада выраженность бронхолёгочно-плеврального синдрома резко усиливается. Кашель становится влажным, с большим количеством мокроты. Больных беспокоят боли в груди. В мокроте может появиться примесь крови. Нарастает одышка, развивается акроцианоз. Отмечают гектическую лихорадку неправильного типа, нередко развитие кахексии.

При физикальном обследовании над поражёнными отделами лёгкого выявляют укорочение перкуторного звука, выслушивают ослабленное бронхиальное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы. После образования полостей распада хрипы становятся звучными, многочисленными, средне- и крупнопузырчатыми. Отмечают появление тахикардии и акцента тона II над лёгочной артерией. Часто наблюдают увеличение печени.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаруживают распространённые грубые изменения. У больных с лобарной казеозной пневмонией определяют затемнение всей или большей части доли лёгкого, вначале однородное (рис. 18-55, а). По мере прогрессирования заболевания появляются участки просветления неправильной бухтообразной формы с нечёткими контурами. На КТ («воздушная бронхография») в уплотнённой доле лёгкого могут быть хорошо различимы просветы расширенных средних и крупных бронхов (рис. 18-55, б, в). В дальнейшем, по мере отторжения казеозных масс, полости приобретают характерные особенности

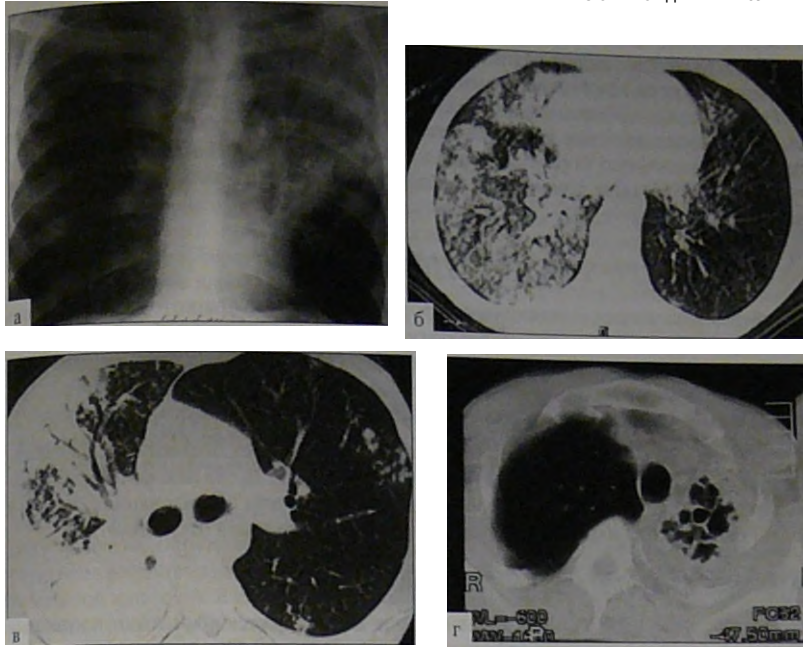


Рис. 18-55. Казеозная пневмония, а - обзорная прямая рентгенограмма; б, в, г — КТ.

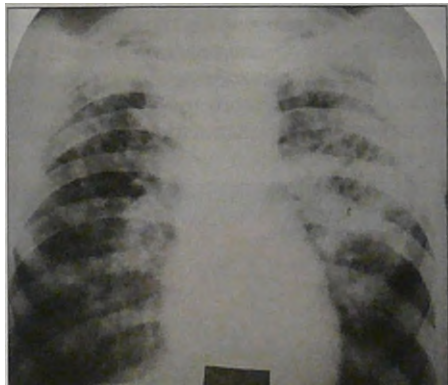


Рис. 18-56. Обзорная прямая рентгенограмма. Лобулярная казеозная пневмония.

каверны с постепенно формирующейся стенкой. В прилежащих сегментах и в другом лёгком нередко видны очаги бронхогенного отсева. Поражённая доля лёгкого в результате потери эластичности уменьшается (рис. 18-55. г).

При лобулярной казеозной пневмонии на рентгенограмме в прямой проекции видны крупные очаговые тени и небольшие фокусы диаметром около 1,5 см. Тени имеют неправильную форму, среднюю или высокую интенсивность, нечёткие контуры (рис. 18-56). При томографии в лёгких обнаруживают множественные полости распада).

ТУБЕРКУЛЁМА ЛЁГКИХ

Туберкулёма лёгких — клиническая форма туберкулёза, при которой в лёгочной ткани формируется казеозно-некротическое образование диаметром более 12 мм, ограниченное от прилежащей лёгочной ткани двухслойной капсулой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

туберкулёму обнаруживают у 2-6% впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания, преимущественно у взрослых в возрасте 20-35 лет. Более половины больных выявляются при контрольных флюорографических обследованиях, так как у большинства из них явные клинические признаки заболевания отсутствуют.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Развитие туберкулёмы происходит на фоне гиперергической реакции клеточных элементов лёгочной ткани на микобактерии туберкулёза и повышенной активности фибропластических процессов в зоне туберкулёзного воспаления. Формированию туберкулёмы может способствовать не вполне адекватное лечение заболевания, которое приводит к более длительному сохранению популяции возбудителя в зоне поражения.

При неполноценном обратном развитии туберкулёзного воспаления рассасывание и уменьшение размера инфильтрата сочетаются с увеличением объёма казеозно-некротических масс в его центральных отделах. Такую динамику наблюдают при наличии в инфильтрате высоко вирулентных штаммов микобактерий, а также при повышенной напряжённости общего и локального клеточного иммунитета. Вокруг центрально расположенной зоны казеозного некроза появляется слой грануляций, а

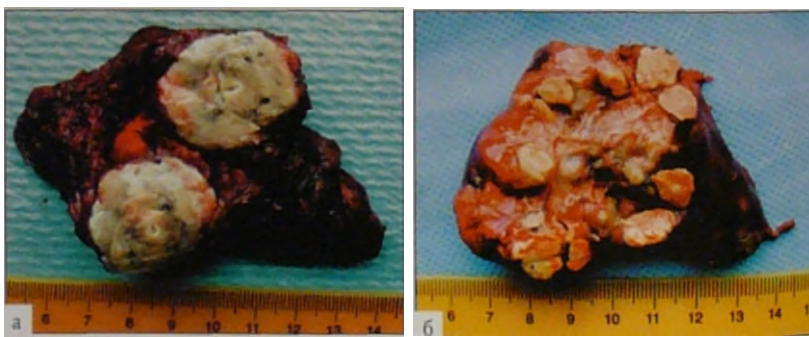


Рис 18-57. Туберкулёма солитарная (а) и конгломератная (б). Фото резектатов.

вдоль его наружных границ образуются коллагеновые волокна и начинает формироваться тонкий фиброзный слой (рис. 18-57. а).

Небольшой инфильтрат с выраженными казеозно-некротическими изменениями в центре может сформироваться и при слиянии нескольких казеозных очагов. Такой инфильтрат также довольно быстро подвергается инкапсуляции и трансформируется в туберкулёму (рис. 18-57. б).

Капсула туберкулёмы состоит из двух слоев. Внутренний слой, образованный туберкулёзными грануляциями, окружает казеозное ядро туберкулёмы. Наружный слой, представленный концентрически расположенными фиброзными волокнами, ограничивает туберкулёму от прилежащей мало изменённой ткани лёгкого. Массивное казеозное ядро и тонкая (1-1,5 мм), хорошо сформированная фиброзная капсула — характерные морфологические признаки наиболее распространённого типа туберкулёмы — казеомы (по М.М. Авербаху и Л.К. Богушу). Для инфильтративно-пневмонического типа туберкулёмы характерны чередование участков казеозного некроза с эпителиоидно-клеточными бугорками и слабое развитие капсулы.

Туберкулёмы, которые образуются из инфильтратов и очагов, принято называть истинными. С патоморфологических позиций выделяют несколько видов истинных туберкулём: солитарную (гомогенную и слоистую) и конгломератную (гомогенную и слоистую).

Солитарная гомогенная Туберкулёма представлена округлым казеозно-некротическим фокусом, окружённым двухслойной капсулой. Конгломератная гомогенная Туберкулёма состоит из нескольких мелких казеозных фокусов, объединённых единой двухслойной капсулой. В слоистых туберкулёмах казеозное ядро окружено концентрическими слоями фиброзированных коллагеновых волокон, которые чередуются со слоями казеозного некроза. Это указывает на волнообразное течение процесса.

Во многих прогрессирующих туберкулёмах можно обнаружить участки деструкции, образовавшиеся вследствие расплавления казеозных масс и резорбции их фагоцитами. Такие процессы происходят лишь в периферических отделах, в центральных отделах туберкулём отсутствуют кровеносные сосуды, и протеолитические ферменты и фагоциты в эти отделы не проникают. В результате распад в туберкулёме имеет краевое расположение. При расплавлении капсулы туберкулёмы возникают условия для сообщения полости распада с бронхом. В этом случае казеозные массы отторгаются в просвет бронха и размеры полости распада увеличиваются.

Различные неблагоприятные воздействия, подавляющие клеточный иммунитет и изменяющие гормональный фон в организме, могут привести к выраженному прогрессированию туберкулёмы с развитием казеозной пневмонии или кавернозного туберкулёза с последующей трансформацией в фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких.

Для стационарного течения данной формы туберкулёза характерно отсутствие перифокальной инфильтрации и признаков распада в туберкулёме. В окружающей туберкулёму ткани видны изменения, обусловленные пневмофиброзом, а также плотные, без явных признаков активности очаги.

При последовательном регрессирующем течении туберкулёмы казеозные массы со временем уплотняются и фрагментируются, размеры туберкулёмы медленно уменьшаются, она постепенно пропитывается солями кальция. На её месте может образоваться плотный фиброзный очаг или зона ограниченного пневмофиброза. Иногда при регрессирующем течении туберкулёмы может произойти почти полное отторжение казеозных масс, после чего остаётся небольшая тонкостенная полость, стенки которой являются бывшей капсулой туберкулёмы. В дальнейшем такая полость чаще всего рубцуются. При инволюции туберкулёмы в окружающей лёгочной ткани обычно выявляют немногочисленные фиброзные очаги, тяжи, образованные облитерированными мелкими сосудами и бронхами.

Своеобразным вариантом туберкулёмы считают заполненную каверну, которую называют ложной туберкулёмой, или псевдотуберкулёмой. Блокированная каверна постепенно заполняется некротическими массами, лимфой и клеточными элементами и трансформируется в округлое, отграниченное от окружающей ткани объёмное образование. Фиброзный слой, окружающий такую ложную туберкулёму, обычно довольно широкий, а в казеозных массах отсутствуют альвеолярные перегородки и другие структурные элементы лёгочной ткани.

Клиническое течение туберкулёмы бывает прогрессирующим, стационарным и регрессирующим.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Изолированный характер поражения обуславливает у многих больных малосимптомное, нередко инанперцептное, хроническое течение туберкулёмы. Обострение обычно возникает под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, которые уменьшают вероятность отграничения специфического воспаления в лёгком. У больных отмечают слабость, снижение аппетита, похудание, иногда повышение температуры тела до 37,5-37,8 °С. Могут возникать боли в груди, связанные с дыханием, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты). В редких

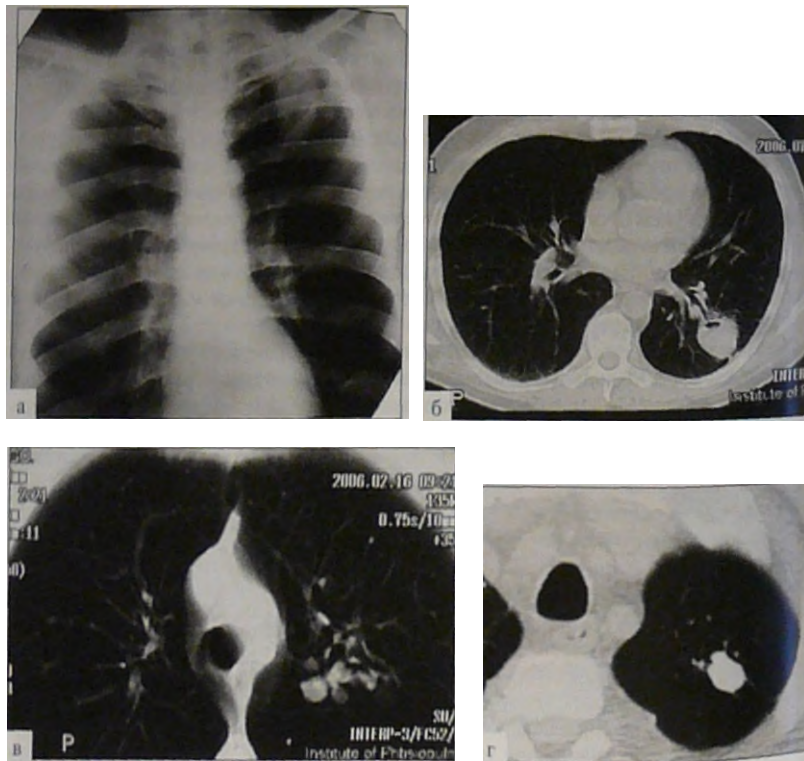


Рис. 18-58. Туберкулёмы в лёгком: солитарная (а, б), конгломератная (в, г). Обзорная рентгенограмма, КТ.

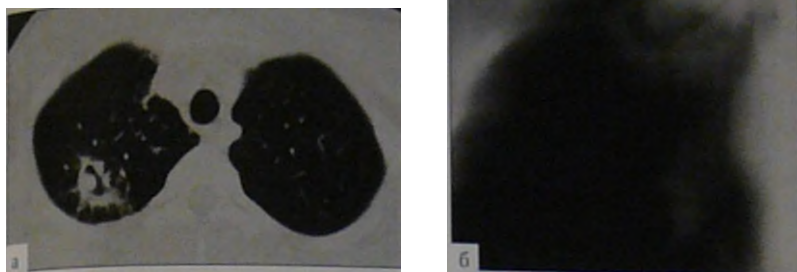


Рис. 18-59. Пустота распада в туберкулёме, а — КТ; б — продольная томограмма легкого.

случаях появляется кровохарканье. Результаты физикального обследования лёгких зависят от величины туберкулёмы, её локализации и фазы туберкулёзного процесса.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Основной рентгенологический синдром при туберкулёме—ограниченное (фокусное) затемнение, чаще расположенное субплеврально, в 1-м, 2-м или 6-м сегментах. Выделяют мелкие (диаметр до 2 см), средние (диаметр 2-4 см) и крупные (диаметр более 4 см) туберкулёмы, которые могут быть единичными или множественными.

Округлая, правильная форма затемнения соответствует солитарной туберкулёме (рис. 18-58. а, б). Неправильная форма и полициклический наружный контур характерны для конгломератной туберкулёмы (рис. 18-58. в, г). Нередко выявляют полость распада, которая располагается эксцентрично (рис. 18-59) и может иметь различную



Рис. 18-60. Туберкулёма верхней доли правого лёгкого в фазе инфильтрации. Обзорная прямая Рентгенограмма.

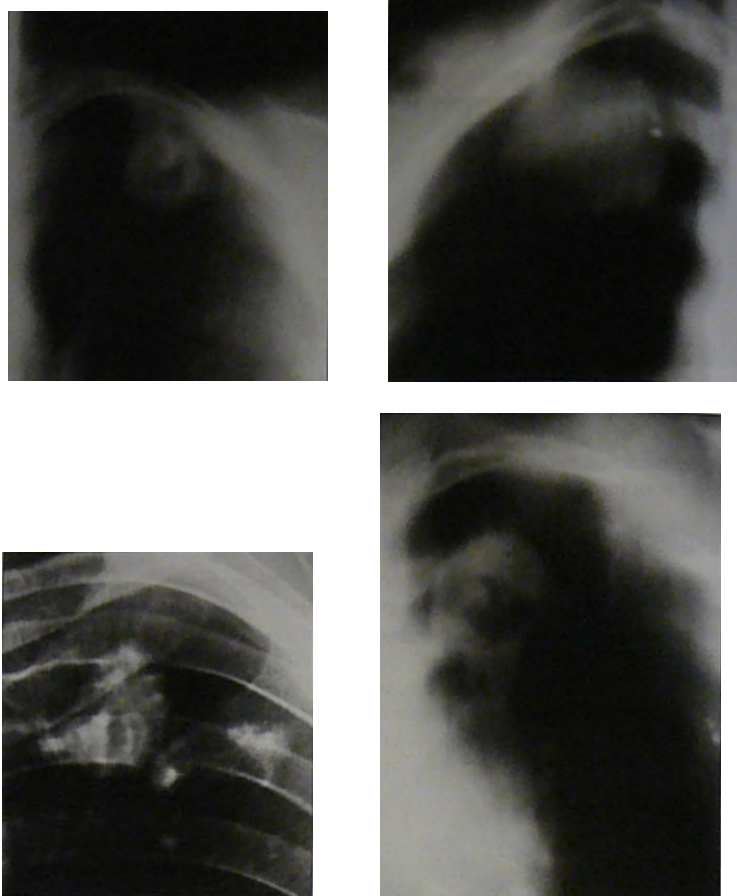


Рис. 18-61. Туберкулёмы лёгкого. Фрагменты продольных томограмм и обзорной рентгенограммы лёгкого.



Рис. 18-62. Туберкулёма нижней доли правого лёгкого. КТ.

форму. При отторжении казеозных масс через бронх полость распада располагается вблизи устья дренирующего бронха.

Контуры туберкулёмы обычно чёткие. Размытость контуров свидетельствует о перифокальной инфильтрации, которая появляется при прогрессировании туберкулёмы, когда также обнаруживают «дорожку» к корню лёгкого в виде периваскулярных и перибронхиальных уплотнений с очагами обсеменения в окружающей лёгочной ткани (рис. 18-60).

Негомогенность тени туберкулёмы может быть обусловлена неоднородностью казеозных масс: присутствием в них фиброзных тяжей, кальцинатов, участков деструкции (рис. 18-61).

Важной особенностью рентгенологической картины туберкулёмы считают наличие в окружающей лёгочной ткани немногочисленных полиморфных очагов и пневмофиброза (рис. 18-62).

КАВЕРНОЗНЫЙ И ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

При относительно благоприятном течении туберкулёза инфильтрация и свежие очаги иногда быстро рассасываются, но полость распада в лёгочной ткани может сохраняться, отграничиваться и превращаться в каверну. В условиях специфической химиотерапии такое течение процесса стало значительно более частым, и кавернозный туберкулёз был выделен в отдельную клиническую форму. Туберкулёзная каверна — это сформированная в зоне туберкулёзного поражения полость, отграниченная от прилежащей лёгочной ткани трёхслойной стенкой.

После образования каверны исходная форма туберкулёза утрачивает свои типичные проявления, а сохраняющий активность туберкулёзный процесс приобретает новые черты. Важной особенностью кавернозного туберкулёза считают ограниченный и обратимый характер морфологических изменений, проявляющихся в виде тонкостенной полости без выраженных инфильтративных, очаговых и фиброзных изменений в прилежащей лёгочной ткани (рис. 18-63, а).

Каверна является постоянным источником инфекции и угрожает прогрессированием туберкулёзного процесса с его трансформацией в фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких. Развитие фиброзно-кавернозного туберкулёза можно предотвратить своевременным назначением и последовательным проведением комплекса адекватных лечебных мероприятий.



Рис. 18-63. Кавернозный (а) и фиброзно-кавернозный (б) туберкулёз лёгких. Зарисовки макропрепаратов.

Для фиброзно-кавернозного туберкулёза характерно наличие одной или нескольких каверн с хорошо сформированным фиброзным слоем в стенках, выраженными фиброзными и полиморфными очаговыми изменениями в ткани лёгкого (рис. 18-63. б).

Для фиброзно-кавернозного туберкулёза типично хроническое волнообразное, обычно прогрессирующее течение. При этом тяжёлое специфическое поражение лёгочной ткани с грубым фиброзом ограничивает возможности эффективного терапевтического воздействия на патологический процесс.

Различают три основных варианта фиброзно-кавернозного туберкулёза:

- ограниченный и относительно стабильный;
- прогрессирующий;
- осложненный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кавернозным и фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких болеют в основном взрослые. У детей с первичными формами туберкулёза: первичным туберкулёзным комплексом и туберкулёзом ВГЛУ - образование каверн наблюдают редко.

Кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулёз диагностируют у 3% впервые выявленных больных (из них кавернозный — не более чем у 0.4%). Среди больных, наблюдаемых по поводу активного туберкулёза в диспансерах, кавернозный туберкулёз встречается примерно у 1%, фиброзно-кавернозный — у 8-10%.

Фиброзно-кавернозный туберкулёз и его осложнения являются основной причиной смерти больных туберкулёзом лёгких. Среди больных, умерших от туберкулёза, фиброзно-кавернозный туберкулёз был у 80%.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Распад лёгочной ткани с последующим формированием каверны возможен при прогрессировании любой формы туберкулёза лёгких. Этому способствуют снижение общей и иммунологической резистентности на фоне дополнительной сенсибилизации, массивной суперинфекции, присоединения различных заболеваний, лекарственной устойчивости микобактерий.

Нарушение иммунитета и неизбежное в этом случае увеличение численности бактериальной популяции сопровождаются усилением экссудации, развитием микроциркуляторных расстройств и повреждением системы сурфактанта. Разрушенные клеточные элементы образуют казеозные массы, заполняющие альвеолы. Под действием протеолитических ферментов, выделяемых лейкоцитами, казеозные массы расплавляются и подвергаются частичной резорбции макрофагами. При отторжении казеозных масс через дренирующий бронх образуется пневмониегенная полость распада. В других случаях деструктивный процесс может начаться с поражения бронха и развития панбронхита с последующим разрушением прилежащей лёгочной ткани и образованием бронхогенной полости распада. Другой путь образования бронхогенной полости - проникновение возбудителя в сформировавшийся ранее бронхоэктаз.

Полость распада непосредственно окружена широким слоем казеозно-некротических масс. Снаружи к ним прилежат туберкулёзные грануляции, в основном образованные эпителиоидными и гигантскими клетками. Со временем в наружной части грануляционного слоя образуются коллагеновые волокна, которые формируют тонкий фиброзный слой с неравномерной структурой. В результате вокруг полости появляется трёхслойная стенка, характерная для каверны. Внутренний слой стенки образует казеозно-некротические массы, средний представлен грануляционной тканью, наружный - концентрически расположенными фиброзными волокнами. Формирование стенки каверны обычно занимает несколько месяцев. Исключения



Рис. 18-64. Свежая туберкулёзная каверна в лёгком.

бывают при отторжении казеозно-некротических масс из инкапсулированного фокуса (туберкулёмы). В этом случае возникает полость с трёхслойной стенкой, в которой уже имеется ранее сформированный фиброзный слой.

Свежая (ранняя, острая) каверна имеет округлую или овальную форму, окружена малоизменённой лёгочной тканью без существенных воспалительных и фиброзных изменений (рис. 18-64). Такая каверна типична для кавернозного туберкулёза лёгких.

В зависимости от характера и конкретного механизма образования выделяют протеолитические, секвестрирующие, альтеративные и атероматозные каверны. В случаях, когда расплавление казеозных масс начинается в центре пневмонического фокуса и постепенно распространяется к периферии, диагностируют протеолитическую каверну. Расплавление казеозных масс в краевых участках с продвижением к центру казеозного фокуса является признаком секвестрирующей каверны. При расплавлении казеозных масс в инкапсулированных очагах возникают атероматозные каверны. Иногда главной причиной распада становятся нарушения микроциркуляции и питания тканей в зоне туберкулёзного поражения с последующим некрозом отдельных участков. Такой механизм формирования характерен для альтеративной каверны.

В связи с образованием каверны туберкулёзное воспаление, как правило, распространяется на слизистую оболочку дренирующего бронха. Туберкулёзные грануляции суживают его просвет и затрудняют движение воздуха из каверны. В результате её объём может существенно увеличиться, и каверна становится «раздутой». Ухудшение бронхиального дренажа затрудняет эвакуацию содержимого каверны, усиливает воспалительную реакцию и общую интоксикацию.

На фоне лечения возможны следующие варианты инволюции свежей каверны:

- отторжение казеозно-некротических масс, трансформация грануляционного слоя в фиброзный и заживление каверны с образованием рубца. Это наиболее совершенный вариант заживления каверны;
- заполнение каверны грануляционной тканью и лимфой, которые частично рассасываются, а затем прорастают соединительной тканью. В результате образуется очаг или фокус;
- при ликвидации туберкулёзного воспаления в дренирующем бронхе и его рубцовой облитерации воздух из каверны всасывается и она спадается. Создаются условия для репаративных процессов и формирования на месте каверны очага или фокуса;
- при сохранении нормального строения и функции дренирующего бронха происходит постепенная эпителизация внутренней стенки каверны. Однако эпителий

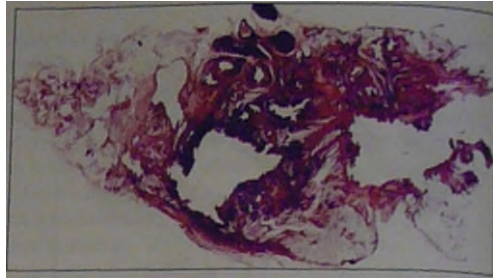


Рис. 18-65. Старая туберкулёзная каверна в легком.

вырастающий из бронха, не всегда выстилает каверну полностью. Этот вариант заживления не вполне надёжен;

- возможно сочетание различных путей инволюции каверны.

При прогрессировании кавернозного туберкулёза казеозно-некротическое воспаление распространяется за пределы стенки каверны, развиваются казеозный лимфангит и эндобронхит, в перикавитарной зоне образуются свежие очаги специфического воспаления. Бронхогенная диссеминация микобактерий обуславливает образование туберкулёзных очагов и фокусов в ранее не поражённых отделах лёгкого. Фиброзный слой стенки каверны постепенно становится толще и плотнее, в прилежащей ткани лёгкого развиваются фиброзные изменения. Стенка каверны деформируется, форма полости становится неправильной.

Со временем наружный фиброзный слой стенки каверны становится толстым и непрерывным. Внутренняя поверхность стенки каверны часто бывает неровной, в полости может находиться небольшое количество слизисто-гнойного содержимого с крошками казеозных масс. Такую каверну называют фиброзной или старой (рис. 18-65). Её формирование свидетельствует о трансформации кавернозного туберкулёза в фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких.

Сначала фиброзно-кавернозный туберкулёз может иметь относительно ограниченную протяжённость и не проявлять явной тенденции к прогрессированию (ограниченный и относительно стабильный фиброзно-кавернозный туберкулёз). В дальнейшем размеры фиброзной каверны увеличиваются, перегородки между близко расположенными кавернами разрушаются и формируются многокамерные, нередко гигантские туберкулёзные каверны. В перегородках, разделяющих каверну, находятся кровеносные сосуды, и их разрушение нередко приводит к лёгочному кровотечению. Очаги бронхогенного обсеменения в лёгком имеют тенденцию к слиянию в фокусы с постепенным образованием новых каверн. Со временем в стенках каверн, ткани лёгкого и плевре формируются грубые деструктивные, фиброзные и дегенеративные изменения, имеющие необратимый характер. В результате деформации и деструкции бронхов образуются цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы, которые нередко заполнены гнойным содержимым. Ветви лёгочной артерии суживаются и частично облитерируются, а бронхиальные артерии расширяются, особенно вблизи стенок каверн. Такую клиническую форму обозначают как распространённый прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких. При этой форме нередко обнаруживают эмпиему плевры и туберкулёзные поражения других органов, в частности спутогенный туберкулёз гортани или кишечника. Фиброзно-кавернозный туберкулёз может сопровождаться амилоидозом почек, печени, селезёнки. Осложнённое течение фиброзно-кавернозного туберкулёза с развитием казеозной пневмонии часто приводит к летальному исходу.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Кавернозный туберкулёз лёгких чаще развивается на фоне недостаточно успешного лечения других форм туберкулёза. Больных может беспокоить кашель с небольшим количеством слизистой мокроты: иногда они отмечают повышенную утомляемость, снижение аппетита, неустойчивое настроение. Такие жалобы часто обновлены значительной длительностью предшествовавшего лечения и большой медикаментозной нагрузкой. У больных с впервые выявленным кавернозным туберкулёзом жалобы, как правило, отсутствуют. При перкуссии груди над областью каверны можно определить укорочение перкуторного звука, обусловленное уплотнением плевры и лёгочной ткани вокруг каверны. После покашливания и глубокого вдоха над зоной поражения иногда выслушивают единичные влажные и сухие хрипы. У большинства больных каверны «немые», т.е. они не выявляются с помощью физикальных методов исследования.

Для больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких характерны симптомы интоксикации, кашель с мокротой, иногда с примесью крови, одышка. У них можно выявить деформацию грудной клетки, смещение органов средостения в сторону поражения, выраженную и разнообразную стетоакустическую симптоматику. Выраженность клинических проявлений фиброзно-кавернозного туберкулёза волнообразно меняется в зависимости от фазы туберкулёзного процесса: обилие жалоб во время обострения и относительно удовлетворительное состояние в период краткосрочных ремиссий.

Адекватное лечение фиброзно-кавернозного туберкулёза у большинства больных способствует стабилизации и ограничению поражения. В результате длительного лечения уменьшается перикавитарное воспаление, частично санируется грануляционный слой, рассасываются туберкулёзные очаги. Такую динамику чаще наблюдают при ограниченном фиброзно-кавернозном туберкулёзе.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При рентгенологическом исследовании туберкулёзные каверны чаще обнаруживают в верхних отделах лёгких (рис. 18-66), где локализуются полости распада при многих клинических формах, предшествующих развитию кавернозного туберкулёза. Наиболее информативным методом диагностики каверны и сопровождающих её изменений в лёгких считают КТ.

При кавернозном туберкулёзе обычно выявляют одну каверну округлой формы не более 4 см в диаметре. Толщина стенки каверны 2-3 мм. Внутренний контур стенки чёткий, наружный — чаще неровный и размытый, особенно при сохраняющемся перифокальном воспалении. При формировании каверны из очагового туберкулёза или туберкулёмы изменения в окружающей лёгочной ткани незначительны. Тени фиброзных рубцов и очагов чаще выявляются вокруг каверн, развившихся из инфильтративного или диссеминированного туберкулёза лёгких. Рубцующаяся каверна имеет неправильную форму с тяжами к корню лёгкого и плевре (рис. 18-67).

При фиброзно-кавернозном туберкулёзе лёгких рентгенологическая картина многообразна и зависит от исходной формы туберкулёза, давности заболевания, распространённости поражения и его особенностей. Обнаруживают одну или несколько кольцевидных теней, фиброзное уменьшение поражённых отделов лёгкого, полиморфные очаговые тени бронхогенного обсеменения (рис. 18-68). Диаметр кольцевидных теней варьирует от 2-4 см до размера доли лёгкого, форма может быть округлой, но чаще она неправильная или полициклическая (при объединении нескольких каверн). Очертания внутреннего контура стенки каверны резкие, наружный контур на фоне уплотнённой лёгочной ткани менее чёткий. Иногда в просвете каверны определяют секвестр или уровень жидкости (рис. 18-69).

300 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

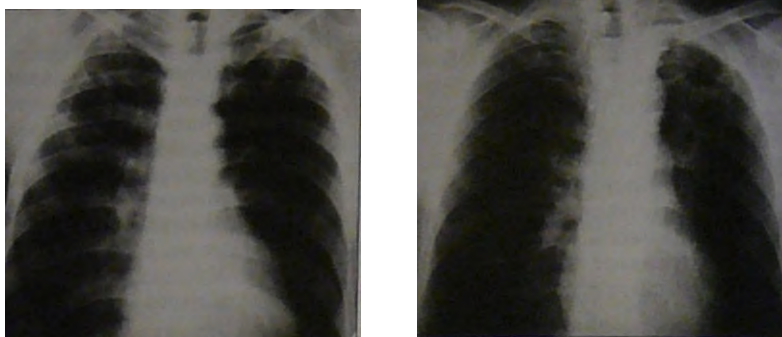


Рис. 18-66. Кавернозный туберкулёз лёгких. Обзорные прямые рентгенограммы.

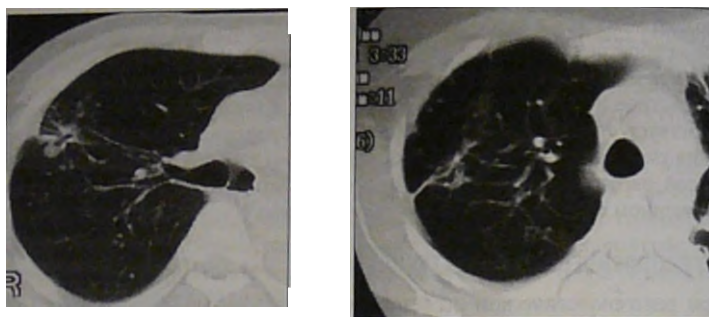


Рис. 18-67. Рубцующиеся туберкулёзные каверны. КТ.



Рис. 18-68. Фиброзно-кавернозный туберкулёз с локализацией каверны в верхней доле обзорная прямая рентгенограмма; б — продольная томограмма.

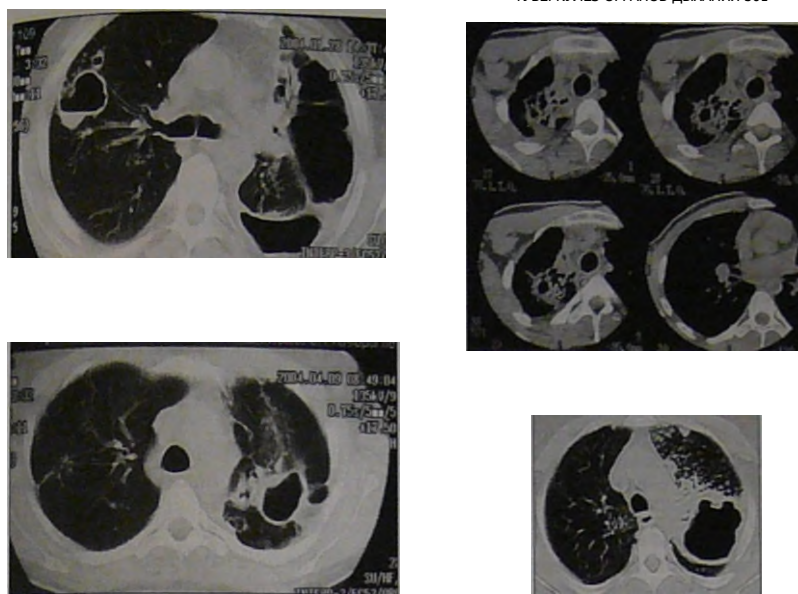


Рис. 18-69. Фибрно-кавернозный туберкулёз лёгких. КТ.

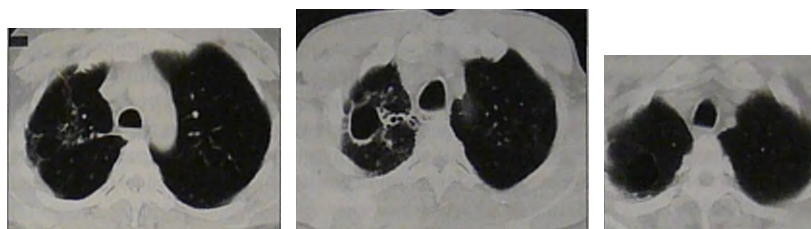


Рис. 18-70. Изменения в лёгких после длительного непрерывного лечения фибрно-кавернозного туберкулёза. КТ.

При верхнедолевой локализации каверны в нижних отделах лёгких обнаруживают полиморфные очаги и фокусы бронхогенного обсеменения. В зоне поражения бывает локальная или диффузная фиброзная тяжистость с участками повышенной прозрачности. Уменьшение объёма поражённого лёгкого приводит к смещению органов средостения в сторону поражения. Межрёберные промежутки суживаются, купол Диафрагмы поднимается. В средних и нижних отделах обоих лёгких видны очаги бронхогенного обсеменения, которые при прогрессировании превращаются в фокусы и полости распада.

При двустороннем фибрно-кавернозном туберкулёзе, сформировавшемся из гематогенного диссеминированного, каверны и фиброзные изменения локализуются в верхних отделах лёгких довольно симметрично. В нижних отделах прозрачность лёгочных полей бывает повышена.

В процессе лечения фиброзно-кавернозного туберкулёза положительными изменениями считают рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в лёгких, уменьшение толщины стенки каверны. Однако обычно каверны остаются и хорошо визуализируются на рентгеновском снимке и КТ (рис. 18-70).

ЦИРРОТИЧЕСКИЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

Цирротический туберкулёз формируется в завершающей стадии длительно текущего туберкулёзного процесса. При этой форме фиброзные изменения в лёгком и плевре преобладают над специфическими проявлениями туберкулёзного воспаления (рис. 18-71), которые обычно представлены отдельными инкапсулированными туберкулёзными очагами, иногда остаточными щелевидными кавернами; ВГЛУ нередко содержат кальцинаты.

Для цирротического туберкулёза характерны постепенное нарастание фиброзных изменений и прогрессирование лёгочно-сердечной недостаточности. Возможны эпизодические обострения специфического процесса. Нередко к туберкулёзному поражению присоединяется неспецифическое воспаление.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

У больных с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания цирротический туберкулёз диагностируют редко. С возрастом тенденция к фиброзной трансформации специфических грануляций и эластических волокон в лёгких усиливается, поэтому цирротический туберкулёз чаще наблюдают у пожилых людей через много лет после начала заболевания. В детском возрасте цирротический туберкулёз обычно формируется при несвоевременном выявлении осложнённого ателектазом первичного туберкулёза.

На цирротический туберкулёз приходится около 3% всех летальных исходов туберкулёза. Непосредственные причины смерти — лёгочно-сердечная недостаточность, лёгочное кровотечение, амилоидоз внутренних органов.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Цирротический туберкулёз формируется в результате избыточного развития соединительной ткани в лёгких и плевре в связи с неполноценностью инволюции туберкулёзного воспаления. Способствуют развитию цирротического туберкулёза осложнённое течение заболевания с нарушением бронхиальной проходимости и гиповентиляцией или ателектазом поражённого участка, вялое рассасывание инфильтрации, а также внутренние и внешние воздействия, которые усиливают перекисное окисление липидов (ПОЛ).

В результате происходит ускорение процессов созревания соединительной ткани и в зоне поражения формируются грубые («нерастворимые») коллагеновые волокна. Со временем они образуют массивные фиброзные тяжи, которые перибронхиально и периваскулярно, по междольковым и межсегментарным перегородкам распространяются к корню лёгкого и плевре. Среди фиброзной ткани обнаруживают казеозные



Рис. 18-71. Цирротический туберкулёз верхней доли правого лёгкого. Зарисовка макропрепарата.

очаги. Могут быть найдены и остаточные щелевидные каверны с фиброзными стенками. Грубая деформация бронхов обуславливает появление цилиндрических и мешотчатых бронхоэктазов. Мелкие сосуды лёгкого, особенно капилляры, облитерируются. Возникают множественные артериовенозные анастомозы, артерио- и венэктазии. При разрыве которых возможно лёгочное кровотечение. Интенсивное образование соединительной ткани сочетается с атрофией мышечных и эластических волокон, развивается вторичная эмфизема лёгких смешанного типа.

В зависимости от протяжённости поражения различают односторонний и двусторонний, а также сегментарный, лобарный и тотальный Цирротический туберкулёз.

Цирротический туберкулёз может развиваться при осложнённом течении первичного туберкулёза с распространением специфического воспаления из лимфатического узла на стенку бронха. Нарушение бронхиальной проходимости приводит к возникновению ателектаза, в области которого развиваются хроническое воспаление и грубые метаболические нарушения. Формируется обширная зона бронхогенного цирроза. При первичном туберкулёзе подобные изменения чаще локализуются в верхней и средней долях правого лёгкого или в 4-м и 5-м сегментах левого лёгкого. В этих случаях диагностируют односторонний лобарный или сегментарный Цирротический туберкулёз.

В процессе обратного развития хронического диссеминированного туберкулёза интерстициальный сетчатый склероз может постепенно трансформироваться в грубый трабекулярный диффузный цирроз. В этих случаях нередко формируется двусторонний верхнедолевой Цирротический туберкулёз.

При вторичных формах туберкулёза, особенно при лобите, замедленное рассасывание инфильтрации приводит к карнификации серозно-фибринозного экссудата и коллагенизации альвеолярных перегородок. Развитию фиброзных изменений способствуют лимфангит, гиповентиляция, нарушение крово- и лимфообращения (пневмогенный цирроз). Односторонний верхнедолевой Цирротический туберкулёз обычно развивается в исходе лобита или лобарной казеозной пневмонии.

Цирротическому туберкулёзу лёгких часто предшествует фиброзно-кавернозный туберкулёз, при котором в стенке каверны и перикавитарной лёгочной ткани имеются выраженные фиброзные изменения. В этих случаях пневмогенные цирротические изменения сочетаются с бронхогенным циррозом, а в толще фиброзных масс наряду с инкапсулированными туберкулёзными очагами присутствуют остаточные щелевидные, обычно санированные, каверны.

Цирротический туберкулёз лёгкого может также развиваться после туберкулёзного экссудативного плеврита или пневмоплеврита, обычно после лечебного искусственного пневмоторакса или торакопластики. В таких случаях туберкулёзный процесс из казеозных очагов на висцеральной плевре распространяется в ткань лёгкого. В ней формируются туберкулёзные очаги, которые в дальнейшем подвергаются фиброзной трансформации и приводят к плеврогенному циррозу лёгкого.

При распространённом циррозе потеря значительной части паренхимы лёгкого, анатомические и функциональные изменения сосудов и бронхов, уменьшение дыхательных экскурсий лёгких из-за плевральных сращений и эмфиземы приводят к выраженным нарушениям функции дыхания и кровообращения. Постепенно развивается ХЛС.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы цирротического туберкулёза обусловлены в первую очередь нарушением архитектоники лёгкого, деформацией бронхиального дерева и значительным ухудшением газообмена. Чаще всего больные жалуются на одышку, кашель и выделение мокроты. Степень клинических проявлений зависит от локализации, распространён-

ности, фазы туберкулёзного процесса и выраженности неспецифического компонента воспаления в лёгком.

Цирротический туберкулёз ограниченной протяжённости с поражением верх, ней доли лёгкого редко протекает с выраженными симптомами. У больных бывает небольшая одышка и периодически возникает сухой кашель. Присоединение неспецифического воспаления может не сопровождаться выраженными клиническими признаками вследствие хорошего естественного дренажа бронхов.

Распространённые формы цирротического туберкулёза и его нижнедолевая локализация часто имеют яркую клиническую картину, обусловленную грубыми фиброзными и неспецифическими воспалительными изменениями в ткани лёгкого. Больных беспокоят одышка, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, периодическое кровохарканье. Развитие ХЛС приводит к усилению одышки, появлению тахикардии и акроцианоза. Постепенно нарастает тяжесть в правом подреберье, возникает периферические отёки. При длительном процессе могут появиться симптомы амилоидоза внутренних органов.

Обострение цирротического туберкулёза связано с усилением воспалительной реакции в туберкулёзных очагах. Появляются симптомы туберкулёзной интоксикации, усиливается кашель, увеличивается количество мокроты.

Обострение туберкулёза нелегко отличить от неспецифической воспалительной реакции. Нередко оно обусловлено присоединением или обострением обструктивного гнойного бронхита или затяжной пневмонии. Важный симптом обострения туберкулёза - возобновление бактериовыделения.

Грозным осложнением цирротического туберкулёза считают повторяющееся лёгочное кровотечение, которое может привести к тяжёлой аспирационной пневмонии или асфиксии с летальным исходом.

При объективном обследовании больного цирротическим туберкулёзом обычно выявляют бледность кожных покровов, акроцианоз, иногда сухость и другие трофические изменения кожи. Концевые фаланги пальцев часто имеют вид «барабанных палочек», а ногти - форму «часовых стёкол». Характерны тахикардия и артериальная гипотензия. При одностороннем поражении обнаруживают асимметричность грудной клетки, на стороне поражения она отстаёт при дыхании. Отмечают притупление перкуторного звука, ослабление дыхания, сухие или мелкопузырчатые монотонные хрипы над зоной поражения. При обострении специфического процесса и усилении неспецифического компонента воспаления количество хрипов увеличивается, они становятся разнокалиберными. Обнаруживают также расширение границ сердечной тупости, глухость сердечных тонов, акцент тона II над лёгочной артерией. При декомпенсации кровообращения наблюдают увеличение размеров печени, периферические отёки, иногда асцит.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Рентгенологическая картина во многом зависит от исходной формы туберкулёза. При одностороннем цирротическом туберкулёзе, который развился в процессе инволюции инфильтративного или ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулёза, на рентгенограммах обнаруживают хорошо отграниченное затемнение средней, а местами и высокой интенсивности. Участки более интенсивного затемнения обусловлены наличием плотных, частично кальцинированных туберкулёзных очагов или мелких фокусов. Такое затемнение по протяжённости соответствует уменьшенному в объёме поражённому участку лёгкого (сегмент, доля). При поражении всего лёгкого затемнение распространяется на всё лёгочное поле, размеры которого существенно уменьшаются (рис. 18-72). В зоне затемнения могут быть обнаружены и более светлые участки округлой или овальной формы — бронхоэктазы. Иногда просветления бывают непра-

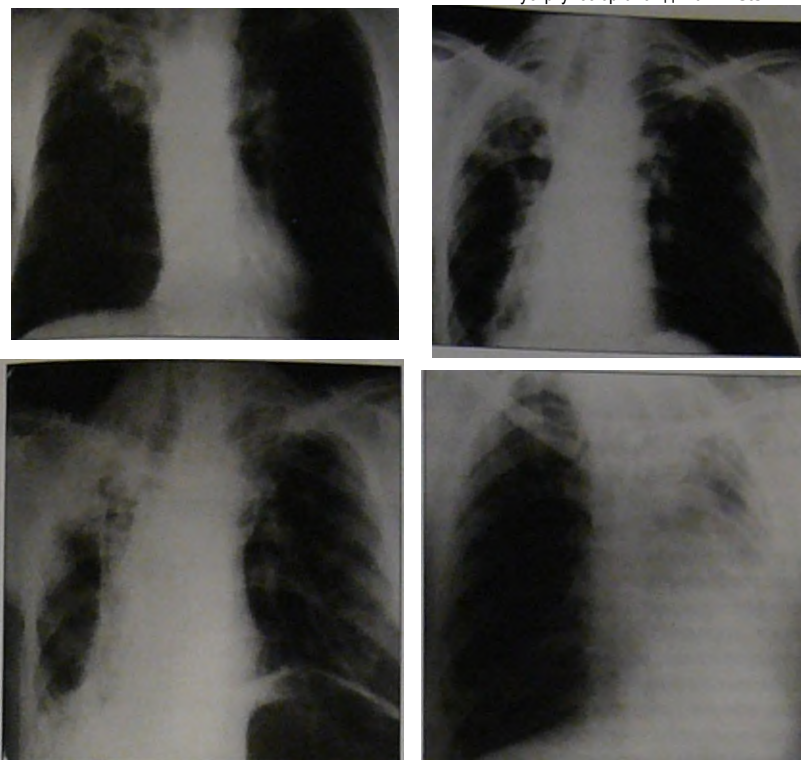


Рис. 18-72. Цирротический туберкулёз лёгких. Обзорные прямые рентгенограммы.



Рис. 18-73. Цирротический туберкулёз правого лёгкого. Бронхограммы.

вильной щелевидной формы и соответствуют остаточным кавернам. Особенно чётко они видны на томограммах. Тени корня лёгкого, трахеи, крупных сосудов и сердца смещены в сторону поражения, плевра утолщена. Свободные от затемнения отделы лёгкого бывают повышенной воздушности вследствие эмфизематозного вздутия. Рентгенологические признаки эмфиземы можно обнаружить и во втором лёгком.

Ранее у больных цирротическим туберкулёзом нередко прибегали к бронхографии, при которой обнаруживали грубые изменения со стороны бронхиального дерева, связанные с деформацией и обтурацией мелких бронхов в зоне цирротических изменений (симп-

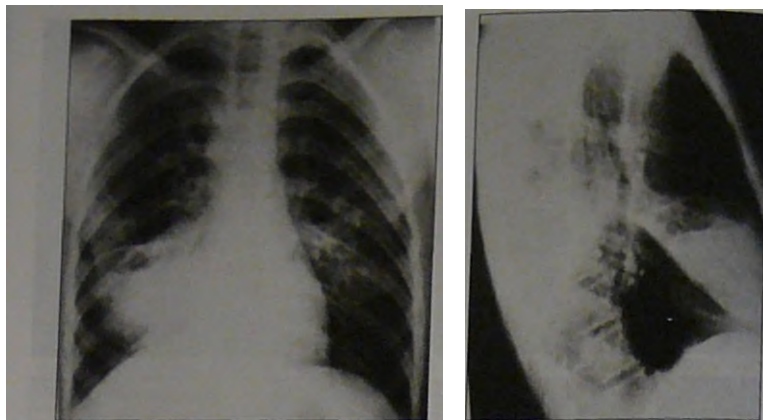


Рис. 18-74. Синдром средней доли. Обзорная рентгенограмма в двух проекциях.

том «обрубленных ветвей дерева»). В настоящее время это исследование почти не проводят. Имеющиеся изменения хорошо визуализирует компьютерная томография (рис. 18-73).

Цирротический туберкулёз средней доли, сформировавшийся в результате осложнённого течения первичного туберкулёза, выявляют на снимках по «синдрому средней доли» (рис. 18-74). В правом лёгком обнаруживают соответствующее объёму сморщенной средней доли затемнение, включающее очаговые тени уплотнённых и кальцинированных очагов. В левом лёгком аналогичную картину наблюдают при цирротическом поражении 4-5 сегментов. Во ВГЛУ обычно хорошо видны крупные кальцинаты.

Для цирротического туберкулёза лёгких, сформировавшегося в исходе диссеминированного туберкулёза, характерны патологические изменения в верхних и средних отделах обоих лёгких. На обзорной рентгенограмме эти отделы значительно уменьшены в размерах, их прозрачность снижена. На фоне грубых линейных и ячеистых теней интерстициального фиброза в них обнаруживают множественные очаговые тени высокой и средней интенсивности с чёткими контурами. Висцеральная плевра утолщена, особенно в верхних отделах. Нижележащие отделы лёгочных полей эмфизематозны. Тени фиброзно-уплотнённых корней лёгких симметрично подтянуты вверх, сердце в форме капли.

При плевропневмоциррозе уменьшение объёма поражённого лёгкого на рентгенограммах сочетается с грубыми, резко выраженными плевральными наложениями, смещением тени органов средостения в сторону поражения, повышением воздушности сохранившейся лёгочной ткани (рис. 18-75).



Рис. 18-75. Плевропневмоцирроз правого лёгкого. Обзорная прямая рентгенограмма.

ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПЛЕВРИТ

Туберкулёзный плеврит — это острое, подострое, хроническое или рецидивирующее туберкулёзное воспаление плевры, которое может возникнуть как осложнение при любой форме туберкулёза. Наиболее часто плеврит наблюдают при туберкулёзе лёгких. Изредка он может протекать и как самостоятельная клиническая форма, т.е. без явно определяемого туберкулёзного поражения других органов, и быть первым клиническим проявлением туберкулёзной инфекции в организме.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В России туберкулёзную этиологию отмечают почти у половины всех больных экссудативным плевритом. У впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания туберкулёзный плеврит диагностируют в 3-6% случаев, чаще у детей, подростков, лиц молодого возраста. В структуре причин смерти от туберкулёза плеврит составляет около 1-2%, причём в основном это хронический гнойный плеврит.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Плеврит чаще осложняет течение туберкулёза ВГЛУ, первичного комплекса, диссеминированного туберкулёза. В патогенезе плеврита большое значение придать предрасположительной специфической сенсибилизации плевры, как важному условию развития воспаления под воздействием микобактерий. Существенную роль в патогенезе туберкулёзного плеврита играет тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь лимфатической системы лёгких и плевры.

Туберкулёзный плеврит может быть аллергическим (параспецифическим), перифокальным и протекать в виде туберкулёза плевры. В зависимости от характера плеврального содержимого туберкулёзный плеврит может быть сухим (фибринозным) и экссудативным. Гнойный экссудативный плеврит называют туберкулёзной эмпиемой плевры.

Аллергический плеврит возникает в результате гиперергической экссудативной реакции плевральных листков на туберкулёзную инфекцию. Такую реакцию наблюдают преимущественно при первичном туберкулёзе, для которого характерна высокая сенсибилизация многих тканей, в том числе серозных оболочек. В плевральной полости образуется обильный серозный или серозно-фибринозный экссудат, появляются наложения фибрина на плевре. Клеточный состав экссудата лимфоцитарный или эозинофильный. Специфических туберкулёзных изменений не выявляют или на листках плевры обнаруживают единичные туберкулёзные бугорки.

Перифокальный плеврит развивается в случаях контактного поражения плевральных листков из субплеврально расположенных источников туберкулёзного воспаления в лёгком. Его наблюдают у больных с первичным комплексом, диссеминированным, очаговым, инфильтративным, кавернозным туберкулёзом. Сначала поражение плевры бывает локальным, с выпадением фибрина, но затем появляется серозный или серозно-фибринозный экссудат.

Туберкулёз плевры возникает разными путями: лимфогенным, гематогенным и контактным. Он может быть единственным проявлением туберкулёза или сочетаться с другими формами заболевания.

При лимфогенном или гематогенном инфицировании на плевральных листках возникают множественные бугорковые высыпания, а в плевральной полости появляется серозно-фибринозный экссудат. В случаях прогрессирования процесса и распада туберкулёзных гранулём выпот становится геморрагическим. При инволюции процесса выпот рассасывается, плевральные листки утолщаются, полость плевры частично или полностью облитерируется.

Контактный путь развития туберкулёза плевры наблюдают при субплевральной локализации туберкулёзного воспаления в лёгком, которое, как правило, распространяется на плевральные листки. У большинства больных поражение плевры ограничивается местной воспалительной реакцией. На висцеральной плевре появляются бугорковые высыпания, фибриновые наложения, грануляционная ткань, в плевральной полости возможно появление выпота. При организации фибрина и грануляций образуются сращения между листками висцеральной и париетальной плевры. Реже контактное туберкулёзное поражение плевры сопровождается образованием большого количества серозного или серозно-фибринозного экссудата с преимущественно лимфоцитарным составом. Рассасывание экссудата завершается формированием фибриновых наложений на плевре, особенно выраженных в плевральных синусах.

Другой вариант контактного пути развития туберкулёза плевры заключается в прямом поступлении инфекции в плевральную полость из поражённого лёгкого. Оно происходит в случаях распада субплеврально расположенных казеозных масс или перфорации лёгочной каверны в плевральную полость. Через образовавшееся отверстие в полость плевры проникают казеозные массы, содержимое каверны и нередко воздух. Плевральная полость инфицируется микобактериями, лёгкое частично или полностью спадается, и развивается острая туберкулёзная эмпиема. Состояние, при котором в плевральной полости одновременно обнаруживают гной и воздух, называют пиопневмотораксом.

При сохраняющемся сообщении каверны с плевральной полостью формируется хроническая туберкулёзная эмпиема с бронхоплевральным свищом. Листки париетальной и висцеральной плевры при хронической туберкулёзной эмпиеме резко утолщены, гиалинизированы, кальцинированы. Их поверхность покрыта казеозно-некротическими и фибринозно-гнойными массами. К туберкулёзной инфекции обычно присоединяется неспецифическая гнойная флора. У больных хронической туберкулёзной эмпиемой нередко обнаруживают амилоидоз внутренних органов.

Излечение туберкулёзной эмпиемы плевры заканчивается образованием обширных плевральных наложений (шварт), облитерацией плевральной полости и фиброзными изменениями в лёгком и грудной стенке.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина туберкулёзного плеврита многообразна и тесно связана с особенностями туберкулёзного воспаления в плевральной полости и лёгких. У некоторых больных одновременно с плевритом отмечаются и другие проявления туберкулёза, особенно первичного (параспецифические реакции, специфическое поражение бронхов).

Аллергический плеврит начинается остро. Больные жалуются на боль в груди, одышку, повышение температуры тела. В анализах крови типичны эозинофилия и увеличение СОЭ. Экссудат бывает серозным, с большим числом лимфоцитов, микобактерии обнаружить не удаётся. При видеоторакоскопии может быть выявлена гиперемия плевральных листков. Противотуберкулёзная химиотерапия в комбинации с противовоспалительными и десенсибилизирующими средствами обычно приводит к улучшению состояния и выздоровлению без грубых остаточных изменений в плевральной полости.

Перифокальный плеврит начинается исподволь или подостро с появления боли в груди, сухого кашля, непостоянной субфебрильной температуры тела, небольшой слабости. Больные часто указывают на предшествующие переохлаждение и грипп, как на факторы, провоцирующие развитие заболевания. Боль в боку усиливается при кашле, наклоне в противоположную сторону. Характерными признаками являются ограничение подвижности грудной клетки при дыхании на стороне поражения и шум

трения плевры. Шум сохраняется несколько дней, а затем под влиянием лечения или даже без него исчезает. Чувствительность к туберкулину при сухом туберкулёзном плеврите высокая, особенно у детей. При перкуссии, если нет значительного поражения лёгкого, изменений не выявляют. На рентгенограммах обнаруживают локальные туберкулёзные поражения лёгких, уплотнение плевры и плевральные сращения в виде малоинтенсивных участков затемнения. Лишь на КТ более отчётливо определяют воспалительное и фиброзное уплотнение плевральных листков.

По мере накопления в полости плевры экссудата боль постепенно ослабевает, шум трения плевры исчезает и появляются типичные физикальные, эхографические и рентгенологические признаки экссудативного плеврита. Экссудат бывает серозным с преобладанием лимфоцитов и высоким содержанием лизоцима. Микобактерии в экссудате отсутствуют. При видеоторакоскопии отмечают изменения висцеральной плевры над поражённой зоной лёгкого: гиперемия, утолщение, плёнки фибрина. Течение перифокального плеврита обычно длительное, часто рецидивирующее.

Туберкулёз плевры с экссудативным плевритом может проявляться клинической картиной разной степени тяжести. У большинства больных в течение 2-3 нед наблюдаются симптомы интоксикации. Затем температура тела повышается до фебрильных значений, появляется и постепенно нарастает одышка, возникает постоянная давящая боль в боку. В раннем периоде воспалительного процесса, до расслоения плевральных листков экссудатом, слышен шум трения плевры. Он может сопровождаться мелкопузырчатыми влажными и сухими хрипами. По мере накопления жидкости при экссудативном плеврите и эмпиеме плевры развивается классическая клиническая картина, рудная стенка на стороне плеврита отстаёт при дыхании. В случаях большого плеврального выпота межребёрные промежутки бывают сглаженными. Характерными физикальными симптомами считают укороченный или тупой перкуторный звук, ослабление или отсутствие голосового дрожания и дыхательных шумов над областью поражения. В периоде рассасывания экссудата, когда плевральные листки начинают соприкасаться между собой, вновь часто выслушивают шум трения плевры.

Состояние больных бывает наиболее тяжёлым при **эмпиеме плевры**. Характерны высокая температура тела, одышка, ночные поты, резкая слабость, похудание. Если экссудат не будет удалён из плевральной полости, он может заполнить весь гемиторакс и вызвать смещение и сдавление органов средостения с развитием лёгочно-сердечной недостаточности. Такая ситуация служит показанием к срочному удалению жидкости из плевральной полости.

Типичными осложнениями туберкулёзной эмпиемы плевры считают прорыв гнойного экссудата в бронх или через межребёрный промежуток. При прорыве плеврального содержимого в бронх больной выделяет гной с кашлем, иногда в большом количестве. Всегда возникает опасность аспирационной пневмонии. В дальнейшем может сформироваться плевробронхиальный свищ.

ДИАГНОСТИКА

Изменения показателей гемограммы при плевритах соответствуют выраженности воспаления плевры. До рассасывания экссудата у больных туберкулёзным плевритом постоянно отмечают увеличение СОЭ (от 50-60 мм/ч в остром периоде до 10-20 мм/ч при рассасывании). В ранней стадии серозного или серозно-фибринозного плеврита наблюдают умеренный лейкоцитоз, увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, эозинопению и лимфопению, при геморрагическом плеврите и эмпиеме плевры - выраженный лейкоцитоз.

В случаях быстрого накопления и многократного удаления экссудата у больных развивается гипопроteinемия. могут быть нарушены другие виды обмена.

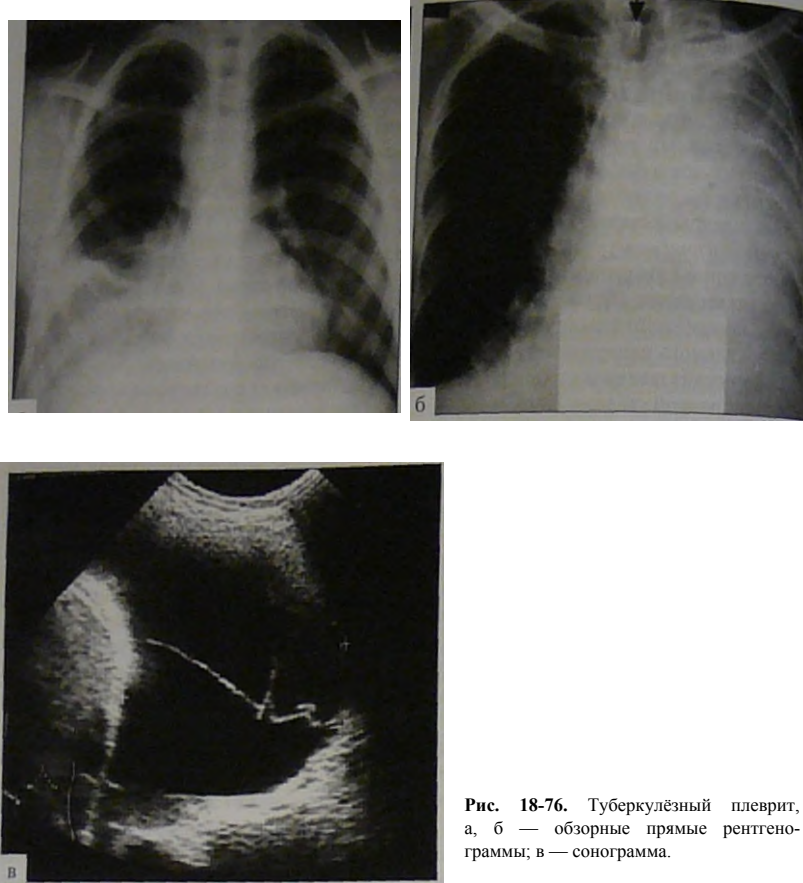


Рис. 18-76. Туберкулёзный плеврит, а, б — обзорные прямые рентгенограммы; в — сонограмма.

Очень информативно при экссудативном плеврите рентгенологическое и ультразвуковое исследование. По мере накопления экссудата исчезает прозрачность в области рёберно-диафрагмального синуса, и тень жидкости выявляют над диафрагмой (рис. 18-76. а). При увеличении объёма жидкости в вертикальном положении больного обнаруживают типичную для свободного экссудата картину затемнения нижних отделов лёгочного поля с параболической верхней границей, идущей сверху, снаружи вниз и внутрь. Тень экссудата бывает интенсивной и однородной. При значительном объёме жидкости органы средостения смещаются в противоположную сторону (рис. 18-76. б). Свободный плевральный выпот можно выявить при УЗИ и КТ: жидкость располагается в заднем отделе грудной полости и имеет типичный вид полуовала (рис. 18-76, в). При наличии в плевральной полости воздуха, который может проникнуть в неё через бронхоплевральный свищ или случайно во время плевральной пункции, верхняя граница жидкости остаётся в горизонтальном положении независимо от положения тела больного (пневмоплеврит, пиопневмоторакс). Во время рентгеноскопии при движениях больного можно видеть колебания жид-

Рис. 18-77. *Empyema necessitatis*.

кости. Степень спадения лёгкого и сращения между висцеральной и париетальной плеврой чётко определяют с помощью КТ.

При отграничении одного или нескольких скоплений жидкости плевральными сращениями образуется осумкованный плеврит (верхушечный, паракостальный, парамедиастинальный, наддиафрагмальный, междолевой). В таких случаях форма тени при смене положения тела не изменяется. Больные с осумкованным плевритом, как правило, уже лечились по поводу туберкулёза, а в лёгких и плевральной полости у них есть остаточные посттуберкулёзные изменения.

Для подтверждения наличия перибронхиального свища весьма информативна проба с краской: после введения в плевральную полость во время пункции 3-5 мл раствора метиленового синего окрашивается мокрота. Если свищ значительного диаметра, при аускультации можно выслушать амфорическое дыхание, а при бронхоскопии видно поступление в один из бронхов плеврального содержимого (при пневмоплеврите — с пузырьками воздуха). Рентгенологическое исследование в вертикальном положении больного позволяет обнаружить спадение лёгкого и горизонтальный уровень жидкости в полости плевры. Отверстие свища со стороны плевральной полости может быть обнаружено при видеоторакографии.

При прорыве гноя через межрёберный промежуток он может собраться под поверхностным слоем мышц грудной стенки или в подкожной клетчатке (*Empyema necessitatis*) или прорваться через кожу наружу с формированием плевроторакального (плеврокожного) свища (рис. 18-77). Иногда последовательно возникают два свища: плевробронхиальный и плевроторакальный.

ТУБЕРКУЛЁЗ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ТРАХЕИ И БРОНХОВ

Туберкулёз дыхательных путей считают осложнением туберкулёза лёгких или ВГЛУ. Только в очень редких случаях туберкулёз дыхательных путей бывает изолированным поражением без клинически установленного туберкулёза органов дыхания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди всех локализаций туберкулёза дыхательных путей в основном наблюдают туберкулёз бронха. У больных с различными формами внутригрудного туберкулёза его

диагностируют в 5-10% случаев. Реже наблюдают туберкулёз гортани. Туберкулёзное поражение ротоглотки (язычок, миндалины) и трахен встречается редко.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Как правило, туберкулёз дыхательных путей осложняет несвоевременно диагностированный и нелеченый туберкулёз лёгких либо процесс, вызванный устойчивыми к лекарствам микобактериями.

Туберкулёз бронха чаще возникает как осложнение первичного, инфильтративного и фиброзно-кавернозного туберкулёза. У больных первичным туберкулёзом грануляции из расположенных рядом казеозно-некротических лимфатических узлов прорастают в бронх. Микобактерии могут проникнуть в стенку бронха и лимфогенным путём. При инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулёзе инфекция распространяется из каверны в подслизистый слой бронха. Меньшее значение имеет гематогенное инфицирование бронхиальной стенки.

Туберкулёз бронха бывает инфильтративным и язвенным. Процесс характеризуется преимущественно продуктивной и, реже, экссудативной реакциями. В стенке бронха под эпителием формируются типичные туберкулёзные бугорки, которые сливаются между собой. Возникает нерезко очерченный инфильтрат ограниченной протяжённости с гиперемированной слизистой оболочкой. При казеозном некрозе и распаде инфильтрата на покрывающей его слизистой оболочке образуется язва, развивается язвенный туберкулёз бронха. Иногда он сочетается с нодулобронхальным свищом, который начинается со стороны казеозно-некротического лимфатического узла в корне лёгкого. Проникновение инфицированных масс через свищ в бронх может быть причиной образования очагов бронхогенного обсеменения в лёгких.

Туберкулёз гортани также бывает инфильтративным или язвенным с преимущественно продуктивной или экссудативной реакцией. Поражение внутреннего кольца гортани (ложные и истинные голосовые складки, подскладочное и межчерпаловидное пространства, морганиевы желудочки) происходит в результате инфицирования мокротой, а поражение наружного кольца (надгортанник, черпаловидные хрящи) - путём гематогенного или лимфогенного заноса микобактерий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Туберкулёз бронха возникает постепенно и протекает бессимптомно или с жалобами на сухой упорный кашель, кашель с выделением крошковатых масс, боль за грудиной, одышку. Инфильтрат в стенке бронха может полностью закрыть его просвет, в связи с чем возможно появление одышки и других симптомов нарушения бронхиальной проходимости.

Симптомами туберкулёза гортани считают охриплость голоса вплоть до афонии, сухость и першение в горле. Боль при глотании — признак поражения надгортанника и задней полуокружности входа в гортань. Заболевание развивается на фоне прогрессирования основного туберкулёзного процесса в лёгких. Симптомы поражения гортани могут быть первым клиническим проявлением туберкулёза, чаще всего - бессимптомно протекающего диссеминированного туберкулёза лёгких. В таких случаях выявление туберкулёза лёгких даёт основание для установления диагноза туберкулёза гортани.

ДИАГНОСТИКА

В диагностике туберкулёза дыхательных путей важно учитывать его связь с прогрессированием туберкулёза лёгких и ВГЛУ. Характерна также ограниченность поражения слизистой оболочки.

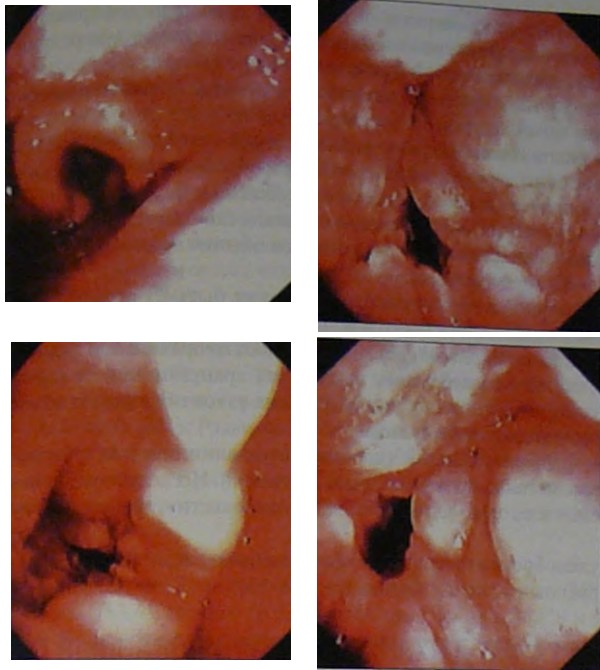


Рис. 18-78. Туберкулез гортани. Эндоскопические фотографии.

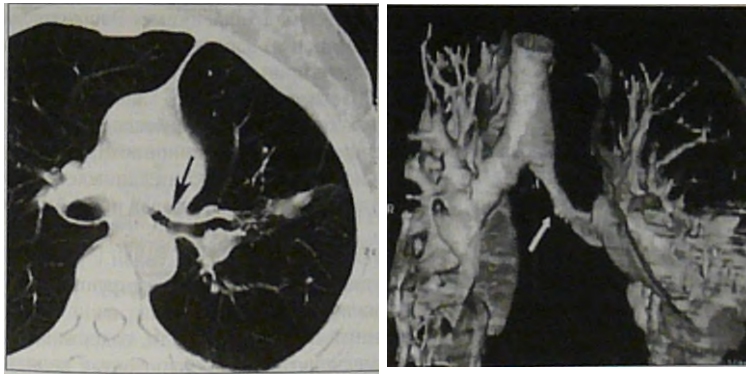


Рис. 18-79. Посттуберкулезный рубцовый стеноз левого главного бронха. КТ.

При рентгенологическом исследовании и особенно КТ выявляют деформацию и сужение бронхов. Характерная рентгенологическая картина возникает при осложнении туберкулёза бронха гиповентиляцией или ателектазом.

В случаях язвенных форм туберкулёза дыхательных путей у больных в мокроте могут быть обнаружены микобактерии туберкулёза.

Основным методом диагностики туберкулёза дыхательных путей считают исследование с помощью гортанного зеркала, ларингоскопа и фибробронхоскопа, который позволяет осматривать слизистую оболочку до устья субсегментарных бронхов. При отсутствии деструктивного туберкулёза лёгких эндоскопическое исследование помогает определить источник бактериовыделения, которым обычно оказывается изъязвлённый бронх или (крайне редко) трахея.

Туберкулёзные инфильтраты в гортани и бронхах могут быть от серовато-розового до красного цвета, с гладкой или несколько бугристой поверхностью, плотной или более мягкой консистенции (рис. 18-78). Язвы бывают неправильной формы, с изъеденными краями, обычно неглубокими, покрытыми грануляциями. В случаях прорыва в бронх казеозно-некротических лимфатических узлов образуются нодуло-бронхиальные свищи, разрастаются грануляции.

Для морфологического и бактериологического подтверждения диагноза туберкулёза используют различные методы забора материала и биопсии. Исследуют на наличие микобактерий отделяемое язв, отделяемое из свищевого отверстия, грануляционную ткань.

Инволюция туберкулёза бронха завершается образованием фиброзной ткани - от небольшого рубца до рубцового стеноза бронха (рис. 18-79).

ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, КОМБИНИРОВАННЫЙ С ПЫЛЕВЫМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ

Пневмокониоз (от греч. *pneumon* — лёгкое, *conis* — пыль) — это реакция лёгочной ткани на накопление в ней пыли. Агрессивные пылевые частицы способны стимулировать образование соединительной ткани в лёгочной паренхиме. Это приводит к фиброзу лёгких и нарушению дыхательной функции. Заболевания, обусловленные воздействием пыли, как правило, относятся к категории профессиональных болезней. Их диагностику и лечение проводят профпатологи.

Самая частая причина прогрессирования пневмокониоза после прекращения пылевой экспозиции - осложнение его туберкулёзом. Центральное место среди пневмокониозов по частоте присоединения специфической инфекции занимает силикоз. Возникающее заболевание — силикотуберкулёз — качественно новая нозология, имеющая черты и силикоза, и туберкулёза.

Темпы развития пневмокониозов значительно изменились в связи с улучшением условий труда, поэтому сейчас очень редко диагностируют прогрессирующие формы силикоза и силикотуберкулёза, которые выявлялись в 50-е годы.

Силикоз (J62) - пневмокониоз, вызванный ингаляцией пыли, содержащей свободную двуокись кремния (SiO_2), в виде мелкодисперсного аэрозоля с величиной частиц от 0,5 до 5 микрон. Этот вид пневмокониозов выявляют у рабочих горной и металлообрабатывающей промышленности (забойщики, проходчики). Вероятность развития силикоза зависит от количества пыли, осевшей в лёгких, от размера, поверхностных характеристик и кристаллической структуры частиц оксида кремния.

В результате реакции лёгочной ткани на пыль развивается интерстициальный фиброз в виде силикотических муфт по ходу мелких сосудов. Прогрессирование процесса ведёт к образованию силикотических узелков, которые могут увеличиваться до 1-1,5 см и более. При гистологическом исследовании обнаруживают фиброзные

и клеточно-фиброзные узелки с концентрическим расположением коллагеновых и аргирофильных волокон, в центре узелка расположены частицы пыли. Такие же узелки располагаются в регионарных лимфатических узлах. Для силикоза характерно прогрессивное течение даже после прекращения контакта с пылью, а также частое осложнение его туберкулёзом.

Отдельно выделена группа заболеваний, связанных с накоплением в лёгких пыли, содержащей небольшое количество свободной двуокиси кремния (J.62.8): каолиноз, цементный, слюдяной, нефелиновый и другие пневмокониозы. Пневмокониоз, вызванный тальковой пылью, — талькоз (J62.0). Морфологическая особенность заболеваний - развитие соединительной ткани без образования узелков в паренхиме лёгких и лимфатических узлах средостения. Течение заболеваний благоприятное.

Антракоз (J60) — пневмокониоз угольщика; заболевание бывает вызвано накопившейся в лёгких угольной пылью. При гистологическом исследовании обнаруживают скопления угольной пыли (антракотические узелки). Лёгкое имеет серый (местами чёрный) цвет. Отложения пыли обнаруживаются в лимфатических узлах средостения, печени, селезёнке.

Асбестоз (J61). Развитие заболевания связано с накоплением в лёгких асбестовых волокон. Морфологические проявления — фиброзирующий альвеолит и интерстициальный фиброз. При незначительных и кратковременных воздействиях асбестовой пыли выявляют отдельные участки поражения, в этих зонах обнаруживают асбестовые тельца.

В МКБ-10 выделяют большую группу пневмокониозов, вызванных другой (не кремниевой) неорганической пылью (J63): алюминоз (J63.0), бериллиоз (J63.2), сидероз (J63.4), станноз (J63.5), графитный фиброз (J63.3) и др. Гистологическая картина и клинические проявления зависят от воздействующего фактора.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

В настоящее время не существует общепринятой классификации силикотуберкулёза. Врачи используют описательную формулировку диагноза, включающую констатацию наличия заболевания и последующую характеристику силикотического и туберкулёзного процесса в соответствии с действующими классификациями этих заболеваний.

Формулировка диагноза пневмокониоза содержит оценку рентгеноморфологических изменений лёгких, распространённость и интенсивность поражения, стадию процесса, функциональную характеристику внешнего дыхания, течение болезни и наличие осложнений, например:

Силикотуберкулёз. Силикоз первой стадии (s). Инфильтративный туберкулёз второго сегмента правого лёгкого в фазе распада и обсеменения (БК+).

Такой подход к формулировке диагноза имеет ряд ограничений: если при начальных стадиях развития процесса рентгенологическая картина силикотуберкулёза практически не отличается от классических его проявлений, то при II и III стадиях зачастую невозможно разграничить силикотический и туберкулёзный процесс (диссеминированный и конгломеративный силикотуберкулёз).

Как особую форму заболевания выделяют острый силикоз (быстро прогрессирующий процесс, развивается после ингаляции мелкодисперсных частиц кремния в очень высоких концентрациях).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Особенность силикотуберкулёза — скудность клинических проявлений. В начальных стадиях процесса симптомы маловыражены и неспецифичны: одышка при физической

нагрузке, сухой кашель, повышенная утомляемость могут быть проявлениями неосложнённого силикоза и сопутствующей хронической неспецифической патологии.

Клиническая картина туберкулёзного бронхоаденита на фоне силикоза обусловлена выраженной интоксикацией: повышением температуры, слабостью, потливостью. Формирование лимфобронхиального свища сопровождается изнуряющим непродуктивным кашлем. При отсутствии лечения развивается вторичная пневмония, и течение заболевания усугубляется. При прогрессировании массивного силикотуберкулёза развивается лёгочно-сердечная недостаточность.

Туберкулёзный плеврит при пневмокониозе может быть первым проявлением специфического процесса, осложнением туберкулёзного бронхоаденита или лёгочной деструкции при массивном силикотуберкулёзе.

Массивный силикотуберкулёз, соответствующий III стадии силикоза, характеризуется формированием в верхних долях лёгких крупных фокусов неоднородного строения за счёт обызвествления отдельных участков и появления зон деструкции.

В отличие от туберкулёза зоны деструкции длительное время могут оставаться стабильными. Указанные лёгочные изменения формируются за счёт слияния отдельных очагов и узловых образований или при лимфобронхиальных осложнениях туберкулёзного поражения лимфатических узлов. При прогрессировании процесса увеличивается зона деструкции, появляется очаговое обсеменение.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз пневмокониоза устанавливают на основании нескольких диагностических критериев:

- данных профессионального анамнеза;
- оценки запылённости рабочей зоны;
- рентгенологической картины на момент обследования и в динамике за несколько лет,
- показателей функции внешнего дыхания.

Лабораторные методы

При активном силикотуберкулёзе изменяются лейкоцитарная формула и биохимические показатели крови: умеренное повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, повышение уровня γ -глобулинов, гаптоглобина, белка.

Безусловный признак силикотуберкулёза — наличие в мокроте большого микобактерий туберкулёза, обнаруживаемых бактериоскопически или методом посева на питательные среды, однако удельный вес бактериовыделителей не превышает 10%.

Иммунологические сдвиги: уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов за счёт CD4⁺-популяции, иногда увеличение содержания IgA и IgM.

Информативность провокационных проб с туберкулином недостаточна для уверенной диагностики силикотуберкулёза.

Рентгенологические методы

Затемнения, образующиеся в результате кониотического пневмофиброза, классифицируют по форме, размеру, локализации и интенсивности. Стадию процесса определяют путём сравнения получаемых рентгенограмм со стандартами: в зависимости от выраженности процесса различают четыре категории (0, I, II, III).

Для детальной оценки состояния паренхимы лёгких, сосудов малого круга кровообращения, лимфатических узлов средостения, плевры в основном применяют КТ органов грудной клетки.

Ограниченные (малые) формы силикотуберкулёза: очаговый туберкулёз, ограниченный диссеминированный туберкулёз, ограниченный инфильтрат и Туберкулёма. При выявлении указанных изменений у пациента с интерстициальной

формой силикоза трудностей при установлении диагноза не возникает. Диффузные интерстициальные изменения в паренхиме лёгких и участки эмфиземы свидетельствуют в пользу пневмокониоза, а ограниченный процесс в виде мелких и крупных очагов или фокусов, возникших на интактном лёгочном поле, расценивают как проявление туберкулёза. Дальнейшее клинико-рентгенологическое наблюдение позволяет подтвердить диагноз.

При обнаружении новых очаговых или фокусных изменений, локализующихся в верхушечно-задних сегментах лёгких, на фоне силикоза необходимо уточнить, чем вызваны такие изменения: прогрессированием силикоза или осложнением его туберкулёзом. Для установления диагноза изучают архивную документацию и оценивают динамику процесса (скорость развития новых элементов и роста самих очаговых образований): чем быстрее возникают изменения, тем выше вероятность туберкулёзной этиологии. Прогрессирование силикотического процесса, как правило, равномерно во всех отделах лёгких. Появление асимметрии, нарастание выраженности изменений в задневерхних отделах свидетельствуют о присоединении специфического процесса. С помощью КТ выявляют признаки деструкции, которых не бывает при малых размерах силикотических узлов. Оценивают динамику процесса под влиянием назначенного специфического лечения в течение 3 мес или более.

Силикотуберкулёма на фоне узелкового силикоза — особая форма поражения (не соответствует классификации силикоза), выявляемая на фоне диффузного узелкового пневмокониоза в виде округлых образований. Они формируются за счёт слияния отдельных очагов, локализуются чаще в кортикальных отделах лёгких. Различают туберкулёму в стабильном состоянии (величина её не изменяется, а по периферии формируется фиброзная капсула). В активной фазе с помощью КТ ближе к её нижне-внутреннему полюсу выявляют зону деструкции. Прогрессирование силикотуберкулёмы сопровождается увеличением зоны распада, появлением очагового обсеменения и ростом фокуса поражения.

Бронхологические методы

В диагностике силикотуберкулёза бронхологическое исследование иногда используют в сочетании с цитологическим и цитохимическим исследованием лаважной жидкости.

Диагностика поражения лимфатических узлов

Туберкулёз ВГЛУ — частое осложнение силикоза, обычно длительно не диагностируемое. И для силикоза, и для силикотуберкулёза характерно поражение всех групп ВГЛУ, однако количество фокусов обызвествления и характер отложения кальция различаются. Туберкулёзный и силикотический процессы в лимфатических узлах протекают одновременно, и специфический процесс быстро подвергается гиалинозу, поэтому даже путём биопсии не всегда удаётся подтвердить диагноз; тем не менее массивное увеличение лимфатических узлов преимущественно одной или двух групп, наличие лимфобронхиального свища, и дальнейшее развитие воспалительного стеноза бронха свидетельствуют в пользу комплексного поражения. Для подтверждения диагноза необходимо установить факт бактериовыделения и повторно (в динамике) изучить эндоскопическую картину. При наличии свища для предотвращения развития вторичного воспаления в лёгочной паренхиме постоянно проводят санацию. Иногда при силикотуберкулёзе выявляют множественные свищи, заживление которых происходит с образованием характерных пигментированных, втянутых рубцов.

В диагностике силикотуберкулёзного бронхоаденита большое значение имеют своевременное бронхологическое обследование больного, забор материала для исследований (бактериологических, цитологических и гистологических).

Глава 19

Туберкулёз внелёгочной локализации

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ВНЕЛЁГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

При описании форм туберкулёза внелёгочной локализации (ТВЛ), помимо МКБ-10 и Российской клинической классификации туберкулёза, использована Клиническая классификация туберкулёза внелёгочных локализаций. Она более полно отражает клинические и морфологические аспекты проблемы, является основой для выбора оптимального метода лечения (учитывая ведущую роль хирургического лечения многих форм ТВЛ) и предусматривает регистрацию сочетанных туберкулёзных поражений.

Раздел 1 Клинической классификации ТВЛ систематизирует общие классификационные признаки туберкулёза разных органов и систем:

- Этиология.
- Распространённость:
 - ◆ локальный (ограниченный) туберкулёз — наличие одного очага в поражённом органе [для позвоночника — в одном позвоночно-двигательном сегменте (ПДС)];
 - ◆ распространённый процесс — поражение, при котором в одном органе имеется несколько очагов (зон) туберкулёзного воспаления (для позвоночника — поражение двух и более смежных ПДС);
 - ◆ множественное поражение системы — поражение туберкулёзом нескольких органов одной системы (для позвоночника — двух и более несмежных ПДС);
 - ◆ сочетанный туберкулёз — поражение двух и более органов, относящихся к разным системам.
- Активность определяют по совокупности клинических, лучевых, лабораторных и морфологических данных; процесс характеризуют как активный, неактивный (затихший, стабилизированный) или как последствия ТВЛ.
 - ◆ Активный туберкулёз:
 - ◆ тип течения: прогрессирующий, затихающий и хронический (рецидивирующий или торпидный);

- ◆ стадии процесса характеризуют эволюцию первичного очага по морфологическим и функциональным нарушениям поражённого органа; при их несовпадении общий показатель определяют по наиболее высокой стадии (табл. 19-1).
- ◆ Неактивный туберкулёз (затихший, стабилизированный); у больных ТВЛ сохраняются остаточные органные специфические изменения при отсутствии клинико-лабораторных признаков их активности; к остаточным изменениям относят рубцы и ограниченные мелкие обызвествлённые очаги или абсцессы.
- ◆ Последствия ТВЛ устанавливают у лиц с клиническим излечением специфического процесса при наличии выраженных анатомо-функциональных нарушений. Данный диагноз может быть установлен как у прошедших курс противотуберкулёзного лечения, так и у больных с впервые выявленными нарушениями, которые по совокупности данных могут быть с высокой вероятностью определены как следствие перенесённого ТВЛ.
- ◆ Осложнения ТВЛ делят на:
 - ◆ общие (токсико-аллергические поражения органов, амилоидоз, вторичный иммунодефицит и др.);
 - ◆ местные, непосредственно связанные с поражением конкретного органа или системы.

Таблица 19-1. Стадии прогрессирующего ТВЛ

Стадия	Характеристика	
	морфологические данные	нарушение функции органа
I	Первичный туберкулёзный очаг	Функция не нарушена
II	Прогрессирование процесса в пределах органа (сегмента)	Функция нарушена
III	Прогрессирование процесса с распространением за пределы органа (сегмента), образование абсцессов и свищей	
IV	Хроническое рецидивирующее течение процесса, разрушение органа (сегмента)	Функция утрачена
V	Посттуберкулёзные изменения с нарушением функций	Функция нарушена или утрачена

Характер бактериовыделения и лекарственной устойчивости микобактерий определяют по общим принципам. Клиническое излечение ТВЛ констатируют при ликвидации всех признаков активного туберкулёза - клинических, лучевых и лабораторных — после основного курса комплексного, включая и хирургическое, лечения. Данный диагноз устанавливают не ранее чем через 24 мес после начала лечения, а при хирургическом лечении — через 24 мес после операции (у детей — не ранее чем через 12 мес после операции).

Раздел 2 Клинической классификации ТВЛ отражает клинические формы и особенности туберкулёзного процесса в разных органах и системах (табл. 19-2).

Представленная в табл. 2 классификация базируется на опыте отечественной школы специалистов по ТВЛ. Она позволяет сформулировать клинический диагноз с учётом этиологических особенностей, распространения, локализации процесса, характера его течения и стадии, выраженности осложнений. Это не только систематизирует представления о ТВЛ, но и играет положительную роль при определении оптимальной тактики лечения таких больных.

Таблица 19-2. Клиническая классификация ТБД

Системные локализации туберкулеза	Клинические формы	Клиническая характеристика поражения	Осложнения активного процесса	Остаточные изменения и последствия органичных поражений
Туберкулез костей и суставов	Туберкулезный остит (остеомиелит) Туберкулезный артрит, остеоартрит, синовит Туберкулезный спондилит Туберкулезный тендовагинит Туберкулезно-аллергический синовит	Пораженный отдел кости, сустав, позвонки указывают в соответствии с анатомической номенклатурой туберкулеза. Стадии туберкулеза: I — первичный туберкулезный остит, II — прогрессирующий остеоартрит (спондилоартрит), III — хронический деструктивный артрит (спондилит), IV — посттуберкулезный остеоартроз (спондилоартроз)	Специфические абсцессы, свищи Ортопедические тугоподвижность, контрактура, вывихи, деформации, изменения длины, патологические переломы и др. Неврологические парезы, параличи, нарушения функции тазовых органов	Остаточные изменения обызвествленные абсцессы, костные очаги, обызвествленная мягкая ткань Последствия: посттуберкулезный артроз (спондилоартроз), контрактура, изменение длины (укорочение, удлинение), деформации, подвывихи и вывихи суставов; парезы и параличи
Туберкулез мочевыделительной системы	Туберкулез почек Туберкулез мочеочника Туберкулез мочевого пузыря Туберкулез уретры	Стадии туберкулеза почек: I — туберкулез паренхимы, II — туберкулезный папиллит, III — моно/поликавернозный туберкулез, IV — пионевроз	Специфические паранефрит Анатомо-функциональные ХПН, рефлюкс, вторично-сморщенная почка, ренальная гипертензия (уретеро)гидронефроз, пиелонефрит, шистит, микроцистис	Посттуберкулезный пиелонефрит, микроцистис
Туберкулез мужских половых органов	Туберкулезный эпидидимит, орхит и орхоспидидимит Туберкулез предстательной железы и семенных пузырьков Туберкулез семенного протока, полового члена, кулеровых желез	Первичный очаг (I стадия) диагностируют крайне редко Характерны поражение нескольких органов половой системы и выявление процесса при наличии осложнений	Специфические абсцессы, свищи Функциональные дисурия, гемоспермия, импотенция, бесплодие, гемагурия Хронический болевой синдром Промежности, кокацидоиния	Остаточные изменения кальциматы предстательной железы Последствия: рубцы простатического отдела уретры, рубцовое изменение придатков, яичек и связывающих протоков, обтурационное бесплодие
Туберкулез женских половых органов	Туберкулезный сальпингит Туберкулезный сальпингофорит Туберкулез матки: эндометрит, метроэндометрит Туберкулез шейки матки, влагалища, наружных половых органов	Специфические тубоовариальные кисты с казеозом, свищи, тазовый перитонит, спаечная болезнь малого таза Анатомические: облитерация маточных труб и полости матки, вторичные кисты яичников Функциональные: дисменорея, бесплодие, кровотечения	Специфические тубоовариальные кисты с казеозом, свищи, тазовый перитонит, спаечная болезнь малого таза Анатомические: облитерация маточных труб и полости матки, вторичные кисты яичников Функциональные: дисменорея, бесплодие, кровотечения	Остаточные явления: кальциматы малого таза Последствия: спаечный процесс малого таза, облитерация маточных труб, облитерация матки, бесплодие

Продолжение табл. 19-2

Туберкулёз периферических лимфатических узлов	Туберкулёз периферических лимфатических узлов	Указывают локализацию поражения лимфатических узлов: I — пролиферативная; II — казеозная; III — абсцедирование; IV — язвенно-свищевая	Специфические: аденофлегмоны, свищи Рубцы, желюидные, деформирующие	Остаточные явления: кальцинаты лимфатических узлов Последствия: желюидные рубцы, последствия перенесённых операций
Туберкулёз органов брюшной полости	Туберкулёз брышины Туберкулёз кишечника Туберкулёзный мезаденит Туберкулёз других органов брюшной полости (A18.8)	Стадии туберкулёзного мезаденита: I — пролиферативная, II — казеозная, III — абсцедирование, IV — язвенно-свищевая	Специфические: абсцессы, межкишечные свищи, перитонит Анатомо-функциональные: спаечная болезнь, кишечная непроходимость, перфорации, кровотечения и др.	Остаточные явления: кальцинаты брышной полости Последствия: хронический колит, спаечная болезнь
Туберкулёз кожи	Туберкулёзный шанкр, язвенный, лихеноидный, бородавчатый Туберкулёз, туберкулёзная волчанка, милиарная диссеминированная волчанка, скрофулодерма, индуративная эритема, папуло-некротический Туберкулёз Туберкулёзно-аллергические васкулиты кожи	Стадию устанавливают по выраженности процесса Разнообразные клинико-морфологические формы обусловлены индивидуальной иммунореактивностью, преобладающей формой поражения и особенностями поражённых производных кожи	Свищи, язвы, деформирующие рубцы, вторичные опухоли кожи	Рубцы, язвы, рубцовые контрактуры

Особенности табл. 19-2				
Туберкулёз глаз*	Туберкулёз оболочек глазного яблока, передний увеит, периферический увеит, хориоретинит, генерализованный увеит (пануевит) Туберкулёз вспомогательных органов глаза (кожи лица, век, конъюнктивы, слезной железы, слезного мешка, орбиты) Туберкулёзно-аллергические заболевания: фликтенулёзные конъюнктивиты, кератиты, эписклериты, ретиноваскулиты, ретиниты и т. д.	Стадию специфического процесса устанавливают по числу поражённых оболочек глаза: I — поражение одной оболочки (ирит, циклит, хориоидит); II — поражение двух оболочек; оболочек; III — поражение трёх и более оболочек; IV — поражение всех внутренних оболочек глаза	Анатомо-функциональные, вторичная глаукома, осложнённая катаракта, помутнения роговицы, фиброз стекловидного тела, субретинальная новообразованная мембрана, тракционная отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва, снижение зрительных функций и др. Воспалительные: экссудативная отслойка сетчатки, вторичная офтальмогипертензия, свищи	При поражении переднего отдела: помутнение роговицы, истончение склеры, стафиломы, сращение и зарастание зрачка, атрофия и субатрофия радужки, вторичная гипертония или глаукома, помутнение хрусталика При периферических увеитах: фиброз стекловидного тела, макулярный отёк и фиброз При хориоретинитах: вторичная хориоретинальная дистрофия, отслойка сетчатки, деструкция пигментного эпителия сетчатки с образованием хориоретинальной мембраны, локальные отслойки пигментного и нейроретиния, атрофия зрительного нерва Прочие: логосерофтальм, непроходимость слезных путей, свищи, паралитическое косоглазие, гемангиомы и др.
Туберкулёз других органов	Туберкулёз уха (A18.6) Туберкулёз надпочечников (A18.7) Туберкулёз других уточнённых органов (A18.8)		Характер осложнений, остаточных явлений и последствий определяет локализация поражения	

* Вторичные поражения органа зрения при туберкулёзе ЦНС в т.ч. специфические нейроувелиты, рассматривают как осложнения туберкулёза нервной системы.

ТУБЕРКУЛЁЗ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ КОНЕЧНОСТЕЙ

Туберкулёз костей и суставов — хроническое инфекционное заболевание опорно-двигательного аппарата, вызываемое микобактериями *M. tuberculosis*, характеризующееся образованием специфической гранулёмы и прогрессирующим разрушением кости, приводящее к выраженным анатомическим и функциональным нарушениям поражённого отдела скелета.

За последние 10 лет в 3.9 раза увеличился удельный вес больных старших возрастных категорий. На 34.2% чаще стали регистрироваться активные формы специфического процесса в суставах, в 38,5% случаев заболевание сопровождается специфическим поражением других органов и систем, в том числе различными формами туберкулёза лёгких в 23,7% наблюдений. Туберкулёзный артрит осложняется контрактурами в 83.0% случаев, параартикулярными абсцессами и свищами — у 11.9% больных. Время установления диагноза составляет в среднем 12.3 мес с момента появления первых симптомов заболевания. Возрос удельный вес прогрессирующих артритов, субтотальных и тотальных форм поражения сустава (33.3 и 8.9% наблюдений соответственно). Общая лекарственная устойчивость возбудителя к основным антибактериальным препаратам достигла 64,3%. 72,6% пациентов имеют сопутствующую соматическую патологию.

ТУБЕРКУЛЁЗ ПОЗВОНОЧНИКА

Туберкулёз позвоночного столба, или туберкулёзный спондилит. — воспалительное заболевание позвоночника, характерным признаком которого является первичное разрушение тел позвонков с последующей деформацией позвоночника.

Туберкулёзный спондилит занимает первое место среди всех локализаций костно-суставного туберкулёза, составляя 50-60% от общего числа больных. В последнее время резко возросло число взрослых со впервые выявленным туберкулёзным спондилитом. Они составляют 70% среди поступивших на хирургическое лечение. Мужчины болеют туберкулёзом позвоночника чаще, чем женщины, в среднем в соотношении 55:45. По локализации поражения на первом месте стоит грудной (60%), на втором — поясничный (30%) отдел позвоночника. Частота поражения шейного и крестцового отделов составляет по 5%. Двойные и тройные локализации поражения ранее встречали редко, сейчас же частота их увеличилась и составляет у взрослых около 10%. Количество поражённых позвонков колеблется в значительных пределах. У впервые выявленных больных чаще всего обнаруживают поражение 2-3 позвонков (65%), деструкцию тела одного позвонка встречают в 1-3% случаев. Обширные разрушения наиболее характерны для грудного и грудно-поясничного отделов позвоночника. У длительно болеющих может быть поражено 10 и более позвонков. Локальное поражение задних структур (дуг, суставных, остистых и поперечных отростков) наблюдают редко. В последние годы увеличилось количество больных туберкулёзом позвоночника в сочетании с активным туберкулёзом лёгких, почек, глаз и других органов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По характеру активного процесса различают V стадий туберкулёзного спондилита:

- I стадия — первичный туберкулёзный остит,
- IIa стадия — прогрессирующий спондилоартрит без нарушения функции;
- IIб стадия — прогрессирующий спондилоартрит с нарушением функции;
- III стадия — хронический деструктивный спондилит с полной утратой функции;

- IV стадия - посттуберкулёзный спондилоартроз (последствие перенесённого спондилита).

Клиническое излечение устанавливают у лиц, получивших комплексное, в том числе хирургическое, лечение, при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности специфического процесса, анатомических и функциональных нарушений.

Остаточные изменения констатируют при спонтанном или клиническом излечении специфического процесса с образованием инкапсулированных костных очагов обызвествлений и рубцов в мягких тканях, не сопровождающихся выраженными анатомо-функциональными нарушениями и жалобами больных.

Распространённость поражения определяется количеством поражённых позвонков. Применительно для позвоночника это будет выглядеть следующим образом.

- К локальному (ограниченному) поражению относят туберкулёзный остит - одиночный очаг в пределах одного позвонка или поражение в пределах одного ПДС.
- Распространёнными являются поражения, которые определяются в двух и более смежных ПДС.
- Множественными являются поражения двух и более не смежных ПДС.
- К сочетанным формам относят поражения двух и более органов, относящихся к разным системам.

Локализация поражения, туберкулёзный процесс в позвоночном столбе может локализоваться как в передних отделах позвонков (тела, корни дуг), так и задних - в суставных, поперечных, остистых отростках и дугах позвонков. Поражение задних отделов позвонков часто называют задним спондилитом. Соответственно расположению поражённых позвонков, указывают отдел позвоночного столба и номер позвонка.

Осложнения. Общие осложнения туберкулёза (токсико-аллергические поражения, амилоидоз, вторичный иммунодефицит и др.). Местные воспалительные осложнения: абсцессы, свищи. Ортопедические осложнения: деформации, нестабильность позвоночника. Неврологические осложнения: корешковый синдром, синдром пирамидной недостаточности, парезы различной глубины, плегия, миелопатия, нарушения функции тазовых органов.

ТУБЕРКУЛЁЗ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Высокую частоту туберкулёза мочевыделительных органов в структуре заболеваемости внелёгочным туберкулёзом, достигающую 30-50%, отмечают в большинстве публикаций последних десятилетий.

Неослабевающий интерес клиницистов к проблеме туберкулёза мочевыделительных и половых органов связан не только с сохраняющейся на высоком уровне распространённостью данного заболевания. Социальная значимость специфических воспалительных поражений во многом определяется возрастной структурой страдающих контингентов, а удельный вес больных нефротуберкулёзом в возрасте от 20 до 40 лет в 1930-60-х гг. был доминирующим и достигал 60-67%. В настоящее время отмечают тенденцию к увеличению распространённости туберкулёза мочевыделительных и половых органов среди старших возрастных групп. Удельный вес пациентов в возрасте 20-40 лет снизился до 45,7-56,2%. Отмечают достоверное снижение количества больных моложе 20 лет и увеличение больных старше 50 лет. Таким образом, туберкулёз мочевыделительных и половых органов в основном остаётся уделом лиц трудоспособного возраста. В наших наблюдениях за период 1995-2004 гг. такие больные составили 86,8%.

туберкулёз является причиной удаления почки в 21-34,5% случаев как в прошлые годы, так и в настоящее время. При этом выявляют в основном деструктивные формы заболевания. Вопрос о распределении больных нефротуберкулёзом по полу традиционно рассматривают во всех исследованиях по проблемам фтизиоурологии. Большинство клиницистов указывают на одинаковую частоту туберкулёза мочевыделительных органов среди обоих полов. В последние годы мы отмечаем некоторое преобладание больных женского пола (55%).

Туберкулёз почек

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина туберкулёза мочевой системы весьма многообразна, изменчива и не имеет патогномоничных признаков. Специфическим для туберкулёза почек является лишь нахождение микобактерий туберкулёза в моче. У многих больных заболевание длительно протекает под маской хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни, поликистоза, опухоли, цистита и других заболеваний, а у части больных субъективные симптомы туберкулёза мочевой системы длительное время отсутствуют вовсе. Общее состояние у большинства больных остаётся удовлетворительным даже при поликавернозном туберкулёзе почек.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН). На клиническое течение туберкулёза мочевой системы существенно влияет функциональное состояние почек. ХПН — частое осложнение туберкулёза мочевой системы, встречается в 15-64% случаев. По нашим данным, ХПН выявлена у 40,3%, в том числе латентная стадия — у 10,3%, компенсированная — у 24,6%, интермиттирующая — у 3,3% и терминальная — у 2,1% больных. При туберкулёзе единственной почки ХПН наблюдали у большинства больных.

Нарушение функции почек у больных туберкулёзом мочевыделительной системы зависит не только от обширности деструкции почечной ткани, но прежде всего связано с нарушением пассажа мочи при стенозе мочевыводящих путей. При специфическом поражении мочеточника происходит гидронефротическая трансформация, прогрессируют деструктивные изменения в почке. Профилактика ХПН при нефротуберкулёзе — выявление начальной стадии болезни и раннее восстановление оттока мочи с применением малоинвазивных технологий (чрескожная пункционная нефростомия, внутреннее дренирование почки самоудерживающимся стентом).

Туберкулёз мочеточника

На слизистой оболочке мочеточника возникают специфические язвы, имеющие склонность к быстрому рубцеванию. Чаще всего такие язвы, а впоследствии стриктуры, локализуются в тазовом отделе мочеточника и в области лоханочно-мочеточникового сегмента. Поражение мочеточника является причиной постоянных тупых болей в поясничной области и резкого нарушения функции почки, вплоть до полной её гибели. Очень часто при наличии туберкулёза мочеточника развивается неспецифический хронический пиелонефрит. При сочетании туберкулёза почки с пиелонефритом чаще наблюдают боли в области поясницы, повышение температуры тела, ХПН. у части больных морфологически неспецифическое воспаление преобладает над специфическим. Обычно поздним стадиям нефротуберкулёза соответствуют и поздние стадии пиелонефрита, и нередко гибель почки наступает не столько от

туберкулёза, сколько *от* пиелонефрита. При сочетании нефротуберкулёзе с хроническим пиелонефритом чередуются латентная и активная фазы заболевания.

Диагноз туберкулёза мочеточника устанавливают на основании данных рентгенологического исследования: расширение или сужение мочеточника (признаки периуретерита). Косвенным признаком туберкулёза мочеточника служит наличие непреодолимого препятствия при попытке его катетеризации, при периуретерите, смещении и деформации устья мочеточника и асимметрии мочевого пузыря при цистографии.

Туберкулёз мочевого пузыря

Туберкулёз предпузырного отдела мочеточника сопровождается, как правило, специфическими изменениями слизистой оболочки мочевого пузыря. В области пузырного устья мочеточника возникают отёк, гиперемия, а затем изъязвление. В других отделах мочевого пузыря при цистоскопии определяют участки очаговой гиперемии, высыпания туберкулёзных бугорков, язвы. Больные жалуются на прогрессирующие, несмотря на проводимое лечение, расстройства мочеиспускания. Нередко они длительное время лечатся от хронического неспецифического цистита и лишь цистоскопическое исследование и нахождение в моче туберкулёзных микобактерий помогает установить правильный диагноз.

ТУБЕРКУЛЁЗ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Изолированное поражение органов мошонки (придатки яичек, яички, семявыносящие протоки) отмечают в 30% случаев, а внутритазовых половых органов (предстательная железа, семенные пузырьки) — в 15,6%. Сочетанное поражение внутритазовых половых органов и органов мошонки выявлено в 54,4% случаев. Туберкулёз половой системы у детей практически не встречаются, крайне редко наблюдают у юношей до достижения половой зрелости. Таким образом, этим заболеваниям подвержены мужчины в период наибольшей половой активности, т.е. в возрасте от 21 до 50 лет.

Сочетание туберкулёза половых и мочевыделительных органов встречаются у мужчин в 11,1-79,3%. Частота сочетания туберкулёза мужских половых органов с туберкулёзом других локализаций, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах. Наиболее часто туберкулёз половых органов сочетается с туберкулёзом мочевыделительной системы (34,4%) и туберкулёзом лёгких (14,4%). По секционным данным, специфическое поражение половых органов у мужчин встречаются у 4,7-21,7% среди умерших от туберкулёза лёгких, однако среди умерших от других заболеваний — только у 0,4%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Локализация: придаток яичка, яичко, семявыносящий проток, семенной пузырьёк, простата, мочеиспускательный канал, половой член.
- Форма: продуктивная, деструктивная (абсцедирование, свищ).
- Фаза: обострение, затихание.
- Степень компенсации функции организма: компенсированная; субкомпенсированная; декомпенсированная.
- Бациллярность: ВК(+), ВК(-).

ТУБЕРКУЛЁЗ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Высокая заболеваемость женщин детородного возраста и детей, а также высокие показатели туберкулёза при патологоанатомических исследованиях характеризуют

неблагоприятную эпидемиологическую обстановку и свидетельствуют о недостаточной прижизненной выявляемости туберкулёза. О значимости затронутой проблемы свидетельствует статистика. Более 650 млн женщин инфицированы туберкулёзом и 3 млн заболевают ежегодно. Из-за отсутствия скрининговых диагностических тестов заболевание выявляют на поздних стадиях при необратимых анатомических изменениях и в 1/3 случаев в общей лечебной сети на операционном столе. Заболеваемость туберкулёзом женских половых органов составляет 3.2-3.5 на 100 тыс. населения. Туберкулёз женских половых органов может скрываться под маской кисты яичника, острого аппендицита, канцероматоза брюшины, сальника, яичников, внематочной беременности и т.д. Хотя туберкулёз женских половых органов не превышает в популяции 1% и занимает 3-4-е место в ряду внелёгочных форм, это заболевание влечёт за собой социальные, психологические последствия и заслуживает пристального внимания гинекологов, фтизиатров, педиатров и онкологов. Отмечают омоложение контингентов больных, чаще регистрируют полиорганные формы туберкулёза с вовлечением в процесс не только половых органов, но и костно-суставной системы, почек, глаз и т.д.

Туберкулёз женских половых органов занимает 7-е место среди заболеваний женской половой сферы. Среди больных лёгочным и другими формами туберкулёза туберкулёз женских половых органов выявляют в 10-30% случаев. В группах риска туберкулёз женских половых органов диагностируют у 10-20% пациенток. Заболевание начинается в молодом возрасте в период первичной гематогенной диссеминации туберкулёза. Гематогенная генерализация может происходить на фоне прогрессирования или заживления основного очага. Первичные очаги, помимо лёгких, могут располагаться в различных органах. При первичной гематогенной диссеминации первичный очаг в лёгком в дальнейшем может не просматриваться и исчезнуть бесследно. Однако у 15-20% больных всё-таки имеют место следы перенесённого процесса в виде увеличения внутригрудных лимфоузлов, утолщения плевры, мелких кальцинатов и т.д.

Туберкулёзный сальпингит. При гематогенном поражении половых органов процесс начинается в тех отделах, где имеются достаточное кровоснабжение и обширная зона микроциркуляции - это фимбриальные отделы маточных труб, слизистая и подслизистая оболочки яйцеводов. Процесс приобретает латентное течение, если отсутствуют провоцирующие факторы, и единственной жалобой больных может быть только бесплодие. Начальная стадия заболевания наиболее трудна для диагностики и протекает под флагом хронического аднексита. На этом этапе так же часто встречается трубную беременность. В маточных трубах нарушается сократительная способность мышечной ткани, они становятся ригидными, отёчными, затем закрываются фимбриальные и расширяются ампулярные отделы. Скопление экссудата способствует формированию сактосальпингосов. Если просвет трубы заполняется казеозно-некротическими массами, возникает казеома маточной трубы.

Туберкулёзный сальпингоофорит. При дальнейшем прогрессировании в воспалительный процесс могут вовлекаться рядом расположенные яичники, вторая маточная труба, кишечник, сальник, мочевого пузыря. Могут формироваться тубоооариальные образования. Такое образование с казеозным распадом внутри само по себе является источником инфекции. Процессы инфильтрации, рубцевания, кальцинации могут идти параллельно друг другу и обуславливать разнообразную морфологическую и клиническую картину. Распространению процесса способствует микст-инфекция, которая часто присутствует при поражении половых органов женщин.

Туберкулёзный оофорит. В 1/3 случаев поражаются яичники. Это может происходить гематогенным, лимфогенным путём или по протяжению. Белочная оболочка яичника представляет собой плотную ткань и более устойчива к проникновению микробактерий, чем ткани маточных труб и матки. Может поражаться корковый слой яичника с формированием множественных бугорков или казеомы яичника с плотной

капсулой. Сформированный казеозный очаг сам по себе служит источником туберкулезной инфекции, откуда происходят отсеви гематогенно-лимфогенным путём или по контакту. Течение изолированного туберкулёзного поражения яичника благоприятное, так как процесс редко распространяется дальше.

Туберкулёзный эндометрит и метроэндометрит. При прогрессировании процесс распространяется на полость матки. Этому способствуют провоцирующие факторы - внутриматочные вмешательства, самопроизвольные выкидыши, трубная беременность, искусственные аборты, после родов может поражаться плацентарная площадка. Течение туберкулёзного эндометрита зависит от глубины поражения. При вовлечении в процесс функционального слоя слизистой оболочки эндометрия течение благоприятное, так как ежемесячное отторжение его препятствует дальнейшему распространению туберкулёза. Своевременная терапия и физиологические особенности способствуют излечению. При распространении процесса на базальный и мышечный слои матки процесс выздоровления затягивается и может завершиться образованием внутриматочных сращений, полной или частичной облитерацией полости матки и маточных труб. Этому способствуют внутриматочные вмешательства. Первичная гематогенная диссеминация может протекать особо неблагоприятно при возникновении слипчивого процесса, когда облитерируется полость матки в период наступления менархе и возникает первичная аменорея маточного генеза. Хроническое воспаление способствует развитию гиперпластических процессов эндометрия, которые наблюдаются у 70-84% наших пациенток — железистая гиперплазия, железисто-кистозная гиперплазия, полипоз эндометрия.

Туберкулёз шейки матки и влагалища, туберкулёз шейки матки и влагалища встречаются чаще у женщин старших возрастных групп, они являются завершающим этапом туберкулёзного поражения половых органов. Туберкулёзное поражение влагалищной части шейки матки может выглядеть как псевдоэрозия или участок гиперемии вокруг наружного зева. В куполе влагалища и на влагалищной порции шейки матки могут просматриваться просовидные высыпания в виде единичных поражений или сливающихся в участки изъязвлений. Диагноз подтверждают бактериологический, цитологический и морфологический методы.

Туберкулёз брюшины. Особо следует выделить процессы с преимущественным поражением брюшины, в том числе покрывающей органы малого таза. Маточные трубы при этом могут быть не изменены, но бесплодие в этом случае обусловлено нарушением ворсинчатого эпителия брюшины, который способствует транспорту гонад. В экссудативной фазе на серозной поверхности органов малого таза можно наблюдать мелкие просовидные высыпания и серозный экссудат. Эти явления могут сопровождаться асцитом. Больные нередко попадают на операционный стол с подозрением на рак яичника. В пролиферативной фазе в малом тазу формируются множественные карманы, кисты, заполненные серозной жидкостью, которые могут изменяться в размерах в зависимости от дня менструального цикла или вследствие других факторов и обуславливать соответствующую клиническую картину. Формирование плоскостных спаек между соседними органами способствует развитию болевого синдрома, затрудняет диагностику и лечение. Заболевание чаще всего проявляется в репродуктивном возрасте.

ТУБЕРКУЛЁЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Туберкулёз периферических лимфатических узлов представляет 43% среди различных видов лимфаденопатий и в структуре заболеваемости внелёгочным туберкулёзом составляет 50%. Актуальность проблемы заключается в том, что в 31,6% наблюдений отмечают сочетание туберкулёза периферических лимфатических узлов с другими локализациями специфического процесса, в том числе с туберкулёзом органов дыхания и ВГЛУ.

ПАТОГЕНЕЗ

Согласно Эволюционно-патогенетической классификации выделяют 4 стадии туберкулёза периферических лимфатических узлов:

- I стадия — начальная пролиферативная;
- II стадия — казеозная;
- III стадия — абсцедирующая;

IV стадия — свищевая (язвенная).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Основные осложнения туберкулёза периферических лимфатических узлов - образование абсцессов и свищей (29,7%), кровотечения, генерализация процесса. Из наблюдавшихся в клинике больных осложнённые формы туберкулёзного лимфаденита выявлены у 20,4% больных, в том числе абсцессы у 17,4% и свищи у 3,0%. Большинство больных поступали в стационар через 3-4 мес от начала заболевания.

АБДОМИНАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

Туберкулёзный процесс в органах брюшной полости чаще всего локализуется в кишечнике, лимфатических узлах и брюшине. Диагностика туберкулёза органов брюшной полости до настоящего времени представляет большие трудности.

Абдоминальный туберкулёз не имеет патогномоничных симптомов. Многие признают часто встречают при различных общесоматических заболеваниях. Поэтому основная масса больных абдоминальным туберкулёзом обследуется в общей лечебной сети под всевозможными диагнозами. Большинство случаев осложнённого течения абдоминального туберкулёза являются причиной проведения urgentных операций в общехирургических стационарах, которым подвергают до 25% больных.

За последние годы отмечено увеличение числа больных, госпитализируемых с генерализованными и запущенными формами туберкулёза органов брюшной полости, а также с осложнениями, развивающимися после неадекватных хирургических вмешательств, проведённых в общей лечебной сети. До настоящего времени неоправданно высокими остаются сроки от первичного обращения больного абдоминальным туберкулёзом в медицинскую сеть до определения правильного диагноза.

Туберкулёзный перитонит

Туберкулёзный перитонит (туберкулёз брюшины) относят преимущественно к проявлениям периода первичной туберкулёзной инфекции как следствие лимфогематогенного распространения процесса, или он является осложнением при специфическом поражении лимфатических узлов брюшной полости, кишечника, половых органов, позвоночника, распространяясь контактным и лимфогенным путём.

Независимо от генеза картина болезни при перитонитах может занимать доминирующее положение в общей симптоматологии болезни или же быть сопутствующей основному по тяжести заболеванию (при туберкулёзных мезаденитах и при поражении кишечника и т.д.). Особенно тяжёлый перитонит развивается при прободении туберкулёзной язвы кишечника в брюшную полость или прорыве казеозных лимфатических узлов брыжейки. В период вторичного туберкулёза распространение процесса из мезентериальных узлов, кишечника и половых органов приводит чаще к развитию сухой формы перитонита с поражением ограниченных участков брюшины.

Различают бугорковую, экссудативную, экссудативно-слипчивую и казеозно-язвенную формы туберкулёзного перитонита. Бугорковый туберкулёзный перитонит характеризуется острым течением, начинается с повышения температуры тела.

появления озноба и болей в животе. Язык при этом сухой, с беловатым налетом. Передняя брюшная стенка напряжена, не участвует в дыхании: отчетливо выявляются симптомы раздражения брюшины (симптомы Воскресенского, Щёткина-Блюмбера, Ситковского и др.). Абсолютное большинство больных оперируют в экстренном порядке с диагнозом «острый живот» и т.п. При этом обнаруживают бугорковые высыпания по брюшине.

Экссудативный туберкулёзный перитонит служит исходом бугоркового или аллергической реакцией на токсины микобактерий туберкулёза. Характеризуется образованием экссудата в брюшной полости. Заболевание развивается постепенно с появления неопределённых болей в животе, неустойчивого стула, субфебрильной температуры тела, слабости, диспепсических расстройств. Живот увеличивается в объёме, иногда значительно. Симптомы раздражения брюшины сглажены, определяют наличие асцитической жидкости.

Слипчивая форма перитонита — результат осложнённого течения туберкулёза органов брюшной полости с образованием множественных спаек. Клиническое течение волнообразное. Больные жалуются на общую слабость, боли в животе, тошноту, поносы. Частым осложнением становится спаечная кишечная непроходимость. Экссудативно-слипчивый перитонит характеризуется появлением осумкованного экссудата, определяемого при перкуссии. Общее состояние больного длительное время остаётся удовлетворительным. Казеозно-язвенная форма перитонита отличается появлением очагов творожистого некроза на париетальной и висцеральной брюшине с образованием язв различной величины. Клиническое течение болезни напоминает картину слипчивого перитонита. Это самая тяжёлая форма туберкулёзного перитонита. Нередко наблюдают осложнения в виде свищей во внутренние органы и наружу, через брюшную стенку. Общее состояние больных крайне тяжёлое, отмечают высокую температуру тела.

Туберкулёзный мезаденит

Клиническое течение туберкулёзного мезаденита отличается отсутствием патогномоничных симптомов. Оно может быть острым и хроническим, с ремиссиями и обострениями. При остром течении отмечают боли в животе различной локализации, но чаще всего в области пупка, левом подреберье и правой подвздошной области. Боли могут быть интенсивными и напоминают картину острого живота. Обычно живот равномерно вздут, не напряжён, передняя брюшная стенка участвует в дыхании. При пальпации живота выявляют умеренную болезненность слева от пупка (положительный симптом Штернберга), положительный симптом Клиина (смещение болезненности при перемещении больного на левый бок). Симптомы раздражения брюшины не выражены. Увеличенные казеозные лимфатические узлы, которые были бы доступны пальпации, особенно у взрослых, наблюдают как исключение.

Хронический туберкулёзный мезаденит протекает волнообразно, периоды обострений сменяются ремиссиями. Самый частый симптом — боли в животе, которые соответствуют локализации патологического процесса (по проекции корня брыжейки). По характеру боли могут быть тупыми ноющими или в виде колик. Пациенты часто жалуются на вздутие живота, нарастающее к исходу дня. Боли нередко обусловлены давлением кальцинированных лимфатических узлов на сосудисто-нервный пучок брыжейки кишки. Возможно образование пролежней.

Другие локализации абдоминального туберкулёза

Туберкулёз пищевода и желудка наблюдают сравнительно редко. Формы поражения: язвенная, стенозирующая и милиарная. Больные жалуются на боли за груди-

ной дисфагию. При эзофагоскопии выявляют язвы, гиперпластические грануляции или рубцевание язв с развитием стенозов.

Туберкулёз желудка проявляется в виде язвенной, гипертрофической (опухолевидной), фибрино-склеротической и смешанной форм. В раннем периоде заболевания отмечают тупую боль в эпигастральной области, отрыжку воздухом, тошноту, снижение аппетита. Со временем может развиваться пилоростеноз. Диагноз подтверждают рентгеноскопией, фиброгастроскопией с гистологическим исследованием биоптата, дифференциальную диагностику чаще проводят с опухолями желудка.

Туберкулёз печени встречаются в трёх формах: милиарной, диффузной, реже — очаговой, типа туберкулёма. При милиарной форме в печени образуются типичные туберкулёзные гранулёмы. Крупные казеозные очаги инкапсулируются и обызвествляются, могут формироваться абсцессы печени. Клинически поражение проявляется желтухой, увеличением печени, спленомегалией. Для распознавания заболевания производят лапароскопию (лапаротомию) со взятием биоптата и гистологическим исследованием, туберкулёз жёлчного пузыря считают редким заболеванием.

Туберкулёз селезёнки даёт скудную симптоматику. Наблюдают спленомегалию, субфебрильную температуру тела, возможен асцит. В области селезёнки встречаются кальцинаты.

Туберкулёз поджелудочной железы наблюдают редко, его обычно выявляют на секции. Типичных симптомов не обнаружено. Протекает как хронический панкреатит.

ТУБЕРКУЛЕЗ МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК

Туберкулёз мозговых оболочек, или туберкулёзный менингит, является наиболее тяжёлой формой туберкулёза. Замечательным достижением медицины XX в. стало успешное лечение туберкулёзного менингита, до применения стрептомицина бывшего абсолютно смертельным заболеванием.

В доантибактериальный период туберкулёзный менингит был преимущественно заболеванием детского возраста. Удельный вес его среди впервые заболевших туберкулёзом детей достигал 26-37%. В настоящее время у детей с вновь выявленным туберкулёзом он составляет 0,86%, у взрослых - 0,13%, а общая заболеваемость туберкулёзным менингитом в 1997-2001 гг. составила 0,05-0,02 на 100 тыс. населения.

Снижение заболеваемости туберкулёзным менингитом в нашей стране достигнуто благодаря применению вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей и подростков, проведению химиопрофилактики у лиц из групп риска заболевания туберкулёзом и успехам химиотерапии всех форм туберкулёза у детей и взрослых.

В настоящее время заболевают туберкулёзным менингитом главным образом непривитые БЦЖ дети раннего возраста, из семейного контакта, из асоциальных семей. У взрослых чаще всего заболевают туберкулёзным менингитом ведущие асоциальный образ жизни, мигранты, больные с прогрессирующими формами лёгочного и внелёгочного туберкулёза. У этих же категорий больных отмечают наиболее тяжёлое его течение и худшие исходы. Нередко туберкулёзный менингит представляет большие трудности в диагностике, особенно у лиц с невыясненной локализацией туберкулёза в других органах. Кроме того, позднее обращение к врачу, атипичное течение менингита, сочетание его с прогрессирующими формами лёгочного и внелёгочного туберкулёза, наличие лекарственной устойчивости микобактерий приводит к снижению эффективности лечения. Поэтому совершенствование методов диагностики и лечения туберкулёзного менингита, улучшение противотуберкулёзной работы в целом остаются актуальными задачами фтизиатрии.

ТУБЕРКУЛЁЗ ГЛАЗ

Частота туберкулёзных поражений среди всех заболеваний глаз, по данным разных авторов, колеблется от 1,3 до 5%. Доля туберкулёза глаз значительно возрастает в группе воспалительных заболеваний сосудистой оболочки (увеитов), хотя колебания также существенны: от 6,8 до 63%.

За период с 1975 по 1984 г. заболеваемость туберкулёзом глаз снизилась более чем на 50%. при этом в структуре внелёгочного туберкулёза туберкулёзные поражения глаз занимали 2-3-е место. В последнее десятилетие темп снижения заболеваемости туберкулёзом органа зрения, как и внелёгочным туберкулёзом о целом, приостановился, а в некоторых регионах России начиная с 1989 г. отмечают рост этого показателя. Анализ результатов исследования впервые заболевших туберкулёзом глаз в 23 территориях России показал, что традиционное представление о медико-социальном статусе больного туберкулёзом органов дыхания, как правило, связанное с асоциальными слоями населения, не соответствует таковому в случаях туберкулёза глаз. Туберкулёзные поражения органа зрения возникают в большинстве случаев у лиц молодого и среднего возраста, чаще у женщин, жителей города или крупного поселка, с удовлетворительными жилищно-бытовыми условиями, со средним достатком, из служащих или квалифицированных рабочих, без вредных привычек, страдающих сопутствующими заболеваниями. Подавляющее большинство больных туберкулёзом глаз (97,4%) выявляют по обращаемости. При этом отмечают высокий удельный вес специфических процессов, диагностируемых на поздних стадиях развития - 43,7%. Этот факт косвенно свидетельствует о том, что в начале проявлений общей туберкулёзной инфекции специфические поражения глаз были пропущены. Также нельзя не отметить, что в молодом возрасте значительно чаще (более чем в 2,5 раза) выявляют туберкулёзные хориоретиниты — при этом, как правило, в ранней стадии заболевания, а после 50 лет — передние увеиты, и среди них чаще отмечают далеко зашедшие процессы. Это связано с особенностями выявления туберкулёза глаз в разных возрастных категориях в зависимости от преимущественной локализации воспаления и, с нашей точки зрения, указывает на необходимость направления максимальных усилий на выявление туберкулёзных поражений у детей, подростков и лиц молодого возраста.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА ГЛАЗ

Туберкулёз сосудистой оболочки глазного яблока (туберкулёзный увеит)

Начало заболевания, как правило, малозаметное нередко бессимптомное. Воспалительный процесс протекает вяло, торпидно, без выраженного болевого синдрома, но может приобретать более острое течение в случаях присоединения аллергического компонента (что более часто наблюдают у подростков и лиц молодого возраста) и/или присоединением вторичной инфекции. Клинической картине гематогенных туберкулёзных увеитов свойствен выраженный полиморфизм, поэтому выделить строго патогномоничные признаки заболевания трудно.

По преимущественной локализации туберкулёзные увеиты можно разделить на 4 группы:

- передние увеиты;
- периферические увеиты (задние циклиты, *pars planitis* промежуточные увеиты);
- хориоретиниты;
- генерализованные увеиты (панувеиты).

Поражения других оболочек глаза при гематогенном туберкулёзе глаз возникают вторично по отношению к той или иной локализации специфического воспаления

в сосудистой оболочке, поэтому выделять их в отдельные, самостоятельные формы вряд ли целесообразно.

При изучении клинической картины любого внутриглазного заболевания следует начинать с поисков исходного, так называемого «первичного» очага в хориоидее.

В большинстве случаев увеальный процесс выражен отчётливо и легко обнаруживается при офтальмологическом обследовании больного глаза.

Туберкулезные поражения вспомогательных органов глаз и костной орбиты

Туберкулёзные заболевания кожи век встречаются в настоящее время редко, диагноз устанавливает дерматолог на основании гистологических или бактериологических исследований. Процесс может протекать в следующих формах: туберкулёзная волчанка, туберкулёзная язва кожи века, скрофулодерма века, милиарный туберкулёз кожи лица.

Туберкулёз конъюнктивы. Заболевание одностороннее, не вызывает субъективных ощущений, если не присоединяется вторичная инфекция. В конъюнктиве хряща верхнего века или переходной складке нижнего века возникает группа узелков сероватого цвета, которые могут сливаться. Спустя 3-4 нед они могут изъязвляться и образовывать глубокую язву с бугристым дном, покрытым салным налётом. Язвенная поверхность гранулируется медленно, сохраняется месяцами. В некоторых случаях вокруг узелков образуется плотная фиброзная капсула, перифокальное воспаление выражено слабо, образование напоминает халязион или новообразование. Диагноз в данном случае устанавливают на основании гистологического исследования.

Туберкулёзный дакриоденит характеризуется увеличенной и плотной на ощупь железой без болевого синдрома и явных признаков воспаления. Это обстоятельство может привести к ошибочному диагнозу новообразования слёзной железы. Заболевание, как правило, протекает на фоне туберкулёза периферических лимфатических узлов, что может помочь в дифференциальной диагностике.

Туберкулёзный дакриоцистит чаще возникает у детей и лиц преклонного возраста и может развиваться самостоятельно (при первичной туберкулёзной инфекции) или в результате распространения специфического воспаления с кожи века или конъюнктивы. В области слёзного мешка определяют гиперемию кожи, припухлость тесто ватой консистенции; отделяемое скудное; промывная жидкость проходит в нос, поскольку распадающиеся грануляции не полностью блокируют просвет слёзного мешка. Иногда образуется свищ, что даёт возможность для бактериологических исследований. При контрастной рентгенографии слезоотводящих путей выявляют дефекты наполнения вследствие наличия туберкулёзных бугорков и грануляций и ниши — вследствие их распада.

Туберкулёзный остеомиелит глазницы почти всегда локализуется в её наружной или нижней половине, в области нижне-наружного края. Воспалению обычно предшествует тупая травма области орбиты. После стихания контузионных симптомов появляются гиперемия кожи и болезненность при дотрагивании вследствие развития специфического остеомиелита с казеозным распадом, который сопровождается абсцедированием и формированием свища. Фистулы в дальнейшем заживают грубым

спаенным с костью рубцом, деформирующим веко.

Туберкулёзно-аллергические заболевания глаз

Воспалительный процесс, возникающий при туберкулёзно-аллергических поражениях, не является бактериальным и не имеет характерных черт специфической гранулёмы. Тем не менее по своему происхождению он тесно связан с туберкулёзной инфекцией. Резкое повышение специфической чувствительности тканей глаза и интоксикация создают условия, при которых любое раздражающее воздействие, в том числе и сами специфические токсины, могут стать источником возникновения

гиперергического воспаления. При этом туберкулёзно-аллергическое заболевание может возникнуть в любом отделе глазного яблока, как правило, у детей и подростков.

Среди заболеваний переднего отдела глаза в последние годы встречаются:

- фликтенулёзные кератоконъюнктивиты, характеризующиеся появлением в конъюнктиве глазного яблока, в области лимба или на роговице фликтен — узелков представляющих собой лимфоцитарный инфильтрат;
- кератиты, особенностью клинической картины которых является поверхностное расположение инфильтратов с густой сетью новообразованных сосудов;
- серозные иридоциклиты.

Для всех перечисленных форм характерно более острое начало, выраженность воспалительного процесса, быстрое стихание при применении глюкокортикоидов и склонность к рецидивированию.

Среди туберкулёзно-аллергических заболеваний заднего отдела глаз чаще встречаются ретиноваскулиты, представляющие собой патологические изменения сосудов сетчатки, локализующиеся, как правило, на периферии глазного дна. Вдоль сосудов появляются полосы экссудата, точечные ретинальные очажки и участки диспигментации, полосы сопровождения. Выраженность этих изменений может быть различной и зависит от проявления общей туберкулёзной инфекции и иммунологического статуса больного (у большинства пациентов этой группы определяют нарушения гуморального звена иммунитета). Наиболее тяжёлое течение ретиноваскулита сопровождается инфильтрацией стекловидного тела, а поражение сосудов цилиарного тела приводит к возникновению туберкулёзно-аллергического периферического увеита.

Миллиарный хориондид по своей морфологии, скорее, следует относить к туберкулёзно-аллергическим проявлениям общей туберкулёзной инфекции, так как в своей структуре он не имеет специфическую гранулёму, не содержит микобактерий туберкулёза и возникает при общем генерализованном туберкулёзе в подавляющем большинстве случаев у детей. Характеризуется появлением желтоватых, умеренно проминирующих очажков, чаще в перипапиллярной или парамакулярной зонах, размером от точечных до 0,5-1,0 мм в диаметре. Количество их варьирует от 3 до 15, иногда их множество, в редких случаях наблюдают их слияние.

Поражения органа зрения при туберкулёзе центральной нервной системы

Туберкулёзный менингит сопровождается нарушением функции черепно-мозговых нервов, что проявляется птозом верхнего века, расширением зрачка, расходящимся косоглазием (III пара). Второе место по частоте поражения занимает отводящий нерв (VI пара) — сходящееся косоглазие, невозможность поворота глазного яблока кнаружи. Застойные диски зрительного нерва наблюдают при блокаде цистерн желудочков с их вторичным расширением и при отёке мозга.

При **туберкулёзах головного мозга** наиболее часто выявляют застойные диски зрительных нервов, невриты и вторичную атрофию зрительных нервов. Возможно сочетание с хиазмальными изменениями поля зрения и трактусовой гомонимной гемианопсией вследствие сдавления хиазмы и ствола головного мозга.

ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Перикардит—воспаление оболочек сердца инфекционной или неинфекционной природы. Он может быть самостоятельным и единственным проявлением какого-либо инфекционного заболевания, в том числе и туберкулёза, но чаще является осложнением общего распространённого инфекционного или неинфекционного процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существуют две классификации перикардитов. Согласно первой их разделяют по этиологическому фактору, согласно второй — по клинико-морфологическим особенностям, учитывая скорость развития патологического процесса, характер тканевых реакций и исходы. Приводим последнюю, так как она позволяет сформулировать развёрнутый диагноз заболевания. По этой классификации выделяют следующие формы перикардитов:

- Острые.
 - ◆ Сухой (фибринозный).
 - ◆ Выпотной (экссудативный):
 - ◆ с тампонадой;
 - ◆ без тампонады.
 - ◆ Гнойный и гнилостный.
- Хронические.
 - ◆ Экссудативный.
 - ◆ Экссудативно-адгезивный (экссудативно-фибринозный).
 - ◆ Адгезивный:
 - ◆ «бессимптомный»;
 - ◆ с нарушением сердечной деятельности;
 - ◆ с отложением извести («панцирное сердце»);
 - ◆ с экстраперикардиальными сращениями;
 - ◆ констриктивный перикардит (начальная, выраженная, дистрофическая стадии).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние годы значительно уменьшилось число бактериальных перикардитов.

Конкурирующими при данной локализации воспалительного процесса признают 2 причины: туберкулёз и ревматизм. Данные литературы о частоте туберкулёзных перикардитов весьма противоречивы, их доля среди всех перикардитов составляет 10-36%. Особое внимание следует обратить на увеличение числа перикардитов у больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией. Среди больных туберкулёзом у 6,5% отмечают накопление экссудата в полости перикарда.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сухой перикардит— самая распространённая форма. Он может быть ограниченным или распространённым. Больные предъявляют жалобы на тупые, давящие боли в области сердца; как правило, без иррадиации. Расстройства кровообращения наблюдают редко. Возможно снижение артериального давления.

Экссудативный перикардит наиболее часто наблюдают при первичном туберкулёзе наряду с другими параспецифическими реакциями. Болевые ощущения возникают преимущественно в начальных стадиях заболевания и с накоплением жидкости исчезают. Когда же количество жидкости становится значительным (более 500 мл), боли возникают вновь, носят тупой и давящий характер. Иррадиацию болей отмечают редко, однако иногда они могут иррадиировать в межлопаточную область или в угол левой лопатки. Второй по частоте жалобой является одышка, сначала возникающая исподволь, только при физической нагрузке, а затем и в покое.

Хронический туберкулёзный перикардит чаще наблюдают у лиц 30-50 лет и старше. Обычно ему предшествует экссудативно-фибринозный (экссудативно-адгезивный) перикардит. В первые дни от начала воспалительного процесса на обоих листках перикарда откладывается фибрин в виде нитей, плавающих в экссудате («волосатое сердце»). С увеличением концентрации фибрина экссудат становится

желеобразным, что в свою очередь затрудняет диастолическое расслабление миокарда и уменьшает объём выброса (минутный объём и т.д.). Вместе с тем отложения фибрина затрудняют резорбцию экссудата, процесс может затянуться на многие месяцы. При хроническом течении туберкулёзного перикардита практически никогда не возникает тампонады сердца. Клинические проявления перикардита менее выражены и проявляются в основном умеренными болевыми ощущениями за грудиной, чаще не связанными с физической нагрузкой. Одышку наблюдают редко и отмечают её появление только при физической нагрузке. У этой группы больных часто выслушивают шум трения перикарда.

Профилактика осложнений туберкулёзного перикардита включает в первую очередь раннюю диагностику этой патологии при туберкулёзе ВГЛУ. Самым информативным методом выявления считают эхокардиографическое исследование. Для профилактики формирования сращений, констриктивного синдрома и «панцирного сердца» на ранних этапах лечения необходимо применять не только глюкокортикоиды, но и ингибиторы протеаз [апротинин (контрикал*) и его аналоги], а также препараты, сдерживающие синтез коллагена (пеницилламин (купренил*)).

Удаление экссудата производят при угрозе тампонады сердца или при значительном сдавлении полых вен с развитием вторичных осложнений. Пункцию перикарда проводят по парастеральной линии слева в четвёртом или пятом межреберье или под мечевидным отростком, иглу ведут вверх на верхушку сердца. Иногда целесообразна катетеризация полости перикарда для постоянного удаления формирующейся жидкости и введения глюкокортикоидов и антибактериальных препаратов. В последние годы получила распространение методика перикардотомии, когда удаление экссудата производят оперативным путём через разрез в эпигастральной области. Преимущество этой методики состоит в том, что манипуляции выполняют под контролем зрения, что даёт возможность произвести биопсию перикарда с последующим морфологическим исследованием биоптата.

При хроническом перикардите, когда после основного курса химиотерапии некоторое количество экссудата сохраняется, целесообразно удалять жидкость методом перикардотомии. Пункцию в этих случаях провести трудно. Необходимо помнить, что при транспортировке экссудата в лабораторию в ёмкость необходимо добавлять гепарин.

В случае повторного накопления жидкости, а также при формировании «панцирного сердца» и при констриктивном перикардите проводят перикардэктомию. Применяемое кардиохирургами при перикардитах шунтирование полости перикарда, если есть подозрение на туберкулёзную этиологию процесса, нецелесообразно ввиду возможного распространения специфического процесса на другие органы.

ТУБЕРКУЛЁЗ КОЖИ

Туберкулёзом кожи называют гетерогенную в клиническом и морфологическом отношении группу кожных заболеваний, прямо или опосредованно вызываемых микобактериями туберкулёзного комплекса. Каждое из них является местным проявлением туберкулёза как общего заболевания целостного организма. Иными словами, туберкулёз кожи представляет собой синдром кожного поражения при туберкулёзе наряду с другими эволюционно сложившимися синдромами внелёгочного туберкулёза. Это обстоятельство определяет единство их патогенетических механизмов. Этим же объясняются другие особенности туберкулёза кожи, а именно — многообразие и «размытость» форм, периодически наблюдаемое резкое снижение заболеваемости. Несоответствие между клинической картиной разнообразных форм и патогенетическими представлениями о периодах развития болезни не позволяет разработать единую общепринятую классификацию туберкулёза кожи.

Туберкулёз кожи отличается длительностью течения. Нередко его поздно диагностируют, и он плохо поддаётся лечению, что приводит к накоплению контингентов больных. Само заболевание, его осложнения и последствия часто сохраняются пожизненно, приводя к заметным косметическим дефектам и даже к обезображиванию. Свыше 80% всех случаев туберкулёза кожи диагностируют в сроки более 5 лет от начала заболевания. Причина этого в том, что врачи общей сети и даже фтизиатры крайне мало осведомлены о клинических проявлениях, методах диагностики и лечения туберкулёза кожи. И если последнее справедливо относительно внелёгочного туберкулёза в целом, то фтизиодерматология находится в наихудшем положении.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Все многочисленные формы заболевания делятся на две достаточно чётко очерченные группы (табл. 19-3).

- Истинный туберкулёз кожи, называемый также локализованным, истинным, бактериальным или гранулематозным.
- Поражения кожи в результате аллергического («параспецифического» по А.И. Струкову) иммунного воспаления, преимущественно в виде аллергического васкулита, называемые диссеминированным, гиперергическим кожным туберкулёзом и классифицированные Ж. Дарье как «туберкулиды».

Таблица 19-3. Классификация туберкулёза кожи

1-я группа	2-я группа
Туберкулёзная волчанка	Индуриативная эритема
Колликативный туберкулёз кожи (скрофулодерма)	Папулоакротический туберкулёз кожи
Лихеноидный туберкулёз кожи	
Бородавчатый туберкулёз кожи	
Язвенный туберкулёз кожи и слизистых оболочек	
Первичный туберкулёз кожи	

Подавляющее большинство (более 70%) случаев туберкулёза кожи относится к 1-й группе; Следует отметить, что лихеноидный туберкулёз кожи (*lichen scrofulosorum*) занимает промежуточное положение и нередко помещается в группу туберкулидов.

Заболевания, входящие во 2-ю группу, представляют собой хорошо известные аллергические васкулиты, лишённые специфических черт. Патоморфологическая и клиническая картина этих форм отличается определённым своеобразием, и наряду с изменениями неспецифического характера гистологически могут быть обнаружены и туберкулёзные бугорки.

Особняком стоит недостаточно изученная милиарная диссеминированная волчанка лица (*lupus miliaris disseminatis*). близкая к 1-й, но относимая некоторыми авторами ко 2-й группе. Имеются также кожные заболевания, туберкулёзная этиология которых не доказана. Это острая или хроническая узловатая эритема, узелковый васкулит, кольцевидная гранулёма, розацеоподобный туберкулёз Левандовского и ряд аллергических васкулитов, связанных с туберкулёзной инфекцией опосредованно.

ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Эндокринная система осуществляет гуморальную регуляцию функций всех органов и систем, поддерживая гомеостаз в организме. При туберкулёзе, как и при других заболеваниях, изменяется внутренняя среда, и каждое звено эндокринной системы по-своему реагирует на этот «раздражитель». Так, наблюдают повышение уровня гормонов щитовидной железы и симпатoadреналовой системы. С распространением

и углублением туберкулёзного процесса можно отметить угнетение адаптационных механизмов, а вместе с этим и снижение уровня многих гормонов в крови. Ответная реакция во многом зависит от исходного состояния организма, сопутствующих заболеваний, генетически детерминированных и иммунологических ответов, что в основном и определяет качество локальных тканевых реакций в области специфических патологических изменений. В последние годы изучают работу APUD-системы у больных туберкулёзом, поскольку изменения в этой системе также во многом определяют клиническое течение заболевания. В данном разделе освещены особенности туберкулёзных изменений в надпочечниках, щитовидной железе и гипофизе.

Для туберкулёза органов эндокринной системы характерно:

- преимущественное поражение гематогенным путём;
- множественная локализация активного специфического процесса.

В число диагностических исследований при туберкулёзе органов эндокринной системы обязательно включают туберкулинодиагностику и поиск специфических антител в плазме крови (серологические реакции с туберкулёзным антигеном): можно использовать метод ПЦР для обнаружения в крови микобактерий туберкулёза.

Лимфогенное и контактное поражение органов эндокринной системы наблюдаются редко. Примером может служить развитие туберкулёза гипофиза при туберкулёзном менингите. Известны случаи изолированного поражения надпочечников и щитовидной железы.

Группа исследователей, проводя аутопсию 100 умерших от диссеминированного туберкулёза, обнаружила признаки специфического процесса в надпочечниках в 53%, в щитовидной железе—в 14%, в яичках—в 5%, в гипофизе—в 4% случаев.

ТУБЕРКУЛЁЗ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Чаще всего гипофункция надпочечников бывает обусловлена диффузной атрофией (до 60% случаев), преимущественно аутоиммунного происхождения, и туберкулёзом (до 30%), а также амилоидозом и другими заболеваниями (до 10%).

Клиническая картина. При туберкулёзе надпочечников как в корковом, так и в мозговом слое выявляют специфические очаги творожистого некроза. При этом формируются локальные фиброзные изменения, появляются отложения кальция. В то же время только у малой части больных определяют надпочечниковую недостаточность, клинические признаки которой появляются при разрушении более 90% ткани железы.

Диагностику туберкулёзного процесса в надпочечниках начинают, как правило, при первых клинических признаках надпочечниковой недостаточности:

- слабости, повышенной утомляемости;
- усилении пигментации кожи, особенно на сгибательных поверхностях;
- в 15% случаев при сочетании гиперпигментации с участками депигментации;
- снижении артериального давления;
- дисфункции пищеварительного тракта, запоре;
- дистрофии миокарда;
- гипогликемических состояниях;
- повышенном стремлении к употреблению соли;
- артралгиях.

Диагностика. С помощью современных исследований можно определять содержание кортизола в крови. При истинном поражении надпочечников величина этого показателя значительно снижается и становится гораздо ниже нормальной.

Инструментальные методы исследования, такие, как УЗИ и КТ, позволяют увидеть инфильтраты и очаги некроза размером от 6 мм и более. У полных

пациентов лучше применять КТ, так как возможности УЗИ в этих случаях ограничены. В последние годы большое значение придают МРТ.

ТУБЕРКУЛЁЗ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиническая картина. Клинически манифестированный туберкулёз щитовидной железы наблюдают очень редко. Специфическое поражение щитовидной железы обнаруживают случайно при биопсии, связанной с выявлением «холодного» узла в её структуре.

Для туберкулёзного абсцесса щитовидной железы характерны:

- боли в передних отделах шеи, особенно при глотании;
- слабость, утомляемость, недомогание;
- локальные симптомы воспалительного процесса в щитовидной железе — так называемые «близкие симптомы»: дисфагия, осиплость голоса, удушье.

Диагностика. Установить диагноз без проведения гистологических исследований практически невозможно. В настоящее время проводят УЗИ и радиоизотопное сканирование щитовидной железы, с помощью которых можно определить только участок инфильтрации. Кальцинозы щитовидной железы крайне редки. При формировании свища с отделяемым из холодного абсцесса целесообразно проводить бактериоскопические и бактериологические исследования, направленные на поиск микобактерий туберкулёза. Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, при которых формируются «холодные» узлы.

ТУБЕРКУЛЁЗ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА

Эпидемиология. В мировой практике описано только несколько случаев поражения гипофиза и гипоталамуса туберкулёзным процессом. Все авторы указывают на связь туберкулёза этой локализации с туберкулёзным менингитом и гематогенным (милиарным) туберкулёзом.

Диагностика и дифференциальная диагностика чрезвычайно трудны. Прижизненная верификация туберкулёзного поражения гипофиза возможна только при распространённом туберкулёзе, когда возникают признаки недостаточности функций гипофиза. Самым важным и наиболее ярким из них считают несахарное мочеизнурение (несахарный диабет); реже, когда воспалительный процесс выходит за пределы гипофиза или гипофиз увеличивается в размерах, возможно поражение зрительных нервов в области хиазмы.

Глава 20

Туберкулёз при сопутствующих и фоновых заболеваниях и состояниях

ТУБЕРКУЛЁЗ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Выделение данного раздела продиктовано особенностями физиологических и патологических процессов у пожилых. У лиц пожилого и старческого возраста часто снижается диагностическая ценность многих симптомов, обнаруживается сочетание нескольких заболеваний, что проявляется синдромом взаимного отягощения болезней, возникает необходимость применения нестандартных подходов к лечению.

В соответствии с современной классификацией возрастных групп населения пожилым считают возраст от 65 до 75 лет, старческим - от 75 до 85 лет; лиц старше 85 лет называют долгожителями.

В развитых странах туберкулёз наблюдается главным образом у пожилых. В развивающихся странах туберкулёз одинаково часто поражает все возрастные группы.

Физиологическая старость характеризуется постепенным увяданием организма и снижением его функциональных и реактивных способностей; ограничением энергетических ресурсов, снижением адаптационных возможностей.

У пожилых людей факторами риска развития туберкулёза следует считать совокупность условий, снижающих иммунитет:

- тяжёлые хронические заболевания,
- стрессовые ситуации,
- влияние радиации,
- длительный приём медикаментов с иммунодепрессивным действием.

Особенности туберкулёза у лиц старших возрастных групп в большой степени обусловлены структурно-функциональными изменениями бронхолёгочной системы, обозначаемыми термином «сенильное лёгкое», что включает

- нарушение мукоцилиарного клиренса;
- снижение количества эластических волокон;
- снижение активности сурфактанта;
- снижение активности альвеолярных макрофагов.

Во всех элементах органов дыхания — паренхиме, бронхах, кровеносных сосудах, лимфатическом аппарате наблюдаются инволютивные процессы.

Реактивация туберкулёза ВГЛУ у пожилых людей развивается обычно спустя длительный срок (несколько десятков лет) после перенесённой туберкулёзной инфекции и связана с обострением элементов первичного комплекса. В исследованиях А.Е. Рабухина показано, что в участках обызвествлённого казеозного некроза известь рассасывается, кольца Лизеганга теряют своё характерное строение, появляются участки лимфоидной инфильтрации и эпителиальные бугорки. Иногда реактивация специфического процесса возникает в зоне прикорневого склероза, образовавшегося в результате инволюции туберкулёзных очагов и лимфангитов. В посттуберкулёзных остаточных очагах сохраняется персистирующий возбудитель туберкулёза. При массивных и множественных петрификатах в результате процессов деминерализации, что свойственно для лиц старших возрастных групп, происходят рассасывание солей кальция, реверсия L-форм возбудителя в исходный вид с восстановлением свойственной ему вирулентности. Эти процессы чаще происходят при наличии факторов, снижающих иммунитет.

Реже наблюдается экзогенный путь развития вторичного туберкулёза у пожилых людей, связанный с новым (повторным) заражением микобактериями туберкулёза при массивной повторной суперинфекции.

Туберкулёз, наблюдаемый в пожилом и старческом возрасте, принято делить на старый и старческий.

Старый туберкулёз

Старый туберкулёз обычно начинается в молодом или среднем возрасте, длится годами, и иногда из-за торпидного течения его диагностируют лишь в пожилом возрасте. Подобные больные длительно наблюдаются специалистами общей лечебной сети, где им ставят диагнозы различных других заболеваний, чаще всего хронических неспецифических болезней органов дыхания. Старый туберкулёз также может сформироваться вследствие дефектов лечения. Основные клинические формы при старом туберкулёзе следующие: фиброзно-кавернозная, цирротическая, реже — эмпиема плевры, описанные подробно в главе 18 «Туберкулёз органов дыхания».

Фиброзно-кавернозный туберкулёз, так же как и Цирротический, у лиц старших возрастных групп может ошибочно диагностироваться как хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь с наличием эмфиземы и пневмосклероза.

Туберкулёзная эмпиема сопровождается накоплением гнойного экссудата в плевральной полости. Это заболевание развивается при распространённом казеозном некрозе плевры, из-за прорыва каверны в плевральную полость с образованием бронхоплеврального свища или как осложнение хирургического пособия по поводу активного туберкулёза. Данная форма встречается у пожилых больных, подвергавшихся в прошлом таким лечебным мероприятиям, как искусственный пневмоторакс, олеоторакс и другим манипуляциям, именуемым элементами малой хирургии. В настоящее время число таких больных значительно уменьшилось. Однако эмпиема плевры может характеризоваться и «холодным» течением, протекая без выраженной интоксикации. Ведущими симптомами становятся усиливающаяся одышка, цианоз и тахикардия. Ошибки в диагностике этой формы чаще всего наблюдаются при развитии эмпиемы спустя длительный срок после излечения активного туберкулёза.

Рентгенодиагностика старого туберкулёза у пожилых в значительной степени осложняется наличием поствоспалительных (неспецифических и специфических) изменений в лёгких в виде участков уплотнения плевры, цирротических участков затемнения, застойных явлений, возрастных физиологических изменений. Так,

вследствие старения бронхолёгочных и костных структур, их уплотнения, рентгенологическая картина туберкулёза у пожилых маскируется деформированным и избыточным лёгочным рисунком, эмфиземой, резко контрастными стенками бронхов, сосудов, костными фрагментами. Суммационное изображение подобных изменений в лёгких имитирует на рентгенограмме несуществующую очаговую диссеминацию), либо наоборот — перекрывает мелкоочаговые диссеминированные изменения. Вследствие выраженной эмфиземы становятся менее контрастными туберкулёзные полости.

К особенностям старого туберкулёза можно отнести следующие признаки:

- больные с многолетним течением туберкулёза, как правило, астенизированы;
- на стороне поражения отмечается отставание грудной клетки в дыхании;
- трахея и органы средостения смещаются в сторону поражения;
- в лёгких, наряду с признаками туберкулёза, характерными для той или иной хронической формы, имеется выраженный фиброз, пневмосклеротические изменения, эмфизема, бронхоэктазы;
- у лиц, лечившихся в прошлом искусственным пневмотораксом, спустя 20 лет и более может развиться плевропневмоцирроз, сопровождающийся выраженной одышкой;
- у больных старым туберкулёзом имеются многообразные нарушения функции печени, потенцирующие развитие кровохарканья и лёгочного кровотечения;
- туберкулиновые пробы при старом туберкулёзе, как правило, положительные, однако это не имеет большого дифференциально-диагностического значения;
- решающим в постановке диагноза является обнаружение микобактерий туберкулёза методом микроскопии и посева; процент положительных находок микобактерий зависит от правильности и продолжительности сбора мокроты и многократности проводимых исследований (не менее 3 раз методом микроскопии и посева).

Течение старого туберкулёза, как правило, осложняется следующей патологией:

- недостаточностью функции внешнего дыхания и кровообращения;
- симптомами ХЛС;
- развитием бронхоэктазов;
- склонностью к кровохарканью и лёгочным кровотечениям;
- амилоидозом внутренних органов.

Старческий туберкулёз

Под старческим принято обозначать туберкулёз, развившийся у лиц старших возрастных групп в результате реактивации процесса в участках посттуберкулёзных лёгочных изменений или очагах во ВГЛУ: медиастинальных, паратрахеальных, трахеобронхиальных и бронхопюльмональных. Старческий туберкулёз характеризуется следующей триадой признаков: кашель с мокротой, одышка, нарушение функции кровообращения. Значительно реже наблюдаются кровохарканье и боли в грудной клетке. Ни каждый признак в отдельности, ни их совокупность не позволяют с уверенностью поставить диагноз туберкулёза.

В пожилом и старческом возрасте имеются следующие особенности:

- наблюдается поголовное инфицирование лиц этих групп;
- отмечается высокий удельный вес лиц с большими посттуберкулёзными изменениями в бронхолёгочной системе (так называемые «дети войны»);
- реактивация туберкулёза наступает спустя длительный срок (несколько десятков лет);
- реверсия в старых очагах L-форм микобактерий туберкулёза в истинные микобактерии протекает с особой клинической картиной в виде предшествующих

рецидивирующих, иногда мигрирующих, пневмоний, хорошо поддающихся лечению препаратами широкого спектра действия;

- возможно выделение типичных микобактерий туберкулёза на фоне отсутствия явных признаков поражения видимых бронхов, обусловленное бронхонодулярными микроперфорациями;
- чаще наблюдается специфическое поражение бронхов — у каждого второго больного развивается фистулёзный эндобронхит;
- диссеминации в лёгких наблюдается в 3 раза чаще, чем у молодых, нередко имеет черты милиарного туберкулёза и протекает под маской пневмонии, другой неспецифической бронхолёгочной патологии или канцероматоза;
- наряду с лёгкими возможно одновременное или последовательное поражение печени, селезёнки, костной, мочеполовой системы и других органов;
- чаще наблюдается туберкулёз гортани, который иногда обнаруживается значительно раньше, чем туберкулёзное поражение лёгких;
- плевральные экссудаты обусловлены как более частым специфическим плевритом, так и онкологической и кардиальной патологией, а дифференциальная диагностика предусматривает более широкое применение биопсии плевры;
- преобладающей клинической формой является туберкулёз ВГЛУ, определяемый как вторичный туберкулёз, генетически связанный с первичной инфекцией;
- значительно реже, чем у молодых, развивается очаговый туберкулёз, являющийся следствием эндогенной реактивации старых остаточных изменений (очаги Симона);
- за последнее десятилетие увеличились распространённые бациллярные формы туберкулёза с незаметным началом и стёртой клинической симптоматикой или быстро прогрессирующие остroteкущие формы по типу казеозной пневмонии;
- казеозная пневмония у пожилых может быть результатом эндогенной реактивации старых туберкулёзных очагов при сниженном иммунитете, тяжёлых сопутствующих или сочетанных заболеваниях, длительном лечении кортикостероидами, противоопухолевыми химиопрепаратами, рентгено- и радиотерапии, а также при тяжёлых стрессовых ситуациях и голодании;
- эмфизема, пневмосклероз, рубцовые изменения в лёгких и плевре маскируют признаки активного туберкулёза и замедляют репаративные процессы;
- в постановке диагноза велика значимость эндоскопических исследований;
- туберкулёз часто ассоциирован с разнообразными сопутствующими заболеваниями и протекает нередко с декомпенсацией фоновых заболеваний, что значительно затрудняет своевременную диагностику туберкулёза, усложняет лечение больного в целом и ухудшает прогноз заболевания.

Клинические проявления туберкулёза в старших возрастных группах А.Г. Хоменко (1996 г.) условно делит на 2 основных варианта течения заболевания:

- с выраженными проявлениями общей интоксикации, кашлем с выделением мокроты, иногда кровохарканьем, болевыми ощущениями в груди;
- со скудными клиническими проявлениями у больных с малыми формами туберкулёза и даже прогрессирующим туберкулёзным процессом, чаще всего сочетающимся в таких случаях с другими заболеваниями, характеризующимися доминированием симптомов сочетанной с туберкулёзом болезни.

Особенности медикаментозного лечения

При лечении больных туберкулёзом пожилого возраста необходимо соблюдать общепринятые подходы к химиотерапии туберкулёза. Однако большинству больных не удастся полностью провести весь курс стандартной химиотерапии, и на разных этапах лечения приходится прибегать к индивидуализированным режимам терапии, включающим также лечение сочетанных заболеваний, в связи с чем не удаётся избе-

жать полипрагазии. Сопутствующие заболевания в ряде случаев прогрессируют и приобретают роль основного или конкурирующего заболевания.

Необходимо учитывать изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. У пожилых больных всасывание большинства антибактериальных средств не изменяется, однако с возрастом снижается метаболизм препаратов, в основном метаболизирующихся в печени: изониазида, этионамида, пиразинамида, рифампицина. Дозы антибактериальных препаратов, имеющих преимущественно почечный путь элиминации (например, аминогликозидов) необходимо корректировать, так как с возрастом снижается уровень клубочковой фильтрации.

ТУБЕРКУЛЁЗ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Среди хронических неспецифических заболеваний, сопутствующих туберкулёзу лёгких, болезни органов пищеварения занимают одно из центральных мест. Чаще всего это гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дуодениты. Сочетание заболеваний создаёт новые комплексные болезненные состояния, которые трудно диагностировать и лечить. Появление у больных туберкулёзом симптомов дисфункции органов пищеварения на фоне лечения обычно трактуют как побочное действие противотуберкулёзных препаратов, что обуславливает позднее распознавание болезней желудочно-кишечного тракта.

Атрофические гастриты ассоциированы в основном с хроническими процессами в лёгких у больных среднего и пожилого возраста. Они проявляются выраженной слабостью, ухудшением аппетита, астеноневротическим синдромом. Нередки отрыжка, тошнота, чувство переполнения желудка. Лицам молодого возраста с впервые выявленным туберкулёзом лёгких и антральными формами хронического гастрита более свойственны синдромы ацидизма (изжога, отрыжка кислым, тошнота).

Клинические проявления хронических дуоденитов аналогичны симптомам язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Возникающие через 1-2 ч после приёма пищи боли могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой. Характерны вегетативные расстройства.

Значительные трудности в лечении больных туберкулёзом создаёт его сочетание с язвенной болезнью. У большинства больных язвенная болезнь предшествует туберкулёзу, но у $1/3$ из них развивается на его фоне.

Возникновение туберкулёза у пациентов с язвенной болезнью обусловлено выраженными нейрогуморальными расстройствами и нарушением обменных процессов, вызываемыми частыми обострениями. Изменения процессов всасывания, витаминного обмена, секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта после резекции желудка снижают сопротивляемость организма и создают предпосылки для развития вторичного заболевания.

Предрасполагающими факторами язвообразования у больных туберкулёзом лёгких являются нарушение кровообращения в желудке и двенадцатиперстной кишке, развивающаяся тканевая гипоксия и гиперкапния, снижение регенеративной способности слизистой оболочки, дефицит местного иммунитета. Несомненна значимость функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта; неблагоприятное влияние оказывает также длительный приём противотуберкулёзных препаратов.

Немаловажную роль в патогенезе туберкулёза, язвенной болезни и их сочетания играют различные нарушения иммунного гомеостаза, особенно у больных с выраженными симптомами обострения заболеваний, длительным, рецидивирующим течением.

Значительная частота сочетанных заболеваний объясняется не только патогенетическими факторами и неблагоприятным воздействием лекарственных средств на

желудочно-кишечный тракт больных туберкулёзом, но и распространением среди последних отягощающих социальных и поведенческих факторов.

Наиболее опасными в отношении возникновения туберкулёза лёгких являются первые 5-10 лет существования язвенной болезни или период непосредственно после её оперативного лечения. Резекция желудка способствует активации или развитию туберкулёза в 2-16% случаев.

От последовательности развития заболеваний зависят особенность их клинического проявления и прогноз. Большей выраженностью симптомов характеризуется первично возникшая болезнь. Сочетание во всех случаях ухудшает течение обоих заболеваний.

Туберкулёз лёгких, протекающий в сочетании с язвенной болезнью, даже при своевременном выявлении отличается склонностью к прогрессированию, деструкции лёгочной ткани и развитию фиброзно-кавернозного процесса. Прогрессирование идет медленно, но упорно. Излечение характеризуется формированием более выраженных остаточных изменений. У больных чаще определяют устойчивость микобактерий к лекарственным препаратам, их плохую переносимость. Особенно неблагоприятно протекает туберкулёз при его первичном возникновении, у лиц пожилого возраста, в случаях локализации язвенного поражения в желудке, при сочетании с другими хроническими заболеваниями. Для туберкулёза у лиц, перенесших резекцию желудка, типична склонность к быстрому прогрессированию с возникновением множественных деструктивных изменений и бронхогенной диссеминации.

Язвенная болезнь в сочетании с туберкулёзом протекает по двум типам. При её первичном возникновении в периоды обострений она характеризуется более тяжёлым течением с выраженными клиническими проявлениями. Ведущий симптом — боль в эпигастриальной области — отличается интенсивностью, периодичностью, ритмичностью, связан с приёмом пищи и локализацией поражения. Ранние боли после еды под мечевидным отростком с возможной иррадиацией за грудину, в левую половину грудной клетки типичны для язвы кардиального и субкардиального отделов желудка. Нередки тошнота, отрыжка.

Приступообразные боли в правой половине эпигастрия, сопровождающиеся тошнотой, свойственны язве пилорического отдела. Боли в правой половине эпигастриальной области с иррадиацией в спину, в правую половину грудной клетки или правое подреберье типичны для язвы антрального отдела и двенадцатиперстной кишки. Боли различной интенсивности возникают через 1-3 ч после еды, натощак, ночью. Возможна рвота на высоте болей. Отмечают выраженную сезонность обострений. Пальпаторно выявляют резистентность мышц живота, точечную болезненность в зоне проекции желудка и двенадцатиперстной кишки.

В случаях присоединения к туберкулёзу язвенная болезнь отличается малосимптомным течением. Болевой синдром и диспепсические явления часто слабо выражены. Могут отсутствовать периодичность болей и их связь с приёмом пищи. Заболевание часто манифестирует с симптомов развившихся осложнений: кровотечения, пенетрации, прободения, перивисцеритов, стеноза привратника, малигнизации.

У больных с сочетанием заболеваний чаще всего обнаруживают повышение секреторной функции желудка. Однако в случаях развития язвенной болезни на фоне туберкулёза при его хроническом течении чаще отмечают нормальное или пониженное содержание соляной кислоты. Для моторной функции желудка наиболее характерен гипокинетический тип.

Особенно неблагоприятно протекает язвенная болезнь у лиц пожилого возраста. Выраженные местные трофические изменения слизистой оболочки, замедление репаративных процессов обуславливают сложность заживления язвенных дефектов, а малосимптомность заболевания — его позднюю диагностику.

В случаях сочетания туберкулёза лёгких и язвенной болезни клиническая картина складывается из симптомов обоих заболеваний. Но в большей степени, чем при их изолированном течении, выражены слабость, нарушение сна и аппетита, вегетативные расстройства, снижение массы тела. Чаще в процесс вовлекаются другие органы и системы.

Диагностика каждого из заболеваний имеет ряд особенностей.

Больные язвенной болезнью и перенёвшие резекцию желудка относятся к группе риска в отношении туберкулёза и подлежат тщательному диспансерному наблюдению с ежегодным флюорографическим обследованием. При появлении у них симптомов интоксикации или развитии респираторной симптоматики необходимо исследование мокроты на микобактерии туберкулёза и рентгенологическое обследование лёгких.

С целью раннего выявления у больных туберкулёзом заболеваний желудочно-кишечного тракта тщательно анализируют данные анамнеза и объективного обследования. При указании на проявления дисфункции органов пищеварения или подозрении на развитие в них патологического процесса проводят целенаправленное обследование.

Для эффективного лечения больных при сочетанных процессах необходимо прежде всего ликвидировать обострение желудочно-кишечного заболевания и обеспечить возможность непрерывной, длительной, полноценной противотуберкулёзной терапии. Этого можно достичь при соблюдении основных принципов комплексного лечения:

- сопутствующие туберкулёзу гастроэнтерологические заболевания не являются противопоказанием для назначения противотуберкулёзных препаратов;
- лечение должно учитывать индивидуальные особенности больного, быть комплексным и включать как противотуберкулёзные препараты, так и терапию гастроэнтерологических заболеваний;
- режим лечения строят с учётом формы, стадии, фазы и распространённости процесса, функционального состояния органов и систем, характера всасываемости и метаболизма препаратов, лекарственной устойчивости, наличия осложнений и -других сопутствующих заболеваний;
- в период обострения заболеваний лечение проводят в стационарных условиях;
- при обострении заболеваний желудочно-кишечного тракта предпочтение следует отдавать парентеральному (внутримышечно, внутривенно, интратрахеально, интракавернозно, ректально) введению противотуберкулёзных препаратов. Резкие нарушения процессов всасывания при обострении язвенной болезни и резекции желудка обуславливают необходимость использования парентеральных методов введения противотуберкулёзных препаратов, создающих высокие концентрации в крови и очагах туберкулёзного поражения;
- целесообразно назначение лечебных средств, одновременно оказывающих положительное действие на каждое из сочетанных заболеваний;
- во время ремиссии гастродуоденальных заболеваний противотуберкулёзную терапию осуществляют общепринятыми методами; возможно амбулаторное лечение;
- у больных в период обострения заболеваний, по возможности, следует избегать обширных оперативных вмешательств.

Противотуберкулёзную терапию проводят в соответствии с основными принципами.

Побочные явления противотуберкулёзных препаратов развиваются в основном в случае их применения в период обострения желудочно-кишечных заболеваний и при использовании лекарственных средств раздражающего действия на слизистую оболочку.

Наименьшим побочным действием на желудок обладает канамицин. Стрептомицин, метагид, Этамбутол вызывают боли в животе и диспепсические расстройства в 3% случаев: изониазид и фтивазид — в 3-5%. рифампицин, тиаоацетазон — в 6-10%. пиразинамид — в 12%.

Задачи лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта:

- купирование симптомов обострения болезни, подавление активного воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, заживление язвенных поражений;
- предупреждение обострений, осложнений и рецидивов заболеваний.

Правильно проводимая терапия позволяет в течение 1,5-2 мес снять обострение гастродуоденального заболевания.

Основу комплексной терапии составляют:

- режим с созданием психического и функционального покоя;
- диета;
- медикаментозные и немедикаментозные лечебные средства;
- санаторно-курортное лечение;
- диспансерное наблюдение.

В период обострения заболеваний в течение 7-10 дней больному показаны полупостельный режим; дробное пятиразовое питание, механически, термически и химически щадящее. Расширение рациона проводят постепенно, но даже в фазе ремиссии необходимо соблюдать режим дробного питания с исключением острых, копчёных, жареных продуктов, наваристых бульонов.

При развитии в послеоперационном периоде функциональных расстройств пост*резекционного синдрома лечебное питание должно быть физиологически полноценным, но механически не щадящим. Следует избегать молочных блюд, сладостей, раздражающих продуктов.

Основное значение в развитии гастродуоденитов и язвенной болезни в настоящее время придать инфекции *Helicobacter pylori*. Возникающее в результате воздействия данных бактерий воспаление снижает резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, создавая предпосылки для усиления эндогенных факторов агрессии (избыточное образование кислоты и пепсина, повышение концентрации ионов водорода с их обратной диффузией). Следствием является нарушение слизистого барьера, кровообращения, антродуоденального кислотного барьера. *H. pylori* выявляют при гастритах и язвенной болезни в 90-100% случаев. Микроорганизм персистирует у человека в течение длительного периода, вызывая воспалительные изменения, а при соответствующих условиях — рецидивы язвенного процесса.

К предрасполагающим факторам возникновения болезней желудочно-кишечного тракта относят:

- наследственность;
- пищевые отравления;
- нарушения ритма и качества питания;
- длительный приём лекарственных препаратов;
- нервно-рефлекторные воздействия на желудок и двенадцатиперстную кишку со стороны других органов и систем;
- нервно-психические и физические перегрузки.

Основу базисной медикаментозной терапии составляют антикислотные и анти-секреторные препараты. К ним в первую очередь относят антациды. Они характеризуются быстрым, но очень недлительным действием, поэтому их применяют как симптоматические средства (для купирования болей и диспепсических расстройств). Рекомендуют невсасывающиеся антациды (магния гидроксид, алюминия фосфат,

гастал* гастрофарм* и др.). оказывающие также обволакивающее, адсорбирующее и некоторое репаративное действие.

В качестве антисекреторных препаратов используют блокаторы H_2 -рецепторов ранитидин (150 мг 2 раза в сутки); фамотидин (20 мг 2 раза в сутки). Они подавляют выработку соляной кислоты, пепсина; увеличивают продукцию желудочной слизи, секрецию бикарбонатов, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке, нормализуют гастродуоденальную моторику.

Наиболее эффективными в настоящее время считают ингибиторы протонного насоса; омепразол (20-40 мг); пантопризол (40-80 мг); лансопризол (30 мг). Их антисекреторная активность поддерживается в течение 18 ч. что позволяет использовать препараты один раз в сутки. Кроме антисекреторного эта группа препаратов обладает и некоторым антибактериальным действием, усиливающим активность «антигеликобактерных» лекарственных средств.

«Антигеликобактерная» терапия— вторая составляющая лечения. Эрадикация *H. pylori* с использованием адекватных антибактериальных препаратов способствует регрессии воспалительно-язвенных изменений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, восстановлению её защитных свойств, предотвращает возникновение осложнений и рецидивов. В основной перечень препаратов с антигеликобактерным действием включены метронидазол (500 мг 3 раза в сутки); висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки); кларитромицин (250-500 мг 2 раза в сутки); амоксициллин (500 мг 3 раза в сутки); тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки).

Рекомендуют 7-дневные тройные варианты эрадикационной терапии с включением висмута трикалия дицитрата, метронидазола и тетрациклина (классическая тройная терапия) и варианты с одним антисекреторным препаратом в сочетании с антибиотиком и метронидазолом. При недостаточной эффективности терапии или осложнённом течении заболеваний используют 7-10-дневную четырёхкомпонентную схему лечения (антисекреторный препарат, висмута трикалия дицитрат, антибиотик, метронидазол). Дальнейшее лечение продолжают одним антисекреторным препаратом в половинной дозе до рубцевания язвенного поражения, ликвидации обострения туберкулёзного процесса и возможности приёма противотуберкулёзных препаратов внутрь.

Схему терапии гастродуоденального заболевания у больного туберкулёзом лёгких определяют в каждом отдельном случае с учётом медикаментозной нагрузки и степени тяжести гастрита или язвенной болезни. При их благоприятном течении, непродолжительных и редких обострениях, небольших язвенных дефектах используют препараты с меньшей антисекреторной активностью. В случаях выраженной клинической симптоматики, больших язвенных дефектов и при наличии осложнений целесообразно применение препаратов с длительным антисекреторным действием в сочетании с наиболее эффективными антигеликобактерными средствами.

Эффективность лечения должна быть подтверждена эндоскопическим исследованием с прицельной биопсией и установлением эрадикации *H. pylori*.

Принципиально иной подход к лечению хронического гастрита с секреторной недостаточностью. При этой форме используют:

- средства заместительной терапии (натуральный желудочный сок, бетаин + пепсин и др.);
- препараты, стимулирующие секреторную функцию желудка (инсулин, аминифиллин, препараты кальция);
- препараты, влияющие на тканевый обмен, трофику и процессы регенерации слизистой оболочки (натрия нуклеинат, ферменты, витамины); в случаях развития мегалобластной анемии - витамины B_{12} , гидроксокобаламин, цианокобаламин.

Лечение в условиях санатория показано больным с ремиссией или состоянием загибающегося обострения туберкулёза и болезней желудочно-кишечного тракта.

Возможно лечение и при впервые выявленном в санатории заболевании желудка и двенадцатиперстной кишки с малосимптомным, неосложнённым течением и язвенным дефектом небольшого размера.

Санаторное лечение направлено на закрепление достигнутых ранее результатов, мобилизацию адаптационных возможностей организма, повышение работоспособности, завершение подготовки больного к активной профессиональной деятельности.

В период диспансерного наблюдения перед проведением профилактического противотуберкулёзного лечения целесообразно предварительное назначение диетического режима, антацидов и репаративных средств.

ТУБЕРКУЛЁЗ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Нарушения функции и структуры печени у больных туберкулёзом могут быть следствием влияния туберкулёзной интоксикации, гипоксемии, приёма противотуберкулёзных препаратов, сопутствующих заболеваний, туберкулёзного поражения гепатобилиарной системы.

Влияние туберкулёзной интоксикации сказывается на ферментативной, белоксинтетической, коагуляционной, выделительной функциях печени, вызывает снижение объёмного кровотока в органе и замедление скорости элиминации лекарственных веществ. Распространённые формы туберкулёза могут сопровождаться гепато- и сплено-мегалией. При общем амилоидозе, развивающемся на фоне туберкулёза, поражение печени отмечают в 70-85% случаев.

На клеточном уровне гипоксия ведёт к переключению работы дыхательной цепи на более короткий и энергетически выгодный путь окисления янтарной кислоты, ингибирования монооксигеназной системы, что приводит к повреждению структуры эндоплазматического ретикула и нарушению клеточного транспорта.

Установлена последовательность выпадения функций печени при гипоксии: синтез белков; образование пигментов; образование протромбина; синтез углеводов; экскреция; образование мочевины; образование фибриногена; эстерификация холестерина; ферментативная функция. В первую очередь страдает экскреторная функция; поглощательная нарушается лишь при дыхательной недостаточности III степени. Имеется и обратная зависимость: присоединение патологии печени к лёгочному заболеванию усугубляет нарушение вентиляции и газообмена, что обусловлено повреждением клеток ретикуло-эндотелиальной, сердечно-сосудистой систем, нарушением функции гепатоцитов.

Поражение печени — одна из основных причин развития лекарственной непереносимости при туберкулёзе из-за ведущей роли этого органа в системе детоксикации. Частота **токсических лекарственных гепатитов** составляет 4-16% осложнений медикаментозной терапии, она увеличивается с длительностью приёма препаратов. Лекарственный гепатит характеризуется диспептическим, болевым абдоминальным синдромом, гепатомегалией, иногда появляются иктеричность слизистых оболочек и склер, кожный зуд; продрома нехарактерна. Преобладают воспалительный и цитолитический синдромы при умеренно выраженном холестатическом. Лабораторно выявляют повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, холинэстераз, реже — билирубина. При применении противотуберкулёзных средств возможно развитие молниеносного гепатита, механизм развития — иммуноаллергический и токсический. Развившиеся нарушения функции печени сохраняются в течение 2-4 мес после исчезновения клинических проявлений. Отмечена связь переносимости лечения с возрастом пациента. У пожилых больных необходимо изменение режима лечения в связи с побочными явлениями, а в старческом возрасте — снижение доз препаратов. Данные о гепатотоксичности противотуберкулёзных препаратов достаточно противоречивы,

поскольку это свойство связано не только с химическим строением препарата, но и с особенностями метаболических возможностей печени каждого больного, величиной печёночного кровотока, уровнем развития портокавальных анастомозов, степенью связывания препаратов белками плазмы и др.

Учащение случаев **сочетанной патологии** (туберкулёза и хронических неспецифических заболеваний лёгких, заболеваний ЖКТ, гепатобилиарной системы, сахарного диабета) приводит к учащению поражения печени. За последние десятилетия число случаев сочетания туберкулёза лёгких и заболеваний печени увеличилось в 23 раза и среди впервые выявленных больных туберкулёзом составило 16-22%, среди хроников - 38-42%. У фтизиопульмонологических пациентов самостоятельные заболевания печени диагностируют в 1% случаев, вторичные гепатиты составляют 10-15% всех осложнений медикаментозной терапии. Структура вторичных гепатитов: 36-54% — неспецифический реактивный гепатит. 16-28% — лекарственный. 3-8% - специфический туберкулёзный. 2% — алкогольный. Сочетание туберкулёза лёгких с заболеванием печени невирусной этиологии протекает неблагоприятно, с тенденцией к прогрессированию.

При сочетании **вирусного гепатита В** и туберкулёза тяжелее протекает желтушный период, чаще отмечают увеличение размеров печени и отклонения биохимических показателей, гемограммы, происходит замедление обезвреживания и инактивации гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), учащается гепатотоксичность рифампицина и пиперазида, в 3 раза чаще развивается затяжное течение гепатита. Среди больных туберкулёзом лёгких — носителей маркёров гепатита В в 85% случаев отмечены гепатотоксические реакции на туберкулостатики, заболевание характеризуется более острым началом, выраженной клинической картиной и низкой эффективностью лечения. Экскреторная функция печени у таких больных нарушена ещё до начала лечения и не нормализуется в процессе противотуберкулёзной терапии. Поражение гепатитом С наиболее характерно для больных хроническим лёгочным туберкулёзом. Положительную реакцию на антитела к гепатиту С относят к факторам риска развития гепатотоксических реакций при назначении противотуберкулёзных препаратов.

Среди лиц с **циррозом печени** повышен риск заболевания туберкулёзом, а больные острым туберкулёзом с циррозом печени имеют плохой прогноз.

При сочетании туберкулёза лёгких и **алкоголизма** вероятны плохая переносимость противотуберкулёзных препаратов (до 60%) и поражение печени (до 80%). Алкоголь нарушает липидный обмен, вызывая жировую инфильтрацию печени, снижает интенсивность метаболизма биологически активных веществ, угнетает белковый синтез в гепатоцитах и их способность к регенерации. Возможно прямое некробиотическое действие этанола на печень. Для таких больных характерны токсические, токсикоаллергические и не характерны аллергические реакции. При высоком распространении токсикомании и наркомании можно прогнозировать нарастание проблемы гепатотоксических реакций.

Заболеемость туберкулёзом больных **сахарным диабетом** в 5 раз превышает заболеемость населения. У больных с гипергликемией, гиперлипидемией и кетоацидозом в сочетании с туберкулёзной интоксикацией в 100% случаев при пункционной биопсии обнаруживают патологию в виде белковой и жировой дистрофии, воспалительных и цирротических изменений. Это препятствует эффективной химиотерапии туберкулёза лёгких, являясь одной из причин частой непереносимости лечения. Сочетание туберкулёза лёгких и сахарного диабета диагностируют в 3 раза чаще у больных с распространёнными деструктивными изменениями в лёгких, чем при локальных формах туберкулёза без явлений диссеминации и деструкции.

Туберкулёз печени может быть единственным проявлением болезни или частью диссеминированного процесса. Морфологически выделяют три основные формы

поражения печени: милиарный диссеминированный, крупноузелковый и опухолевидный туберкулёз печени. Основным путём поражения печени является гематогенный. При милиарном туберкулёзе печень почти всегда вовлекается в острое гранулёматозное воспаление, туберкулёз печени требует стандартной системной противотуберкулезной терапии.

Предупреждение поражения функции печени при туберкулёзе и своевременная коррекция нарушений являются жизненно важными, поскольку определяют возможность проведения адекватной химиотерапии, проведения манипуляций и операций с применением наркоза.

Процесс перекисного окисления липидов более интенсивно протекает при инфильтративных формах туберкулёза лёгких, чем при хронических распространённых деструктивных. Это диктует включение в обычно применяемый комплекс лечебных мероприятий препаратов, обладающих антиоксидантной и антигипоксантами активностью, защищающих паренхиму печени. Им присущи противовоспалительные, антифибротические, антиоксидантные свойства, ограничение образования коллагена и активация его резорбции. Для уменьшения перекисного окисления липидов и стабилизации мембран гепатоцитов рекомендуют гепатопротекторы. В качестве корректора окислительного фосфорилирования применяют метаболиты цикла Кребса. При выраженных токсических реакциях показаны отмена специфической терапии и внутривенное капельное вливание ингибиторов протеаз. Глюкокортикоиды снижают токсическое действие антибактериальных препаратов и при включении в комплексную терапию достоверно снижают частоту нарушений функции печени. Широкое применение при нарушениях функции печени нашли методы сорбционной детоксикации и гипербарической оксигенации.

Большое практическое значение имеет безмедикаментозная коррекция поражений печени при туберкулёзе. При этом необходимо определение типа ацетилирования — чем быстрее его скорость, тем больше поражающий эффект метаболитов ГИНК. Выбор парентерального пути введения, интермиттирующий метод введения препаратов, перерывы в назначении препаратов группы ГИНК на 1-2 дня значительно снижают его гепатотоксичность. Дистрофические изменения в печени наблюдают реже, если всю суточную дозу изониазида вводят 1 раз в день и особенно парентерально. Взаимодействие препаратов можно скорректировать изменением режимов лечения. При назначении рифампицина, пипразинамида и стрептомицина 2 раза в неделю снижается гепатотоксичность этого сочетания. При полихимиотерапии с использованием от 4 до 7 противотуберкулёзных препаратов допустимы различные схемы, но при условии приёма за 1 день не более 3-4 препаратов, исключение одновременного приёма рифампицина и изониазида, протионамида, этионамида, пипразинамида.

Следует учитывать, что гастро- и гепатопротекторы сами могут влиять на метаболизм препаратов. В частности, аллохол* ускоряет метаболизм изониазида, увеличивая его гепатотоксичность и снижая терапевтический эффект, алюминийсодержащие антациды способны абсорбировать на себе изониазид и фторхинолоны, снижая их всасываемость и концентрацию в крови.

Таким образом, состояние функции печени при туберкулёзе зависит от многих эндогенных и экзогенных факторов, которые должен учитывать фтизиатр в своей работе.

ТУБЕРКУЛЁЗ И ХРОНИЧЕСКИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ

В повседневной клинической деятельности врачи-фтизиатры, пульмонологи часто сталкиваются с проблемой взаимосвязи хронических неспецифических заболеваний

352 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

лёгких (ХНЗЛ) и туберкулёза. Частота ХНЗЛ у больных туберкулёзом лёгких составляет от 12-15 до 90% с тенденцией к увеличению частоты при деструктивных и хронических формах. В данной главе рассмотрены два заболевания: бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких - в сочетании с туберкулёзом органов дыхания.

Туберкулёз нередко присоединяется к ХНЗЛ (паратуберкулёзный процесс), два заболевания могут протекать у одного больного одновременно (метатуберкулёзный процесс). ХНЗЛ иногда развивают вследствие перенесённого туберкулёза на фоне остаточных изменений (посттуберкулёзный процесс). ХНЗЛ способствуют развитию обструктивных нарушений или усиливают их, усугубляют нарушения мукоцилиарного клиренса и делают их диффузными. Применение системных глюкокортикоидов может приводить к развитию или обострению туберкулёза.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких — это предотвратимое, отвечающее на лечение состояние, характеризующееся не полностью обратимым ограничением проходимости дыхательных путей. Ограничение проходимости дыхательных путей, обычно прогрессирующее, связано с аномальной воспалительной реакцией лёгких на воздействие вредных частиц или газов, прежде всего табачного дыма. Хотя ХОБЛ поражает лёгкие, это заболевание также вызывает значительные системные нарушения.

Лечение туберкулёза у больных с ХОБЛ менее благоприятно. Необходимо прежде всего исследовать мокроту на наличие нетуберкулёзной микрофлоры и её устойчивости к антибиотикам, а также определить функцию внешнего дыхания (спирограмма и кривая поток-объём) с оценкой обратимости бронхообструктивного синдрома (тест-ингаляция бронхолитика при наличии обструкции). В большинстве случаев больные с ХОБЛ - курильщики. Известно, что табачный дым воздействует не только на человека, но и на микобактерии, учащая, с одной стороны, случаи их мутаций с образованием устойчивых к антибиотикам форм, а с другой стороны - активизируя их метаболизм и склонность к размножению, т.е. повышая эффективность лечения в отношении чувствительных штаммов. С возрастом число больных туберкулёзом лёгких в сочетании с ХОБЛ растёт.

По тяжести ХОБЛ разделяют на четыре стадии, основанные на клинических проявлениях и параметрах спирограммы (табл. 20-1).

Таблица 20-1. Деление ХОБЛ по степени тяжести

Степень тяжести	Клиническая картина	Функциональные показатели
Лёгкая	Хронический кашель и продукция мокроты присутствуют обычно, но не всегда	ОФВ ₁ /ЖЁЛ <70% ОФВ ₁ ≥80% должного
Средней степени тяжести	Хронический кашель и продукция мокроты присутствуют обычно, но не всегда. Одышка (и/или хрипы) при физической нагрузке, патологические изменения при клиническом обследовании	ОФВ ₁ /ЖЁЛ <70% 50% ≤ ОФВ ₁ <80% должного
Тяжёлая	Одышка при обычной физической нагрузке, хрипы и кашель присутствуют всегда. Признаки эмфиземы, у некоторых — цианоз	ОФВ ₁ /ЖЁЛ <70% 30% ≤ ОФВ ₁ <50% должного
Крайне тяжёлая	Одышка при небольшой физической нагрузке, кашель, хрипы. Яркие признаки эмфиземы, цианоз, у некоторых — отёки и полицитемия	ОФВ ₁ /ЖЁЛ <70% ОФВ ₁ <30% или ОФВ ₁ <50% должного в сочетании с хронической дыхательной или правожелудочковой недостаточностью

Базисной терапией стабильной ХОБЛ средней степени тяжести и тяжёлого течения являются холиноблокаторы короткого (ипратропия бромид) и длительного действия (тиотропия бромид); можно применять фиксированную комбинацию с β_2 -адреномиметиками (ипратропия бромид с фенотеролом, ипратропия бромид с салбутамолом). Форму доставки (дозированный аэрозольный ингалятор, порошковый ингалятор или небулайзер) выбирает врач исходя из наличия препарата, навыков и возможностей пациента, индивидуальной переносимости. Эффективность этих препаратов доказана у больных туберкулёзом органов дыхания с бронхообструктивным синдромом. Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) следует применять только при положительной пробе (тест-терапия ИГКС под контролем спирометрии до и после лечения). При увеличении ОФВ₁ на 12-15% (и не менее чем на 200 мл) целесообразно применение ИГКС или фиксированных комбинаций ИГКС и β_2 -адреномиметиков длительного действия (будесонид с формотеролом, флутиказон с салметеролом). Теофиллины медленного высвобождения являются препаратами выбора, но ввиду высокой вероятности побочных эффектов предпочтение отдадут ингаляционным препаратам. Метаболизм теофиллина нарушают рифамицины. Системные глюкокортикоиды, рекомендованные при ХОБЛ в качестве двухнедельной тест-терапии, при туберкулёзе применяют с осторожностью и только на фоне полноценной комплексной этиотропной терапии. Муколитики и мукорегуляторы (амброксол, ацетилицистеин) назначают лишь при наличии трудноотделяемой мокроты.

При обострении ХОБЛ применяют β_2 -адреномиметики короткого действия или комбинированные препараты (дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером или через небулайзер). Короткий курс системных стероидов (например, преднизолон с 30 мг в сутки внутрь 14 дней) проводят только у комплаентных больных, получающих полноценное комплексное лечение и не имеющих противопоказаний к кортикостероидной терапии. В тяжёлых случаях рекомендуют неинвазивную механическую вентиляцию, перевод больного в отделение интенсивной терапии, применение низкопоточной оксигенотерапии.

Антибактериальную терапию назначают больным с ХОБЛ при наличии признаков бактериальной инфекции (увеличение количества мокроты, изменение цвета мокроты — жёлтая или зелёная, появление или усиление лихорадки). Препаратами выбора являются аминопенициллины с ингибиторами β -лактамаз, новые макролиды (азитромицин, кларитромицин). «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Следует отметить, что многие фторхинолоны эффективны в отношении микобактерий туберкулёза и могут входить в схемы лечения резистентных форм туберкулёза.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление связано с бронхиальной гиперреактивностью, которое ведёт к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашля, в особенности ночью или ранним утром. Это обычно связано с диффузной, но вариабельной бронхиальной обструкцией, которая часто обратима как спонтанно, так и под влиянием лечения. У больных бронхиальной астмой выше вероятность развития аллергических реакций на лекарственные препараты.

В соответствии с федеральными протоколами бронхиальная астма имеет четыре степени тяжести (табл. 20-2).

Руководство GINA-2006 рекомендует определять уровни контроля за бронхиальной астмой (табл. 20-3).

Современную терапию бронхиальной астмы проводят в соответствии со ступенями.

Таблица 20-2. Степени тяжести бронхиальной астмы

Степень тяжести	Клинические признаки
Лёгкая интермиттирующая	Симптомы реже 1 раза в неделю. Короткие обострения. Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц. ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ должных значений. Вариабельность показаний ПСВ или ОФВ ₁ $< 20\%$
Лёгкая персистирующая	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день. Обострения могут влиять на физическую активность и сон. Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц. ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ должных значений. Вариабельность показаний ПСВ или ОФВ ₁ от 20 до 30%
Персистирующая средней степени тяжести	Ежедневные симптомы. Обострения могут влиять на физическую активность и сон. Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю. Ежедневный приём ингаляционных β_2 -адреномиметиков короткого действия. ОФВ ₁ или ПСВ от 60 до 80% должных значений. Вариабельность показаний ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$
Тяжёлая персистирующая	Ежедневные симптомы. Частые обострения. Частые ночные симптомы. Ограничение физической активности. ОФВ ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ должных значений. Вариабельность показаний ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$

Таблица 20-3. Уровни контроля бронхиальной астмы по GINA-2006

Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Дважды в неделю или реже	Чаще двух раз в неделю	Три или более признаков частично контролируемой астмы на протяжении любой недели
Ограничение физической активности	Нет	Есть	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет	Есть	
Потребность в препаратах, купирующих приступ	Дважды в неделю или реже	Более двух раз в неделю	
Показатели ПСВ или ОФВ ₁	Нормальные	Менее 80% должных или лучших индивидуальных (если известно) значений	
Обострения	Нет	Одно в год* или более	1 в любую неделю**

* Любое обострение требует анализа поддерживающей терапии, чтобы убедиться, что она адекватна.

** По определению, обострение на любой неделе делает её неделей неконтролируемой астмы.

Степень 1 - препараты «по требованию».

Пациенты с непродолжительными дневными симптомами, возникающими время от времени (\leq в неделю днём). Ночных симптомов нет.

- Быстродействующий ингаляционный β_2 -адреномиметик для снятия симптомов (\leq в неделю днём).
- При учащении симптомов и/или периодическом повышении их тяжести - регулярная постоянная терапия (ступень 2 или выше).

Степень 2. Один из препаратов постоянной терапии + терапия «по требованию».

- Низкие дозы ИГКС как начальная постоянная терапия в любом возрасте.
- Альтернативная постоянная терапия антагонистами лейкотриенов при невозможности/нежелании пациентов использовать ИГКС.

Степень 3. Один или два препарата для постоянной терапии + препараты «по требованию».

- Для взрослых - комбинация низких доз ИГКС с ингаляционным β_2 -адреномиметиком длительного действия в одном ингаляторе (флутиказон + салметерол или будесонид + формотерол) или в отдельных ингаляторах.

- Ингаляционный β_2 -адреномиметик длительного действия (сальметерол или формотерол) не следует использовать в качестве монотерапии.
- Для детей - увеличение доз ИГКС до средних.

Дополнительная ступень 3 — варианты для взрослых.

- Увеличение доз ИГКС до средних.
- Низкие дозы ИГКС в комбинации с антагонистами лейкотриенов.
- Низкие дозы теофиллина с замедленным высвобождением.

Ступень 4. Два (всегда) препарата или более для постоянной терапии + препарат «по требованию».

- Средние или высокие дозы ИГКС в комбинации с ингаляционным β_2 -адреномиметиком длительного действия.
- Средние или высокие дозы ИГКС в комбинации с антагонистом лейкотриенов.
- Низкие дозы теофиллина с замедленным высвобождением в дополнение к средним или высоким дозам ИГКС в комбинации с ингаляционным β_2 -адреномиметиком длительного действия.

Ступень 5. Дополнительные препараты постоянной терапии + терапия «по требованию».

- Добавление пероральных глюкокортикоидов к другим препаратам постоянной терапии может быть эффективным, но при этом возможны выраженные побочные эффекты.
- Добавление анти-IgE-терапии к другим препаратам постоянной терапии улучшает контролируемость атопической бронхиальной астмы в случаях, когда контроль не был достигнут.

Лечение бронхиальной астмы у больных туберкулёзом проводят по тем же принципам, но с учётом ряда особенностей. Назначение системных глюкокортикоидов и ИГКС следует обязательно сопровождать контролируемым приёмом противотуберкулёзных препаратов. Клиренс препаратов теофиллина при приёме противотуберкулёзных препаратов (особенно рифампицинов) ниже, период полувыведения дольше, что требует снижения дозы препаратов группы теофиллина, особенно у больных старшего возраста.

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЁГОЧНОЕ СЕРДЦЕ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

При туберкулёзе лёгких, особенно при его хронических формах и при распространённом процессе, возникают нарушения в сердечно-сосудистой системе. Центральное место в структуре сердечно-сосудистой патологии при туберкулёзе лёгких принадлежит ХЛС.

Хроническое лёгочное сердце — гипертрофия правого желудочка с последующей дилатацией или недостаточностью, обусловленная повышенным давлением в малом круге кровообращения (прекапиллярная лёгочная гипертензия), нарушениями газообмена в результате поражения лёгких, поражений мелких и крупных сосудов, деформации грудной клетки.

На протяжении нескольких лет частота выявления ХЛС при туберкулёзе лёгких нарастает. При неполноценном лечении туберкулёза и при изменении характера течения болезни многие больные туберкулёзом становятся пациентами кардиологов. Это связано с тем, что синдром ХЛС с течением времени приобретает доминирующее значение и определяет исход заболевания. Ранняя инвалидизация и высокая смертность при развитии лёгочного сердца свидетельствуют о медицинской и социальной значимости проблемы.

Группы риска развития правожелудочковой недостаточности среди больных туберкулёзом лёгких:

- впервые выявленные больные с распространёнными острыми процессами (Инфильтративный туберкулёз, казеозная пневмония), сопровождающимися выраженной интоксикацией;
- больные с выраженным бронхообструктивным синдромом — следствием как активного, так и неактивного туберкулёза (обострение процесса при хронических формах туберкулёза лёгких, после травматичных оперативных вмешательств).

Наличие фоновой патологии (пневмосклерозы, хронические бронхиты, бронхоэктазии, эмфизема лёгких) утяжеляет течение заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

Независимо от этиологии механизм развития ХЛС типичен: в основе патогенеза лежат постепенное увеличение давления в малом круге кровообращения, увеличение нагрузки на правый желудочек сердца и его гипертрофия.

Возможные механизмы патогенеза:

- уменьшение площади поверхности альвеол и капилляров лёгких;
- лёгочная вазоконстрикция как результат альвеолярной гипоксии (рефлекс Эйлера-Лильебранда) или ацидоза;
- повышение вязкости крови;
- увеличение скорости лёгочного кровотока.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина заболевания включает симптомы основного процесса и признаки лёгочно-сердечной недостаточности.

На ранних стадиях ХЛС симптомы поражения сердца у больных туберкулёзом скрыты проявлениями основного заболевания. Доминируют симптомы интоксикации или дыхательной недостаточности: кашель, одышка, повышение температуры тела и др. Одышку выявляют более чем у половины больных при отсутствии органических заболеваний сердца, она обусловлена дыхательной недостаточностью, уменьшается при применении бронхолитиков, вдыхании кислорода. Важный симптом — «тёплый» цианоз (следствие артериальной гипоксемии), интенсивность цианоза соответствует степени выраженности респираторных расстройств и степени дыхательной недостаточности. Цианоз обычно имеет диффузный характер, но может быть и менее выраженным («марморовая кожа» или акроцианоз).

Помимо цианоза и одышки, признаками гипоксемии и гиперкапнии считают головокружение, головные боли, сонливость и сжимающие приступообразные боли в области сердца. Боли в области сердца могут быть связаны с метаболическими нарушениями (гипоксия, токсическое влияние туберкулёзной инфекции). По мере увеличения правых отделов сердца возможно возникновение «ангинозных болей» вследствие сдавления левой коронарной артерии увеличенным лёгочным стволом. У больных пожилого возраста с ХЛС боли могут быть обусловлены атеросклерозом коронарных сосудов.

Как и при других поражениях сердца, больные с лёгочно-сердечной недостаточностью I стадии могут длительное время оставаться в состоянии полной компенсации. Продолжающееся воздействие микобактерий приводит к декомпенсации.

Выделяют три степени декомпенсации. При I степени выявляют одышку в покое. ЖЕЛ менее 55% должной величины, сокращение в два раза (до 12-15 с) времени задержки дыхания (проба Штанге). При осмотре: умеренный цианоз, эпигастральная пульсация, незначительное увеличение печени. Тоны сердца приглушены, выслушивают акцент II тона над лёгочной артерией, выявляют повышение венозного давления, снижение насыщения артериальной крови O_2 до 90%.

При декомпенсации II степени больного беспокоят выраженная одышка в покое, цианоз, тахикардия, гипотония. Печень увеличена, отмечают болезненную пастозность или отёчность ног. Граница сердца смещена вправо, тоны на верхушке сердца глухие, акцент II тона над лёгочной артерией отчётливый. Снижено насыщение артериальной крови кислородом до 85%. В клинической картине доминируют симптомы длительно протекающих лёгочных нарушений: кашель, приступы удушья (аналогичные приступам при бронхиальной астме), субфебрильная температура.

В лёгких выслушивают сухие и влажные звонкие хрипы разного калибра, при наличии очагового процесса хрипы выслушивают на определённом участке.

III степень декомпенсации - тотальная сердечная недостаточность. Её развитию способствуют метаболические нарушения, глубокие необратимые дистрофические изменения в миокарде, возникающие вследствие тканевой гипоксии и интоксикации, обусловленной наличием очага поражения. Акцент II тона над лёгочной артерией исчезает, выявляют симптомы относительной недостаточности трёхстворчатого клапана и венозного застоя в большом круге кровообращения. У таких больных резко нарушается гемодинамика (увеличивается печень, становятся более выраженными отёки, набухают шейные вены, уменьшается диурез, появляется выпот в брюшную или в плевральную полость). Хотя некоторые симптомы (цианоз, одышка и др.) могут быть обусловлены как лёгочной, так и сердечной недостаточностью, у больных с ХЛС отмечают симптомы и собственно правожелудочковой недостаточности («застойная» печень, асцит, отёки). В патологический процесс вовлекается левый желудочек, по-видимому, в связи с увеличением нагрузки на левые отделы сердца, обусловленным наличием сосудистых анастомозов и из-за сужения полости желудочка в результате выпячивания перегородки влево.

ДИАГНОСТИКА

Для развития сердечной недостаточности у больных туберкулёзом лёгких характерна стадийность. Диагностика лёгочного сердца на ранних стадиях процесса вызывает определённые трудности. Большинство врачей считает, что для диагностики ХЛС достаточно выявить на фоне основного заболевания признаки лёгочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка, правожелудочковой недостаточности.

Для выявления повышенного давления в лёгочной артерии используют рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, эхокардиографию, радионуклидную вентрикулографию, МРТ. «Золотым стандартом» диагностики лёгочной артериальной гипертензии считают катетеризацию правых отделов сердца с измерением давления заклинивания в лёгочной артерии.

Патогномоничные рентгенологические признаки ХЛС: увеличение правого желудочка, правого предсердия и выбухание ствола лёгочной артерии при вертикальном (капельном) положении сердца (рис. 20-1).

Изменения ЭКГ:

- признаки, свидетельствующие об изменении положения сердца (ротация по часовой стрелке, вертикальное положение ЭОС, сдвиг верхушки сердца назад), вызываемые как гипертрофией правых отделов сердца, так и эмфиземой лёгких;
- увеличение амплитуды зубцов *P* во II и III стандартных отведениях более 0.25 mv (2,5 мм);
- уплощение, инверсия и двухфазность зубцов *T* во II и III стандартных и правых грудных отведениях, нарастающие с увеличением степени правожелудочковой недостаточности, изменения более выражены в III стандартном отведении и в отведении V_1 ;
- полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
- признаки гипертрофии правых отделов сердца (преобладание *R* в правых грудных отведениях и (или) *S* — в левых грудных, наличие высокого остроконечного

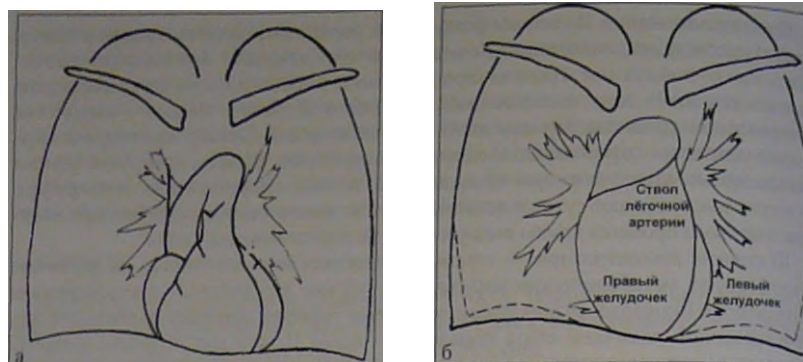


Рис. 20-1. Конфигурация сердца.
а - нормальное сердце; б - компенсированное лёгочное сердце.

R в отведениях II, III, AVF, V_1 и V_2 , снижение сегмента ST в тех же отведениях, увеличение суммы R в отведении V_1 и S в отведении V_5 до 10 мм).

Эхокардиография позволяет определить размеры камер сердца и толщину их стенок, выявить гипертрофию, определить функцию изгнания, применение доплеровского исследования позволяет на основании скорости трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии рассчитать систолическое давление в лёгочной артерии. Информативность метода может быть меньше при тахикардии и плохой визуализации вследствие ожирения или эмфиземы лёгких.

Другие методы визуализации (КТ, МРТ, радионуклидная диагностика) позволяют оценить размеры камер сердца и магистральных сосудов.

ЛЕЧЕНИЕ

Главное в лечении - лечение основного заболевания. При выборе тактики лечения необходимо учитывать все известные в настоящее время патофизиологические механизмы развития ХЛС. Поиск оптимальных методов лечения больных туберкулёзом с ХЛС в последние годы направлен на разработку рациональных схем комбинированного лечения различными по структуре и механизму действия препаратами.

Лечение больных с ХЛС:

- кислородотерапия;
- блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин и др.);
- препараты простагландинов (алпростадил и др.);
- блокаторы эндотелиновых рецепторов (бозентан¹ и др.);
- ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил);
- диуретики (применяют при гиперволемии).

Длительная оксигенотерапия увеличивает продолжительность жизни больных с артериальной гипоксемией, механизм её воздействия не ясен.

Блокаторы медленных кальциевых каналов — периферические вазодилаторы уменьшают потребление кислорода, увеличивают диастолическое расслабление, улучшают гемодинамику.

¹ В настоящее время проходит регистрацию в России.

При значительной перегрузке объёмом правого желудочка лечение диуретиками улучшает работу как правого, так и левого желудочков. Из диуретиков предпочтение отдают антагонистам альдостерона (спиронолактон по 0,1-0,2 г 2-4 раза в день). Иногда применяют салуретики (фуросемид по 0,04-0,08 г один раз в день).

Эффективность сердечных гликозидов и ингибиторов АПФ при ХЛС без левожелудочковой недостаточности не доказана.

ТУБЕРКУЛЁЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА. СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Клиническая картина и прогноз туберкулёза зависят от стадии ВИЧ-инфекции и обусловлены степенью нарушения иммунного ответа. В практической работе применяют клиническую классификацию ВИЧ-инфекции, утверждённую Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166 «Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией».

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения

- A. Бессимптомная.
- B. Острая инфекция без вторичных заболеваний.
- B. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.

4A. Потеря *массы* тела менее 10%. грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

Фазы

- ♦ прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии;
- ♦ ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4B. Потеря массы тела более 10%. необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы

- ♦ прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии;
- ♦ ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4B. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, *грибковые*, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, лёгких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения ЦНС.

Фазы

- ♦ прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии;
- ♦ ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия.

В стадии **инкубации** ВИЧ-инфекции, до наступления сероконверсии, происходит активное размножение вируса, которое нередко приводит к иммунодефициту. В условиях снижения иммунного ответа организма у инфицированных микобактериями в этот период может развиваться туберкулёз, который нередко расценивают как проявление поздних стадий ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В и 5). в связи с чем ошибочно определяют прогноз и назначают не соответствующие этим стадиям лечение и диспансерное наблюдение.

Начало стадии **первичных проявлений**, протекающей в форме острой инфекции, отмечают чаще в первые 3 мес после заражения. Она может опережать сероконверсию (появление антител к ВИЧ в крови), поэтому у больных туберкулёзом, относящихся к группе высокого риска заболеть ВИЧ-инфекцией, целесообразно повторное обследование через 2-3 мес. Клинические проявления туберкулёза в этой стадии ВИЧ-инфекции не отличаются от таковых у не инфицированных ВИЧ пациентов.

Длительное наблюдение за больными, перенёвшими туберкулёз в стадии первичных проявлений, показывает, что после транзиторного снижения иммунного статуса происходит его восстановление и обычное лечение туберкулёза производит хороший эффект. После завершения основного курса лечения нередко ещё многие годы общее состояние больных остаётся удовлетворительным: отсутствуют рецидивы туберкулёза, иммунный статус не претерпевает значительных изменений, не возникает других вторичных заболеваний. ВИЧ-инфекция в этот период может приносить дополнительные клинические проявления, которые нужно дифференцировать от туберкулёза: увеличение лимфатических узлов, печени, селезёнки; диарея, менингеальные симптомы.

Основным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции в **латентной** стадии является персистирующая генерализованная лимфоаденопатия. Её необходимо дифференцировать от туберкулёза периферических лимфатических узлов. При персистирующей генерализованной лимфоаденопатии лимфатические узлы обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена. Длительность латентной стадии варьирует от 2-3 до 20 лет и более, но в среднем она продолжается 6-7 лет.

В условиях непрерывной репликации вируса в организме человека, заражённого ВИЧ, компенсаторные возможности иммунной системы в конце латентной стадии снижаются и развивается выраженный иммунодефицит. Вновь повышается вероятность развития туберкулёза, при этом чем более выраженным становится иммунодефицит, тем больше изменяются тканевые реакции на возбудитель туберкулёза: утрачиваются продуктивные реакции, всё более преобладают альтернативные реакции с диссеминацией возбудителя.

В стадии 4А появляются первые проявления характерных для ВИЧ-инфекции вторичных заболеваний. Поскольку в этот период иммунодефицит не выражен, клинико-рентгенологическая и морфологическая картина, как правило, не отличается от картины, характерной для туберкулёза.

У больных в стадии 4Б, которая обычно развивается через 6-10 лет после заражения ВИЧ, рентгенологическая картина всё чаще приобретает атипичные черты.

В стадии 4В появляются ещё более выраженные отклонения от типичных для туберкулёза проявлений, характерна генерализация процесса, нередко при полном отсутствии изменений на рентгенограммах лёгких. На фоне значительного иммунодефицита развиваются и другие вторичные заболевания, что ещё больше затрудняет диагностику туберкулёза.

В целом в поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В и 5) в структуре форм туберкулёза преобладают (более 60%) диссеминированные процессы и туберкулёз ВГЛУ: более чем у $\frac{1}{3}$ больных обнаруживают генерализацию туберкулёзного процесса.

Нередко определяют рентгенологическую триаду: двустороннюю очаговую или фокусную диссеминацию, увеличение трёх и более групп ВГЛУ, экссудативный плеврит, при этом возможна быстрая динамика изменений рентгенологической картины как в положительную, так и в отрицательную сторону. Полости распада в поздних стадиях ВИЧ-инфекции выявляют только в 20-30% случаев, что связано с изменением тканевых реакций на фоне тяжёлого иммунодефицита.

Яркая клиническая картина может опережать появление диссеминации на 4-14 нед. у ряда больных на рентгенограмме вообще не удаётся выявить изменений. Среди клинических проявлений преобладают явления выраженной интоксикации: резкая потливость, подъёмы температуры до 39 °С. В ряде случаев больных беспокоит мучительный кашель с очень скудной мокротой; он может и отсутствовать. У трети больных выявляют кахексию.

Процент бактериовыделителей среди больных в «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции составляет не более 20-35%, что связано с уменьшением числа случаев туберкулёза в фазе распада в этот период. Туберкулиновые пробы в «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции в большинстве случаев неинформативны.

При патоморфологическом исследовании удалённых лимфатических узлов часто определяют массивные конгломераты с тотальным казеозом.

При морфологическом исследовании регистрируют преимущественно альтеративные реакции (некроз) — 76%. Диссеминация носит милиарный характер, в ряде случаев её удаётся установить только при гистологическом исследовании. Эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова-Ланганса практически отсутствуют, а вместо типичного для туберкулёза казеоза чаще наблюдают коагуляционный некроз и гнойное расплавление. В мазках-отпечатках с этих участков в большинстве наблюдений (72%) обнаруживают очень большое количество микобактерий туберкулёза, сопоставимое с чистой культурой. В связи с этим у больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В и 5) для своевременного выявления туберкулёза особое значение приобретает морфологическое и бактериологическое исследование биоптатов.

Также для диагностики туберкулёза и других вторичных заболеваний в этот период целесообразно применять метод ПЦР, с помощью которого можно обнаружить генетический материал возбудителей в ликворе, плевральной жидкости, лаваже, биоптатах.

Сложность диагностики туберкулёза обусловлена и тем, что у большинства больных развиваются другие вторичные заболевания: кандидозный стоматит, висцеральный кандидоз, рецидивирующий герпес, манифестная цитомегаловирусная инфекция, обусловленная ВИЧ энцефалопатия, саркома Капоши, токсоплазмоз головного мозга, пневмоцистоз, криптококкоз, аспергиллёз.

Эффект от лечения в этот период зависит от своевременности выявления атипично протекающего туберкулёза и назначения адекватной терапии. Если туберкулёз своевременно не обнаружен, происходит генерализация процесса и лечение оказывается неэффективным.

Выявление туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией

Рекомендуют сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции до развития выраженного иммунодефицита выявлять больных, входящих в группу высокого риска заболевания туберкулёзом, для последующего динамического наблюдения за ними фтизиатра, который в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда разовьётся иммунодефицит, мог бы своевременно назначить превентивный или основной курс лечения туберкулёза.

Для выделения лиц с высоким риском заболевания туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции проводят следующие мероприятия:

- всех впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией обязательно осматривает фтизиатр, отмечая в амбулаторной карте подробный анамнез в отношении повышенного риска заболевания туберкулёзом. Больного информируют о туберкулёзе и мерах его профилактики и рекомендуют ему при появлении симптомов, характерных для туберкулёза, немедленно явиться к фтизиатру для внепланового осмотра и обследования;
- сразу при взятии на учёт и далее 1-2 раза в год (в зависимости от степени риска заболевания туберкулёзом и стадии ВИЧ-инфекции) проводят лучевую диагностику органов грудной полости (создают рентгенологический архив на больного);
- при постановке пациентов на учёт по поводу ВИЧ-инфекции проводят туберкулиновую пробу (2 ТЕ), а затем в период динамического наблюдения её ставят 1-2 раза в год (в зависимости от степени риска заболевания туберкулёзом и стадии ВИЧ-инфекции с регистрацией результатов в карте диспансерного наблюдения).

В период динамического наблюдения за больными с ВИЧ-инфекцией при выявлении гиперергии, выража или нарастания реакции на туберкулин фтизиатром в индивидуальном порядке с учётом стадий ВИЧ-инфекции и объективных данных решают вопрос о назначении больному противотуберкулёзных препаратов.

У лиц, выделяющих мокроту, проводят её исследование на наличие микобактерий туберкулёза. В случае появления клинических или лабораторных проявлений внелёгочного туберкулёза при возможности проводят бактериологическое исследование соответствующего отделяемого и/или другие показанные методы обследования.

Всех больных с ВИЧ-инфекцией из группы риска заболевания туберкулёзом, госпитализируемых в связи с ухудшением общего состояния, обязательно осматривает фтизиатр.

Диспансерное наблюдение над пациентами, страдающими ВИЧ-инфекцией из группы высокого риска заболевания туберкулёзом (но без клинических проявлений), осуществляет фтизиатр в кабинете скрининговой диагностики в центре СПИДа. Организация такого кабинета в противотуберкулёжном учреждении приведет к тому, что больные с иммунодефицитом будут приходить в очаг туберкулёзной инфекции.

Пациентов с симптомами туберкулёза направляют в кабинет референс-диагностики на базе противотуберкулёзного диспансера. Суть организации такого кабинета заключается в наличии отдельного входа в него. Таким образом, сводится к минимуму пересечение эпидемиологически опасных по туберкулёзу больных и пациентов с различного генеза иммунодефицитами, приходящих в противотуберкулёзный диспансер для обследования.

Скрининговое обследование на туберкулёз больных с ВИЧ-инфекцией

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулёз имеет типичное течение, поэтому скрининговое обследование в этот период проводят так же, как у лиц без неё (табл. 20-4).

Показания к внеочередному проведению туберкулинодиагностики у детей даны в приложении Г4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. М2 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации».

В условиях начинающегося развиваться иммунодефицита у пациентов с ВИЧ-инфекцией вероятность заболевания туберкулёзом возрастает, в связи с этим возникает потребность в увеличении кратности скринингового обследования и во введении дополнительных методов обследования на туберкулёз (табл. 20-5).

Таблица 20-4. Скрининговое обследование на туберкулёз во 2-й, в 3-й и 4А стадиях ВИЧ-инфекции

Метод исследования	Кратность	Примечания
Лучевые методы исследования органов грудной полости	1 раз в год	У взрослых и подростков без факторов риска заболевания туберкулёзом
	2 раза в год	У взрослых и подростков при наличии факторов риска
Бактериологическое исследование мокроты	3 раза в течение 2 дней	При кашле в течение 3 нед У взрослых, подростков и детей
Туберкулинодиагностика	1 раз в год	У лиц, не относящихся к группе риска заболевания туберкулёзом У взрослых, подростков и детей
	2 раза в год	У лиц из группы риска заболевания туберкулёзом У взрослых, подростков и детей

Таблица 20-5. Скрининговое обследование на туберкулёз в 4Б, 4В и 5-й стадиях ВИЧ-инфекции

Метод обследования	Кратность	Примечания
Лучевое исследование органов грудной полости	2 раза в год	У взрослых и подростков
Бактериологическое исследование мокроты	3 раза в течение 2 дней	При кашле в течение 3 нед У взрослых, подростков и детей
Бактериологическое исследование мочи	3 раза в год	При наличии гематурии и протеинурии У взрослых, подростков и детей
Туберкулинодиагностика	2 раза в год	У взрослых, подростков и детей
Морфологическое, бактериологическое и ПЦР-исследование биоптатов	При операции	При наличии очагов воспаления неясной этиологии У взрослых, подростков и детей

Формулировка диагноза при туберкулёзе, сочетанном с ВИЧ-инфекцией

При выявлении туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией полный клинический диагноз должен включать:

- стадию ВИЧ-инфекции;
- развёрнутый диагноз туберкулёза и других вторичных заболеваний.

Например, если у больного с ВИЧ-инфекцией в стадии первичных проявлений (она продолжается год с начала острой инфекции или сероконверсии) за счёт транзиторного снижения иммунного статуса развился туберкулёз, то ставят диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия первичных проявлений (ПВ). Далее следует развёрнутый диагноз туберкулёза (при этом отмечают наличие или отсутствие бактериовыделения) и других вторичных, а затем сопутствующих заболеваний. Клиническая классификация туберкулёза, используемая для формулировки его диагноза, представлена в приложении к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации».

Если у больного с ВИЧ-инфекцией после завершения стадии первичных проявлений и при отсутствии каких-либо клинических симптомов, свидетельствующих о недостаточности системы иммунитета (или лабораторных проявлений иммунодефицита), развивается ограниченный туберкулёзный процесс, его целесообразно рассматривать как вторичное заболевание. В подобном случае в диагнозе указывают латентную стадию ВИЧ-инфекции.

Туберкулёз у больных с ВИЧ-инфекцией, развившийся после завершения стадии первичных проявлений, свидетельствует о стадии вторичных заболеваний при наличии одного из следующих факторов:

- выраженного иммунодефицита, подтверждённого лабораторными методами ($CD4 < 0,2 \times 10^9/l$) или диагностированного на основании клинических проявлений (кандидоз, герпес и т.д.);
- диссеминации туберкулёзного процесса;
- значительного снижения реактивности, регистрируемой при морфологическом исследовании тканей, вовлечённых в туберкулёзный процесс (например, лимфатического узла).

Основные принципы лечения туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией

Принципы организации лечения туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией включают два направления.

- Организация контролируемого лечения туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией.
 - ◆ Диагноз туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией подтверждает фтизиатрическая ЦВКК, в состав которой входит врач, прошедший специализацию по ВИЧ-инфекции и знающий особенности течения туберкулёза в поздних стадиях ВИЧ-инфекции.
 - ◆ Лечение туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией проводят в соответствии со стандартными режимами терапии туберкулёза, утверждёнными Минздравом России, но с учётом особенностей лечения этой патологии у больных с ВИЧ-инфекцией.
 - ◆ В процессе химиотерапии медицинский персонал осуществляет контроль за приёмом противотуберкулёзных и антиретровирусных препаратов больными
 - ◆ После завершения основного курса лечения туберкулёза диспансерное наблюдение над больными продолжает фтизиатр, имеющий специализацию по ВИЧ-инфекции, в целях предупреждения рецидива заболевания (табл. 20-6).

Таблица 20-6. Объём обследования больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией

Вид обследования	Кратность	Примечания
Анализ крови	1 раз в месяц	При проведении ВААРТ* первое исследование через 2 нед после начала
Анализ мочи	1 раз в месяц	
Биохимический анализ крови	1 раз в месяц	При проведении ВААРТ первое исследование через 2 нед после начала
Бактериологическое исследование мокроты на микобактерии туберкулёза	1 раз в месяц	
Бактериологическое исследование мочи на микобактерии туберкулёза	1 раз в месяц	
Рентгенография органов грудной полости	1 раз в 2 мес	
УЗИ органов брюшной полости		При наличии соответствующей симптоматики
Иммунный статус		При числе $CD4$ -лимфоцитов:
	1 раз в 6 мес	более $0,35 \times 10^9/l$
	1 раз в 3 мес	$0,2 - 0,35 \times 10^9/l$
	Повторить через 1 мес	менее $0,2 \times 10^9/l$
	По графику	При проведении ВААРТ

Морфологическое и бактериологическое исследование биоптатов	При операциях	При наличии очагов воспаления неясной этиологии
ПЦР-исследование крови, мокроты, лаважной и плевральной жидкости, ликвора, биоптатов (лимфатических узлов, бронхов и др.) на ДНК микобактерий туберкулёза	По необходимости	При генерализованном или атипично протекающем туберкулёзе

•Высокоактивная антиретровирусная терапия.

- Создание системы психологической и социальной адаптации больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.
 - ♦ Проведение планового и кризисного консультирования больных, их родственников или близких психотерапевтом территориального центра СПИДа.
 - ♦ До начала лечения необходимо провести беседу с больным, цель которой - морально поддержать пациента, объяснить разницу между ранними и поздними стадиями ВИЧ-инфекции, убедить его в необходимости немедленного длительного лечения в условиях специализированного стационара, ориентировать на продолжение жизни в семье, с родными и близкими людьми, возможную трудовую деятельность. Пациента необходимо информировать о путях передачи обеих инфекций, мерах их профилактики, правилах общения с половыми партнёрами. В процессе лечения больному туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией необходимо постоянно оказывать психологическую поддержку, чтобы закрепить установку на строгое соблюдение лечебного режима, воздержание от приёма наркотических средств и алкоголя.
 - ♦ Комплексная консультативная помощь социального работника территориального центра СПИДа больным, их родственникам или близким по вопросам трудоустройства, жилья, различных льгот и пр.

Место осуществления стационарной помощи больным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зависит от её стадии и распространённости в субъекте Российской Федерации.

При небольшом числе случаев сочетанной патологии в субъекте Российской Федерации стационарное лечение больных туберкулёзом в стадии вторичных заболеваний осуществляет специалист по ВИЧ-инфекции, но обязательно при консультативной помощи высококвалифицированного фтизиатра. Это связано с тем, что, помимо лечения туберкулёза у этих пациентов, необходимы лечение ВИЧ-инфекции и диагностика и лечение других вторичных заболеваний. При этом надо соблюдать все противоэпидемические мероприятия в отношении туберкулёзной инфекции.

В ранних стадиях ВИЧ-инфекции (2,3,4А) лечение этих больных проводят фтизиатры при обязательных консультациях специалиста по ВИЧ-инфекции.

При выявлении ВИЧ-инфекции впервые у пациентов, получающих стационарное лечение в противотуберкулёжном учреждении, требуется провести эпидемиологическое расследование случая ВИЧ-инфекции. Для этого центром по профилактике и борьбе со СПИДом в субъекте Российской Федерации с учётом местных условий должен быть определён порядок его проведения в противотуберкулёжном учреждении и специалисты, отвечающие за своевременность и качество этой работы.

При высокой потребности в лечении сочетанной патологии в субъекте Российской Федерации создаётся специализированное отделение, в штат которого включают врач-фтизиатров и инфекционистов.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Цели высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ):

- продление жизни;

- поддержание качества жизни у больных с бессимптомной инфекцией;
- улучшение качества жизни у больных с клиническими проявлениями вторично заболеваний;
- предупреждение развития вторичных заболеваний;
- снижение риска передачи ВИЧ-инфекции.

При решении вопроса о назначении ВААРТ, неадекватное проведение которой сопряжено с риском формирования штаммов вируса, устойчивых к лекарственным препаратам, помимо медицинских критериев, необходимо учитывать и социально-психологические, такие, как готовность и способность пациента проходить назначенное лечение в полном объеме. При необходимости нужно стимулировать интерес пациента к терапии (консультирование, психосоциальная поддержка и т.п.). подбирать наиболее удобную для него схему приёма лекарств. Перед назначением ВААРТ пациент подписывает информированное согласие.

Наличие ВИЧ-инфекции само по себе не является показанием к назначению ВААРТ. Слишком раннее её назначение нецелесообразно, а слишком позднее даёт худшие результаты.

Абсолютные показания;

- клинические: стадии 2Б, 2В или 4Б, 4В в фазе прогрессирования;
- лабораторные: количество CD4 менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$.

Относительные показания:

- клинические: стадии 4А (независимо от фазы). 4Б, 4В в фазе ремиссии;
- лабораторные: число CD4, равное $0,2-0,35 \times 10^9/\text{л}$, уровень РНК ВИЧ («вирусная нагрузка») более 100 тыс. копий в 1 мл.

При наличии относительных показаний часть экспертов и руководств рекомендуют начать терапию, а часть — продолжать наблюдение за пациентом, пока не назначая ему лечения. В этой ситуации Федеральный научно-методический центр СПИДа рекомендует начинать лечение при активном желании пациента и уверенности в его хорошей приверженности к лечению, а также, если одновременно имеют место как клинические, так и лабораторные относительные показания к терапии.

Уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ учитывают как показания для назначения ВААРТ, если в течение месяца до их оценки у больного не было заболеваний, сопровождавшихся воспалительными процессами, и прививок.

Если лабораторные показания для назначения ВААРТ выявлены впервые, а клинические показания к началу терапии отсутствуют, то для решения вопроса о проведении лечения необходимы повторные исследования:

- с интервалом не менее 4 нед при уровне CD4 менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$;
- с интервалом не менее 1,2 нед при количестве CD4, равном $0,2-0,35 \times 10^9/\text{л}$.

При назначении ВААРТ по клиническим показаниям следует учитывать, что у лиц, принимающих психотропные препараты, грибковые и бактериальные поражения (поражения кожи и слизистых оболочек, абсцессы, флегмоны, пневмонии, эндокардиты, сепсис и т.п.) чаще развиваются не как следствие ВИЧ-инфекции, а как проявление иммунодефицита, связанного с потреблением наркотиков. В этих случаях для назначения ВААРТ необходимо исследовать количество CD4-лимфоцитов.

Начинать ВААРТ у большинства пациентов рекомендуют со схем, содержащих, помимо двух препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, один препарат из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ. Однако если у пациента ВИЧ-инфекция в стадии 4В (фаза прогрессирования) уровень CD4-лимфоцитов менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$ или количество РНК ВИЧ более 1 млн копий в 1 мл, начинать терапию рекомендуют со схем, содержащих один препарат из группы ингибиторов протеазы ВИЧ и два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ.

СХЕМЫ ВЫСОКО АКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Рекомендуемая схема ВААРТ первой линии:

- эфавиренз по 0,6 г 1 раз в сутки + зидовудин по 0,3 г 2 раза или по 0,2 г 3 раза в сутки + ламивудин по 0,15 г 2 раза в сутки.

Некоторым больным стандартная схема ВААРТ не может быть назначена (в первую очередь, из-за спектра побочных эффектов входящих в неё препаратов), в частности:

- эфавиренз противопоказан беременным и женщинам, планирующим (или не исключаяющим) беременность и рождение ребёнка на фоне антиретровирусной терапии. Этот препарат не рекомендуют женщинам, способным к деторождению, не пользующимся барьерными методами контрацепции, а также лицам, работающим по ночам;
- зидовудин не рекомендуют назначать пациентам с анемией и гранулоцитопенией. При уровне гемоглобина менее 80 г/л вместо зидовудина в схему ВААРТ может быть включён ставудин.

При выявлении абсолютных или относительных противопоказаний к какому-либо из препаратов, рекомендованных для стандартной схемы, в неё вносят изменения.

При наличии у пациента уровня аланинаминотрансферазы, соответствующего 2-й степени токсичности и более, рекомендуют применять схемы ВААРТ с ингибиторами протеазы ВИЧ.

Альтернативная схема ВААРТ первой линии:

- лопинавир + ритонавир 0,133/0,033 г по 3 капсулы 2 раза в день + зидовудин по 0,3 г 2 раза или по 0,2 г 3 раза в сутки + ламивудин по 0,15 г 2 раза в сутки.

Рекомендуемая схема ВААРТ для беременных:

- нелфинавир по 1,25 г 2 раза в сутки + зидовудин по 0,3 г 2 раза или по 0,2 г 3 раза в сутки + ламивудин по 0,15 г 2 раза в сутки.

Кратность лабораторных исследований для оценки эффективности и безопасности ВААРТ:

- уровень РНК ВИЧ и количество CD4-лимфоцитов — через 1 и 3 мес после начала ВААРТ, далее 1 раз в 3 мес;
- клинический анализ крови — через 2 нед, 1 мес, 3 мес после начала ВААРТ, далее 1 раз в 3 мес;
- биохимический анализ крови — через 1 и 3 мес после начала ВААРТ, далее 1 раз в 3 мес;
- при наличии хронического вирусного гепатита — первое исследование АЛТ через 2 нед после начала ВААРТ.

ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКО АКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Некоторые специалисты рекомендуют отложить ВААРТ до завершения приёма противотуберкулёзных средств: в этом случае ведение больного упрощается, обе инфекции лечатся по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается. Однако у больных с низким числом лимфоцитов CD4 задержка с началом ВААРТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти. Поэтому для больных туберкулёзом с очень высоким риском прогрессирования ВИЧ-инфекции (с числом CD4-лимфоцитов менее $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ либо генерализацией туберкулёзного процесса) рекомендуют не откладывать начало ВААРТ (табл. 20-7).

Нежелательные явления при использовании противотуберкулёзных средств, как правило, развиваются в первые 2 мес лечения. В связи с этим рекомендуют начинать ВААРТ в интервале между 2 нед и 2 мес после начала противотуберкулёзного лечения, в зависимости от числа CD4-лимфоцитов.

Таблица 20-7. ВААРТ у больных туберкулёзом

Количество CD4-клеток	Рекомендации
Менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$	Начать лечение туберкулёза. При хорошей переносимости лечения начать ВААРТ как можно скорее (от 2 нед до 2 мес после начала лечения туберкулёза)
$0,2-0,35 \times 10^9/\text{л}$	Начать лечение туберкулёза и через 2 мес начать ВААРТ
Более $0,35 \times 10^9/\text{л}$	Проводить лечение туберкулёза. Контроль числа CD4-клеток. ВААРТ не назначают
Полноорганный туберкулёз	Начать лечение туберкулёза. При хорошей переносимости лечения начать ВААРТ как можно скорее (независимо от количества CD4-лимфоцитов)

Больным туберкулёзом следует назначать основную рекомендуемую или альтернативную схему ВААРТ.

Альтернативой эфавирензу могут быть саквинавир/ритонавир (400/400 мг 2 раза в сутки или 1600/200 мг 1 раз в сутки), лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) и абакавир (300 мг 2 раза в сутки).

Вместо эфавиренза, если нет других альтернатив, можно также использовать невирапин (200 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед. затем 200 мг 2 раза в сутки) в составе следующих схем: ставудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + невирапин.

МЕТАБОЛИЗМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ

Рифамицины (рифабутин и рифампицин) индуцируют активность ферментов системы цитохрома P450, осуществляющих метаболизм нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ, и, следовательно, снижают сывороточные концентрации этих антиретровирусных препаратов. В свою очередь, эти две группы антиретровирусных препаратов через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифабутина и рифампицина. Таким образом, лекарственные взаимодействия могут привести к неэффективности антиретровирусных и повышению токсичности противотуберкулёзных средств. Противотуберкулёзный препарат рифабутин можно использовать совместно со всеми ингибиторами протеазы ВИЧ (за исключением саквинавира) и со всеми нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, если периодически корректировать его дозу.

ТУБЕРКУЛЁЗ И МАТЕРИНСТВО

Беременность и роды сопровождаются перестройкой функций эндокринной системы, изменениями иммунитета, метаболизма и являются факторами риска в отношении заболевания туберкулёзом. Заболеваемость беременных и родильниц в 1,5-2 раза выше, чем общая заболеваемость женщин туберкулёзом. Туберкулёз может развиваться в любой период беременности, но чаще в первые 6 мес после родов, туберкулёз, возникший у женщин во время беременности и в послеродовом периоде, обычно протекает тяжелее, чем выявленный до беременности.

Клиническая картина

ТУБЕРКУЛЁЗ, ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У женщин, заболевших туберкулёзом во время беременности, обнаруживают различные формы туберкулёза лёгких.

У молодых ранее неинфицированных женщин, подвергшихся первичному инфицированию микобактериями туберкулёза, нередко выявляют первичный туберкулёз.

Чаще происходит реактивация эндогенной туберкулёзной инфекции. В этом случае диагностируют диссеминированный туберкулёз или различные формы вторичного туберкулёза. Тяжёлое течение заболевания с выраженной туберкулёзной интоксикацией может оказать неблагоприятное влияние на развитие плода и приводить к самопроизвольному выкидышу.

В первом триместре беременности начальные проявления туберкулёза, обусловленные умеренно выраженной интоксикацией (слабость, недомогание, снижение аппетита, похудание), нередко связывают с токсикозом беременности. Во второй половине беременности туберкулёз, несмотря на выраженные морфологические изменения в лёгких, также часто протекает без выраженных клинических симптомов, что существенно затрудняет его выявление.

Развитие туберкулёза во время беременности может быть ассоциировано с ВИЧ-инфекцией. В этих случаях туберкулёзное поражение обнаруживают не только в лёгких, но и в других органах.

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТУБЕРКУЛЁЗ

Обострение туберкулёза во время беременности развивается не у всех женщин. Редко активизируется туберкулёз в фазах уплотнения и кальцинации, и наоборот, происходит резкое усиление или прогрессирование в фазах активного процесса. Особенно тяжёлые вспышки возникают у больных с фиброзно-кавернозным туберкулёзом. Наиболее опасны для обострения туберкулёза первая половина беременности и послеродовой период. Вспышки в послеродовом периоде носят особенно злокачественный характер.

ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

При тяжёлых деструктивных или диссеминированных формах туберкулёза в результате интоксикации и кислородной недостаточности чаще развиваются токсикозы первой и второй половин беременности, чаще наступают преждевременные роды. У новорождённых в большей степени выражено физиологическое снижение массы тела и медленнее идёт её восстановление. Своевременное назначение специфической терапии позволяет довести беременность до благополучных родов, избежать обострений послеродового периода.

Диагностика

Туберкулёз у беременных обнаруживают при обследовании по поводу жалоб на слабость, утомляемость, избыточное потоотделение, потерю аппетита, похудание, субфебрильную температуру, а также кашель — сухой или с мокротой, одышку, боль в груди. При появлении таких жалоб акушер-гинеколог женской консультации должен направить пациентку в противотуберкулёзный диспансер. В диспансере проводят пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, выполняют клинические анализы крови и мочи. При наличии мокроты её исследуют на микобактерии туберкулёза бактериоскопическими и бактериологическими методами, дополнительно — с помощью ПЦР.

Рентгенологическое исследование во время беременности производят в сложных диагностических ситуациях в виде исключения, защищая плод просвинцованным щитом или фартуком.

При подозрении на туберкулёз или подтверждении диагноза обследуют членов семьи беременной.

Врачебная тактика

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В большинстве случаев туберкулёз не является основанием для искусственного прерывания беременности. Комплексная противотуберкулёзная терапия часто позволяет сохранить беременность без ущерба для здоровья матери и ребёнка. Беременность обычно сохраняют у пациенток с активным туберкулёзом лёгких без деструкции и бактериовыделения, при туберкулёзном плеврите, а также у женщин, которые ранее без осложнений перенесли оперативные вмешательства по поводу туберкулёза лёгких.

Показания к прерыванию беременности у больных туберкулёзом следующие:

- прогрессирующее течение впервые выявленного туберкулёза лёгких, туберкулёзный менингит, милиарный туберкулёз;
- фиброзно-кавернозный, диссеминированный или Цирротический туберкулёз лёгких;
- туберкулёз лёгких в сочетании с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями других систем и органов с выраженными функциональными нарушениями (лёгочно-сердечная, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность);
- туберкулёз лёгких, при котором необходимо оперативное вмешательство.

Прерывать беременность следует с согласия женщины в течение первых 12 нед.

В период подготовки и после прерывания беременности необходимо усилить противотуберкулёзную терапию. Повторную беременность рекомендуют не раньше чем через 2-3 года.

Беременные с установленным диагнозом туберкулёза состоят на учёте и находятся под наблюдением участкового фтизиатра и акушера-гинеколога. При обнаружении у беременной прогрессирующей туберкулёмы, кавернозного или фиброзно-кавернозного туберкулёза с бактериовыделением не исключена возможность оперативного вмешательства на лёгком с целью быстрого прекращения бактериовыделения.

Для родов больную туберкулёзом женщину направляют в специальный родильный дом. Если такого родильного дома нет, акушер-гинеколог и фтизиатр должны заранее поставить в известность родильное отделение для проведения организационных мер, исключающих контакт больной со здоровыми роженицами. Роды у больных активным туберкулёзом часто протекают более тяжело, чем у здоровых женщин, с большей кровопотерей и другими осложнениями. При туберкулёзе лёгких с лёгочно-сердечной недостаточностью, при наличии искусственного пневмоторакса целесообразно оперативное родоразрешение кесаревым сечением.

Внутриутробное заражение плода микобактерией туберкулёза происходит редко, механизмы такого заражения — гематогенный через пупочную вену или аспирационный инфицированной амниотической жидкостью. После рождения контакт ребёнка с больной туберкулёзом матерью в плане первичного инфицирования микобактерией туберкулёза и заболевания туберкулёзом весьма опасен.

ВЕДЕНИЕ НОВОРОЖДЁННЫХ

Ведение ребёнка, рождённого от больной туберкулёзом матери:

- Если беременная больна активным туберкулёзом, независимо от выделения микобактерий туберкулёза проводят следующие мероприятия:
 - ◆ врачей родильного отделения заранее оповещают о наличии туберкулёза у роженицы;
 - ◆ роженицу помещают в отдельный бокс;
 - ◆ сразу после рождения ребёнка изолируют от матери;

- ◆ переводят ребёнка на искусственное вскармливание;
- ◆ ребёнку проводят вакцинацию БЦЖ;
- ◆ ребёнка разобщают с матерью на период формирования иммунитета — не менее чем на 8 нед (ребёнка выписывают домой к родственникам или помещают по показаниям в специализированное отделение);
- ◆ при наличии противопоказаний к вакцинации или невозможности разобщения ребёнку проводят химиопрофилактику;
- ◆ перед выпиской проводят обследование будущего окружения ребёнка;
- ◆ перед выпиской проводят дезинфекцию всех помещений;
- ◆ мать госпитализируют для лечения.
- Если ребёнок до введения вакцины БЦЖ находился в контакте с матерью (рождение ребёнка вне медицинского учреждения и др.), проводят следующие мероприятия:
 - ◆ мать госпитализируют для лечения, ребёнка от матери изолируют,
 - ◆ вакцинацию против туберкулёза не проводят,
 - ◆ ребёнку назначают курс химиопрофилактики на 3 мес;
 - ◆ после химиопрофилактики проводят реакцию Манту с 2 ТЕ;
 - ◆ при отрицательной реакции Манту с 2 ТЕ проводят вакцинацию БЦЖ-М;
 - ◆ после вакцинации ребёнок остаётся разобщённым с матерью не менее чем на 8 нед.
- Если о наличии туберкулёза у матери не было известно противотуберкулёзному диспансеру и выявление туберкулёза произошло после введения ребёнку вакцины БЦЖ, проводят следующие мероприятия:
 - ◆ ребёнка разобщают с матерью;
 - ◆ ребёнку назначают профилактическое лечение независимо от сроков введения вакцины БЦЖ;
 - ◆ такие дети находятся под тщательным наблюдением в противотуберкулёзном диспансере как наиболее уязвимая группа риска по заболеванию туберкулёзом.

Родильнице через 1-2 сут после родов производят рентгенологическое исследование лёгких и с учётом бактериологических данных определяют дальнейшую тактику в отношении возможностей грудного вскармливания и необходимого лечения.

Грудное вскармливание новорождённых разрешают только матерям с неактивным туберкулёзом, не выделяющим микобактерии туберкулёза. Мать в это время не должна принимать противотуберкулёзные препараты, чтобы не влиять на формирование иммунитета после вакцинации ребёнка БЦЖ.

Особенности лечения

Лечение туберкулёза у беременных, а также у кормящих матерей проводят в соответствии со стандартными режимами химиотерапии и индивидуализацией лечебной тактики. При выборе препаратов нужно учитывать:

- возможные побочные реакции на аминосалициловую кислоту и этионамид в виде диспепсических расстройств, поэтому их не следует назначать при токсикозе беременности;
- эмбриотоксический эффект стрептомицина и канамицина, которые могут вызывать глухоту у детей, матери которых лечились этими препаратами;
- возможный тератогенный эффект этамбутола, этионамида.

Наименее опасным для беременной и плода является изониазид. Его следует назначать с лечебной целью и для профилактики обострений туберкулёза.

ТУБЕРКУЛЁЗ У СОЦИАЛЬНО ДЕЗАДАПТИРОВАННЫХ ЛИЦ

К социально дезадаптированным группам населения относят лиц без определённого места жительства (БОМЖ), мигрирующих как внутри страны, так и из стран ближнего и дальнего зарубежья, беженцев из зон межнациональных и локальных военных конфликтов, безработных лиц, больных хроническим алкоголизмом (и наркоманией), заключённых, лиц, проживающих в приютах для инвалидов и престарелых.

Значительная часть социально дезадаптированных лиц — не «постоянные жители», формально находящиеся вне ответственности учреждений здравоохранения, но среди них необходимо проводить комплекс противотуберкулёзных мероприятий (социальная поддержка программы борьбы с туберкулёзом, создание центров реабилитации, проведение санитарно-просветительской работы).

В большинстве случаев туберкулёз среди лиц БОМЖ и мигрирующего населения выявляют «по обращаемости», поэтому диагностируют распространённые остро текущие, плохо поддающиеся лечению формы. Подобные пациенты — потенциальные источники распространения туберкулёза, в том числе и с множественной лекарственной устойчивостью.

Для выявления и диагностики туберкулёза среди мигрантов и лиц БОМЖ используют бригадный метод и передвижную флюорографию. Методы позволяют выявить туберкулёз у большинства взрослых мигрантов в местах их наибольшей концентрации — пунктах временного расселения (гостиницы, санатории, дома отдыха, школы), местах их работы (учёбы), пунктах благотворительных обществ, биржах труда, комитетах беженцев. Для лечения мигрирующего населения и лиц БОМЖ организуют специализированные стационары (отделения), центры реабилитации и дома-интернаты для перенёсших туберкулёз или для больных хроническими формами.

Службы, занимающиеся делами беженцев, часто не уделяют должного внимания борьбе с туберкулёзом. Сотрудники служб заботятся об обеспечении беженцев едой, одеждой и жильём. Медработники должны уделять особое внимание борьбе с туберкулёзом, своевременно выявлять и лечить больных. При лечении беженцев и лиц БОМЖ необходим постоянный контроль.

Причины увеличения числа больных не поддающимися лечению формами туберкулёза разнообразны. Повышение эффективности лечения туберкулёза у социально дезадаптированных лиц зависит не столько от лечебной тактики в стационарах или амбулаторных условиях, сколько от условий социально-экономической ситуации и от факторов передачи туберкулёза. Важное условие — стремление больного к излечению. Для больных из социально дезадаптированных групп разрабатывают индивидуальный мониторинг поведения больного на разных этапах лечения. От лечения отказываются, как правило, мужчины (90%) в возрасте до 45 лет, одинокие, с низким уровнем образования, безработные и без постоянного места жительства, страдающие алкоголизмом и ранее находившиеся в местах лишения свободы.

Для снижения частоты отказов от лечения и случаев нарушения режима необходимо оказывать социальную помощь больным: выдачу продуктовых или гигиенических наборов, возмещение транспортных расходов, организацию пунктов питания, реабилитацию бывших заключённых.

При выявлении туберкулёза в приютах, домах инвалидов и престарелых необходимо обследовать всех контактировавших с больным лиц и проводить у них контролируемую превентивную химиотерапию.

Подследственные и заключённые также подвержены риску заболевания туберкулёзом. Лица, содержащиеся в местах лишения свободы, плохо образованы и находятся в невыгодных социально-экономических условиях. Распространение ВИЧ-инфекции усложняет контроль над заболеваемостью туберкулёзом в учреждениях пенитенциарной системы.

Заключённых часто переводят в пределах исправительного учреждения, между различными учреждениями правоохранительной системы и службы исполнения наказаний. В контакт с заключёнными вступают служащие тюрьмы и посетители, поэтому резервуар туберкулёза в тюрьме представляет риск для общества. Эффективный контроль за распространением туберкулёза в тюрьмах необходим для защиты здоровья заключённых и общества в целом.

Для выявления больных туберкулёзом подследственные при поступлении в СИЗО проходят флюорографию органов грудной клетки. Заключённым проводят рентгенографический контроль раз в полугодие. Однако в некоторых регионах Российской Федерации большинство заразных форм туберкулёза лёгких выявляют спустя 2-3 мес после очередного контроля. Поэтому при появлении у заключённого симптомов, наблюдающихся при туберкулёзе лёгких (кашель с выделением мокроты, боль в грудной клетке, субфебрильная температура, кровохарканье), исследуют мокроту на микобактерии туберкулёза (не менее трёх образцов). Это позволяет выявить заразных больных, обследовать контактирующих лиц и предотвратить групповое заболевание туберкулёзом.

Региональная программа борьбы с туберкулёзом должна быть единой как для гражданского общества, так и для пенитенциарных учреждений. Необходимо обеспечить заключённым полноценное противотуберкулёзное лечение и наблюдение после освобождения.

Однако форма и содержание программ борьбы с туберкулёзом в пенитенциарных учреждениях и в учреждениях муниципальной сети отличаются. Необходимо наблюдение не только за лечебным процессом (обеспечение строгого контроля за приёмом лекарств и предотвращение их попадания на «чёрный рынок»), но и строгий контроль диагностики туберкулёза, особенно при получении образцов мокроты от заключённых, так как возможны как симуляция, так и сокрытие заболевания туберкулёзом.

Особое внимание следует уделять заключённым, которых переводят в пределах тюрьмы или между тюрьмами. Если пациенту лечение проводят в одном медицинском учреждении, процесс проще контролировать. При переводе больного в другое исправительное учреждение необходимо обеспечить завершение полного курса лечения в том учреждении, куда переводят заключённого.

Благодаря усилению контроля диагностики и лечения туберкулёза, улучшению лекарственного обеспечения доля случаев туберкулёза, выявленных в пенитенциарных учреждениях среди всех впервые зарегистрированных больных за последние 4-5 лет снизилась с 22-25% до 11-13%.

Проведение противотуберкулёзных мероприятий среди всего населения административной территории несомненно улучшает контроль над заболеваемостью туберкулёзом и может привести к стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулёза и к их снижению.

Глава 21

Особенности туберкулёза у детей и подростков

Вследствие изменившейся ситуации по туберкулёзу в России и ряде других стран мира повысился риск заражения детей. Инфицированность детей, проживающих совместно с больными, в 2 раза выше, чем детей из здорового окружения. С 1990 г. отмечают рост детской заболеваемости в России: в очагах она увеличилась более чем в 3 раза (с 0,16 до 0,56%), превышая общую заболеваемость детей в 50 раз. Среди заболевших туберкулёзом детей, контактирующих с больными в семье, отмечают значительное число детей раннего возраста с диссеминированными формами туберкулёза. В структуре впервые заболевших детей в России преобладает туберкулёз органов дыхания (78%). Основная форма - туберкулёз ВГЛУ. У детей частота бактериовыделения при патологии органов дыхания составляет 3,0%. У подростков тенденция распространения туберкулёзного процесса приближается к таковой у взрослых, происходит поражение преимущественно лёгочной ткани в виде инфильтративных форм с бактериовыделением в 80% случаев.

Первостепенное значение для борьбы с туберкулёзом у детей имеют профилактика и раннее выявление заболевания. Сразу же после постановки диагноза необходимо своевременно начинать лечение, основу которого составляет антибактериальная терапия.

Проведение специфической профилактики туберкулёза в течение длительного времени (более 50 лет) обусловило значительные изменения клинического течения туберкулёза у детей и подростков, влияя на патоморфоз заболевания. В условиях систематической противотуберкулёзной вакцинации, повышения общей сопротивляемости организма детей ярче проявляется защитная роль лимфатической системы. Инфекция в ней длительно задерживается; в одних случаях не развиваются локальные формы заболевания, в других — наблюдается различная степень поражения лимфатических узлов, при этом в последние годы всё чаще диагностируют малые формы бронхоаденитов. Несмотря на большие успехи, остаётся ряд нерешённых вопросов в проблеме детского туберкулёза. В частности, ещё значителен процент необратимых остаточных изменений, затрудняющих полное излечение больного. На этом фоне уменьшение в 70-80-е годы прошлого столетия распространённости туберкулёза среди населения, прежде всего среди детей и подростков, привело к снижению насто-

роженности по отношению к этой инфекции среди врачей, в особенности среди молодых.

В младшем детском возрасте выявляют преимущественно первичные формы туберкулёза. У детей старшего возраста и подростков более чем в 50% случаев обнаруживают вторичный туберкулёз.

Туберкулёз в различных возрастных категориях имеет определённые особенности, что способствует формированию остаточных изменений после перенесённого заболевания разной степени выраженности.

У новорождённых и детей раннего возраста туберкулёз протекает менее благоприятно, чем у старших детей, и характеризуется склонностью к генерализации инфекции, её распространению преимущественно лимфогематогенным путём с образованием внелёгочных очагов, к поражению лимфатического аппарата, что подчас определяет тяжесть заболевания. В этом возрасте преобладают такие формы, как первичный туберкулёзный комплекс, туберкулёзный менингит и милиарный туберкулёз. В дошкольном и школьном возрасте туберкулёз протекает благоприятно, генерализация процесса наблюдается редко, и на первый план, особенно в настоящее время, выступают так называемые мало выраженные формы туберкулёза в виде туберкулёза внутригрудных или периферических лимфатических узлов.

Критическим является также подростковый возраст, когда сравнительно часто образуются инфильтративные изменения в лёгких, происходит гематогенная диссеминация инфекции, поражаются серозные оболочки. Преобладающие формы - это Инфильтративный и диссеминированный туберкулёз лёгких. У подростков происходит значительная перестройка нейроэндокринного аппарата, что особенно отрицательно сказывается на течении туберкулёза при массивной суперинфекции.

Особенности развития болезни в различные возрастные периоды обусловлены анатомо-физиологическими и иммунобиологическими свойствами организма.

ТУБЕРКУЛЁЗ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста:

- незрелость клеточного и гуморального иммунитета;
- замедлена и снижена миграция клеток крови к месту воспаления;
- незавершённый фагоцитоз (развита фаза поглощения, снижена фаза переваривания);
- дефицит основных компонентов комплемента;
- верхние дыхательные пути и трахея короткие и широкие, остальные дыхательные пути узкие и длинные (ухудшена вентиляция лёгких);
- относительная сухость слизистой оболочки бронхов вследствие недостаточного количества слизистых желёз, низкая вязкость секрета;
- ацинусы бедны эластическими волокнами;
- недостаточное количество сурфактанта приводит к лёгкому возникновению ателектазов;
- практически не развита межсегментарная плевра, слабо развита междолевая плевра; не все слои плевры сформированы;
- плохо развит кашлевой рефлекс;
- в лимфатических узлах мало лимфоидной ткани, слабый клапанный аппарат, возможен обратный заброс лимфы;
- много анастомозов между лимфатическими узлами средостения;
- много анастомозов между кровеносными и лимфатическими сосудами;
- незрелость центра терморегуляции.

Туберкулёз у детей раннего возраста выявляют преимущественно по обращаемости (наиболее часто ставят диагноз пневмонии, неэффективность неспецифической

антибактериальной терапии заставляет проводить дифференциальную диагностику с туберкулёзом). У больных туберкулёзом детей в возрасте до 1 года туберкулёзный контакт выявляют в 100% случаев, от 1 до 3 лет — в 70-80% случаев (известно старое высказывание: «Маленькие дети не инфицируются, а заболевают»); $\frac{2}{3}$ больных туберкулёзом детей раннего возраста не привиты БЦЖ или не имеют поствакцинального знака.

Наиболее частые осложнения: бронхолёгочные поражения, гематогенная диссеминация в лёгкие и мозговые оболочки, распад лёгочной ткани.

Поздняя диагностика и прогрессирующее течение приводят к летальному исходу.

ТУБЕРКУЛЁЗ У ПОДРОСТКОВ

Анатомо-физиологические особенности подросткового периода:

- происходит перестройка нейроэндокринного аппарата;
- интенсивно растут сегменты лёгких;
- изменяются уровень обмена веществ и уровень энергетических затрат;
- интенсивно развиваются эластические волокна в альвеолах и межальвеолярных пространствах;
- возникает несоответствие между анатомическим строением органов (неполное развитие функционирующей части, слабость соединительных структур) и возросшими функциональными потребностями организма;
- происходит психологическая перестройка, ломается стереотип жизни ребёнка, формируется новое социальное положение, возникает много новых контактов, меняется режим питания, приобретаются новые привычки, в том числе и вредные (курение, алкоголь, наркомания).

Особенность туберкулёза в подростковом возрасте — склонность к прогрессирующему течению, альтеративно-некротическим реакциям. Сравнительно часто и быстро наступает распад лёгочной ткани (склонность к распаду выражена больше, чем у взрослых); развиваются вторичные формы туберкулёза, характерные для взрослых (Инфильтративный, очаговый, кавернозный туберкулёз) при сохранении черт первичного периода (высокая общая сенсibilизация). Подростки, живущие в туберкулёзном контакте, заболевают туберкулёзом в 2 раза чаще, чем дети других возрастов (кроме детей раннего возраста); поздняя диагностика, неадекватное лечение, пропущенный «вираж», отсутствие профилактического лечения в периоде «виража» приводят к хронизации туберкулёзного процесса.

ТУБЕРКУЛЁЗ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Клиническое течение ВИЧ-инфекции у детей, больных туберкулёзом, и прогноз заболевания, по всей видимости, связаны с путём инфицирования ВИЧ. Раннее инфицирование в период внутриутробного развития может приводить к гибели плода, о чём, возможно, свидетельствует более высокое количество спонтанных аборт, дефектов плода и мертворождённых у ВИЧ-инфицированных женщин. Заражение во время родов, видимо, приводит к более позднему появлению признаков инфицирования. Наконец, заражение парентеральным путём вызывает более длительное прогрессирование заболевания. По данным И.А. Поповой, наиболее существенным фактором, определявшим выживаемость ВИЧ-инфицированных детей в очагах инфекции, был их возраст в момент заражения. В группе с быстрым прогрессированием заболевания возраст детей в момент заражения колебался от 1 до 11 мес, а в группе с медленным прогрессированием — от 18 мес до 11 лет.

Основной особенностью клинического течения туберкулёза и ВИЧ-инфекции у детей, особенно заразившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, является задержка

психомоторного развития, связанная с поражением головного мозга ВИЧ, которое морфологически проявляется атрофией мозговых структур. Для детей характерно развитие лимфоидного интерстициального пневмонита и лимфоаденопатий, что затрудняет дифференциальную диагностику с туберкулёзом внутригрудные лимфатических узлов. Дети, в отличие от взрослых, чаще страдают от вторичных бактериальных инфекций: отитов, синуситов, инфекций мочевыводящих путей, пневмоний и т.д.

Морфологические проявления и течение туберкулёзного процесса зависят от возраста и состояния иммунитета на момент заболевания. У детей раннего возраста туберкулёз протекает тяжело: с наклонностью к диссеминации, генерализации процесса с поражением ЦНС. Распространённость туберкулёзных поражений связана не только с состоянием иммунной системы в целом, но и с отсутствием противотуберкулёзного иммунитета, так как детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей, не прививают вакциной БЦЖ до 18-летнего возраста.

При организации раннего выявления туберкулёза у детей с ВИЧ-инфекцией нельзя ограничиваться только традиционными методами обследования на туберкулёз. Учитывая, что на фоне ВИЧ-инфекции изменяется иммунопатогенез туберкулёза, очень часто у инфицированных микобактерией туберкулёза детей реакция на стандартный туберкулин в дозе 2 ТЕ отрицательная, что затрудняет раннюю диагностику туберкулёза.

Чтобы улучшить выявление тубинфицирования или заболевания туберкулёзом ВИЧ-инфицированных детей, особенно из групп риска по заболеванию туберкулёзом, необходимы:

- систематический контроль состояния здоровья детей;
- постоянный контроль со стороны фтизиатра;
- проведение пробы Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина ППД-Л 2 раза в год;
- своевременное назначение превентивного лечения (по показаниям);
- использование для выявления инфицирования микобактерией туберкулёза пробы Манту с большей дозой туберкулина — 5 или 10 ТЕ; использование новых диагностических методов — определение антител к микобактерии туберкулёза методом ИФА; определение генетического материала микобактерии туберкулёза методом ПЦР;
- наряду с традиционными рентгеномографическими методами исследования (обзорная рентгенография грудной клетки) - проведение рентгеновской компьютерной томографии.

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Первичный туберкулёз

ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ КОМПЛЕКС

Первичный комплекс выявляют в различных возрастных группах; наиболее часто — у детей младшего возраста. Учитывая то, что в настоящее время наряду со снижением инфицированности у детей происходит её сдвиг в сторону более старших возрастных групп, первичный туберкулёзный комплекс выявляют и у подростков.

Воспалительные изменения при первичном туберкулёзе в известной степени зависят от возраста ребёнка. Особенно выражена склонность к обширным процессам в первичном периоде у детей в возрасте от 0 до 7 лет. Это обстоятельство объясняют тем, что в этот период ещё не закончена дифференцировка лёгочной ткани, в которой сохраняются широкие просветы лимфатических щелей, рыхлые соединительнотканые

перегородки, богатые лимфатическими сосудами, что способствует распространению воспалительных изменений. Клинические проявления первичного туберкулёзного комплекса у детей младшего возраста выражены в наибольшей степени и характеризуются распространёнными и осложнёнными формами. В тех случаях, когда размеры первичного очага невелики, отсутствует или представлена нерезко зона перифокальной инфильтрации, изменения во ВГЛУ ограничены, клинические проявления первичного комплекса стёрты и малосимптомны. В ряде случаев первичный комплекс имеет бессимптомное течение и выявляется уже в фазе обратного развития — кальцинации. Эволюция первичного лёгочного очага может быть различной. Небольшой очаг с преобладанием инфильтративных, а не некротических изменений может полностью рассосаться. В других случаях в очаге происходит отложение извести с образованием так называемого очага Гона. Однако и при таких вариантах возможны резорбция извести и значительное уменьшение, а в отдельных случаях и полное исчезновение очага.

ТУБЕРКУЛЁЗ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Первое место среди клинических форм первичного туберкулёза у детей и подростков в настоящее время занимает туберкулёз ВГЛУ: на его долю приходится 75-80% всех случаев туберкулёза у детей. Частота этой клинической формы увеличивается главным образом за счёт совершенствования методов диагностики маловыраженных специфических изменений.

Течение зависит от распространённости специфического воспаления, с одной стороны, и состояния иммунологической реактивности организма — с другой. Характер течения процесса и его исход также определяются своевременным выявлением заболевания и полноценностью туберкулостатической терапии. У детей раннего возраста, не вакцинированных или неэффективно вакцинированных БЦЖ, попавших в тесный бактериальный контакт, туберкулёз ВГЛУ даже при ограниченном характере исходного процесса может протекать бурно и перейти в генерализованную форму. В большинстве же случаев бронхоаденит протекает благоприятно. Своевременно выявленные процессы с ограниченным поражением ВГЛУ при полноценной туберкулостатической терапии обычно дают положительную динамику с постепенным переходом из фазы инфильтрации к фазе рассасывания.

Опухолевидная, или туморозная, форма туберкулёза ВГЛУ, как правило, имеет более тяжёлое клиническое течение. Эта форма чаще встречается у детей раннего возраста, ей сопутствует более яркая клиническая картина, она чаще сопровождается развитием осложнений. Для этой формы характерна гиперергическая чувствительность к туберкулину на фоне «виража».

Туберкулёз ВГЛУ необходимо дифференцировать от патологических изменений в области средостения и корня лёгких нетуберкулёзной этиологии. Наиболее часто у детей младшего возраста возникают проблемы, требующие дополнительного рентгенологического обследования образования в области переднего средостения. Основная причина — вилочковая железа. Проведение боковой рентгенограммы органов грудной клетки позволяет исключить поражение лимфатических узлов.

Вторичный туберкулёз

Вторичные формы туберкулёза у детей встречаются только в старшем школьном возрасте, совпадающем с пубертатным периодом (13-14 лет). Для подростков характерны вторичные формы первичного генеза (на фоне распространённого лёгочного процесса имеются поражённые туберкулёзом внутригрудные лимфатические узлы). Преобладающей формой являются Инфильтративный и очаговый туберкулёз лёгких (см. главу 18 «Туберкулёз органов дыхания»).

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

В настоящее время в детском и подростковом возрасте гематогенно-диссеминирующий туберкулёз встречаются редко.

Развитию диссеминированных форм туберкулёза предшествуют период первичной туберкулёзной инфекции и прорыв туберкулёзного очага в кровяное русло при одно-временной сенсibilизации сосудистой системы. Для возникновения болезни важно снижение иммунитета под влиянием неблагоприятных воздействий (инсоляция, нарушение питания, интеркуррентные инфекции в период выража и др.).

у детей раннего возраста заболевание нередко протекает в виде милиарного туберкулёза, когда наряду с лёгкими поражаются и другие органы. Источником диссеминаций при вторичных формах туберкулёза могут быть лёгкие, кости, почки и другие органы.

Подострая форма встречается у детей старшего возраста и подростков крайне редко, чаще возникает в период затихания первичной инфекции, но может появиться и как вторичная форма туберкулёза, вместе с очагами внелёгочной локализации

При отсутствии или недостаточно интенсивном лечении болезнь у подростка в большинстве случаев неуклонно прогрессирует; укрупняются и сливаются рассеянные очаги в лёгких, появляются новые полости распада, в дальнейшем возможно развитие лобулярной казеозной пневмонии. Такое неблагоприятное течение подострой диссеминации у подростков можно объяснить переходным возрастом, когда происходит гормональная перестройка организма, наступает неустойчивое состояние иммунологических процессов в отношении туберкулёзной инфекции.

При хроническом диссеминированном туберкулёзе процесс приобретает черты фибринозно-кавернозного туберкулёза с обострением в весенне-осенний период и неблагоприятным исходом.

ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПЛЕВРИТ

У детей и подростков плеврит может возникнуть как осложнение туберкулёза ВГЛУ и первичного туберкулёзного комплекса, а также как самостоятельное заболевание.

Если при клинико-рентгенологическом обследовании картину туберкулёза обнаруживают отчетливо, плеврит расценивают как осложнение. В тех же случаях, когда изменений не выявляют, плеврит рассматривают как самостоятельную форму туберкулёза.

Различают плевриты сухие (фибринозные) и экссудативные. Сухой плевриту детей и подростков может быть проявлением активного, причём наиболее часто первичного или диссеминированного туберкулёза лёгких в результате лимфогематогенного распространения инфекции.

Клинические проявления и симптоматика экссудативного плеврита в значительной степени определяются его локализацией. Выпот может быть свободным или осумкованным. Топографически выделяют верхушечный плеврит, костальный, междолевой, медиастиальный, диафрагмальный панплеврит.

Междолевой плеврит у детей чаще является осложнением туберкулёза ВГЛУ. Медиастиальный плеврит наиболее часто встречается как осложнение первичного туберкулёзного комплекса или бронхоаденита у детей раннего возраста.

ВНЕЛЁГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Внелёгочные формы туберкулёза у детей, как правило, служат проявлением лимфогенной или гематогенной диссеминации, условия возникновения которой - массивность инфекции на фоне некачественной вакцинации БЦЖ или её отсутствия, неблагоприятные социально-экономические факторы и различные сопутствующие заболевания.

Сопоставление характера проявлений внелёгочных форм заболевания в структуре впервые выявленного туберкулёза у детей за последние 15 лет показало, что, несмотря на ухудшение эпидемиологической ситуации в целом по стране, общее число внелёгочных форм заболевания уменьшилось. Отмечено снижение заболеваемости детей туберкулёзным менингитом, костно-суставным туберкулёзом. Число детей с туберкулёзом мочеполовой системы, периферических лимфатических узлов и глаз, наоборот, имеет тенденцию к росту. Установлено, что каких-либо различий по возрастам в показателях заболеваемости лёгочными и внелёгочными формами не имеется. У детей младшего возраста преобладает поражение костно-суставной и центральной нервной системы, свидетельствующее о генерализации процесса, свойственной данному возрасту. У остальных детей чаще поражаются периферические лимфатические узлы и мочеполовые органы.

Туберкулёз периферических лимфатических узлов

Клинические проявления туберкулёза периферических лимфатических узлов у детей аналогичны проявлениям у взрослых (см. главу 19 «туберкулёз внелёгочной локализации»).

Туберкулёзный менингит

Туберкулёзом мозговых оболочек болеют преимущественно дети до 5 лет. Чаще всего заболевание развивается в течение первых лет после инфицирования микобактерией туберкулёза.

У детей раннего возраста родители могут обратить внимание на такие начальные симптомы, как снижение аппетита, нарастающая сонливость, адинамия. В первые дни болезни появляются судороги, расстройство сознания и очаговые симптомы поражения ЦНС в виде нарушения функций черепных нервов, парезов или параличей конечностей. Менингеальные симптомы могут быть выражены слабо, брадикардия отсутствует. Стул учащается до 4-5 раз в сутки, что в сочетании со рвотой (2-4 раза) напоминает диспепсию. При этом отсутствует экзикоз, большой родничок напряжён, выбухает. Быстро развивается гидроцефалия. Иногда клиническая картина туберкулёзного менингита у грудного ребёнка настолько стёрта, что ничего другого, кроме повышения температуры, нарастающей сонливости и адинамии, заметить не удаётся. Решающее значение в этих случаях приобретают выбухание и напряжение родничка. Если диагноз своевременно не поставлен, болезнь прогрессирует и через 2, максимум 3 нед приводит к смерти. Из менингеальных симптомов у детей раннего возраста характерен симптом «подвешивания» (Лесажа): поднятый за подмышку ребёнок подтягивает ноги к животу, сохраняя их в согнутом положении, и симптом «треножника» — своеобразная поза, при которой ребёнок сидит, опираясь на руки позади ягодиц. Во втором периоде заболевания появляются и нарастают менингеальные симптомы, признаки поражения черепных нервов (чаще III и VI пар).

У детей старшего возраста туберкулёзный менингит протекает так же, как и у взрослых.

Клинические проявления заболевания зависят от степени поражения внутренних органов, возрастной реактивности организма, вирулентности микроба и его чувствительности к применяемым препаратам, а также от срока начала лечения. Прогноз у ребёнка в возрасте до 3 лет хуже по сравнению с более старшим возрастом. При своевременном (до 10-го дня) длительном комплексном лечении прогноз благоприятен более чем в 90% случаев.

Туберкулёмы мозга у детей в большинстве случаев остаются очень небольшими и не вызывают повышения внутричерепного давления, но могут обусловить характерную локальную симптоматику с признаками объёмного поражения.

Диагностировать туберкулёзный менингит необходимо до 7-10-го дня болезни, еще в период экссудативной фазы воспаления. В этих случаях можно надеяться на полное излечение.

Важно учесть следующее:

- анамнез (сведения о контакте с больными туберкулёзом);
- характер туберкулиновых проб, сроки ревакцинации (учитывая, что при тяжёлом состоянии ребёнка туберкулиновые пробы могут быть отрицательными);
- клинические проявления (характер начала и развития менингита, состояние сознания, выраженность менингеальных симптомов);
- данные рентгенологического исследования грудной клетки: выявление активного туберкулёза или остаточных изменений перенесённого туберкулёза (в то же время их отсутствие не позволяет отвергнуть туберкулёзную этиологию);
- люмбальная пункция с исследованием ликвора является решающим моментом при выяснении этиологии менингита;
- исследование глазного дна: выявление туберкулёзных бугорков на сетчатке с несомненностью указывает на туберкулёзную этиологию менингита. Застойные диски зрительных нервов отражают повышение внутричерепного давления. Следует учитывать, что при выраженном застое на глазном дне при люмбальной пункции возможна аксиальная дислокация. В этом случае ликвор следует выпускать, не вынимая из иглы мандрена;
- бактериологическое исследование ликвора: обнаружение микобактерий туберкулёза является бесспорным доказательством туберкулёзной природы менингита.

Принципы лечения туберкулёза мозговых оболочек, комбинация препаратов, длительность их приёма аналогичны таковым для взрослых больных, за исключением расчёта суточной дозы препаратов на 1 кг массы тела ребёнка. Адекватной следует считать дозу изониазида 30 мг/кг в сутки. Чем младше ребёнок, тем выше должна быть доза. Назначают строгий постельный режим на 1,5-2 мес. через 3-4 мес разрешают передвижение по палате.

Реконвалесцентам в первые 2-3 года проводят противорецидивные курсы по 2 мес весной и осенью в условиях специализированного санатория.

Туберкулёз костей и суставов

Туберкулёзные поражения скелета у детей и подростков характеризуются обширными разрушениями костей и суставов, что при отсутствии адекватного лечения ведёт к ранней и неуклонно прогрессирующей инвалидности.

Диагностику костно-суставного туберкулёза у детей проводят параллельно по двум направлениям:

- определение активности и распространённости туберкулёзной инфекции;
- определение распространённости локального поражения и его осложнений.

Оценку активности и распространённости туберкулёзной инфекции у ребенка с костно-суставным туберкулёзом проводят в специализированных противотуберкулёзных учреждениях: устанавливают факт инфицирования микобактериями туберкулёза, клиническую форму туберкулёза органов дыхания, степень чувствительности к туберкулину; выявляют другие органые поражения. Для диагностики используют традиционные критерии:

- анамнестические и эпидемиологические — сведения о контакте с больным туберкулёзом, его длительности, вакцинации и ревакцинации БЦЖ, характере поствакцинальной реакции, динамике туберкулиновых проб:

- | данные рентгеномографии либо КТ органов грудной клетки;
- лабораторные данные — клинический анализ крови (абсолютное число лейкоцитов и лейкоцитарная формула, величина СОЭ), мочи, протеинограмма (содержание α_2 - и γ -глобулинов, С-реактивного белка);
- данные туберкулиновых проб — реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л и углублённой туберкулинодиагностики;
- серологические и иммунологические показатели;
- результаты бактериологического исследования мокроты, мочи, а также патологического содержимого абсцессов и свищей на микобактерии туберкулёза и сопутствующую бактериальную флору.

Диагностику локальных поражений костей и суставов проводят на основании клинических и лучевых методов исследования. Клинически оценивают внешний вид поражённого отдела скелета, наличие абсцессов, свищей, величину деформаций, контрактур, степень ограничения функции органов, неврологические симптомы. Базовым методом лучевой оценки является стандартная рентгенография поражённого отдела скелета в двух проекциях. Для уточнения диагноза используют специальные методики - рентгеномографию, КТ, МРТ. Каждый из указанных методов применяют по показаниям в зависимости от локализации процесса и поставленных диагностических задач. При наличии абсцессов, свищей, материала ранее проведённых операций или биопсий проводят бактериологическое, цитологическое и/или гистологическое исследование.

Общее состояние детей при туберкулёзном остите обычно не страдает, симптомы интоксикации выявляются либо при множественных костных очагах, либо при наличии активного внутригрудного туберкулёзного процесса.

К особенностям клинических проявлений туберкулёзных артритов у детей следует отнести их полиморфность. С одной стороны, заболевание может сопровождаться выраженными клиническими проявлениями, характерными для острого неспецифического воспалительного поражения, с другой — патология может протекать скрыто и диагностироваться лишь в стадии уже возникших ортопедических осложнений - порочного положения и контрактур. Поздняя диагностика туберкулёзного артрита обычно связана с недооценкой эпидемиологической ситуации и клинко-рентгенологических признаков заболевания. У детей младшего возраста артрит развивается обычно на фоне выраженных общих изменений, обусловленных диссеминацией туберкулёза, у подростков — чаще на фоне общего здоровья. Больных длительно наблюдают в первичной медицинской сети с диагнозами: гематогенный остеомиелит, инфекционно-аллергический или гнойный артрит, транзиторные артралгии, болезнь Пертеса. Подозрение на специфическое поражение обычно возникает при выявлении обширного разрушения сустава на фоне кажущегося адекватным лечения.

Для туберкулёзного спондилита у детей характерна поздняя диагностика, связанная с недооценкой ранних симптомов заболевания. К сожалению, первой жалобой, на основании которой обычно возникает подозрение на патологию, является деформация позвоночника. Ретроспективный анализ показывает, что у детей младшего возраста значительно раньше появляются общие клинические симптомы: изменение поведения, беспокойство во сне, снижение аппетита и двигательной активности, субфебрилитет, обычно рассматривающиеся как проявления рахита или банальной инфекции. Развитие заболевания характеризуется нарастанием симптомов интоксикации, появлением неврологических расстройств и увеличением деформации позвоночника, что обычно и является поводом к первичному рентгенологическому обследованию. У пациентов школьного возраста в начале заболевания преобладают местные клинические симптомы: боли в спине, усталость, нарушение осанки и походки. При осмотре выявляются локальная болезненность и ригидность мышц спины.

умеренная деформация позвоночника. Наличие болей при отсутствии выраженных симптомов интоксикации и грубой деформации становится причиной необоснованного диагноза «остеохондроза позвоночника». Рентгенологическое исследование проводят обычно из-за нарастающих болей в спине, увеличения кифоза либо при появлении неврологических расстройств.

Глава 22

Острые и неотложные состояния

КРОВОХАРКАНИЕ И КРОВОТЕЧЕНИЕ

Кровохарканье - это наличие прожилок алой крови в мокроте или слюне, выделение отдельных плевков жидкой или частично свернувшейся крови.

Под **лёгочным кровотечением** понимают излияние значительного количества крови в просвет бронхов. Жидкую или смешанную с мокротой кровь больной, как правило, откашливает. Отличие лёгочного кровотечения от кровохарканья в основном количественное. Эксперты Европейского респираторного общества (ERS) лёгочное кровотечение определяют, как состояние, при котором больной теряет от 200 до 1000 мл крови в течение 24 ч.

При лёгочном кровотечении кровь откашливается в значительном количестве одномоментно, непрерывно или с перерывами. В зависимости от количества выделенной крови в России принято различать кровотечения малые (до 100 мл), средние (до 500 мл) и большие, или профузные (свыше 500 мл). При этом следует иметь в виду, что большие и их окружающие склонны преувеличивать количество выделенной крови. Часть крови из дыхательных путей больные могут не откашливать, а аспирировать или заглатывать. Поэтому количественная оценка потери крови при лёгочном кровотечении всегда приближительна.

Профузное лёгочное кровотечение представляет большую опасность для жизни и может привести к смерти. Причинами смерти становятся асфиксия или такие дальнейшие осложнения кровотечения, как аспирационная пневмония, прогрессирование туберкулёза, лёгочно-сердечная недостаточность. Летальность при профузных кровотечениях достигает 80%, а при меньших объёмах кровопотери — 7-30%.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Причины и источники лёгочного кровотечения весьма многообразны. Они зависят от структуры лёгочных заболеваний и совершенствования методов их лечения. У больных туберкулёзом лёгочное кровотечение чаще осложняет инфильтративные формы, казеозную пневмонию, фиброзно-кавернозный туберкулёз. Иногда кровотечение

возникает при цирротическом туберкулёзе или посттуберкулёзном пневмофиброзе. Профузное лёгочное кровотечение может произойти в случае прорыва аневризмы аорты в левый главный бронх. Другими причинами легочного кровотечения служат грибковые и паразитарные поражения лёгких, и в первую очередь — аспергиллёма в остаточной каверне или воздушной кисте. Реже источник кровотечения связан с карциномой бронха, бронхоэктазами, бронхолитом, инородным телом в ткани лёгкого или в бронхе, инфарктом лёгкого, эндометриозом, пороком митрального клапана с гипертензией в малом круге кровообращения, осложнениями после операций на лёгких.

Морфологической основой для кровотечения в большинстве случаев служат аневризматически расширенные и истончённые бронхиальные артерии, извитые и хрупкие анастомозы между бронхиальными и лёгочными артериями на разных уровнях, но в основном — на уровне артериол и капилляров. Сосуды образуют зоны гиперваскуляризации с высоким давлением крови. Аррозия или разрыв таких хрупких сосудов в слизистой оболочке или в подслизистом слое бронха вызывают кровоизлияние в лёгочную ткань и в бронхиальное дерево. Возникает лёгочное кровотечение различной степени тяжести. Реже кровотечение происходит вследствие разрушения сосудистой стенки при гнойно-некротическом процессе или из грануляций в бронхе либо каверне.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Лёгочное кровотечение наблюдают чаще у мужчин среднего и пожилого возраста. Оно начинается с кровохарканья, но может возникнуть внезапно, на фоне хорошего состояния. Предусмотреть возможность и время кровотечения, как правило, нельзя. Алую или тёмную кровь откашливают через рот в чистом виде или вместе с мокротой. Кровь может выделяться и через нос. Обычно кровь бывает пенистой и не свёртывается. Всегда важно установить характер основного патологического процесса и определить источник кровотечения. Такая диагностика нередко бывает весьма сложной даже при использовании современных рентгенологических и эндоскопических методов.

При выяснении анамнеза обращают внимание на болезни лёгких, сердца, крови. Получаемая от больного, его родственников или наблюдавших его врачей информация может иметь важное диагностическое значение. Так, при лёгочном кровотечении, в отличие от кровотечения из пищевода или желудка, кровь всегда выделяется с кашлем и бывает пенистой (табл. 22-1). Алый цвет крови свидетельствует о её поступлении из бронхиальных артерий, а тёмный - из системы лёгочной артерии. Кровь из сосудов лёгкого имеет нейтральную или щелочную реакцию, а кровь из сосудов пищеварительного тракта — обычно кислую. Иногда в мокроте, выделяемой больным с лёгочным кровотечением, могут быть обнаружены кислотоустойчивые бактерии, что сразу же вызывает обоснованное подозрение на туберкулёз. Сами больные редко чувствуют из какого лёгкого или из какой его области выделяется кровь. Субъективные ощущения больного очень часто не соответствуют действительности и оценивать их следует с осторожностью.

Важнейший момент в первичном обследовании больного с кровохарканьем и легочным кровотечением — это измерение артериального давления. Недооценка артериальной гипертензии может свести на нет все последующие лечебные процедуры.

Для исключения кровотечения из верхних дыхательных путей необходимо осмотреть носоглотку, в сложной ситуации с помощью оториноларинголога. Над зоной лёгочного кровотечения выслушивают влажные хрипы и крепитацию. После обычного физического исследования во всех случаях необходима рентгенография в двух проекциях. Наиболее информативны КТ и бронхиальная артериография. Дальнейшая диагностическая тактика индивидуальна. Она зависит от состояния больного, характера основного заболевания, продолжения или прекращения кровотечения и должна быть тесно связана с лечением.

Таблица 22-1. Отличия кровохарканья от кровавой рвоты

Признак	Кровохарканье	Кровавая рвота
Заболевания в анамнезе	Туберкулёз лёгких, бронхоэктатическая болезнь и другая лёгочная патология	Желудочно-кишечные заболевания, хронический алкоголизм
Время возникновения	В любое время суток и во сне, усиливается при кашле	Во время рвоты
Внешний вид крови	Алая, пенистая, смешана с мокротой	Тёмная, не пенится, смешана с частицами пищи
pH крови	> 7,42	< 7,36
Характер дыхательной недостаточности	Выражена и нарастает	Не развивается при отсутствии лёгочной патологии
Характер анемии	Не нарастает или отсутствует исходно	Может предшествовать кровавой рвоте
Мелена	Нет	Есть

Анализ венозной крови должен обязательно включать в себя подсчёт тромбоцитов, оценку содержания гемоглобина и определение показателей свёртываемости. Определение гемоглобина в динамике — доступный индикатор кровопотери.

В современных условиях цифровая рентгенография обеспечивает быструю визуализацию лёгких, уточняет локализацию процесса. Однако, согласно мнению экспертов ERS, в 20-46% не позволяет определить локализацию кровотечения, поскольку либо не выявляет патологию, либо изменения являются двусторонними. КТ высокого разрешения позволяет визуализировать бронхоэктазы. Применение контраста помогает в идентификации нарушения целостности сосудов, аневризм и артериовенозных мальформаций.

Бронхоскопию при лёгочном кровотечении ещё 20-25 лет назад считали противопоказанной. В настоящее время благодаря совершенствованию анестезиологического обеспечения и техники исследования бронхоскопия стала важнейшим методом диагностики и лечения лёгочных кровотечений. Пока это единственный способ, который позволяет осмотреть дыхательные пути и непосредственно увидеть источник кровотечения либо точно определить бронх, из которого выделяется кровь. Для бронхоскопии у больных с лёгочным кровотечением применяют как жёсткий, так и гибкий бронхоскоп (фибробронхоскоп). Жёсткий бронхоскоп позволяет эффективнее отсасывать кровь и лучше вентилировать лёгкие, а гибкий — осмотреть более мелкие бронхи.

У больных с лёгочным кровотечением, этиология которого представляется неясной, бронхоскопия и особенно бронхиальная ангиография часто позволяют выявить источник кровотечения. Для проведения бронхиальной ангиографии необходимо под местной анестезией пунктировать бедренную артерию и по методу Сельдингера провести специальный катетер в аорту и далее в устье бронхиальной артерии. После введения рентгеноконтрастного раствора на снимках обнаруживают прямые или косвенные признаки лёгочного кровотечения. Прямой признак — выход контрастного вещества за пределы сосудистой стенки (рис. 22-1), а при остановившемся кровотечении — его окклюзия. Косвенными признаками лёгочного кровотечения являются расширение сети бронхиальных артерий (гиперваскуляризация) в отдельных участках лёгкого, аневризматические расширения сосудов, тромбоз периферических ветвей бронхиальных артерий, появление сети анастомозов между бронхиальными и лёгочными артериями.

ЛЕЧЕНИЕ

Выделяют три главных шага в ведении больных с профузным лёгочным кровотечением:

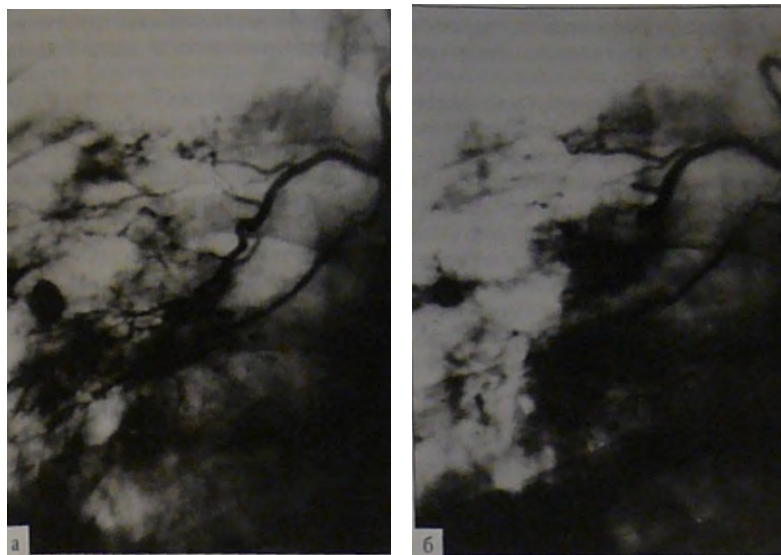


Рис. 22-1. Бронхиальная артериография у больного с кровотечением из правого лёгкого. Гиперваскуляризация с выходом контрастированной крови за пределы сосудов (а). Бронхиальная артериография у того же больного после окклюзии периферического отдела бронхиальной артерии. Кровотечение остановлено (б).

- реанимация и защита дыхательных путей;
- определение места кровотечения и его причины;
- остановка кровотечения и предупреждение его рецидива.

Возможности эффективной первой помощи при лёгочном кровотечении, в отличие от всех наружных кровотечений, очень ограничены. Вне лечебного учреждения у больного с лёгочным кровотечением важно правильное поведение медицинских работников, от которых пациент и его окружение требуют быстрых и результативных действий. Эти действия должны заключаться в экстренной госпитализации больного. Параллельно больного стараются убедить не бояться кровопотери и инстинктивно не сдерживать кашель. Наоборот — важно откашливать всю кровь из дыхательных путей. С целью лучших условий для откашливания крови положение больного во время транспортировки должно быть сидячим или полусидячим. Госпитализировать больного с лёгочным кровотечением необходимо в специализированный стационар с наличием условий для бронхоскопии, контрастного рентгенологического исследования сосудов и хирургического лечения заболеваний лёгких.

Алгоритм лечения больных с лёгочным кровотечением:

- уложить больного на сторону, где находится источник кровотечения в лёгком;
- назначить ингаляции кислорода, этамзилат (для уменьшения проницаемости сосудистой стенки), транквилизаторы, противокашлевые средства;
- снизить артериальное давление и давление в малом круге кровообращения (ганглиоблокаторы: азаметония бромид, триметофана камсилат; клонидин);
- выполнить бронхоскопию;
- определить оптимальный объём хирургического вмешательства (резекция лёгкого, пневмонэктомия и др.);

- выполнить операцию под наркозом с интубацией двухканальной трубкой или блокадой поражённого лёгкого введением эндобронхиальной одноканальной трубки;
- провести санирующую бронхоскопию по окончании операции.

Методы остановки лёгочного кровотечения могут быть фармакологическими, эндоскопическими, рентгено-эндоваскулярными и хирургическими.

К фармакологическим методам относят управляемую артериальную гипотензию, которая весьма эффективна при кровотечениях из сосудов большого круга кровообращения — бронхиальных артерий. Снижение систолического артериального давления до 85-90 мм рт.ст. создаёт благоприятные условия для тромбоза и остановки кровотечения. С этой целью используют один из следующих лекарственных препаратов.

- Триметофана камсилат - 0,05-0,1% раствор в 5% растворе глюкозы или в 0,9% растворе натрия хлорида внутривенно капельно (30-50 капель в минуту и затем более).
- Нитропруссид натрия — 0,25-10 мкг/кг в минуту, внутривенно.
- Азаметония бромид — 0,5-1 мл 5% раствора, внутримышечно — действие через 5-15 мин.
- Изосорбида динитрат - 0,01 г (2 таблетки под язык), можно в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В случаях кровотечения из лёгочной артерии давление в ней снижают внутривенным введением аминофиллина (5-10 мл 2,4% раствора аминофиллина разводят в 10-20 мл 40% раствора глюкозы и вводят в вену в течение 4-6 мин). При всех лёгочных кровотечениях для некоторого усиления свёртываемости крови можно внутривенно капельно вводить ингибитор фибринолиза - 5% раствор аминокaproновой кислоты в 0,9% растворе натрия хлорида — до 100 мл. Внутривенное введение хлорида кальция, применение этазилата, менадиона натрия бисульфид, аминокaproновой кислоты, апротинина не имеют существенного значения для остановки лёгочного кровотечения и поэтому не могут быть рекомендованы с этой целью. При малых и средних лёгочных кровотечениях, а также в случаях невозможности быстрой госпитализации больного в специализированный стационар фармакологические способы позволяют остановить лёгочное кровотечение у 80-90% больных.

Эндоскопическим методом остановки лёгочного кровотечения служит бронхоскопия с прямым воздействием на источник кровотечения (диатермокоагуляция, лазерная фотокоагуляция) или окклюзией бронха, в который поступает кровь. Прямое воздействие особенно эффективно при кровотечении из опухоли бронха. Окклюзия бронха может быть использована при массивных лёгочных кровотечениях. Для окклюзии используют силиконовый баллонный катетер, поролоновую губку, марлевую тампонаду. Продолжительность такой окклюзии может варьировать, но обычно бывает достаточно 2-3 дней. Окклюзия бронха позволяет предотвратить аспирацию крови в другие отделы бронхиальной системы и иногда окончательно останавливает кровотечение. При необходимости последующей операции окклюзия бронха даёт возможность увеличить время для подготовки к оперативному вмешательству и улучшить условия его выполнения.

У больных с остановившимся кровотечением бронхоскопию следует производить как можно раньше, лучше в первые 2-3 дня. При этом часто можно определить источник кровотечения. Обычно это сегментарный бронх с остатками свернувшейся крови. Возобновление кровотечения бронхоскопия, как правило, не провоцирует.

Эффективным методом остановки лёгочного кровотечения является рентгеноэндоваскулярная окклюзия кровоточащего сосуда. Успех эмболизации бронхиальных артерий зависит от навыков врача. Её должен проводить опытный рентгенолог, владеющий ангиографией. Вначале проводят ангиографию для определения места

кровотечения из бронхиальной артерии. Для этого используют такие признаки, как размер сосудов, степень гиперваскуляризации, а также признаки сосудистого шунтирования. Для эмболизации используют различные материалы, но прежде всего поливинилалкоголь (PVA) в виде мелких частиц, взвешенных в рентгеноконтрастной среде. Они не способны рассасываться и тем предупреждают реканализацию. Другим агентом является желатиновая губка, которая, к сожалению, приводит к реканализации и потому применяется, только как дополнение к PVA. Изобутил-2-цианоакрилат, так же как и этанол, не рекомендуется, в связи с высоким риском развития некроза тканей. Немедленный ответ успеха эмболизации бронхиальных артерий отмечен в 73-98% случаев. При этом описано достаточно много осложнений, среди которых наиболее частое — боль в груди. Наиболее вероятно, она имеет ишемическую природу и обычно проходит. Наиболее опасным осложнением является ишемия спинного мозга, которая встречается в 1% случаев. Вероятность этого осложнения можно уменьшить при использовании коаксиальной системы микрокатетеров для проведения так называемой супраселективной эмболизации.

Хирургический метод рассматривается как вариант лечения для больных с установленным источником массивного кровотечения и при неэффективности консервативных мероприятий или состояниях, непосредственно угрожающих жизни больного. Наиболее веским показанием к хирургическому вмешательству при лёгочном кровотечении является наличие аспергилломы.

Операции при лёгочных кровотечениях могут быть экстренными, срочными, отсроченными и плановыми. Экстренные операции производят во время кровотечения, срочные — после остановки кровотечения, а отсроченные или плановые — после остановки кровотечения, специального обследования и полноценной предоперационной подготовки. Выжидательная тактика нередко приводит к повторным кровотечениям, аспирационной пневмонии, прогрессированию заболевания.

Основная операция при лёгочном кровотечении — резекция лёгкого с удалением его поражённой части и источника кровотечения. Значительно реже, главным образом в случаях кровотечения у больных лёгочным туберкулёзом, могут быть использованы коллапсохирургические вмешательства (торакопластика, экстраплевральная пломбировка), а также хирургическая окклюзия бронха, перевязка бронхиальных артерий.

Летальность при хирургическом вмешательстве варьирует от 1 до 50%. При наличии противопоказаний к операции (например, дыхательной недостаточности) применяют другие варианты. Предпринимались попытки введения в полость йодида натрия или калия, инстиляция амфотерицина В с или без N-ацетилцистеина через транбронхиальный или чрескожный катетер. Системная противогрибковая терапия аспергилломы, приводящей к кровотечению, пока разочаровывает.

После профузного кровотечения иногда может возникнуть необходимость в частичном замещении потерянной крови. С этой целью используют эритроцитную массу и свежемороженную плазму. Во время и после операции по поводу лёгочного кровотечения необходима бронхоскопия для санации бронхов, так как оставшаяся в них жидкая и свернувшаяся кровь способствует развитию аспирационной пневмонии. После остановки лёгочного кровотечения для профилактики аспирационной пневмонии и обострения туберкулёза необходимо назначить антибиотики широкого спектра действия и противотуберкулёзные препараты.

Основой профилактики лёгочных кровотечений служит своевременное и эффективное лечение заболеваний лёгких. В случаях необходимости хирургического лечения заболеваний лёгких при кровотечениях в анамнезе оперативное вмешательство целесообразно проводить своевременно и в плановом порядке.

СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС

Под спонтанным пневмотораксом понимают поступление воздуха в плевральную полость, которое возникает спонтанно, как бы самопроизвольно, без повреждения грудной стенки или лёгкого. Однако в большинстве случаев при спонтанном пневмотораксе вполне могут быть установлены как определённая форма патологии лёгких, так и факторы, которые способствовали его возникновению.

Оценить частоту спонтанного пневмоторакса сложно, так как он нередко возникает и ликвидируется без установленного диагноза. Мужчины среди больных со спонтанным пневмотораксом составляют 70-90%, преимущественно в возрасте от 20 до 40 лет. Справа пневмоторакс наблюдается несколько чаще, чем слева.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В настоящее время чаще всего спонтанный пневмоторакс наблюдают не при туберкулезе лёгких, а при распространённой или локальной буллёзной эмфиземе в результате прорыва воздушных пузырей — булл.

Распространённая буллёзная эмфизема часто является генетически детерминированным заболеванием, в основе которого лежит недостаточность ингибитора эластазы α_1 -антитрипсина. В этиологии распространённой эмфиземы имеют значение курение, вдыхание загрязнённого воздуха. Локальная буллёзная эмфизема, обычно в области верхушек лёгких, может развиваться в результате перенесённого туберкулёзного, а иногда и неспецифического воспалительного процесса.

В образовании булл при локальной эмфиземе имеет значение поражение мелких бронхов и бронхиол с формированием клапанного обструктивного механизма, который вызывает повышенное внутриальвеолярное давление в субплевральных отделах лёгкого и разрывы перерастянутых межальвеолярных перегородок. Буллы могут быть субплевральными и почти не выбухать над поверхностью лёгкого или представлять собой пузыри, связанные с лёгким широким основанием либо узкой ножкой. Бывают они одиночными и множественными, иногда в форме гроздьев винограда. Диаметр булл от булавочной головки до 10-15 см (рис. 22-2). Стенка булл, как правило, очень тонкая, прозрачная. Гистологически она состоит из скудного количества эластических волокон, покрытых изнутри слоем мезотелия. В механизме возникновения спонтанного пневмоторакса при буллёзной эмфиземе ведущее место принадлежит повышению внутрилёгочного давления в зоне тонкостенных булл. Среди причин повышения давления основное значение имеют физическое напряжение больного, подъём тяжести, толчок, кашель. При этом повышению дав-

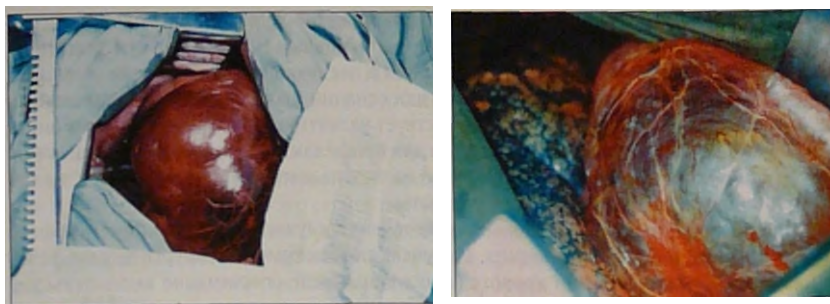


Рис. 22-2. Воздушные буллы разных размеров.

ления в булле и разрыву её стенки могут способствовать клапанный механизм у её узкого основания и ишемия стенки.

Кроме буллёзной распространённой или локальной эмфиземы, в этиологии спонтанного пневмоторакса могут иметь значение следующие факторы:

- перфорация в плевральную полость туберкулёзной каверны;
- разрыв каверны у основания плеврального тяжа при наложении искусственного пневмоторакса;
- повреждение ткани лёгкого при трансторакальной диагностической и лечебной пункции;
- прорыв абсцесса или гангрена лёгкого;
- деструктивная пневмония;
- инфаркт лёгкого, редко — киста лёгкого; рак, метастазы злокачественных опухолей, саркоидоз, бериллиоз, гистиоцитоз Х, грибковые поражения лёгких и даже бронхиальная астма.

Особый вид спонтанного пневмоторакса связан с менструальным циклом. Причиной такого пневмоторакса становится разрыв локализованных эмфизематозных булл, которые образуются при внутрилёгочной или субплевральной имплантации клеток эндометрия.

У некоторых больных спонтанный пневмоторакс последовательно развивается с обеих сторон, но известны случаи одновременного двустороннего пневмоторакса. К осложнениям пневмоторакса относят образование экссудата в плевральной полости, обычно серозного, иногда серозно-геморрагического или фибринозного. У больных активным туберкулёзом, раком, микозом, с абсцессом или гангреной лёгкого, экссудат нередко инфицируется неспецифической микрофлорой и к пневмотораксу присоединяется гнойный плеврит (пиопневмоторакс). Редко при пневмотораксе наблюдают проникновение воздуха в подкожную клетчатку, в клетчатку средостения (пневмомедиастинум) и воздушную эмболию. Возможно сочетание спонтанного пневмоторакса с внутриплевральным кровотечением (гемопневмоторакс). Источником кровотечения является либо место перфорации лёгкого, либо край разрыва плевральной спайки. Внутриплевральное кровотечение может быть значительным и вызывать симптомы гиповолемии и анемии

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы спонтанного пневмоторакса обусловлены поступлением воздуха в плевральную полость и возникновением коллапса лёгкого. Иногда спонтанный пневмоторакс диагностируют только при рентгенологическом исследовании. Однако чаще клинические симптомы достаточно выражены. Заболевание, как правило, возникает внезапно, и больные могут точно указать время его начала. Основные жалобы — боль в соответствующей половине грудной клетки, сухой кашель, одышка, сердцебиение. Боль может локализоваться в верхнем отделе живота, а иногда концентрироваться в области сердца, иррадиировать в левую руку и лопатку, в подреберье. В ряде случаев картина может быть похожа на острую недостаточность коронарного кровообращения, инфаркт миокарда, плеврит, прободную язву желудка или двенадцатиперстной кишки, холецистит, панкреатит. Постепенно боль может утихнуть. Происхождение боли не вполне ясно, так как она появляется и при отсутствии плевральных сращений. В то же время при наложении искусственного пневмоторакса значительных болевых ощущений обычно не бывает.

В тяжёлых случаях спонтанного пневмоторакса характерны бледность кожных покровов, цианоз, холодный пот, тахикардия с повышением артериального давления. Могут быть выражены симптомы шокового состояния. Многое зависит от быстроты развития пневмоторакса, степени коллапса лёгкого, смещения органов средостения, возраста и функционального состояния больного.

Небольшой спонтанный пневмоторакс с помощью физикальных методов не всегда диагностируют. При значительном количестве воздуха в плевральной полости на стороне пневмоторакса определяют коробочный перкуторный звук, дыхательные шумы резко ослаблены или отсутствуют. Проникновение воздуха в средостение иногда вызывает медиастинальную эмфизему, которая клинически проявляется хриплым голосом.

Наиболее информативным методом диагностики всех вариантов спонтанного пневмоторакса служит рентгенологическое исследование (рис. 22-3, а). Снимки производят на вдохе и выдохе. В последнем случае лучше выявляется край коллабированного лёгкого (рис. 22-3, б). Устанавливают степень коллапса лёгкого, локализацию плевральных сращений, положение средостения, наличие или отсутствие жидкости в плевральной полости. Всегда важно выявить лёгочную патологию, которая явилась причиной спонтанного пневмоторакса. К сожалению, обычное рентгенологическое исследование, даже после аспирации воздуха, при этом часто неэффективно. Для распознавания локальной и распространённой буллёзной эмфиземы необходима КТ. Она же часто оказывается незаменимой для отличия спонтанного пневмоторакса от кисты лёгкого или большой раздутой тонкостенной буллы.

Величину давления воздуха в плевральной полости и характер отверстия в лёгком можно оценить с помощью манометрии, для чего производят пункцию плевральной полости и подключают иглу к водяному манометру пневмотораксного аппарата. Обычно давление бывает отрицательным, т.е. ниже атмосферного, или приближается к нулю. По изменениям давления в процессе отсасывания воздуха можно судить об анатомических особенностях лёгочно-плеврального сообщения. От его особенностей во многом зависит клиническое течение пневмоторакса.

При перфорации небольшой буллы часто наблюдают только одномоментное поступление воздуха в плевральную полость. После спадения лёгкого маленькое отверстие в таких случаях закрывается самостоятельно, воздух рассасывается, и пневмоторакс ликвидируется в течение нескольких дней без какого-либо лечения. Однако при продолжающемся, даже очень небольшом поступлении воздуха пневмоторакс может существовать долгие месяцы и годы. Такой пневмоторакс при отсутствии

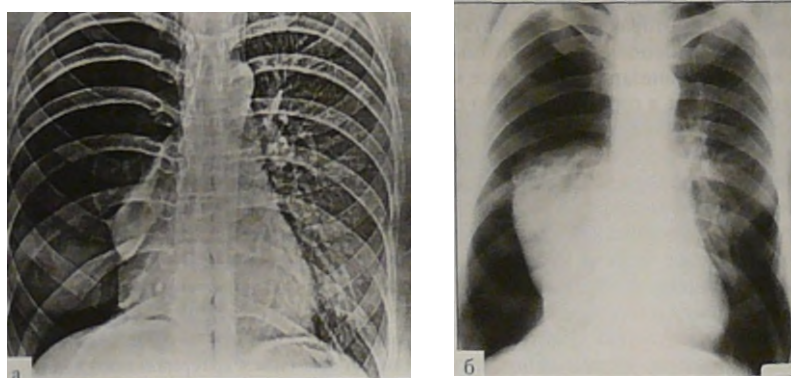


Рис. 22-3. Правосторонний спонтанный пневмоторакс.
а - электрорентгенограмма в прямой проекции, б — рентгенограмма в прямой проекции.

тенденции к расправлению коллабированного лёгкого и в условиях запоздалого или неэффективного лечения постепенно становится хроническим («пневмотораксная болезнь» по старой терминологии). Лёгкое покрывается фибрином и соединительной тканью, которые образуют более или менее толстый фиброзный панцирь. Позже соединительная ткань со стороны висцеральной плевры прорастает в ригидное лёгкое и грубо нарушает его нормальную эластичность. Развивается плеврогенный цирроз лёгкого, при котором оно теряет способность к расправлению и восстановлению нормальной функции даже после хирургического удаления панциря с его поверхности, у больных часто прогрессирует дыхательная недостаточность, развивается гипертензия в малом круге кровообращения. Длительно существующий пневмоторакс может привести к эмпиеме плевры.

Особо тяжёлую и опасную для жизни форму спонтанного пневмоторакса представляет напряжённый, вентильный, клапанный или прогрессирующий пневмоторакс. Он возникает в случаях образования клапанного лёгочно-плеврального сообщения в месте перфорации висцеральной плевры (рис. 22-4). Во время вдоха воздух поступает через перфорационное отверстие в плевральную полость, а во время выдоха закрывающийся клапан препятствует его выходу из полости плевры. В итоге с каждым вдохом количество воздуха в плевральной полости увеличивается, нарастает внутриплевральное давление. Лёгкое на стороне пневмоторакса полностью коллабируется. Происходит смещение органов средостения в противоположную сторону с уменьшением объёма второго лёгкого. Смещаются, изгибаются и сдавливаются магистральные вены, уменьшается приток крови к сердцу. Опускается и становится плоским купол диафрагмы. Легко возникают разрывы сращений между париетальным и висцеральным листками плевры с образованием гемопневмоторакса.

У больных с напряжённым пневмотораксом появляются тяжёлая одышка, цианоз, меняется тембр голоса, больные ощущают страх смерти. Обычно отмечают вынужденное сидячее положение и беспокойство, возбуждение больного. В дыхании участвуют вспомогательные мышцы. Грудная стенка на стороне пневмоторакса отстаёт при дыхании, межрёберные промежутки сглаживаются или выбухают. Иногда выбухает и надключичная ямка. При пальпации устанавливают смещение верхушечного толчка сердца в противоположную пневмотораксу сторону, голосовое дрожание на стороне пневмоторакса отсутствует. Может определяться подкожная эмфизема. При перкуссии отмечают высокий тимпанит и смещение органов средостения, при аускультации

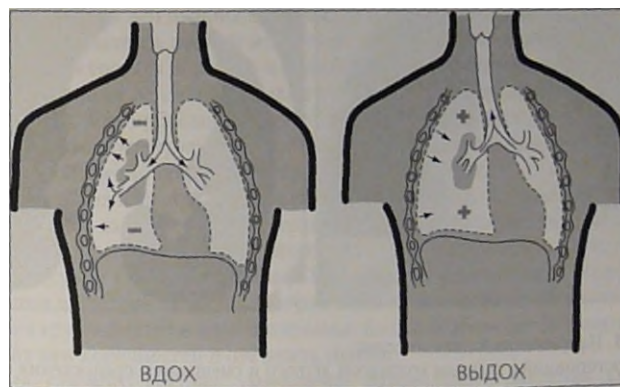


Рис. 22-4. Механизм образования клапанного пневмоторакса.

пии — отсутствие дыхательных шумов на стороне пневмоторакса. Изредка поднимается температура тела. Рентгенологическое исследование подтверждает и уточняет клинические данные (рис. 22-5). Развивающаяся при напряжённом пневмотораксе острая дыхательная недостаточность с тяжёлыми расстройствами гемодинамики при отсутствии лечебных мер может быстро привести к смерти больного.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение большинства больных со спонтанным пневмотораксом необходимо проводить в стационаре. При тонком слое воздуха между лёгким и грудной стенкой никакого специального лечения часто не требуется. В случаях более значительного количества воздуха необходима пункция полости плевры с отсасыванием, по возможности, всего воздуха. Пункцию производят под местной анестезией по среднеключичной линии во втором межрёберном промежутке. Если весь воздух удалить не удаётся и он продолжает поступать в иглу «без конца», в плевральную полость необходимо ввести силиконовый катетер для постоянной аспирации воздуха. При гемопневмото-

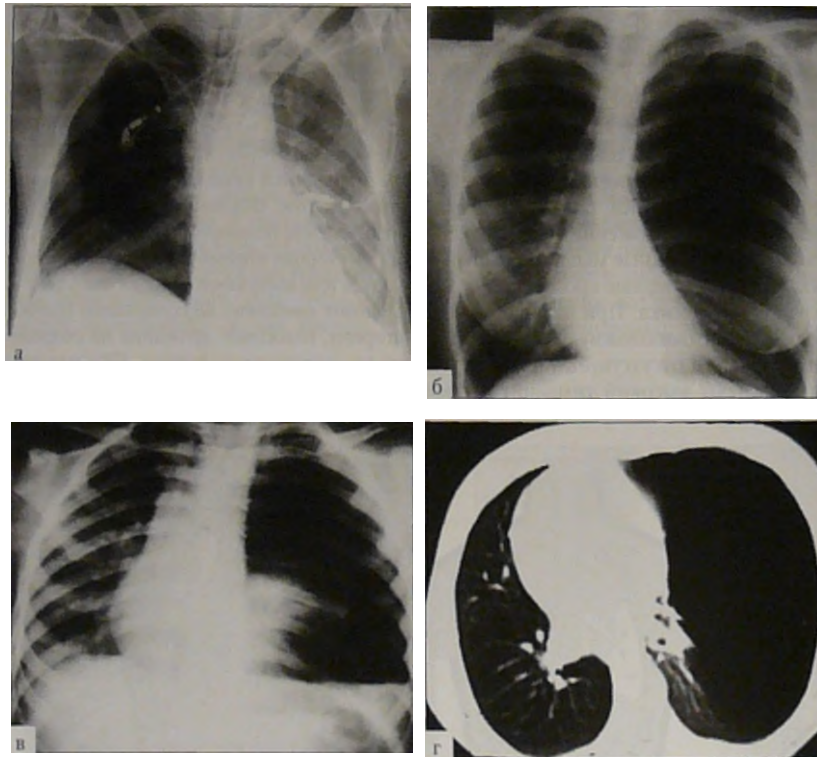


Рис. 22-5. Напряжённый пневмоторакс.

а — правосторонний с полным коллапсом лёгкого и смещением средостения влево; б, в — левосторонний со смещением средостения вправо; г — левосторонний с полным коллапсом лёгкого и смещением средостения вправо (КТ).

раксе второй катетер вводят по средней подмышечной линии в шестом межрёберной промежутке. Постоянная аспирация с разрежением 10-30 см вод. ст. в большинстве случаев приводит к прекращению поступления воздуха из полости плевры. Если при этом лёгкое по данным рентгенологического исследования расправилось, аспирацию продолжают ещё 2-3 дня, а затем катетер удаляют. Однако иногда поступление воздуха через катетер продолжается 4-5 дней. В такой ситуации нередко пользуются введением в плевральную полость растворов натрия бикарбоната или тетрациклина, а также распылением порошка чистого талька, вызывающих развитие плевральных сращений. Может быть предпринята попытка герметизации лёгкого с помощью электрокоагуляции или биологического клея через введённый в плевральную полость торакоскоп. Однако чаще при длительном поступлении воздуха прибегают к оперативному лечению путём мини-инвазивной видеоторакоскопической или открытой хирургической операции.

При напряжённом пневмотораксе больному необходима экстренная помощь - дренирование плевральной полости с постоянной аспирацией воздуха. Временное облегчение состояния больного может быть достигнуто и более простым способом - введением в полость плевры 1-2 толстых игл или троакара. Этот приём позволяет снизить внутриплевральное давление и ликвидировать непосредственную угрозу жизни больного. При двустороннем спонтанном пневмотораксе показано аспирационное дренирование обеих плевральных полостей. Лечение больных с напряжённым и двусторонним спонтанным пневмотораксом желательно проводить в отделениях интенсивной терапии, реанимационных или специализированных лёгочных хирургических отделениях.

У 10-15% больных спонтанный пневмоторакс после лечения пункциями и дренированием рецидивирует, если сохраняются причины для его возникновения и свободная плевральная полость. При рецидивах желательно произвести видеоторакоскопию и определить последующую лечебную тактику в зависимости от выявленной картины.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Тромбоэмболия лёгочной артерии - угрожающее жизни состояние, при котором может быть нарушено кровообращение значительной части лёгких.

Лёгочная эмболия может возникнуть у больных распространённым фибринозно-кавернозным туберкулёзом лёгких или туберкулёзной эмпиемой, у пожилых больных и у больных, страдающих хронической лёгочно-сердечной недостаточностью, нередко после обширных хирургических вмешательств.

Тромбы из глубоких вен нижних конечностей и вен таза с током крови попадают в правое предсердие, затем в правый желудочек, где происходит их фрагментация. Из правого желудочка тромбы попадают в малый круг кровообращения.

Развитие массивной лёгочной эмболии сопровождается повышением давления в лёгочной артерии, это приводит к увеличению общего сосудистого сопротивления в лёгких. Возникают перегрузка правого желудочка, падение сердечного выброса и развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Клинические признаки тромбоэмболии неспецифичны, больные предъявляют жалобы на одышку, кашель, чувство страха, учащённое дыхание, тахикардию. При аускультации выслушивают усиление второго тона над лёгочной артерией, признаки бронхоспазма (сухие свистящие хрипы). При инфаркт-пневмонии и ограниченной тромбоэмболии в системе лёгочной артерии характерны такие клинические симптомы, как боль в грудной клетке и кровохарканье. Больные отмечают болезненность по ходу глубоких вен конечностей и отёчность голени.

Изменения газового состава: уменьшение парциального давления кислорода в артериальной крови (из-за шунтирования крови) и углекислого газа (следс-

твие гипервентиляции), что особенно характерно при внезапном развитии массивной тромбоэмболии. Рентгенологически выявляют уменьшение объёма лёгкого и иногда плевральный выпот, появление локальных зон сниженного кровенаполнения и расширение прикорневых артерий проксимальнее тромбированного участка. Вспомогательные методы диагностики тромбоэмболии лёгочной артерии (эхокардиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография) при тяжёлом состоянии больных туберкулёзом и внезапно развившейся тромбоэмболии практически недоступны.

Алгоритм лечения больных:

- сразу после уточнения диагноза необходимо внутривенно ввести 10 тыс. ЕД гепарина натрия, впоследствии препарат следует вводить каждый час по 1-1,5 тыс. ЕД до увеличения в 1,5-2 раза по сравнению с исходной величиной АЧТВ. можно начинать с инфузии гепарина натрия в дозе 80 ЕД/кг в час, затем следует продолжить подкожное введение гепарина натрия по 3-5 тыс. ЕД под контролем показателей коагулограммы;
- одновременно или через 2-3 дня целесообразно назначить перорально антикоагулянты непрямого действия (варфарин, этил бискумацетат) до увеличения протромбинового времени в 1,5 раза;
- кислородотерапия 3-5 л/мин;
- при установлении диагноза массивной тромбоэмболии лёгочной артерии и назначении тромболитической терапии антикоагулянтную терапию следует отменить как излишнюю;
- при массивной тромбоэмболии рекомендуют применять урокиназу внутривенно в дозе 4000 ЕД/кг в течение 10 мин, затем в течение 12-24 ч внутривенно капельно по 4000 ЕД/кг, или стрептокиназу внутривенно по 250 тыс. ЕД в течение 30 мин, затем по 100 ЕД/ч в течение 12-72 ч;
- при определении точной локализации эмбола или при неэффективности антикоагулянтной или тромболитической терапии показана эмболэктомия.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Синдром острого повреждения лёгких (СОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ) — отёк лёгких некардиогенной этиологии с тяжёлой дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксией, устойчивой к кислородотерапии. Причина развития СОПЛ и ОРДСВ — повреждение лёгочных капилляров и альвеолярного эндотелия за счёт воспаления и повышения проницаемости лёгочных сосудов с развитием интерстициального отёка лёгких, артериовенозного шунтирования, диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и микротромбообразования в лёгких. В результате интерстициального отёка лёгких происходит повреждение сурфактанта и уменьшается эластичность лёгочной ткани.

Данные клинического обследования не всегда позволяют отличить кардиогенный отёк лёгких (КОЛ) от ОРДСВ. Однако на ранних стадиях развития определённые отличия имеются (табл. 22-2).

Кардиогенный отёк лёгких возникает вследствие повышения давления в лёгочных капиллярах на фоне нормальной проницаемости лёгочных сосудов.

Выраженность клинических проявлений КОЛ быстро нарастает. Больные возбуждены, отмечают чувство страха, удушье, боли в области сердца, характерны свистящее дыхание, участие в дыхании межрёберных мышц, аускультативные признаки застоя в лёгких, гипоксия с акроцианозом, откашливание розовой пенистой мокроты. Рентгенологические изменения возникают несколько позже: снижение прозрачности лёгочных полей, расширение корней лёгких, увеличение объёма сердца и плевральный выпот.

Таблица 22-2. Отличия кардиогенного отека лёгких от респираторного дистресс-синдрома взрослых

Критерии	КОЛ	ОРДС
Наиболее частые причины	Инфаркт миокарда, артериальная гипертония, кардиомиопатии, аритмии, митральная недостаточность	Сепсис, казеозная пневмония, трансфузия, хирургические операции
Развитие клинических проявлений	Внезапное	Постепенное
Проницаемость лёгочных сосудов	Нормальная	Повышена
Соотношение концентрации белка в отёчной жидкости и плазме	Менее 0,5	Более 0,75
Давление «заклинивания» в лёгких	Более 18 мм рт.ст.	Менее 18 мм рт.ст.
Давление в левом предсердии и лёгочной артерии	Повышено	Нормальное
Сердечный выброс	Снижен	Нормальный
Центральное венозное давление	Повышено	Нормальное
Изменения на ЭКГ	Значительные	Незначительные
Коагулограмма и ТЭГ	Без особенностей	Гиперкоагуляция

Клинические проявления ОРДСВ появляются не сразу, как при кардиогенном шоке, а постепенно: нарастающая одышка, цианоз, хрипы в лёгких («влажное лёгкое»). Рентгенологически выявляется двусторонняя лёгочная инфильтрация на фоне ранее неизменённого лёгочного рисунка.

Рентгенологически при ОРДСВ отмечают сетчатость лёгочного рисунка, размытые тени сосудов, особенно в нижних отделах и усиление сосудистого рисунка в области корня лёгкого («снежная буря», «бабочка», «крылья ангела смерти»).

Изменения газового состава крови: артериальная гипоксемия с последующим присоединением гиперкапнии и развитием метаболического ацидоза, при этом артериальная гипоксемия не устраняется даже высокими концентрациями кислорода во вдыхаемой смеси. Развитие или прогрессирование пневмонии с тяжёлой дыхательной недостаточностью нередко является причиной смерти этих больных.

Различия между СОПЛ и ОРДСВ заключаются, главным образом, в количественном проявлении степени выраженности поражения лёгких и в изменении индекса оксигенации. При СОПЛ индекс оксигенации может быть ниже 300, а при ОРДСВ даже ниже 200 (норма 360–400 и более).

Лечение ОРДСВ:

- постоянная контролируемая кислородотерапия;
- антибактериальная терапия с учётом чувствительности микрофлоры;
- глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон);
- нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП (диклофенак);
- антикоагулянты прямого действия (гепарин натрия и его аналоги);
- нитраты (нитроглицерин) и периферические вазодилататоры (нитропруссид натрия);
- кардиотоники (допамин, добутамин);
- диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, спиронолактон);
- эмульсия сурфактанта для ингаляций (сурфактант-VL и сурфактант-NL);
- антигистаминные препараты (хлоропирамин, прометазин);
- анальгетические препараты (морфин, тримеперидин, лорноксикам);
- антиоксиданты;
- сердечные гликозиды (строфантин-К, ландыша гликозид и др.) при отсутствии противопоказаний;
- ИВЛ с созданием положительного давления в конце выдоха при необходимости.

Кислородотерапию необходимо начинать сразу после появления признаков острой дыхательной недостаточности. Подачу кислорода осуществляют через назотрахеальный катетер или маску под контролем пульсоксиметрии и газового состава крови. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси может быть увеличена с 50 до 90% на высоте развития ОРДСВ на короткий промежуток времени для повышения pO_2 в артериальной крови выше 60 мм рт.ст.

Антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия часто назначают эмпирически, не дожидаясь результатов бактериального исследования.

При лечении ОРДСВ широко применяют глюкокортикоиды, которые уменьшают отёк, связанный с повреждением лёгких, обладают противошоковым эффектом, уменьшают тонус сосудов сопротивления и увеличивают тонус ёмкостных сосудов, снижают продукцию гистамина. Целесообразно также применять НПВП и антигистаминные препараты, которые блокируют накопление продуктов распада фибриногена и уменьшают сосудистую проницаемость.

Для предупреждения прогрессирования внутрисосудистого свёртывания и тромбообразования применяют антикоагулянты.

При развитии ОРДСВ с целью уменьшения выраженности или купирования отёка лёгких назначают внутривенные и пероральные диуретики. Предпочтение следует отдать фуросемиду (обладает сосудорасширяющим действием на вены и уменьшает застой в лёгких).

Нитраты и периферические вазодилаторы способствуют разгрузке малого круга кровообращения. Нитроглицерин и нитропруссид натрия при ОРДСВ применяют в виде инфузий, препараты воздействуют на лёгочные сосуды, снижают периферическое сопротивление, увеличивают сердечный выброс и усиливают действие диуретиков.

Адреномиметики, обладающие выраженным кардиотоническим и инотропным действием (допамин, добутамин), используют в комплексной инфузионной интенсивной терапии при низком сердечном выбросе, артериальной гипотонии. Для улучшения метаболизма миокарда и микроциркуляции, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, применяют фосфокреатин.

Морфин обеспечивает не только обезболивающий и седативный эффект, но и снижает венозный тонус и перераспределяет кровоток, улучшая кровоснабжение периферических отделов.

Интерстициальный и альвеолярный отёк лёгких неминуемо приводит к повреждению лёгочного сурфактанта. Это сопровождается увеличением поверхностного натяжения и пропотеванием жидкости в альвеолы, поэтому при ОРДСВ необходимо как можно раньше назначать ингаляции 3% эмульсии сурфактанта-BL в виде инстилляций и с помощью механических ингаляторов. Недопустимо применение ультразвукового ингалятора, так как сурфактант разрушается при обработке эмульсии ультразвуком.

Прогрессирование ОРДСВ с тяжёлой дыхательной недостаточностью — показание для перевода больных на искусственную вентиляцию лёгких в режиме создания положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). Режим рекомендуют для поддержания $pO_2 > 60$ мм рт.ст. при $F1O_2 \leq 0,6$.

Применение ПДКВ при ИВЛ позволяет добиться вентиляции коллабированных альвеол, увеличения функциональной остаточной ёмкости и растяжимости лёгких, уменьшения шунтирования и улучшения оксигенации крови. Применение ПДКВ с малым давлением (менее 12 см вод.ст.) позволяет предотвратить разрушение сурфактанта и повреждение лёгочной ткани от местного воздействия кислорода. ПДКВ, превышающее величину лёгочного сопротивления, способствует блокированию кровотока и уменьшению сердечного выброса, может ухудшить оксигенацию тканей и увеличить степень выраженности отёка лёгких.

Для того чтобы уменьшить вероятность ятрогенного повреждения лёгких при ИВЛ, можно рекомендовать использование серво-вентиляторов с контролируемым давлением. Это предотвращает риск перерастяжения лёгких, обеспечивая малые дыхательные объёмы и инвертированное соотношение вдоха к выдоху во время ИВЛ у пациентов с ОРДСВ.

РАЗДЕЛ 6

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Глава 23. Диагностический алгоритм при туберкулёзе

Глава 24. Дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания

Глава 25. Дифференциальная диагностика внелёгочного туберкулёза

Глава 23

Диагностический алгоритм при туберкулезе

Несмотря на обилие разнообразных методов исследования больных, своевременная диагностика туберкулеза органов дыхания остаётся непростой клинической проблемой. Ошибки при распознавании туберкулеза и иных, даже наиболее распространённых заболеваний органов дыхания однотипны и характерны. Их причины не столь очевидны, как принято считать. Дело не только в недостаточном образовании или отсутствии практических навыков у врачей: диагностика заболеваний лёгких представляет собой сложную клиническую проблему в силу веских объективных причин. Прежде всего, это клиническая универсальность сопровождающих болезни лёгких симптомов: клиническая картина самых различных по генезу заболеваний всегда складывается из сочетания респираторных и интоксикационных жалоб. При этом все заболевания лёгких весьма разнообразны по возможным вариантам течения и могут протекать как бурно, так и постепенно, торпидно, что во многом обусловлено особенностями организма больного, характером его реактивности. Затрудняют диагностику и сходные механизмы патогенеза дыхательных расстройств при большинстве заболеваний лёгких. Однако часто упускают из виду, что за каждым названием нозологической формы стоят вполне характерные морфологические проявления заболевания - тканевые реакции, определяющие генез клинических расстройств. Только при учёте взаимосвязи морфологической основы заболевания и имеющихся клинических проявлений возможна надёжная диагностика лёгочной патологии.

В связи с этим необходимо стандартизировать диагностические исследования и тщательно контролировать полноценное выполнение диагностических процедур: разрабатывать принципы дифференциальной диагностики заболеваний лёгких, основанных на современных методиках исследования, доступных широкому кругу практических фтизиатрических и пульмонологических учреждений и опирающихся на единый клинико-морфологический подход к оценке выявляемых изменений.

Современный клинический диагноз представляет собой сложную систему понятий, на длительное время определяющую судьбу больного туберкулезом. Диагноз туберкулеза выполняет регистрационно-статистическую, эпидемиологическую, клиническую и прогностическую

кую функции. Это предопределяет комплексность обследования больного, поскольку даже самый информативный метод исследования не даёт ответа сразу на все требующие решения вопросы. В то же время существует последовательность в решении клинических задач, что обуславливает чёткую схему обследования больного.

Компоненты современного диагноза туберкулёза

- нозологический диагноз.
- история заболевания,
- клиническая форма,
- локализация и протяжённость процесса,
- осложнения,
- функциональные расстройства,
- фоновые заболевания,
- контагиозность больного (бактериовыделение).
- свойства возбудителя, в первую очередь лекарственная чувствительность.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Современная медицина обладает широким набором методов диагностики туберкулёза. Это обусловлено самой природой туберкулёза — заболевания со сложным патогенезом, полиморфизмом проявлений, проходящего в своём развитии несколько стадий. Каждый из методов имеет ограничения организационного, медицинского, экономического и психологического характера, поэтому выделение только одного из них в качестве основного может нанести большой вред, поскольку в таком случае из поля зрения врача выпадает значительная часть больных, для которых этот метод заведомо неэффективен.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА

Выявление характерных для туберкулёза изменений в органах и тканях

- Косвенные методы:
 - ◆ анамнез и физикальное обследование;
 - ◆ биохимические исследования;
 - ◆ функциональные исследования.
- Прямые методы — визуализация структурных изменений:
 - ◆ в тканях — морфологическая диагностика;
 - ◆ в органах — лучевая диагностика.

Выявление возбудителя туберкулёза

- Косвенные методы:
 - ◆ туберкулинодиагностика;
 - ◆ определение противотуберкулёзных антител;
 - ◆ исследование высвобождения γ -интерферона под воздействием специфических антигенов *M. tuberculosis*.
- Прямые методы:
 - ◆ бактериоскопическая диагностика;
 - ◆ бактериологическая диагностика;
 - ◆ определение антигенов *M. tuberculosis*;
 - ◆ молекулярно-биологические методы.

Все методы диагностики туберкулёза можно разделить на две группы. К первой, общей для всех заболеваний, относят методы, основанные на определении тех или иных характерных для данного заболевания изменений в организме. Для туберкулёза прямыми методами этого типа являются морфологические и лучевые методики, косвенными — классические методы непосредственного обследования больного,

различные лабораторные исследования (клинические, биохимические, некоторые иммунологические и проч.). методы функциональной диагностики.

Вторую группу, применяемую только при инфекционных заболеваниях, составляют методики, направленные на поиск и идентификацию возбудителя. Это могут быть либо прямые методы, такие как микроскопия диагностического материала, выделение культуры микроорганизмов, либо методы, позволяющие определить его присутствие в организме косвенно (например, по наличию специфических антител).

Очевидно, что диагностическое значение косвенных и прямых методов неравнозначно, однако область применения каждого из них вполне определена и отвечает тем или иным диагностическим задачам.

Необходимо подчеркнуть, что нужно различать методы диагностики, о которых мы говорим, и методики получения диагностического материала. Так, исследование получаемой при бронхоскопии лаважной жидкости можно проводить иммунологическими, биохимическими, цитологическими методами; исследование биоптата периферического лимфатического узла — гистологическим и микробиологическим методами и т.п.

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ

Цель первичного комплексного обследования больного (табл. 23-1), проводимого после выявления изменений в лёгочной ткани, - установить предположительный диагноз или, по крайней мере, сузить круг дифференцируемых заболеваний до двух-трех. На данном этапе обследования должна быть также определена степень функциональных расстройств и выявлены фоновые заболевания, способные оказать влияние на выбор лечебной тактики и/или ограничить применение диагностических методик второго этапа. Данный комплекс исследований можно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Длительность первичного этапа обследования с учётом времени, необходимого для подготовки гистологических препаратов трансбронхиального биоптата лёгкого, не должна превышать 10-14 дней.

Таблица 23-1. Первичное обследование больных с патологией лёгких

Вид обследования	Мероприятия, исследования, тесты
Общее клиническое	Сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование Исследование крови, мочи, мокроты
Рентгенологическое	Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях; томография средостения и лёгких
Биохимическое	Белковые фракции крови Фибриноген, протромбиновый индекс Глюкоза крови Билирубин, трансаминазы
Микробиологическое	Исследование мокроты и/или иного патологического материала на микобактерии туберкулёза (не менее 3 порций в течение 3 последовательных дней) методами бактериоскопии и посева Исследование мокроты и/или иного патологического материала на неспецифическую микрофлору (не менее 3 порций в течение 3 последовательных дней) методом количественного учёта
Функциональное	Спирография с регистрацией кривой поток-объём форсированного выдоха (при необходимости – включая пробу с ингаляционными бронходилататорами) Газы крови Электрокардиография
Бронхологическое	Бронхоскопия с забором материала для микробиологического, цито- и гистологического исследований

404 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При сохранении диагностических затруднений после первого этапа обследования необходимо переходить к более сложным технически методикам, менее доступным для практических лечебных учреждений, более дорогим и часто более обременительным для больного, в связи с чем их применение должно быть индивидуализировано (табл. 23-2).

Таблица 23-2. Дополнительное обследование больных с патологией лёгких

Вид обследования	Проводимые мероприятия, исследования, тесты
Рентгенологическое	КТ МРТ Рентгеноконтрастные исследования
Биохимическое	Белки «острой фазы» Щелочная фосфатаза ЛДГ по фракциям α_1 -Антитрипсин Электролиты крови (натрий, калий, хлориды)
Микробиологическое	Типирование и определение лекарственной устойчивости выделенных микобактерий, неспецифической флоры Определение этиологической роли выделенной неспецифической микрофлоры с помощью серологических методик (непрямой иммунофлюоресценции, реакции пассивной гемагглютинации) Микологическое исследование мокроты и/или иного патологического материала методами микроскопии и посева
Функциональное	Бодиплетизмография (общая плетизмография) Исследование механики дыхания методом пищевода зондирования Исследование диффузионной способности лёгких Исследование лёгочного газообмена в состоянии покоя и в условиях дозированной физической нагрузки Эхокардиография
Хирургические методы диагностики	Медиастиноскопия Торакоскопия Торакотомия
Иммунологическое	ЦИК крови Иммуноглобулины крови Иммуногистохимические реакции При выделении грибов – иммунодиффузионные методы исследования, реакция пассивной гемагглютинации, ИФА
Молекулярная диагностика	Поиск возбудителя на основании ПЦР

Глава 24

Дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания

Туберкулёз и наиболее часто дифференцируемые с ним заболевания органов дыхания отличаются большим разнообразием проявлений. В связи с этим с практической точки зрения наиболее удобно проводить дифференциальную диагностику в пределах основных рентгенологических синдромов: патологии корня лёгкого, диссеминированного процесса, ограниченного затемнения, полостного образования, округлого образования, наличия жидкости в плевральной полости. Ведущий рентгенологический синдром, хотя и может сочетаться с иными рентгенологическими феноменами, определяет выбор и последовательность использования методов диагностики, наиболее эффективных в данном случае (табл. 24-1).

Дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания подробно изложена в приложении на компакт-диске.

Таблица 24-1. Дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания

Ведущий рентгенологический синдром	Основные заболевания, которые должны быть включены в дифференциально-диагностический ряд
Диссеминированный процесс	Туберкулёз Саркоидоз Пневмокониозы Гистиоцитоз Х (гистиоцитоз из клеток Лангерганса) Пневмомикозы Фиброзирующие альвеолиты (различные варианты интерстициального лёгочного фиброза) Метастатические поражения лёгких Бронхиолоальвеолярный рак Неспецифические воспалительные процессы Отек лёгких (следствие сердечной или почечной недостаточности) Диффузные заболевания соединительной ткани Системные васкулиты Болезни накопления (в первую очередь лёгочный альвеолярный протеиноз)
Очаговые тени	Туберкулёз Рак лёгкого Метастатические поражения лёгких Неспецифический воспалительный процесс
Затемнение лёгочной ткани: зональное (ограниченное), субтотальное или тотальное	Туберкулёз Рак лёгкого Метастатические поражения лёгких Неспецифический воспалительный процесс Эозинофильная пневмония Обтурационный, компрессионный стеноз бронха с ателектазом
Округлое образование	Туберкулёз Рак лёгкого Метастатические поражения лёгких Доброкачественные опухоли лёгкого Кисты лёгких Врождённая патология
Полость	Туберкулёз Неспецифический воспалительный процесс Рак лёгкого Метастатические поражения лёгких Кисты лёгких
Наличие жидкости в плевральной полости	Туберкулёз Неспецифический воспалительный процесс Метастатическое поражение плевры Мезотелиома Сердечная недостаточность Почечная недостаточность Травма грудной клетки Диффузные заболевания соединительной ткани
Расширение корня лёгкого	Туберкулёз Саркоидоз Пневмокониозы Метастатические поражения лимфатических узлов Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Патология сердечно-сосудистой системы (врождённая или приобретённая)

Глава 25

Дифференциальная диагностика внелегочного туберкулёза

Данная глава представлена в приложении на компакт-диске.

РАЗДЕЛ 7

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Глава 26. Общие принципы лечения туберкулёза

Глава 27. Химиотерапия

Глава 28. Коллапсотерапия

Глава 29. Хирургические методы лечения

Глава 30. Патогенетическая терапия

Глава 26

Общие принципы лечения туберкулёза

Цель лечения больных туберкулёзом — ликвидация клинических признаков туберкулёза и стойкое заживление туберкулёзных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса больных.

Критерии эффективности лечения больных туберкулёзом:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулёзного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтверждённое микроскопическим и бактериологическим исследованиями;
- регрессия рентгенологических проявлений туберкулёза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

В последнее время для оценки эффективности лечения больных туберкулёзом пытаются применить понятие «качества жизни», достаточно распространённое и показавшее практическую ценность при различных заболеваниях.

Лечение больных туберкулёзом необходимо проводить комплексно на фоне гигиенического режима. Основные компоненты лечения больных туберкулёзом - это химиотерапия, хирургическое лечение, патогенетическое лечение и коллапсотерапии.

Химиотерапия (этиотропная противотуберкулёзная терапия) - основной компонент лечения туберкулёза. Противотуберкулёзная терапия обязательно должна быть комбинированной («полихимиотерапия»), т.е. одновременно в течение достаточно длительного времени применяют несколько противотуберкулёзных препаратов.

Хирургическое лечение больных туберкулёзом органов дыхания проводят по показаниям как у впервые выявленных, так и страдающих хроническими формами туберкулёза больных. Эти показания определяют в зависимости от развития осложнений туберкулёза, наличия лекарственно-устойчивых микобактерий, непереносимости противотуберкулёзных препаратов. Хирургическое лечение является важнейшим компонентом терапии хронических форм туберкулёза, не поддающихся обычному терапевтическому лечению.

Патогенетическая терапия оказывает противовоспалительное и антигипоксическое действие, предупреждает развитие токсико-

аллергических эффектов противотуберкулёзных препаратов, стимулирует репаративные процессы. Применение патогенетических средств должно соответствовать этапам течения туберкулёзного процесса и фазам этиотропной противотуберкулёзной терапии.

Содержание лечения базируется на стандартах, которые представляют собой схемы лечения определённых групп больных с учётом формы и фазы туберкулёзного процесса. В пределах стандартов проводят индивидуализацию лечебной тактики с учётом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности возбудителя, фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний. Такой принцип позволяет сочетать стандарт лечения болезни и индивидуальную тактику лечения больного.

Лечение больных туберкулёзом проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность и эффективность лечения.

Весь курс лечения больных туберкулёзом или его отдельные этапы можно проводить в стационаре с круглосуточным или только дневным пребыванием, в санатории, в амбулаторных условиях. Организационную форму лечения определяют с учётом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности больного, материально-бытовых условий его жизни, психологических особенностей больного, степени социальной адаптации и местных условий.

Независимо от организационной формы должны быть соблюдены требования к стандарту лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями при изменении организационной формы лечения на другую.

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

Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии необходим кварталный когортный анализ с использованием стандартных определений его результатов.

Глава 27

Химиотерапия

ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Химиотерапия туберкулёза — Этиотропное (специфическое) лечение больных, направленное на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или подавление её размножения (бактериостатический эффект). Химиотерапия занимает основное место в лечении больных туберкулёзом.

Основные принципы химиотерапии туберкулёза: использование научно обоснованных и разрешённых в России противотуберкулёзных препаратов, комплексность, непрерывность, адекватная длительность терапии и её контроль. В России и за рубежом накоплен большой опыт применения противотуберкулёзных препаратов, который позволил разработать основные принципы химиотерапии у больных туберкулёзом. Отечественные фтизиатры всегда использовали химиотерапию в комплексе с другими методами лечения.

Оценка эффективности химиотерапии всегда осуществлялась с клинических позиций. Основной задачей было не только стойкое прекращение бактериовыделения, но и полная ликвидация клинических проявлений болезни и заживление туберкулёзных очагов в поражённом органе, а также максимальное восстановление нарушенных функций организма и трудоспособности. На клиническую эффективность противотуберкулёзных препаратов влияют различные факторы, такие как: численность микобактериальной популяции, её чувствительность к применяемым лекарствам, концентрация препарата, степень проникновения лекарственного вещества в участки поражения и активность в них, способность препаратов действовать на вне- и внутриклеточные (фагоцитированные) микобактерии туберкулёза. При оценке эффективности химиотерапии необходимо представлять, что в очаге активного специфического воспаления находятся 4 популяции микобактерий туберкулёза, которые отличаются по локализации (вне- или внутриклеточно расположенные), лекарственной устойчивости и активности метаболизма. Метаболическая активность выше у внеклеточно расположенных микобактерий туберкулёза, ниже у внутриклеточных и минимальна у персистирующих форм.

При проведении химиотерапии большое значение имеет лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза. В большой и

активно размножающейся микобактериальной популяции всегда есть небольшое количество «диких» мутантов, устойчивых к противотуберкулёзным препаратам. Мутантные бактерии, устойчивые к изониазиду или стрептомицину, встречаются с частотой 1:1000 000, устойчивые к рифампицину — 1:100 000 000, устойчивые к этамбутолу — 1:100000. Поскольку в каверне диаметром 2 см находится около 100 млн микобактерий туберкулёза, то там заведомо есть устойчивые к противотуберкулёзным препаратам мутанты. При правильном проведении химиотерапии наличие этих мутантов значения не имеет. Однако при неадекватных режимах химиотерапии, применении нерациональных сочетаний противотуберкулёзных препаратов, использовании неправильно рассчитанных доз появляются благоприятные условия для размножения лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулёза. Основным фактором риска развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза является неэффективное лечение, особенно прерванное и незаконченное.

По мере затихания туберкулёзного воспаления при проведении химиотерапии численность микобактериальной популяции уменьшается вследствие разрушения микобактерий туберкулёза. Клинически это проявляется уменьшением количества бактерий в мокроте.

При химиотерапии в организме больного сохраняется часть микобактерий туберкулёза, которые находятся в состоянии персистенции. Персистирующие микобактерии туберкулёза нередко выявляют только при микроскопическом исследовании, так как при посеве на питательные среды они не дают роста. В качестве одного из вариантов персистенции микобактерий туберкулёза возможна их трансформация в L-формы, ультрамелкие и фильтрующиеся формы. На этом этапе, когда интенсивное размножение микобактериальной популяции сменяется состоянием персистенции, возбудитель нередко находится главным образом внутриклеточно (внутри фагоцитов). Изониазид, рифампицин, протионамид, этамбутол, циклосерин и фторхинолоны обладают примерно одинаковой активностью в отношении внутри- и внеклеточно расположенных микобактерий туберкулёза. Аминогликозиды и капреомицин обладают значительно меньшей бактериостатической активностью в отношении внутриклеточных форм. Пиразинамид при относительно небольшой бактериостатической активности усиливает действие изониазида, рифампицина, этамбутола и других препаратов, очень хорошо проникает внутрь клеток и обладает выраженной активностью в кислой среде, которая бывает в очаге казеозного поражения. Одновременное назначение нескольких противотуберкулёзных препаратов (не менее 4) позволяет завершить курс лечения до появления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза или же преодолеть устойчивость возбудителя к одному или двум препаратам.

В связи с различным состоянием микобактериальной популяции на разных этапах болезни научно обоснованным является деление химиотерапии туберкулёза на два периода или на две фазы лечения. Начальная, или интенсивная, фаза лечения направлена на подавление быстрого размножения и активного метаболизма микобактериальной популяции. Целями этого периода лечения являются также уменьшение количества лекарственно-устойчивых мутантов и предотвращение развития вторичной лекарственной устойчивости. Для лечения туберкулёза в интенсивной фазе применяют 5 основных противотуберкулёзных препаратов: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин в течение 2-3 мес. Изониазид, рифампицин и пиразинамид составляют ядро комбинации при воздействии на микобактерии туберкулёза. При этом необходимо подчеркнуть, что изониазид и рифампицин одинаково эффективно воздействуют на все группы микобактериальной популяции, находящиеся в очаге туберкулёзного воспаления. Изониазид бактерицидно воздействует на микобактерии туберкулёза, чувствительные к обоим препаратам, и убивает устойчивых к рифампицину возбудителей. Рифампицин также убивает микобактерии

туберкулёза, чувствительные к двум этим препаратам, и, что особенно важно, оказывает бактерицидный эффект на устойчивые к изониазиду микобактерии туберкулёза, рифампицин эффективен в отношении персистирующих микобактерий туберкулёза, если они начинают «просыпаться» и усиливать свою метаболическую активность. В этих случаях лучше применять рифампицин, а не изониазид. Добавление к этим препаратам пиразинамида, этамбутола и фторхинолонов усиливает воздействие на возбудителя и препятствует формированию вторичной лекарственной устойчивости.

В случаях лекарственно-устойчивого туберкулёза возникает вопрос об использовании резервных противотуберкулёзных препаратов, комбинирование которых и длительность приёма до сих пор носят в основном эмпирический характер.

В фазе продолжения лечения воздействуют на оставшуюся, медленно размножающуюся микобактериальную популяцию. Метаболическая активность микобактерий туберкулёза в такой популяции низкая, возбудитель находится в основном внутриклеточно в виде персистирующих форм. На этом этапе главными задачами являются предупреждение активного размножения оставшихся бактерий, а также стимуляция репаративных процессов в лёгких. Лечение необходимо проводить в течение длительного периода времени, чтобы обезвредить микобактериальную популяцию, которая в силу своей низкой метаболической активности плохо поддаётся уничтожению с помощью противотуберкулёзных препаратов.

Важно, чтобы в течение всего периода лечения больной регулярно принимал противотуберкулёзные препараты. Методы, обеспечивающие контроль регулярности приёма лекарств, тесно связаны с организационными формами лечения в стационарных, санаторных и амбулаторных условиях, когда больной должен принимать назначенные препараты только в присутствии медицинского персонала.

При использовании противотуберкулёзных препаратов следует иметь в виду, что эффективность того или иного средства зависит также от дозы и способа введения. Суточную дозу противотуберкулёзных препаратов вводят за раз, и только в случае появления побочных эффектов она может быть разделена максимум на 2 приёма. В такой ситуации интервалы между приёмами по возможности должны быть минимальными. С точки зрения эффективности воздействия на возбудителя туберкулёза такой режим приёма противотуберкулёзных препаратов считают оптимальным. Однако довольно часто возникают проблемы, связанные с возможными побочными эффектами противотуберкулёзных препаратов. В этих случаях неизбежны изменения в режиме приёма лекарств. Можно использовать ежедневное дробное введение суточной дозы препарата или прерывистый приём полной дозы (3 раза в неделю), можно увеличить интервал между приёмом разных препаратов, изменить способ введения препарата.

Помимо ежедневного приёма химиопрепаратов, существует методика интермиттирующего применения лекарств. Интермиттирующий, или прерывистый, приём лекарственных средств уменьшает вероятность возникновения побочных реакций. Основан этот метод на последствии химиопрепаратов, которые оказывают бактериостатическое действие на микобактерии туберкулёза не только в условиях их высокой концентрации в сыворотке крови, но и после выведения из организма в течение 2 дней и более. Для прерывистого применения пригодны почти все противотуберкулёзные препараты: изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, амикацин, этамбутол, пиразинамид. Они обладают достаточной эффективностью, если их применять 3 раза в неделю. При интермиттирующей химиотерапии доза препаратов должна быть выше, чем при ежедневном их приёме.

Следует отметить, что отдельные противотуберкулёзные препараты можно вводить не только внутрь или внутримышечно, но и внутривенно капельно или струйно. Применяют внутривенные вливания, ингаляции аэрозолей, а также ректальное введение (клизмы, свечи).

Для оценки эффективности химиотерапии используется квартальный когортный анализ (наблюдают за группой пациентов с одинаковой продолжительностью лечения). Такой подход позволяет оценивать результаты стандартных режимов химиотерапии как для контроля регулярности приёма противотуберкулёзных препаратов, так и для определения пациентов, которым требуется индивидуальная коррекция лечебной тактики.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация противотуберкулёзных препаратов

Для подбора индивидуальной комплексной химиотерапии нужно учитывать не только клиническую форму, распространённость туберкулёза, лекарственную чувствительность микобактерий туберкулёза, сопутствующие заболевания, но и особенности взаимодействия противотуберкулёзных препаратов на микробиологическом и фармакокинетическом уровнях.

Противотуберкулёзные препараты разделяют на две основные группы (табл. 27-1). К первой группе относят изониазид, рифампицин, Этамбутол, пипразинамид, стрептомицин. Их называют основными, или препаратами первого ряда. Эти препараты используют в основном для лечения больных, у которых туберкулёз был выявлен впервые, и при этом возбудитель чувствителен к данным лекарственным средствам. К препаратам второго ряда относят протионамид, этионамид, рифабутин, аминсалициловую кислоту, циклосерин, фторхинолоны: офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, канамицин, капреомицин. Препараты второго ряда называют резервными. Их применяют для лечения больных туберкулёзом в случаях, когда возбудитель устойчив к препаратам первого ряда или при непереносимости этих лекарственных средств. В настоящее время в связи с утяжелением течения туберкулёза, ростом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза обе группы противотуберкулёзных препаратов следует рассматривать как основные и необходимые.

Таблица 27-1. Противотуберкулёзные препараты (Классификация ВОЗ, 1998)

<u>Препараты 1-го ряда</u>	
<u>Изониазид</u>	_____
<u>Рифампицин</u>	_____
<u>Пипразинамид</u>	_____
<u>Этамбутол</u>	_____
<u>Стрептомицин</u>	_____
<u>Препараты 2-го ряда</u>	
<u>Канамицин (амикацин)</u>	_____
<u>Этионамид (протионамид)</u>	_____
<u>Циклосерин</u>	_____
<u>Капреомицин</u>	_____
<u>Аминсалициловая кислота</u>	_____
<u>Фторхинолоны</u>	_____
<u>Препараты 3-го ряда*</u>	
<u>Кларитромицин</u>	_____
<u>Амоксициллин + клавулановая кислота</u>	_____
<u>Клофазимин</u>	_____
<u>Линезолид</u>	_____

* Доказательная база применения отсутствует.

Комбинированные противотуберкулёзные препараты

К комбинированным противотуберкулёзным препаратам относят двух-, трёх-, четырёх- и пятикомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами отдельных веществ (табл. 27-2). Комбинированные препараты не уступают по своей активности входящим в их состав компонентам при их отдельном применении. Комбинированные препараты обеспечивают более надёжный контроль приёма лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулёзных препаратов, удобны при использовании в стационаре и, особенно, в амбулаторных условиях, а также при химиопрофилактике туберкулёза. С другой стороны, они могут ограничивать возможности подбора индивидуальной терапии в связи с непереносимостью отдельных противотуберкулёзных препаратов и при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза.

Таблица 27-2. Перечень комбинированных препаратов, их состав и дозы

Препараты (торговое название)	Состав, дозы, мг
Рифинаг	Рифампицин (100), изониазид (150)
Тибинекс	Рифампицин (150), изониазид (100)
Римактазид	Рифампицин (150), изониазид (75)
Фтизозтам	Изониазид (150), этамбутол (150), витамин В ₆ (30)
Фтизопирам	Изониазид (150), пиразинамид (500), витамин В ₆ (15)
Рифакомб	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В ₆ (10)
Римкур	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (400)
Тубовит	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В ₆ (10)
Трикокс	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (350)
Изокомб	Рифампицин (120), изониазид (60), пиразинамид (300), этамбутол (225), витамин В ₆ (10)
Ломекомб	Изониазид (135), ломефлоксацин (200), пиразинамид (370), этамбутол (325), витамин В ₆ (10)
Протиокомб	Ломефлоксацин (200), протионамид (188), пиразинамид (370), этамбутол (325), витамин В ₆ (10)

Доказаны сопоставимость фармакокинетических показателей и соответствие доз комбинированных препаратов с противотуберкулёзными, назначаемыми отдельно. Препараты применяют и при остром процессе, и в фазе долечивания. Комбинированные препараты используют главным образом при лечении впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулёза. Исключением являются препараты ломекомб* и протиокомб*, применение которых возможно при умеренно выраженной устойчивости к изониазиду и рифампицину. Наличие ломефлоксацина позволяет повысить эффективность лечения при прогрессирующем течении туберкулёза, при присоединении неспецифической флоры. Характер нежелательных явлений комбинированных средств идентичен побочным эффектам индивидуальных противотуберкулёзных препаратов.

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Режим химиотерапии туберкулёза, т.е. выбор оптимальной комбинации противотуберкулёзных препаратов, их доз, путей введения, ритма применения и продолжительности курса лечения, определяют с учётом:

- характера региональной лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза к противотуберкулёжным препаратам;
- эпидемиологической опасности (заразности) больного;
- характера заболевания (впервые выявленный случай, рецидив, хроническое течение);
- распространённости и тяжести процесса;
- лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза;
- динамики клинических и функциональных показателей;
- динамики бактериовыделения;
- инволюции локальных изменений в лёгких (рассасывание инфильтрации и закрытие каверн).

Режим химиотерапии может быть стандартным или индивидуальным. Стандартный режим химиотерапии проводят комбинацией самых эффективных противотуберкулёзных препаратов. Такой выбор обусловлен тем, что определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза занимает 2,5-3 мес. После получения сведений о лекарственной чувствительности возбудителя корректируют терапию и назначают индивидуальное лечение.

Принимая во внимание необходимость различных подходов к химиотерапии для разных больных, используют разделение больных на группы в соответствии с режимами химиотерапии (табл. 27-3).

Таблица 27-3. Стандартные режимы химиотерапии

Режим	Интенсивная фаза терапии	Фаза продолжения терапии
I	HRZE или HRZS (2 мес)	HR или H ₃ R ₃ (4 мес), HE (6 мес)
IIa	HRZES (2 мес), HRZE (1 мес)	HRE или H ₃ R ₃ E ₃ (5 мес)
IIб	HRZEK[Cap]Fq[Pt] (3 мес)	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от данных по лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза
III	HRZE (2 мес)	HR или H ₃ R ₃ (4 мес), HE (6 мес)
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулёза: ZEPtK/CapFq[Cs][Pas] (6 мес)	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулёза: EPtFq[Cs][Pas] (12 мес)

Примечания

H - изониазид, R - рифампицин, Z - пипразинамид, E - Этамбутол, S - стрептомицин, K - канамицин, Cap - капреомицин, Fq - фторхинолон, Pt - протионамид, Cs - циклосерин, Pas - аминosalicyловая кислота.

В квадратных скобках указаны препараты, назначение которых основывается на данных по лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза, выявляемой в процессе химиотерапии.

H₃R₃ и H₃R₃E₃ — приём препаратов 3 раза в неделю интермиттирующим методом.

Выбирая режим химиотерапии, необходимо:

- определить показания к применению противотуберкулёзных препаратов и соответствующего режима химиотерапии;
- выбрать рациональную организационную форму химиотерапии (лечение в амбулаторных, стационарных или санаторных условиях) для каждого больного или отдельных групп больных;
- определить наиболее подходящий режим химиотерапии в конкретных условиях, наиболее эффективный при данной форме процесса, при той или иной переноси-

мости противотуберкулёзных препаратов, а также при конкретной чувствительности к ним микобактерий туберкулёза;

- обеспечить контролируемый приём больным назначенной комбинации противотуберкулёзных препаратов на протяжении всего периода лечения как в больницах и санаториях, так и в амбулаторных условиях;
- организовать диспансерное наблюдение за больным в процессе лечения, периодически обследовать его с целью контроля эффективности лечения и оценки его результатов;
- выбрать рациональные методы обследования больного и определить оптимальные сроки их применения.

Эти и другие вопросы, связанные с химиотерапией, врач решает индивидуально в отношении каждого больного. В тех случаях, когда терапевтический эффект недостаточен, обследование должно помочь установить причину неудачи и выбрать другую лечебную тактику; изменить методику химиотерапии или его организационные формы, назначить дополнительные лекарственные средства, а также использовать другие методы лечения, например коллапсотерапию, хирургическое лечение и др. Выбор лечебной тактики определяется, с одной стороны, особенностями туберкулёзного процесса и его динамикой, с другой — теми возможностями, которыми располагает врач.

Режим I химиотерапии назначают больным, у которых туберкулёз лёгких был выявлен впервые, и данные микроскопического исследования мокроты свидетельствуют о бактериовыделении. Этот режим назначают также больным распространёнными формами туберкулёза лёгких, у которых не установлено бактериовыделения. Режим I химиотерапии эффективен только в регионах, где уровень первичной МЛУ микобактерий туберкулёза не превышает 5%, а также у больных при полном сохранении чувствительности возбудителя к основным противотуберкулёзным препаратам.

Интенсивная фаза лечения предусматривает назначение в течение 2-3 мес (до получения данных непрямого микробиологического определения лекарственной чувствительности возбудителя методом абсолютных концентраций) четырёх препаратов из числа основных противотуберкулёзных средств (изониазид, рифампицин, пиразинамид, Этамбутол или стрептомицин). За этот срок пациент должен принять минимум 60 доз назначенных противотуберкулёзных средств. Таким образом, длительность данной фазы лечения определяется количеством необходимых доз препарата. Такой расчёт длительности лечения используют при всех режимах химиотерапии.

Назначение стрептомицина вместо этамбутола должно основываться на данных о распространённости лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза к данному препарату и изониазиду в конкретном регионе. В случаях первичной устойчивости к изониазиду и стрептомицину в качестве 4-го препарата используют Этамбутол, так как он в этом режиме эффективно воздействует на устойчивые к изониазиду и стрептомицину микобактерии туберкулёза.

Показанием для перехода к фазе продолжения терапии являются прекращение бактериовыделения и положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в лёгких. При сохранении чувствительности микобактерий туберкулёза к препаратам лечение продолжают в течение 4 мес (120 доз) изониазидом и рифампицином. Препараты принимают ежедневно или в интермиттирующем режиме. Альтернативным режимом в фазе продолжения лечения является использование изониазида и этамбутола в течение 6 мес. Общая продолжительность основного курса лечения составляет 6-7 мес.

При выявлении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза, но при прекращении бактериовыделения к концу начальной фазы лечения через 2 мес возможен переход к фазе продолжения химиотерапии, но с обязательной коррекцией и

удлинением её сроков. При исходной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и/или стрептомицину лечение в фазе продолжения проводят рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом в течение 6 мес либо рифампицином и этамбутолом в течение 8 мес. Общая продолжительность лечения при этом составляет 8-10 мес.

При исходной устойчивости к рифампицину и/или стрептомицину в фазе продолжения лечения применяют изониазид, пипразинамид и Этамбутол в течение 8 мес или изониазид и этамбутол в течение 10 мес. В этом случае общая продолжительность лечения составляет 10-12 мес.

При продолжающемся бактериовыделении и отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики процесса в лёгких интенсивная фаза лечения стандартным режимом химиотерапии должна быть продолжена еще на 1 мес (30 доз), пока не будут получены данные о лекарственной устойчивости возбудителя.

При выявлении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза химиотерапию корректируют. Возможно сочетание основных препаратов, к которым сохранилась чувствительность возбудителя, и резервных препаратов. Однако комбинация должна состоять из пяти препаратов, из которых не менее двух должны быть резервными. В режим химиотерапии никогда не следует добавлять только 1 резервный препарат из-за опасности формирования лекарственной устойчивости у возбудителя.

После коррекции химиотерапии интенсивная фаза лечения новой комбинацией противотуберкулёзных препаратов начинается повторно и продолжается в течение 2-3 мес до получения новых данных о лекарственной чувствительности возбудителя. Дальнейшая тактика лечения и переход в фазу продолжения химиотерапии, а также её длительность определяются эффективностью интенсивной фазы и данными повторного исследования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза.

При выявлении у возбудителя МЛУ к изониазиду и рифампицину больному назначают режим IV химиотерапии.

Режим Па химиотерапии назначают больным с рецидивами туберкулёза лёгких и пациентам, получавшим неадекватную химиотерапию более 1 мес (неправильная комбинация препаратов и недостаточные дозы), при невысоком риске развития лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулёза. Режим Па химиотерапии эффективен только в регионах, где уровень первичной МЛУ микобактерий туберкулёза не превышает 5%, или у больных, при полном сохранении чувствительности возбудителя к основным противотуберкулёзным препаратам.

Данный режим предусматривает назначение в интенсивной фазе лечения в течение 2 мес пяти основных противотуберкулёзных препаратов: изониазида, рифампицина, пипразинамида, этамбутола и стрептомицина и в течение 1 мес четырёх препаратов: изониазида, рифампицина, пипразинамида и этамбутола. За этот срок пациент должен получить 90 доз назначенных лекарств. В интенсивной фазе применение стрептомицина ограничено 2 мес (60 дозами). Интенсивная фаза терапии может быть продолжена при сохранении бактериовыделения и при отрицательной клинико-рентгенологической динамике заболевания, пока не будут получены данные о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза.

Показанием для перехода к фазе продолжения лечения являются прекращение бактериовыделения и положительная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса. При сохранении чувствительности микобактерий туберкулёза лечение продолжают в течение 5 мес (150 доз) тремя препаратами: изониазидом, рифампицином, этамбутолом. Приём препаратов может быть ежедневным или интермиттирующим.

Если к концу интенсивной фазы лечения продолжается бактериовыделение и выявлена лекарственная устойчивость возбудителя к аминогликозидам, изониазиду или рифампицину, вносят изменения в режим химиотерапии. Оставляют основные

препараты, к которым сохранилась чувствительность микобактерий туберкулёза, и дополнительно вводят в схему не менее двух резервных химиопрепаратов, что ведёт к удлинению интенсивной фазы ещё на 2-3 мес. Общая продолжительность лечения составляет 8-9 мес.

При выявлении МЛУ микобактерий туберкулёза к изониазиду и рифампицину больному назначают режим IV химиотерапии.

Режим IIb химиотерапии применяют у больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости у возбудителя. К этой группе относят пациентов, у которых есть эпидемиологические (региональный уровень первичной МЛУ микобактерии туберкулёза, превышающий 5%), анамnestические (контакт с известными диспансеру больными, выделяющими микобактерии туберкулёза с МЛУ), социальные (лица, освобождённые из пенитенциарных учреждений) и клинические (больные с неэффективным лечением в соответствии с режимами I, IIa, III химиотерапии, с неадекватным лечением на предыдущих этапах, с перерывами в лечении, с распространёнными, как впервые выявленными, так и рецидивирующими формами туберкулёза лёгких) показания к назначению данного режима.

Лечение данной группы больных в соответствии с режимами I и IIa химиотерапии существенно осложняется так называемым феноменом индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий туберкулёза. Данный феномен проявляется у больных с исходной МЛУ возбудителя. В этих случаях лечение больных в соответствии с I и IIa режимами химиотерапии к концу 2-3-го месяца индуцирует формирование лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулёза не только к пиразинамиду, этамбутолу и аминогликозидам, но и к протионамиду (этионамиду) и в ряде случаев к другим резервным препаратам.

У таких пациентов в интенсивную фазу лечения в течение 2-3 мес применяют стандартный режим химиотерапии до получения данных о лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза. Схема включает изониазид, рифампицин, пиразинамид. Этамбутол, канамицин (амикацин), фторхинолон или протионамид.

При изучении *in vitro* комбинированного действия фторхинолонов (ципрофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) и препаратов основного ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола установлен аддитивный эффект. При анализе различных схем лечения больных с впервые выявленным туберкулёзом и пациентов с рецидивами заболевания было установлено, что комбинированная химиотерапия основными противотуберкулёзными препаратами в сочетании с фторхинолонами эффективнее по сравнению с этамбутолом. При этом, кроме высокой бактерицидной активности в отношении микобактерий туберкулёза и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях и жидкостях лёгких и в клетках фагоцитарной системы, весьма важными являются отсутствие гепатотоксичности и низкая частота возникновения побочных эффектов.

Режим IIb химиотерапии в настоящее время является основным стандартным режимом лечения больных туберкулёзом лёгких с выделением микобактерий туберкулёза до получения данных исследования лекарственной чувствительности возбудителя.

Этот выбор обусловлен тем, что для современной эпидемической ситуации характерно накопление в противотуберкулёзных диспансерах больных хроническими формами туберкулёза лёгких, являющихся постоянными выделителями микобактерий туберкулёза, устойчивых ко многим противотуберкулёзным препаратам. Такие больные, являясь резервуаром инфекции, заражают здоровых лиц уже лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя. Следовательно, режимы I и IIa химиотерапии не всегда являются эффективными, во-первых, ввиду высокого риска первичного

заражения лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза и, во-вторых, ввиду высокого риска развития вторичной лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулёзом лёгких при неадекватности указанных режимов.

Таким образом, в современных эпидемиологических условиях при значительном уровне первичной и вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза режим IIb химиотерапии должен быть основным при лечении деструктивного туберкулёза лёгких с бактериовыделением как у больных с впервые выявленным процессом, так и у больных с рецидивами заболевания, а фторхинолоны должны занять достойное место в группе основных противотуберкулёзных препаратов.

Необходимо отметить, что для больных с впервые выявленным туберкулёзом и для пациентов с рецидивами заболевания важной и во многом определяющей успех химиотерапии является интенсивная фаза лечения, которую проводят в стационаре.

Предлагаемый набор противотуберкулёзных препаратов в режиме IIb химиотерапии, как правило, обеспечивает бактерицидный эффект, так как рифампицин, изониазид и Этамбутол подавляют размножение чувствительных к ним микобактерий туберкулёза, пипразинамид воздействует на бактерии, находящиеся в участках казеоза, а препарат из группы фторхинолонов обеспечивает эффект при наличии лекарственной устойчивости к изониазиду или рифампицину. При МЛУ бактерицидный эффект обеспечивается за счёт препарата из группы фторхинолонов, пипразинамида и этамбутола. Эти средства также тормозят развитие устойчивости к другим противотуберкулёжным препаратам.

После получения данных о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза корректируют химиотерапию и определяют дальнейшую тактику и длительность лечения с использованием патогенетических методов, коллапсотерапии и хирургических вмешательств.

При выявлении МЛУ микобактерий туберкулёза к изониазиду и рифампицину больному назначают режим IV химиотерапии.

Режим III химиотерапии назначают больным с впервые выявленными малыми формами туберкулёза лёгких при отсутствии бактериовыделения. В основном это больные с очаговым, ограниченным инфильтративным туберкулёзом и туберкулёмами.

В течение 2 мес интенсивной фазы химиотерапии используются 4 противотуберкулёзных препарата: изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. Введение в режим химиотерапии 4-м препаратом этамбутола обусловлено высокой начальной устойчивостью микобактерий туберкулёза к стрептомицину. Интенсивная фаза химиотерапии продолжается 2 мес (60 доз). Если получены сведения о наличии бактериовыделения, а данных лекарственной чувствительности возбудителя ещё нет, лечение продолжают даже если продолжительность интенсивной фазы превысит 2 мес (60 доз).

При отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики процесса в лёгких интенсивная фаза лечения стандартным режимом химиотерапии должна быть продлена ещё на 1 мес (30 доз). Дальнейшая тактика лечения определяется динамикой процесса в лёгких и данными микробиологического исследования.

Показанием для перехода к фазе продолжения лечения является выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика заболевания. В течение 4 мес (120 доз) проводят химиотерапию изониазидом и рифампицином, используя как ежедневный приём препаратов, так и интермиттирующий режим. Другой вариант— применение изониазида и этамбутола в течение 6 мес.

К этой группе больных также относят пациентов, у которых выявлены ограниченные изменения в лёгких сомнительной активности. При отсутствии клинико-рентгенологической динамики после окончания интенсивной фазы лечения процесс расценивают как неактивный и лечение прекращают. При положительной рентге-

нологической динамике процесс расценивают как активный, и больных переводят в фазу продолжения лечения. Общая продолжительность курса составляет 6-8 мес.

При появлении неустраимых побочных реакций токсического характера на изониазид или рифампицин, но при сохранении к ним чувствительности микобактерий туберкулёза возможна замена препаратов. Заменять препарат можно только на его аналог, а не на другой резервный противотуберкулёзный препарат. Так, изониазид можно заменять феназидом, фтивазидом или метазидом, а рифампицин—рифабутинном. В случае появления неустраимых аллергических реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом изониазид или рифампицин заменяют двумя резервными препаратами.

Следует отметить, что при проведении химиотерапии режимов I, IIa, IIб и III у больных туберкулёзом лёгких обоснованным бывает использование комбинированных противотуберкулёзных препаратов. Оптимальная комбинация основных противотуберкулёзных препаратов в одной таблетке позволяет проводить строго контролируемую химиотерапию, что является приоритетом при лечении больных туберкулёзом.

Изложенные выше стандартные режимы химиотерапии для лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулёза лёгких, закреплённые в приказе Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. в сложившихся эпидемиологических условиях представляют, скорее, исторический интерес и требуют пересмотра.

На наш взгляд, целесообразно выделить всего два стандартных режима химиотерапии для лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулёза лёгких. Первый режим химиотерапии следует применять для лечения больных с низким риском развития лекарственной устойчивости у возбудителя. К этой группе относят впервые выявленных больных, не выделяющих микобактерии туберкулёза, с ограниченными процессами в лёгких, без деструкции лёгочной ткани, из регионов, где уровень первичной МЛУ не превышает 5%. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация противотуберкулёзных препаратов должна включать изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол.

Второй режим химиотерапии следует применять для лечения больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости у возбудителя. К этой группе относят впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулёза лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза, из регионов, где уровень первичной МЛУ превышает 5%. Используют данный режим и у пациентов, у которых был доказанный контакт с больными, выделяющими лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулёза, а также у пациентов с перерывами в лечении более 1 мес. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация противотуберкулёзных препаратов должна включать изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин (амикацин), препарат из группы фторхинолонов или протинамид.

Режим IV химиотерапии предназначен для больных туберкулёзом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с МЛУ. Подавляющее большинство таких пациентов составляют больные казеозной пневмонией, фиброзно-кавернозным, хроническим диссеминированным и инфильтративным туберкулёзом лёгких, с наличием деструктивных изменений. Сравнительно небольшую часть составляют больные с цирротическим туберкулёзом.

По определению ВОЗ к микобактериям туберкулёза с МЛУ относят возбудителей туберкулёза, устойчивых по крайней мере к изониазиду и рифампицину. Однако данная классификация носит чисто эпидемиологический характер и в клинических условиях её применение не обосновано, так как врач у постели больного должен знать конкретную устойчивость возбудителя к противотуберкулёжным препаратам. С клинических позиций наиболее оправдана классификация В.Ю. Мишина, согласно

которой больных туберкулезом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с МЛУ, разделяют на две группы:

- больные с МЛУ микобактерий туберкулёза к основным противотуберкулёзным препаратам;
- больные с МЛУ микобактерий туберкулёза к сочетанию основных и резервных противотуберкулёзных препаратов.

Больные, относящиеся к 1-й группе, имеют более благоприятный прогноз, потому, что у них можно применять комбинации резервных противотуберкулёзных препаратов в соответствии с режимом IV химиотерапии. Больные, относящиеся ко 2-й группе, имеют неблагоприятный прогноз, и их лечение вызывает определённые трудности, так как полного набора резервных противотуберкулёзных препаратов у них нет.

Перед началом химиотерапии необходимо обязательно уточнить лекарственную чувствительность микобактерий туберкулёза, а также обследовать больного перед началом лечения. В связи с этим желательно использовать ускоренные методы бактериологического исследования и определения лекарственной чувствительности.

Лечение проводят в соответствии с индивидуальным режимом химиотерапии. Лечат больных в специализированных противотуберкулёзных учреждениях, где проводят централизованный контроль качества микробиологических исследований и есть необходимый набор резервных противотуберкулёзных препаратов.

Интенсивная фаза лечения по режиму IV химиотерапии составляет 6 мес. в течение которых назначают комбинации как минимум из пяти противотуберкулёзных препаратов. При этом возможно сочетание резервных и основных препаратов, если к ним сохранилась чувствительность возбудителя.

Существуют различные варианты режима IV химиотерапии у больных туберкулезом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с МЛУ (табл. 27-4)

Таблица 27-4. Режимы химиотерапии больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулёза с МЛУ

Характер МЛУ возбудителя	Варианты режима IV химиотерапии
HR	ZESFqPt
HRS	ZEKfPt
HRZ	ESFqPtCs(Pas)
HRE	ZSFqPtCs(Pas)
HRSZ	EKFqPtCs(Pas)
HRSE	ZKFqPtCs(Pas)
HRSZE	KFqPtCsPas
HRSZEK	CapFqPtCsPas

Примечание. Н — изониазид, R — рифампицин, Z — пипразинамид, E — Этамбутол, S — стрептомицин, K — канамицин, Cap — капреоминин, Fq — фторхинолон, Pt — протионамид, Cs — циклосерин, Pas — аминосалициловая кислота.

Интенсивная фаза должна продолжаться до получения положительной клинико-рентгенологической динамики и не менее двух отрицательных результатов микроскопии и посева мокроты. В этот период искусственный пневмоторакс и хирургическое вмешательство являются важными компонентами комплексного лечения туберкулёза лёгких, вызванного микобактериями туберкулёза с МЛУ. Однако при этом курс химиотерапии должен быть проведён в полном объёме.

Показаниями для перехода к фазе продолжения лечения являются прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса в лёгких и стабилизация течения заболевания. Комбинация противотуберкулёзных препаратов должна включать как минимум три резервных или основных препарата, к которым сохранена чувствительность возбудителя. Длительность лечения должна быть не менее 12 мес.

Однако нельзя согласиться с тем, что результаты химиотерапии даже при правильной методике лечения зависят только от чувствительности возбудителя к противотуберкулёжным препаратам. При хроническом туберкулёзном процессе с развитием фиброзных изменений в лёгочной ткани нарушается крово- и лимфообращение в зоне поражения, что приводит к значительному замедлению диффузии лекарств. В такой ситуации даже изониазид, обладающий бактерицидным действием и хорошо проникающий в ткани, находится в стенке и содержимом фиброзной каверны в более низких концентрациях по сравнению с сывороткой крови. Морфологические исследования лёгких у больных, длительно лечившихся резервными противотуберкулёзными препаратами, также подтверждают данные о медленном заживлении обширных казеозных очагов. В связи с этим при лечении таких больных необходимо ставить вопрос об использовании хирургических методов. Важно подчеркнуть, что оперативное вмешательство необходимо осуществить до развития осложнений, которые могут препятствовать проведению хирургического лечения. Роль противотуберкулёзных препаратов при лечении больных с такими формами туберкулёза переоценивают. Таким образом, при развитии хронического деструктивного процесса с выделением микобактерий с МЛУ, если не удаётся добиться стабилизации заболевания и прекращения бактериовыделения с помощью противотуберкулёзных препаратов, необходимо оперативное вмешательство. Оперировать нужно тогда, когда процесс ограничен, поскольку операция может быть экономной, а последующая химиотерапия позволит сохранить здоровье. При благоприятном развитии событий можно добиться излечения при наличии небольшого анатомического дефекта.

Общая длительность лечения больных определяется исходным характером и пространственностью специфического процесса в лёгких, характером МЛУ возбудителя, темпами и сроками рассасывания патологических очагов, закрытия каверн в лёгких, прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических проявлений заболевания, а также возможностью применения коллапсотерапии и хирургического лечения. Из-за опасности недостаточной эффективности лечения комбинацией резервных противотуберкулёзных препаратов и возможного развития рецидивов туберкулёза, вызванного микобактериями с МЛУ, химиотерапию проводят не менее 12-18 мес. При этом очень важно обеспечить длительное лечение таких больных резервными противотуберкулёзными препаратами.

Выявление у больных туберкулёзом лёгких возбудителя с МЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов ставит врача в крайне тяжёлое положение в плане возможностей проведения химиотерапии. В этом случае режим химиотерапии носит вынужденный характер, и схема лечения может включать резервные препараты, к которым сохранена чувствительность, и некоторые основные, такие как пипразинамид и Этамбутол (табл. 27-5). Лекарственная устойчивость к данным препаратам и аминосалициловой кислоте развивается довольно медленно, в то же время они в какой-то степени предупреждают её развитие к другим противотуберкулёзным препаратам. При этом комбинация пипразинамида, этамбутола, препарата из группы фторхинолонов и капреомицина проявляет активность в отношении штаммов с МЛУ, но, к сожалению, уступает по эффективности комбинации, состоящей из изониазида, рифампицина и пипразинамида в отношении чувствительного возбудителя.

Таблица 27-5. Вынужденные режимы химиотерапии при МЛУ микобактерий туберкулёза к сочетанию основных и резервных противотуберкулёзных препаратов

Характер МЛУ возбудителя	Варианты режимов химиотерапии
HRSZEKPt	EPasCapCsFq
HRSZEKCs	EPasCapPIFq
HRSZEKPas	E(Z)CapPtCsFq
HRSZEKCap	E(Z)PasCapPt(Cs)Fq
HRSZEKFq	E(Z)PasCapPICs
HRSZEKPICs	E(Z)PasCapFq
HRSZEKPICsPas	EZPasCapFq
HRSZEKPICsPasCap	EZPasCapFq
HRSZEKPICsPasCapFq	EZPasCap

Примечание. H — изониазид, R — рифампицин, Z — пиразинамид, E — Этамбутол, S — стрептомицин, K — канамицин, Cap — капреомицин, Fq — фторхинолон, Pt — протионамид, Cs — циклосерин, Pas — аминосалициловая кислота.

Вынужденные режимы химиотерапии особенно необходимы при подготовке больных к оперативным вмешательствам и в послеоперационном периоде. В настоящее время наиболее эффективными считают следующие режимы химиотерапии:

- режим, включающий комбинацию из основных противотуберкулёзных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола для лечения впервые выявленного туберкулёза лёгких, вызванного микобактериями, чувствительными к этим препаратам;
- режим, включающий комбинацию основных противотуберкулёзных препаратов в сочетании с фторхинолонами и канамицином (капреомицином) для лечения больных с впервые выявленным туберкулёзом и больных с рецидивами туберкулёза лёгких, вызванного микобактериями с МЛУ.

В отношении режима химиотерапии, применяющегося для лечения больных туберкулёзом лёгких, вызванного микобактериями с МЛУ, включающего комбинации резервных противотуберкулёзных препаратов, единого мнения нет. В большинстве случаев данный режим химиотерапии и сроки его применения носят эмпирический характер.

Глава 28

Коллапсотерапия

В лечении туберкулёза лёгких используют четыре основных метода: противотуберкулёзную химиотерапию, коррекцию гомеостаза (режим, диета, симптоматическое лечение), коллапсотерапию и хирургическое лечение. Коллапсотерапия — лечение с помощью создания искусственного пневмоторакса или искусственного пневмоперитонеума.

В последние годы отмечают снижение эффективности лечения современными химиотерапевтическими препаратами из-за появления полирезистентных штаммов микобактерий, поэтому в некоторых случаях стратегию лечения необходимо пересматривать. При непереносимости противотуберкулёзных препаратов и множественной лекарственной устойчивости возбудителей туберкулёза возрастает роль коллапсотерапии. В ряде случаев коллапсотерапия — единственный способ лечения, иногда она позволяет подготовить больного к хирургической операции. В современных условиях следует учитывать и экономический фактор: методы коллапсотерапии доступны, недороги и эффективны.

ИСКУССТВЕННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС

Искусственный пневмоторакс — это введение воздуха в плевральную полость, приводящее к коллапсу поражённого лёгкого. До открытия специфических химиопрепаратов искусственный пневмоторакс считали наиболее эффективным методом лечения больных деструктивными формами туберкулёза лёгких.

МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

Применение искусственного пневмоторакса в лечении туберкулёза лёгких возможно благодаря наличию эластических свойств лёгкого. Уменьшение эластической тяги и частичный коллапс лёгкого приводят к спадению стенок и закрытию каверн или полостей деструкции. При гипотензивном искусственном пневмотораксе с коллапсом лёгкого на 1/3 объёма и отрицательном внутриплевральном давлении амплитуда дыхательных движений уменьшается, поражённый участок лёгкого находится в состоянии относительного покоя, в то же время он участвует в газообмене. Повышение давления в плевральной полости при-

водит к перераспределению кровотока и смешению зоны активной перфузии из нижних отделов лёгких в верхние. Это способствует улучшению доставки лекарственных препаратов в зоны наибольшего поражения лёгких. Искусственный пневмоторакс приводит к развитию лимфостаза, замедляет всасывание токсинов, усиливает фагоцитоз, стимулирует фиброз и инкапсуляцию очагов, а также стимулирует репаративные процессы, рассасывание инфильтративно-воспалительных изменений, заживление полостей распада с образованием на их месте линейных или звёздчатых рубцов. В основе лечебного действия пневмоторакса лежат и другие нервно-рефлекторные и гуморальные механизмы.

ПОКАЗАНИЯ

При установлении показаний к наложению искусственного пневмоторакса необходим строго индивидуальный подход. В каждом случае учитывают не только стадию процесса, распространённость и характер поражения лёгких, но и общее состояние больного, его возраст и другие факторы.

Основные показания к наложению искусственного пневмоторакса:

- множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза;
- непереносимость или повышенная чувствительность больных к противотуберкулёзным препаратам;
- некоторые сопутствующие заболевания или состояния, ограничивающие проведение адекватной химиотерапии в полном объёме в положенные сроки.

Искусственный пневмоторакс также показан больным, прошедшим 3-месячный курс химиотерапии, при наличии незакрывшихся каверн и полостей распада при инфильтративном, очаговом, кавернозном и ограниченном гематогенно-диссеминированном туберкулёзе лёгких в фазе распада. При распространённой диссеминации наложение искусственного пневмоторакса может приводить к обострению процесса и пневмоплевриту.

Согласно утверждённым в настоящее время стандартам, лечение туберкулёза лёгких проводят поэтапно. Задачи искусственного пневмоторакса на каждом этапе лечения различны.

Показания к его применению на 1-м этапе (в интенсивную фазу химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких):

- невозможность проведения полноценной химиотерапии из-за лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза или наличия лимитирующих лечение побочных эффектов;
- отсутствие регрессии заболевания по окончании интенсивной фазы лечения.

Цель применения искусственного пневмоторакса на 1-м этапе — полное излечение больного в максимально короткие сроки без применения хирургических методов. Пневмоторакс можно накладывать в течение 1-3 мес от начала проведения химиотерапии. Продолжительность коллапсотерапии — 3-6 мес.

На 2-м этапе (при продлении интенсивной фазы химиотерапии до 4-12 мес) этот вид коллапсотерапии можно применить в качестве дополнительного метода:

- у впервые выявленных больных с распространённым туберкулёзом, у которых в интенсивную фазу лечения не было показаний к применению искусственного пневмоторакса, но после химиотерапевтического лечения достигнут положительный эффект (уменьшение остроты процесса, уменьшение полостей деструкции, частичное рассасывание воспалительной инфильтрации);
- у впервые выявленных больных, у которых на фоне неполноценной терапии развилась вторичная устойчивость к противотуберкулёзным препаратам.

Применение искусственного пневмоторакса на 2-м этапе — попытка добиться полного излечения больного или этап подготовки к операции. Пневмоторакс накладывают через 4-12 мес от начала проведения химиотерапии. Продолжительность коллапсотерапии - до 12 мес.

На 3-м этапе (более 12 мес от начала проведения химиотерапии), после нескольких неэффективных, неадекватных или прерывавшихся курсов лечения с развитием множественной лекарственной устойчивости с наличием сформировавшихся каверн, основная цель применения пневмоторакса - подготовка больного к хирургическому лечению. Искусственный пневмоторакс у этих больных накладывают через 12-24 мес от начала проведения химиотерапии. Продолжительность коллапсотерапии - до 12 мес

Иногда искусственный пневмоторакс накладывают по срочным или жизненным показаниям (при тяжёлых повторных лёгочных кровотечениях, не поддающихся другим методам лечения).

Значение имеет локализация процесса. Пневмоторакс чаще накладывают при локализации полостей деструкции или каверн в верхушечных, задних и передних сегментах лёгкого. При этом для достижения максимального эффекта чаще применяют односторонний искусственный пневмоторакс.

Обосновано применение этого метода при двустороннем поражении лёгких. Наложение пневмоторакса на сторону большего поражения способствует стабилизации туберкулёзного процесса на противоположной стороне и обратному развитию имеющихся во втором лёгком изменений. При двусторонних процессах искусственный пневмоторакс иногда применяют на стороне меньшего поражения в рамках подготовки больного к операции на противоположном лёгком. При наличии локализованных процессов в обоих лёгких пневмоторакс иногда накладывают с двух сторон одновременно или последовательно для достижения максимального эффекта комплексного лечения. Такие больные нуждаются в тщательном обследовании для оценки состояния функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Применять второй пневмоторакс рекомендуют по прошествии 1-2 нед после наложения первого. Вопрос об очередности формирования газового пузыря решают в каждом случае индивидуально. Чаще лечение пневмотораксом начинают со стороны большего поражения.

Определённое значение имеет возраст больного. При необходимости искусственный пневмоторакс используют как у пожилых больных, так и в подростковом возрасте.

В настоящее время наряду с медицинскими показаниями существуют показания социальные и эпидемиологические. Учитывая высокую стоимость препаратов резервного ряда для лечения форм туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, целесообразно расширение показаний к применению искусственного пневмоторакса. Наложение пневмоторакса обычно приводит к прекращению выделения микобактерий туберкулёза в короткие сроки, больной перестаёт быть опасным для окружающих.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Различают общие и частные противопоказания к наложению искусственного пневмоторакса.

Общие противопоказания:

- возраст старше 60 лет и моложе 10 лет.
- дыхательная недостаточность II-III степеней;
- хронические заболевания лёгких (ХОБЛ, бронхиальная астма);
- тяжёлые поражения сердечно-сосудистой системы, нарушения кровообращения;
- некоторые неврологические и психические заболевания (эпилепсия, шизофрения, наркомания).

Клиническая форма заболевания, распространённость и локализация процесса, наличие осложнений определяют частные противопоказания. Технически невозможно или неэффективно наложение искусственного пневмоторакса при наличии выраженных плевро-лёгочных сращений и отсутствии свободной плевральной полости, при потере лёгочной тканью эластических свойств в результате воспаления с развитием фиброза или цирроза. Такие изменения выявляют при:

- казеозной пневмонии;

430 ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА

- распространённом диссеминированном туберкулёзе лёгких;
- фиброзно-кавернозном туберкулёзе;
- цирротическом туберкулёзе;
- экссудативном или адгезивном туберкулёзном плеврите;
- туберкулёзной эмпиеме плевры;
- туберкулёзе бронхов;
- туберкулёме.

Наличие каверн с плотными фибрированными стенками, локализация каверн в базальных отделах лёгкого, большие (свыше 6 см в диаметре) заблокированные, субплевральные расположенные каверны — противопоказания к наложению искусственного пневмоторакса.

ПОДГОТОВКА

Специальной подготовки больного перед наложением пневмоторакса не требуется. В отдельных случаях допустимо введение обезболивающих и десенсибилизирующих препаратов.

МЕТОДИКА

Известно более 200 различных модификаций аппаратов для наложения искусственного пневмоторакса. Принцип действия большинства из них основан на законе сообщающихся сосудов: жидкость из одного сосуда попадает в другой и выталкивает воздух, который, поступая в плевральную полость, формирует газовый пузырь.

Для повседневной работы рекомендуют аппарат АПП-01. Он состоит из двух сообщающихся ёмкостей (по 500 мл), на которые нанесены деления для определения объёма воздуха (газометр). Они соединены между собой и с плевральной полостью через трёхходовой кран. Перемещение жидкости из одной ёмкости в другую приводит к вытеснению воздуха в полость плевры (рис. 28-1).

Необходимая часть любого аппарата для наложения искусственного пневмоторакса — водный манометр. Он позволяет врачу определять местоположение иглы (в

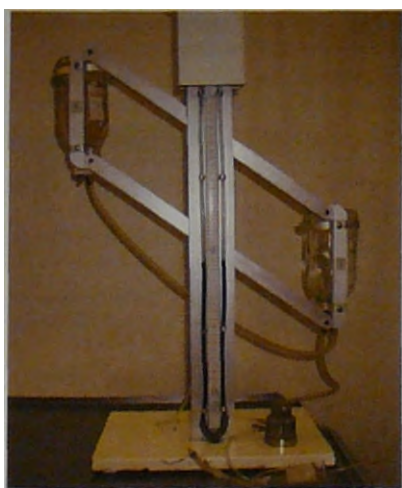


Рис. 28-1. Аппарат для наложения искусственного пневмоторакса АПП-01.

полости плевры, в лёгком, в кровеносном сосуде) и давление в плевральной полости до введения газа, в процессе его введения и после окончания манипуляции.

Давление в плевральной полости во время вдоха в норме от -6 до -9 см вод.ст., во время выдоха — от -6 до -4 см вод.ст. После наложения пневмоторакса и формирования газового пузыря лёгкое должно быть коллабировано менее чем на $\frac{1}{3}$ объёма, при этом оно может участвовать в акте дыхания. После введения воздуха давление в плевральной полости повышается, но оно должно оставаться отрицательным: от -4 до -5 см вод.ст. на вдохе и от -2 до -3 см вод.ст. на выдохе.

Если во время наложения пневмоторакса игла введена в лёгкое или в просвет бронха, манометр регистрирует положительное давление. При проколе сосуда давление также положительное, и через

иглу поступает кровь. Если игла введена в мягкие ткани грудной стенки, колебаний давления нет.

Процесс лечения туберкулёза наложением искусственного пневмоторакса состоит из нескольких этапов:

- формирование газового пузыря;
- поддержание искусственного пневмоторакса с помощью постоянных инсуффляций;
- прекращение инсуффляций и ликвидация искусственного пневмоторакса.

Для наложения пневмоторакса больного укладывают на здоровый бок, кожу обрабатывают 5% раствором йода спиртового или 70% раствором этилового спирта. Грудную стенку прокалывают в третьем, четвёртом или пятом межреберье по средне-подмышечной линии специальной иглой с мандреном. После прокола внутригрудной фасции и париетальной плевры мандрен извлекают, иглу присоединяют к манометру, определяют местоположение иглы (рис. 28-2).

Запрещено введение газа при отсутствии колебаний давления, синхронных с дыхательными движениями или при отсутствии уверенности в том, что игла находится в свободной плевральной полости. Отсутствие колебаний давления может быть вызвано закупоркой иглы тканями или кровью. В таких случаях следует прочистить иглу мандреном и изменить положение иглы. Устойчивое отрицательное давление в плевральной полости, изменяющееся в зависимости от фазы дыхания, свидетельствует о правильном положении иглы в плевральной полости. При первичном формировании газового пузыря вводят 200-300 мл воздуха, при повторных — по 400-500 мл. В протоколе записывают начальные и конечные показания манометра, а также количество введённого воздуха. Запись делают в виде дроби: в числителе указывают давление во время вдоха, в знаменателе — давление на выдохе. Пример: ИП dex $(-12)/(-8)$; 300 мл $(-6)/(-4)$.

В течение первых 10 дней после наложения искусственного пневмоторакса инсуффляции проводят с интервалом 2-3 дня, после формирования газового пузыря и коллапса лёгкого интервалы между инсуффляциями увеличивают до 5-7 дней, а количество вводимого газа — до 400-500 мл.

После наложения пневмоторакса необходимо оценить его эффективность, целесообразность продолжения лечения и возможность коррекции. Эти вопросы решают в течение 4-8 нед от момента наложения пневмоторакса. Оптимальным лёгочным коллапсом считают то минимальное уменьшение объёма лёгкого, при котором пневмоторакс обеспечивает необходимый терапевтический эффект.



Рис. 28-2. Наложение искусственного пневмоторакса.

ВАРИАНТЫ СФОРМИРОВАННОГО ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

Полный гипотензивный пневмоторакс — лёгкое равномерно коллабировано на $\frac{1}{3}$ объёма, внутриплевральное давление на вдохе (-4)-(-3) см вод.ст., на выдохе (-3)-(-2) см вод.ст. функциональные показатели сохранены (рис. 28-3).

Полный гипертензивный пневмоторакс — лёгкое равномерно коллабировано на $\frac{1}{2}$ объёма и более, внутриплевральное давление положительное, лёгкое не участвует в дыхании. Применяют для остановки кровотечений (рис. 28-4).

Селективно-положительный пневмоторакс — коллапс поражённых участков лёгкого, внутриплевральное давление (-4)—(-3) см вод.ст. во время вдоха. (-3)—(-2) см вод.ст. во время выдоха, поражённые участки лёгкого расправлены, участвуют в дыхании (рис. 28-5).

Селективно-отрицательный пневмоторакс — коллапс здоровых отделов лёгкого без спадения поражённых участков, растяжение каверны спайками, угроза разрыва. Требуется хирургическая коррекция (рис. 28-6).

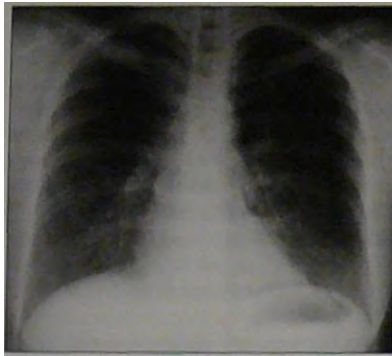


Рис. 28-3. Полный гипотензивный искусственный пневмоторакс слева.



Рис. 28-4. Полный гипертензивный искусственный пневмоторакс слева.



Рис. 28-5. Селективно-положительный искусственный пневмоторакс справа.



Рис. 28-6. Селективно-отрицательный искусственный пневмоторакс справа.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Основная причина неэффективности искусственного пневмоторакса — плевральные спайки и сращения, препятствующие полноценному спадению поражённых участков лёгкого и заживлению каверн. Спайки формируются у большинства (до 80%) больных туберкулёзом лёгких. Различают следующие виды плевральных сращений: лентовидные, веерообразные, воронкообразные, плоскостные. Современные хирургические технологии с применением видеоторакоскопии позволяют эффективно и безопасно разделять такие сращения (рис 28-7). Противопоказание к видеоторакоскопии — обширные (более двух сегментов) плотные сращения лёгкого с трудной стенкой (разделение спаек технически сложно).

Видеоторакоскопическую коррекцию искусственного пневмоторакса проводят под наркозом. Необходимое условие операции — отдельная интубация бронхов с «выключением» оперированного лёгкого из вентиляции. В некоторых случаях вместо «отключения» лёгкого можно применять ИВЛ. В плевральную полость вводят видеоторакоскоп и производят тщательную ревизию лёгкого. Сращения и спайки разделяют с помощью специальных инструментов (коагуляторы, диссекторы, ножницы). Операцию завершают установкой дренажа (на сутки) для контроля гемостаза и азростаза. Эффективность коррекции искусственного пневмоторакса контролируют с помощью КТ или рентгенологического исследования (рис. 28-8).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения, связанные с наложением искусственного пневмоторакса

- травматическое повреждение лёгкого (2-4%);
- подкожная или медиастинальная эмфизема (1-2%);
- воздушная эмболия (менее 0.1%).

Прокол лёгкого при наложении искусственного пневмоторакса — довольно частое осложнение. Наиболее опасное последствие такого повреждения — напряжённый травматический пневмоторакс, часто возникает у больных с выраженной эмфиземой и в отдельных случаях может потребовать дренирования плевральной полости. После прокола лёгкого иглой больные отмечают кровохарканье, которое обычно проходит без специального лечения.



Рис. 28-7. Видеоторакоскопическая операция коррекции искусственного пневмоторакса а-внешний вид операции; б — эндофотограмма пережигания спаек.

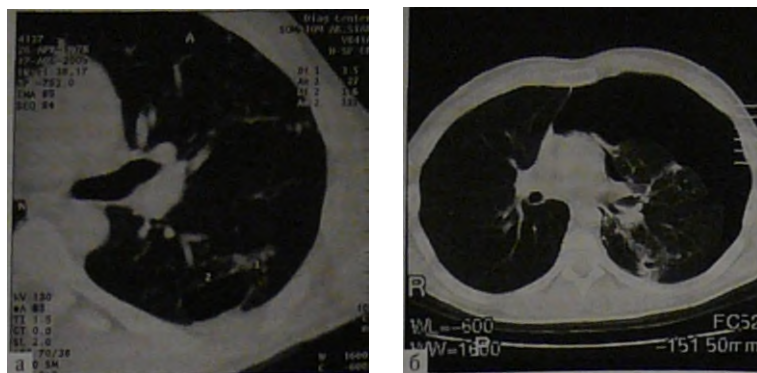


Рис 28-8. КТ лёгких.

а — до искусственного пневмоторакса слева; б — после искусственного пневмоторакса.

Другое осложнение — подкожная или медиастинальная эмфизема, развивается в результате смещения иглы и попадания газа в глубокие слои грудной стенки, в межплевральную ткань лёгкого или в средостение. Незначительное количество воздуха в мягких тканях обычно рассасывается самостоятельно. В некоторых случаях пневмоторакс называют «ненасытным»: несмотря на частые введения больших объёмов воздуха, происходит его быстрое рассасывание. Однако в большинстве случаев у этих больных удаётся создать газовый пузырь достаточной величины.

Наиболее грозное осложнение — воздушная эмболия, обусловленная попаданием газа в кровеносные сосуды, требует проведения комплекса реанимационных мероприятий. Больной внезапно теряет сознание, дыхание становится хриплым или прекращается. При массивном поступлении воздуха в систему большого круга кровообращения, особенно в коронарные артерии или сосуды головного мозга, может наступить летальный исход. Наиболее эффективный метод лечения массивной воздушной эмболии — ГБО.

Осложнения, возникающие при поддержании искусственного пневмоторакса:

- пневмоплеврит (10-12%);
- ригидный пневмоторакс (5-7%);
- ателектаз (3-5%).

Пневмоплеврит развивается при избыточном введении газа или в результате попадания в плевральную полость патогенных микроорганизмов. Для ликвидации плеврита эвакуируют жидкость из плевральной полости, применяют антибиотики в сочетании с глюкокортикоидами, уменьшают частоту и объём инсуффляций. При длительном (более 2-3 мес) сохранении экссудата, прогрессировании спаечного процесса с формированием осумкованного плеврита или эмпиемы лечение пневмотораксом следует прервать.

Длительный коллапс лёгочной ткани с раздражением плевры газом ведёт к постепенной потере эластичности лёгочной ткани и развитию склероза плевры и лёгкого. Ранние признаки ригидного пневмоторакса: синусовый плеврит, ограничение подвижности коллабированного лёгкого и утолщение висцеральной плевры. При введении небольшого объёма воздуха в плевральную полость манометр регистрирует значительные колебания давления. В таких случаях следует удлинить промежутки между инсуффляциями и уменьшить объём вводимого газа.

Развитие ателектаза связано или с «передуванием», или с поражением бронха, необходимо уменьшить размер газового пузыря.

ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМ

Искусственный пневмоперитонеум — введение газа в брюшную полость для ограничения подвижности диафрагмы. Во фтизиатрии метод используют для лечения туберкулёза лёгких, во фтизиохирургии применяют для временной коррекции объёма плевральной полости после обширной резекции лёгкого.

МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМА

Механический — уменьшение эластического напряжения лёгкого и частичное сближение стенок каверны.

Нейрорефлекторный — снижение тонуса эластических и гладкомышечных элементов лёгкого. Это способствует.

- перераспределению микроциркуляции;
- развитию относительной гипоксии, которая сдерживает рост микобактерий туберкулёза;
- развитию лимфостаза и замедлению всасывания токсинов.

Введённый в брюшную полость воздух препятствует туберкулёзному воспалению за счёт ограничения движений диафрагмы, уменьшения объёма лёгочной ткани и уменьшения эластического натяжения лёгкого. Подъём диафрагмы на 2 см уменьшает объём лёгких примерно на 700 мл. Оптимальным считают подъём купола диафрагмы до уровня IV ребра. Введение в брюшную полость газа вызывает висцеро-висцеральный рефлекс; спадение лёгкого, подъём диафрагмы, усиление рёберно-диафрагмального дыхания, повышение лимфотока, улучшение кровообращения, усиление окислительных процессов, артериализацию крови.

ПОКАЗАНИЯ

Основные показания к применению искусственного пневмоперитонеума (по И.А. Шаклену):

- Инфильтративный туберкулёз лёгкого с локализацией поражения ниже уровня ключицы;
- диссеминированный подострый туберкулёз;
- пневмоническая фаза первичного туберкулёза лёгкого;
- фиброзно-кавернозный туберкулёз с прикорневой локализацией каверн;
- лёгочное кровотечение.

Иногда искусственный пневмоперитонеум применяют в сочетании с односторонним искусственным пневмотораксом как альтернативу френикоалкоголизации.

Искусственный пневмоперитонеум усиливает действие химиотерапевтических препаратов, увеличивает частоту закрытия полостей с эластичными стенками, особенно в средних и нижних отделах лёгких, ускоряет рассасывание обширных инфильтративно-пневмонических изменений, аспирационных пневмоний. В комбинации со специфической химиотерапией этот метод эффективен при воспалении доли лёгкого, гематогенно-диссеминированном процессе, кавернозном туберкулёзе (независимо от локализации каверны). Данный вариант коллапсотерапии используют при неэффективности химиотерапии в связи с непереносимостью препаратов или лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие противопоказания:

- крайняя степень истощения (слабость передней брюшной стенки, наличие грыж);

- сопутствующие заболевания органов брюшной полости;
- перенесённые операции на органах брюшной полости;
- тяжёлые сопутствующие заболевания;
- дыхательная недостаточность II-III степени.

Специальные противопоказания:

- распространённые формы фиброзно-кавернозного или цирротического туберкулёза лёгких;
- субплевральная локализация каверн выше уровня III ребра;
- казеозная пневмония.

ПОДГОТОВКА

Искусственный пневмоперитонеум накладывают натощак. Перед введением газа в брюшную полость больному необходимо опорожнить мочевой пузырь.

МЕТОДИКА

Применяют иглу для наложения искусственного пневмоторакса или более длинную (6-10 см) иглу. Больного укладывают на спину; под нижние отделы грудной клетки подкладывают валик. Кожу живота обрабатывают 5% раствором йода спиртового или 70% раствором этилового спирта. Брюшную стенку прокалывают на два поперечных пальца ниже и левее от пупка по наружному краю прямой мышцы живота, иглу прочищают мандреном. Воздух в брюшную полость вводят через иглу, соединённую с аппаратом для наложения искусственного пневмоторакса (рис. 28-9,28-10).

В отличие от искусственного пневмоторакса, при наложении пневмоперитонеума манометр не регистрирует колебаний давления. Только в момент введения газа в брюшную полость отмечают небольшие положительные колебания, величина давления колеблется от +2 до +10 см вод.ст. Показатели правильного положения иглы: свободное поступление воздуха в брюшную полость, появление характерного перкуторного звука (тимпанит на месте печёночной тупости), быстрое выравнивание уровня жидкости в манометре после прекращения поступления газа в брюшную полость.

При первой инсуффляции вводят 400-500 мл газа, через сутки — 400-500 мл, через 3-4 дня (в зависимости от скорости рассасывания воздуха) — 600-700 мл.

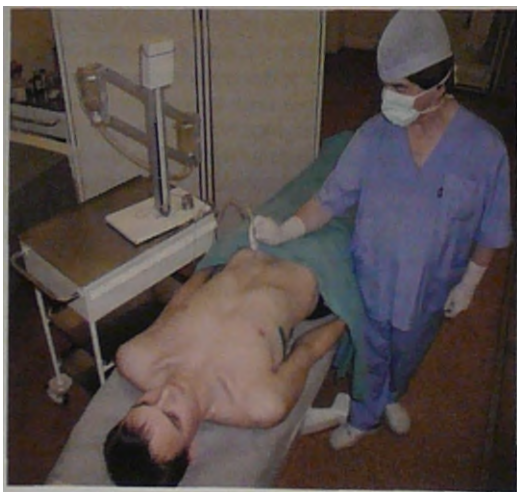


Рис. 28-9. Наложение искусственного пневмоперитонеума.

Рис. 28-10. Фиброзно-кавернозный туберкулёз (справа). После искусственного пневмоперитонеума.



реже — 800 мл. В дальнейшем инсуффляции проводят 1 раз в 7-10 дней. Иногда вводят до 1000 мл газа.

При вертикальном положении тела газ перемещается в верхние отделы брюшной полости, приподнимая диафрагму, оттесняет печень, желудок и селезёнку книзу. Для получения лечебного эффекта достаточен подъём купола диафрагмы до передних отрезков IV-V рёбер.

ОСЛОЖНЕНИЯ:

- повреждение стенки кишки (до 1%);
- подкожная или медиастинальная эмфизема (3-5%);
- развитие спаек в брюшной полости (30-40%);
- пневмоперитонит (2-8%);
- воздушная эмболия (до 0,01%).

Лечение пневмоперитонеумом в сочетании с противотуберкулёзными препаратами продолжают в течение 6-12 мес. Ликвидацию пневмоперитонеума обычно проводят без затруднений: постепенно уменьшают дозы вводимого газа, и в течение 2-3 нед газовый пузырь полностью рассасывается.

Глава 29

Хирургические методы лечения

ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В экономически благополучных странах Европы, Северной Америки, в Австралии, Японии по мере сокращения распространённости туберкулёза потребность в операциях и их число значительно сократились. В Российской Федерации на фоне высокой заболеваемости туберкулёзом лёгких его хирургическое лечение продолжает оставаться необходимым и распространённым методом. Ежегодно оперируют свыше 10 тыс. больных.

ПОКАЗАНИЯ

У больных туберкулёзом лёгких операция обычно показана в следующих случаях:

- недостаточная эффективность химиотерапии, особенно при множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза;
- необратимые морфологические изменения в лёгких, бронхах, плевре, лимфатических узлах, вызванные туберкулёзным процессом;
- осложнения и последствия туберкулёза, которые угрожают жизни, имеют клинические проявления или могут привести к нежелательным последствиям.

Хирургическое лечение наиболее часто применяют при туберкулёме и фиброзно-кавернозном туберкулёзе, реже — при циррозе лёгкого, туберкулёзной эмпиеме плевры, казеозно-некротическом поражении лимфатических узлов, казеозной пневмонии.

Хирургическое лечение рекомендуют при осложнениях и последствиях туберкулёзного процесса;

- лёгочное кровотечение;
- спонтанный пневмоторакс и пиопневмоторакс;
- нодулобронхиальный свищ;
- рубцовый стеноз главного или долевого бронха;
- бронхоэктазы с нагноением;
- бронхолит (камень бронха);
- пневмофиброз с кровохарканьем;
- панцирный плеврит или перикардит с нарушением функций дыхания и кровообращения.

Абсолютное большинство операций по поводу туберкулёза выполняют в плановом порядке. Однако иногда необходимо устранить непосредственную угрозу жизни больного, и показания к операции могут быть неотложными и даже экстренными.

Возможные показания к неотложным операциям:

- прогрессирование туберкулёзного процесса на фоне интенсивной химиотерапии;
- повторные лёгочные кровотечения.

Возможные показания к экстренным операциям:

- профузное лёгочное кровотечение;
- напряжённый пневмоторакс.

у впервые выявленных больных в условиях комбинированной химиотерапии показания к плановой резекции лёгкого и выбор времени для операции определяют индивидуально. Обычно лечение продолжают до тех пор, пока химиотерапия обеспечивает положительную динамику процесса. Прекращение положительной динамики служит основанием для обсуждения вопроса о хирургическом вмешательстве.

У большинства больных с туберкулёзным поражением ограниченной протяжённости после 4-6 мес лечения нет лабораторно определяемого бактериовыделения, но стабильная рентгенологическая картина патологических изменений может быть основанием для малой резекции лёгкого. Суммарно среди впервые выявленных больных с активным туберкулёзом показания к операции возникают примерно у 12-15%.

При туберкулёме своевременная резекция лёгкого предупреждает прогрессирование туберкулёзного процесса, сокращает срок лечения, позволяет полностью реабилитировать больного в клиническом, трудовом и социальном плане (рис. 29-1). В ряде случаев операция предотвращает редкие ошибки в дифференциальной диагностике туберкулёмы и периферического рака лёгкого.

У больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом излечение консервативным методом является исключением, а не правилом. К сожалению, среди этого контингента очень часто имеются противопоказания к хирургическому лечению. Обычно удаётся оперировать лишь 15% таких больных (рис. 29-2,29-3).

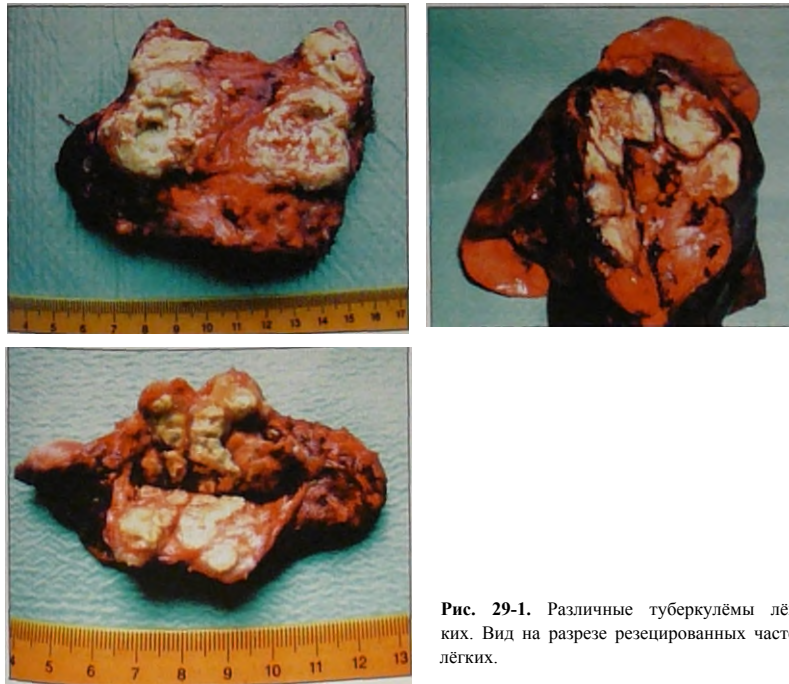


Рис. 29-1. Различные туберкулёмы лёгких. Вид на разрезе резецированных частей лёгких.



Рис. 29-2. Фиброзно-кавернозный туберкулёз с большой каверной в верхней доле левого лёгкого и обсеменением нижних отделов.



Рис. 29-3. Фиброзно-кавернозный туберкулёз с разрушением правого лёгкого. Обзорная прямая рентгенограмма.

При цирротическом туберкулёзе и разрушении лёгкого в результате казеозной пневмонии в проблеме лечебной тактики также важна оценка не столько показаний, сколько противопоказаний к хирургическому лечению.

В случаях множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза резекция лёгкого, если она осуществима, является альтернативой длительной химиотерапии препаратами второго ряда или дополняет такую терапию при её неэффективности.

В табл. 29-1 представлены показания к основным операциям у больных туберкулёзом лёгких.

Таблица 29-1. Показания к основным операциям при туберкулёзе лёгких

Малые резекции лёгких (сегментарная, краевая, клиновидная, прецизионная)	Туберкулёз лёгких малой распространённости: каверна, конгломерат очагов, туберкулёма
Лобэктомия	Кавернозный или фиброзно-кавернозный туберкулёз с очагами в одной доле. Множественные каверны в одной доле (разрушенная доля). Туберкулёма с распадом и обсеменением в пределах доли. Множественные туберкулёмы в одной доле. Цирроз доли. Казеозная пневмония с поражением одной доли.
Пневмонэктомия, плевропневмонэктомия	Фиброзно-кавернозный туберкулёз с диссеминацией. Разрушенное лёгкое. Множественные каверны в одном лёгком. Посттуберкулёзный стеноз главного бронха с поражением лёгкого — первичным или вторичным. Казеозная пневмония с поражением более одной доли. Фиброзно-кавернозный туберкулёз с хронической эмпиемой плевры.
Торакопластика	Односторонний фиброзно-кавернозный туберкулёз с небольшой каверной в верхней доле и умеренным очаговым обсеменением или цирротическими изменениями других отделов лёгких. Остаточная каверна после дренирования или кавернотомии.
Торакомиопластика	Туберкулёзная эмпиема с бронхоплевральным свищом и поражением лёгкого при противопоказаниях к плевропневмонэктомии. Туберкулёзная эмпиема с бронхоплевральным свищом или без него после резекции лёгкого.
Кавернопластика	Санитарная большая или гигантская каверна в верхней доле или в 6-м сегменте с диссеминацией (микобактерии туберкулёза не выявляют в мокроте и в смывах из каверны).
Плеврэктомия, декортикация	Панцирный плеврит. Хроническая эмпиема без распространённого туберкулёзного поражения лёгкого.
Удаление казеозных лимфатических узлов	Хроническая интоксикация. Сдавление бронха. Прорыв казеозных масс в бронх. Большие размеры узлов.
Дренирование каверны	Большая или гигантская каверна при клинико-рентгенологических признаках активного туберкулёза.
Кавернотомия	Большая или гигантская каверна в верхней доле или в 6-м сегменте.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

В большинстве случаев противопоказания к хирургическому лечению больных туберкулёзом лёгких обусловлены распространённостью процесса. Частыми противопоказаниями к операции являются также плохое общее состояние больных, старость, нарушения функции дыхания, кровообращения, печени и почек. Для оценки этих нарушений необходим мультидисциплинарный подход к пациенту.

Следует иметь в виду, что у многих больных после удаления основного очага инфекции и источника интоксикации функциональные показатели улучшаются и даже нормализуются. Наиболее часто это бывает при казеозной пневмонии, лёгочном кровотечении, хронической эмпиеме плевры с широким бронхоплевральным свищом.

ПОДГОТОВКА

Во время подготовки больного к операции необходимо максимально улучшить его общее состояние, прекратить или уменьшить выделение микобактерий туберкулёза, снизить интоксикацию, ограничить процесс, подавить неспецифическую флору. При всех хирургических вмешательствах по поводу туберкулёза в дооперационном и послеоперационном периодах проводят комбинированную химиотерапию. Применяют также патогенетическую, десенсибилизирующую и иммунную терапию, лечение сопутствующих заболеваний. По специальным показаниям проводят гемосорбцию, плазмаферез, парентеральное питание. После операции ряд больных следует направлять в санаторий. Операцию целесообразно проводить в фазе ремиссии, которую определяют по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным. При этом необходимо учитывать, что слишком длительная подготовка больного к операции часто оказывается вредной. Она может привести к увеличению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза и к очередной вспышке туберкулёзного процесса. Клинический опыт также показывает, что в случаях длительного ожидания операции больные часто отказываются от предложенного оперативного вмешательства.

ТИПЫ ОПЕРАЦИЙ

При туберкулёзе лёгких, плевры, ВГЛУ, бронхов применяются следующие хирургические вмешательства:

- резекция лёгких, пневмонэктомия;
- торакопластика;
- экстраплевральная пломбировка;
- операции на каверне (дренирование, кавернотомия, кавернопластика);
- видеоторакоскопическая санация полости плевры;
- плеврэктомия, декортикация лёгкого;
- Торакостомия;
- операции на бронхах (окклюзия, резекция и пластика, реампутация культи);
- удаление ВГЛУ;
- разрушение плевральных сращений для коррекции искусственного пневмоторакса.

Отдельно следует назвать эндоскопическое удаление грануляций или бронхолита при бронхоскопии и рентгеноэндovasкулярную окклюзию бронхиальных артерий при лёгочном кровотечении. Операции на нервах и магистральных сосудах лёгкого как самостоятельные вмешательства в настоящее время не производят.

Все операции на грудной стенке, лёгких, плевре, ВГЛУ и бронхах производят под наркозом с интубацией трахеи или бронхов и искусственной вентиляцией лёгких.

Резекция лёгких, пневмонэктомия

Резекция лёгких может быть операцией разного объёма. У больных туберкулёзом чаще применяют так называемые малые или экономные резекции. При таких операци-

ях удаляют часть доли лёгкого (сегментэктомия, клиновидная, краевая, плоскостная резекция). Ещё более экономной является прецизионная («высокоточная») резекция когда конгломерат очагов, туберкулёму или каверну удаляют с очень небольшим слоем лёгочной ткани. Техническое выполнение большинства малых резекций лёгких значительно облегчается применением сшивающих аппаратов и наложением механического шва скобками из тантала. Прецизионную резекцию выполняют с помощью точечной электрокоагуляции или неодимового лазера. На относительно крупные сосудистые и бронхиальные ветви накладывают лигатуры.

Удаление одной доли лёгкого (лобэктомия) или двух долей (билобэктомия) обычно производят при кавернозном или фиброзно-кавернозном туберкулёзе с одной или несколькими кавернами в одной доле лёгкого (рис. 29-4). Лобэктомии производят также при казеозной пневмонии, больших туберкулёмах с крупными очагами в одной доле, при циррозе доли лёгкого, рубцовом стенозе долевого или сегментарного бронха (рис. 29-5). Если оставшаяся часть лёгкого оказывается недостаточной для заполнения всей плевральной полости, дополнительно накладывают пневмоперитонеум для подъёма диафрагмы. Иногда для уменьшения объёма соответствующей половины грудной клетки резецируют задние отрезки трёх-четырёх рёбер.

Резекции лёгких, особенно малые, возможны с обеих сторон. При этом различают последовательные операции с интервалом во времени (3-5 нед) и одномоментные

Рис. 29-4. Кавернозный туберкулёз с каверной в верхней доле правого лёгкого. Неэффективность химиотерапии. Множественная лекарственная устойчивость.

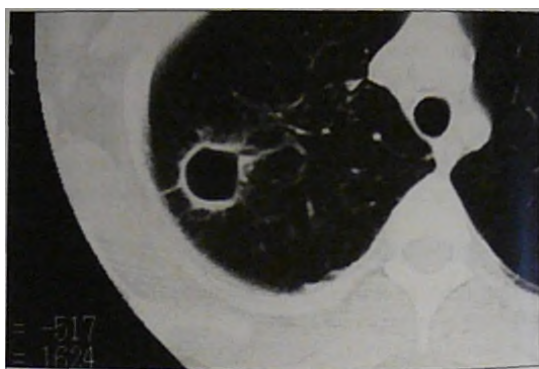


Рис. 29-5. Виртуальная бронхоскопия. Бронхолитиаз с рубцовым стенозом и бронхоэктазами в зоне Б1+2 левого лёгкого.

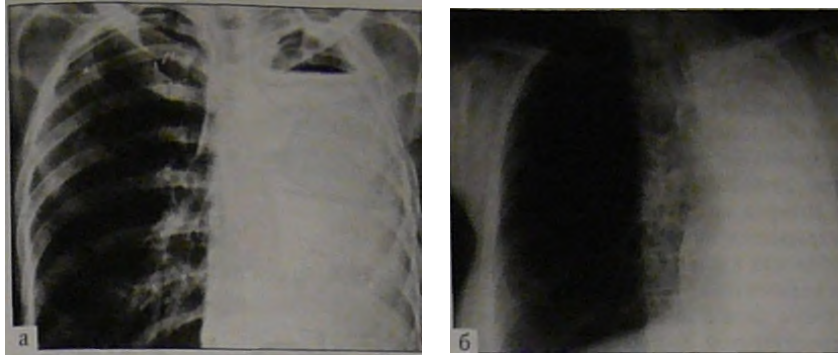


Рис. 29-6. После пневмонэктомии слева.

а — через 3 нед: горизонтальный уровень жидкости в левой плевральной полости; б — через 2 мес: левая плевральная полость заполнена, средостение смещено влево.



Рис. 29-7. Наблюдение резкого уменьшения гемиторакса слева после пневмонэктомии. Органы средостения резко смещены влево. Правое лёгкое значительно увеличено в объёме («лёгочная грыжа»).

вмешательства. Малые резекции лёгких больные переносят хорошо, и они высокоэффективны. Абсолютное большинство оперированных больных излечиваются от туберкулёза.

Пневмонэктомию производят главным образом при распространённом одностороннем поражении — поликавернозном процессе в одном лёгком, фиброзно-кавернозном туберкулёзе с бронхогенным обсеменением, гигантской каверне, казеозной пневмонии, рубцовом стенозе главного бронха. При обширном поражении лёгкого, осложнённом эмпиемой плевральной полости, показана плевропневмонэктомия, т.е. удаление лёгкого с гнойным плевральным мешком. Пневмонэктомия нередко является единственно возможной, абсолютно показанной и эффективной операцией (рис. 29-6, 29-7).

Торакопластика

Операция заключается в резекции рёбер на стороне поражённого лёгкого. В результате уменьшается объём соответствующей половины грудной клетки и снижается эластическое напряжение лёгочной ткани. Дыхательные экскурсии лёгкого становятся ограниченными вследствие нарушения целостности рёбер и функции дыхательных мышц. Затем из оставленной рёберной надкостницы формируют неподвижные костные регенераты. В коллабированном лёгком уменьшается всасывание токсических

продуктов, создаются условия для спадения каверны и развития фиброза. Таким образом, торакопластика наряду с механическим эффектом вызывает определённые биологические изменения, которые способствуют репарации при туберкулёзе (рис. 29-8-29-10).

Каверна после торакопластики редко закрывается посредством образования рубца или плотного инкапсулированного казеозного очага. Чаще она превращается в узкую щель с эпителизированной внутренней стенкой. Во многих случаях каверна только спадается, но остаётся высланной изнутри грануляционной тканью с очагами казеозного некроза. Естественно, что сохранение такой каверны может быть причиной обострения процесса и его прогрессирования через различные сроки после операции.

Торакопластику производят, как правило, в случаях противопоказаний к резекции легкого. Опируют в фазе стабилизации туберкулёзного процесса при малых и средних размерах каверны, если в лёгочной ткани и стенке каверны не развит выражен фиброз. Срочным показанием к торакопластике может быть кровотечение из каверны. У больных с остаточной плевральной полостью при хронической эмпиеме плевры с бронхоплевральным свищом торакопластика в сочетании с мышечной пластикой (торакомиопластика) часто служит незаменимой эффективной операцией.

Торакопластику хорошо переносят люди молодого и среднего возраста. В возрасте старше 55-60 лет показания к ней ограничены. Чаще применяют одноэтапную торакопластику с резекцией задних отрезков верхних 5-7 рёбер. Рёбра удаляют на одно-два ниже расположения нижнего края каверны (по переднезадней рентгенограмме). При больших верхнедолевых кавернах верхние 2-3 ребра должны быть удалены почти полностью. После операции накладывают давящую повязку на 1,5-2 мес.

Осложнением после торакопластики может быть ателектаз лёгкого на стороне операции. Для его профилактики необходимо контролировать откашливание мокроты и при необходимости санировать бронхиальное дерево при фибробронхоскопии.

Коллапс лёгкого может быть также обеспечен операцией экстраплеврального пневмолиза. Поддержание экстраплевральной полости обеспечивают периодическими поддуваниями воздуха или введением пломбировочного материала, например силиконовой пломбы (рис. 29-11,29-12).



Рис. 29-8. Разрез для задней торакопластики.



Рис. 29-9. Уменьшение размеров гемиторакса после резекции задних отрезков рёбер.



Рис. 29-10. Рентгенограмма грудной клетки после 7-реберной задневерхней торакопластики.

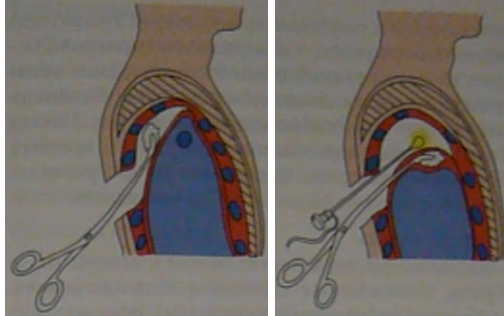


Рис. 29-11. Создание экстраплевральной полости путем отслаивания париетальной плевры от грудной стенки.

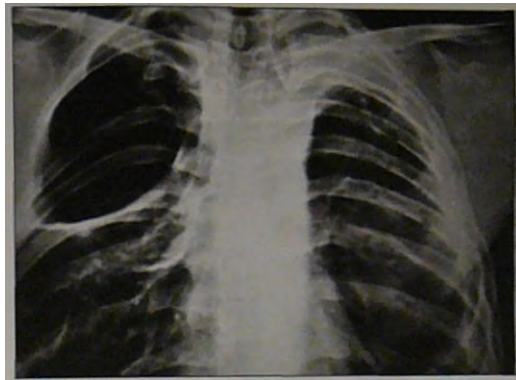


Рис. 29-12. Экстраплевральный пневмоторакс справа.

Операции на каверне

Для дренирования в каверну вводят катетер путём прокола грудной стенки. Через катетер налаживают постоянную аспирацию содержимого каверны с помощью специальной отсасывающей системы. Периодически в каверну вводят лекарственные вещества. При использовании тонкого дренажа-катетера (микроирригатора) возможна достаточно длительная санация каверны местным применением лекарственных препаратов.

В благоприятных случаях у больных отмечают выраженное клиническое улучшение. Содержимое каверны постепенно становится более жидким, прозрачным и приобретает серозный характер, микобактерии туберкулёза в содержимом каверны исчезают. Полость уменьшается в размерах. Однако заживления каверны обычно не происходит. В связи с этим дренирование чаще применяют в качестве вспомогательного метода перед другой операцией — резекцией, торакопластикой или кавернопластикой.

Вскрытие и открытое лечение каверны (кавернотомия) применяют при больших и гигантских полостях с ригидными стенками, когда другие операции противопоказаны — обычно из-за большой распространённости процесса или плохого функционального состояния больного. Перед операцией необходимо точное определение локализации каверны при компьютерной томографии. После операции в течение 4-5 нед проводят открытое местное лечение тампонадой с химиопрепаратами. Полость обрабатывают низкочастотным ультразвуком или лазером. Стенки каверны постепенно очищаются, прекращается бактериовыделение, снижается интоксикация. На втором этапе хирургического лечения полость закрывают торакопластикой, мышечной пластикой или сочетанием этих методов — торакомиопластикой.

При хорошей санации одиночной каверны и отсутствии микобактерий туберкулёза в её содержимом возможна одномоментная операция — кавернотомия с кавернопластикой. Для этого каверну вскрывают, её стенки выскабливают и обрабатывают антисептиками, ушивают устья дренирующих бронхов и затем полость в лёгком. Возможно также закрытие каверны мышечным лоскутом на ножке (каверномиопластика). Иногда кавернопластика возможна и при двух близко расположенных кавернах. В процессе операции их соединяют между собой в единую полость. Одномоментная кавернопластика - клинически эффективная операция, которую больные хорошо переносят.

Видеоторакоскопическая санация полости плевры

Суть операции заключается в механическом удалении из полости плевры гноя, казеозных масс, наложений фибрина. Ликвидируют скопления патологического содержимого, полость промывают растворами противотуберкулёзных препаратов и антисептиков. Такая санация, как правило, является продолжением диагностической видеоторакоскопии. После осмотра плевральной полости оптическим торакооскопом, соединённым с монитором, выбирают место для второго торакопорта. Через него вводят в плевральную полость аспиратор, щипцы и другие инструменты для санации. После окончания манипуляций через торакопорты в полость плевры вводят 2 дренажа для постоянной аспирации.

Плеврэктомия, декортикация лёгкого

При туберкулёзе такую операцию производят у больных хронической эмпиемой плевры, пиопневмотораксом, хроническим экссудативным плевритом (рис. 29-13). Операция заключается в удалении всего мешка с гноем, казеозными массами, фибрином (рис. 29-14). Толщина стенок этого мешка, образованного париетальной плеврой и наложениями на висцеральной плевре, может превышать 2-3 см. Операцию иногда называют «эмпиемэктомия», подчёркивая её радикальный характер при эмпиеме плевры. У ряда больных с эмпиемой и одновременным поражением лёгкого удаление мешка эмпиемы сочетают с резекцией лёгкого. В некоторых случаях вместе с гнойным плевральным мешком приходится удалять и всё лёгкое (плевропневмонэктомия).

После удаления мешка эмпиемы и фиброзного панциря с лёгкого оно расправляется и заполняет соответствующую половину грудной полости. Дыхательная функция лёгкого постепенно улучшается. В отличие от торакопластики, плеврэктомия с декортикацией лёгкого является восстановительной операцией.

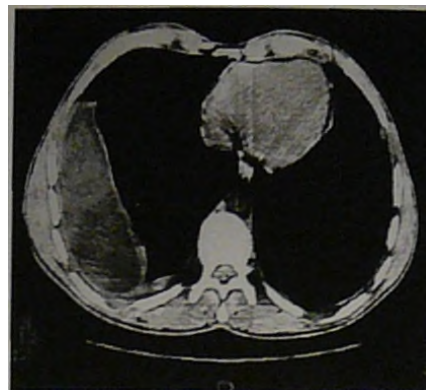


Рис. 29-13. КТ. Хроническая туберкулёзная эмпиема.



Рис. 29-14. Хроническая туберкулёзная эмпиема: удалённый плевральный мешок с толстыми стенками вскрыт, его содержимое — казеозные массы, гной, фибрин.

Торакостомия

Суть операции заключается в резекции отрезков 2-3 рёбер с вскрытием полости эмпиемы. Края кожи подшивают к глубоким слоям раны. В грудной стенке образуется «окно». Оно позволяет проводить открытое лечение эмпиемы плевры путём промывания и тампонады полости, обработки её низкочастотным ультразвуком, облучения лазером. Ранее торакостомию при туберкулёзной эмпиеме широко применяли в качестве первого этапа перед торакопластикой. В настоящее время показания к Торакостомии сужены.

Операции на бронхах

Прошивание и пересечение бронха поражённой доли лёгкого ведут к её обтурационному ателектазу. В результате создаются условия для репаративных процессов в области каверны, а закрытие просвета бронха способствует прекращению бактериовыделения. Однако клиническая эффективность операций, направленных на создание обтурационного ателектаза, часто оказывается низкой из-за реканализации бронха. В связи с этим их применяют редко, по особым показаниям. Гораздо большее значение имеет резекция бронха с наложением бронхиального анастомоза. Она показана больным с посттуберкулёзным стенозом главного бронха, бронхолитом, бронходулярным свищом. Иссечение поражённого отрезка бронха и восстановление бронхиальной проходимости позволяют сохранить у ряда больных всё лёгкое или его часть.

Удаление лимфатических узлов

При хронически текущем первичном туберкулёзе казеозно-некротические лимфатические узлы в корне лёгкого и средостении часто являются источником интоксикации и распространения туберкулёзной инфекции. Иногда отмечают одновременное туберкулёзное поражение бронхов, прорыв казеозных масс в просвет бронха с бронходулярным свищом, образование в бронхе камня — бронхолита. Величина поражённых узлов, их топография, степень кальцинации и возможные осложнения широко варьируют. Хирургическое удаление казеозно-некротических лимфатических узлов является высокоэффективной операцией. Число осложнений минимальное, ближайшие и отдалённые результаты хорошие. При необходимости двустороннего вмешательства можно оперировать либо последовательно, либо одномоментно.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Экстренные операции по поводу осложнений туберкулёза лёгких в клинической практике применяют редко. Однако они имеют важное значение, так как могут быть единственным средством для спасения жизни больного. В случаях лёгочных кровотечений наряду с резекцией лёгкого, пневмонэктомией или коллапсотерапевтическим вмешательством весьма эффективной является рентгеноэндоваскулярная операция. Она заключается в катетеризации бронхиальной артерии, бронхиальной артериографии и последующей лечебной окклюзии артерии специальными материалами, которые вводят через катетер.

При возникновении напряжённого пневмоторакса немедленным мероприятием должно быть аспирационное дренирование плевральной полости. Оно устраняет непосредственную угрозу смерти. Затем в случаях разрыва каверны или лёгочных булл решают вопрос о целесообразности операции на лёгком.

Заключение

После малых резекций лёгких летальность в настоящее время ниже 1%, число излеченных от туберкулёза достигает 93-95%. После лобэктомии летальность равна 2-3%, после пневмонэктомии - 7-8%. Период послеоперационной реабилитации при гладком течении варьирует от 2-3 нед (после малых резекций) до 2-3 мес (после

пневмонэктомии). Функциональные результаты после малых резекций и лобэктомии, как правило, хорошие. Трудоспособность восстанавливается в течение 2-3 мес. После пневмонэктомии функциональные результаты у лиц молодого и среднего возраста обычно вполне удовлетворительные. У людей пожилого возраста они хуже, физические нагрузки для них должны быть ограничены.

У больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза к химиопрепаратам инфекционные и другие послеоперационные осложнения, как правило, обусловлены не самим фактом лекарственной устойчивости, а многими другими причинами. Основное значение имеют длительное течение болезни, распространённый и осложнённый деструктивный процесс, ослабленный иммунитет, сложность операции, плохая переносимость лекарств. Для улучшения исходов лечения больных туберкулёзом лёгких важно использовать возможности хирургии и при соответствующих показаниях оперировать больных своевременно. В связи с этим при недостаточной эффективности консервативного лечения и осложнённом течении целесообразно консультировать больных туберкулёзом лёгких с торакальным хирургом.

ВНЕЛЁГочный ТУБЕРКУЛЁЗ

Общие принципы и методы

Цели лечения внелёгочного туберкулёза:

- ликвидация местного специфического процесса и его осложнений;
- восстановление функции поражённого органа;
- исключение риска развития прогнозируемых последствий заболевания.

Решение этих задач не всегда возможно без своевременного и адекватного хирургического лечения. Несмотря на индивидуальные (для каждой локализации внелёгочного туберкулёза) методы хирургических вмешательств, можно выделить общие принципы и типы операций.

В зависимости от цели различают диагностические, лечебные или лечебно-диагностические операции (манипуляции).

Цели диагностической операции (манипуляции):

- уточнение структуры и характера патологического образования;
- получение материала для исследований (бактериологических, цитологических, гистологических, биохимических);
- уточнение степени распространённости патологического процесса, взаимоотношений поражённых органов;
- визуальный осмотр поражённого органа.

К диагностическим вмешательствам относят пункции и биопсии абсцессов, патологических очагов, органов и тканей, абсцессографию и фистулографию, эндоскопические процедуры (артроскопия, лапароскопия, цистоскопия), диагностические выскабливания и другие вмешательства.

Лечебные вмешательства применяют для достижения определённого клинического эффекта. Различают радикальные, восстановительные, реконструктивные и вспомогательные операции.

Радикальные операции — вмешательства, в ходе которых полностью удаляют все патологические ткани поражённого органа. Методы радикальных операций — некрэктомия (удаление патологических тканей), резекция (удаление поражённой части органа в пределах здоровых тканей), экстирпация (удаление всего органа), а также их сочетания с удалением абсцессов и свищей.

Для достижения наилучших анатомических и функциональных результатов радикальные операции, как правило, дополняют восстановительными и реконструктив-

ными вмешательствами. В таких случаях радикальная операция — основной этап комбинированного вмешательства.

Восстановительная операция — восстановление анатомической структуры разрушенной или резецированной части органа путём пластического замещения аналогичной (или близкой по структуре) тканью или искусственным материалом.

Реконструктивные операции применяют при тяжёлых поражениях органов, при этом утраченные (разрушенные или удалённые) анатомические структуры восстанавливают путём искусственного перемещения органов или их фрагментов, тканей в неестественное положение. Один из вариантов реконструктивных операций — эндопротезирование (замещение поражённой части или всего органа искусственным протезом).

Вспомогательные операции применяют для воздействия на какой-либо компонент патологического процесса в дополнение к радикальным, восстановительным и реконструктивным операциям или в качестве самостоятельного метода лечения. Чаще всего вспомогательные операции: абсцессотомия (абсцессэктомия) и фистулотомия (фистулоэктомия) — направлены на ликвидацию осложнений или последствий болезни. Их проводят при невозможности применения радикального вмешательства, для коррекции деформаций и размеров органа (сегмента). Применяют мобилизующие и стабилизирующие операции (например, инструментальные фиксации), вмешательства, направленные на улучшение кровоснабжения поражённого органа (реваскуляризация), и другие типы операций.

Оптимальные операции при активном туберкулёзе должны одновременно решать несколько задач (полное удаление патологических тканей, восстановление анатомической целостности и функций органа), поэтому проводимые операции часто носят комбинированный характер, например радикально-восстановительные, радикально-реконструктивные и корректирующие операции (при туберкулёзном спондилите выполняют радикальные реконструкции позвоночника, включающие резекцию позвонков, декомпрессию позвоночного канала, передний спондилодез, заднюю инструментальную фиксацию).

Лечебно-диагностические операции включают элементы перечисленных вмешательств.

Оперативные доступы и используемые средства:

- традиционный (открытый) способ с доступом через кожный разрез, обеспечивающий достаточный обзор;
- микрохирургический способ с применением специальной техники и инструментария (к микрохирургическим вмешательствам относят лазерные операции, выполняемые при туберкулёзе органа зрения);
- эндоскопический способ с применением специальных оптических приспособлений (артроскопия, лапароскопия, цитоскопия).

Варианты эндоскопических операций — вмешательства, выполняемые с видеоподдержкой (*video-assistant surgery*). Операцию выполняют из закрытого (чрескожного) доступа специальными манипуляторами, процесс выполнения вмешательства контролируют с помощью монитора.

Иногда применяют метод замещения дефектов тканей и поражённых органов. Наиболее широко проводят пластические вмешательства при туберкулёзе костей и суставов, органов мочевыделительной системы. Используют пластические материалы биологического происхождения (трансплантаты) или синтетические имплантаты (импланты). Возможность использования биологических тканей животного происхождения в хирургии внелёгочного туберкулёза изучают экспериментально. Однако значительные юридические, этические, иммунологические и эпидемиологические ограничения их применения не позволяют надеяться на внедрение данного метода в клиническую практику в ближайшие годы.

Пластический материал для трансплантации получают из собственных тканей больного (ауто трансплантат) или от донора (аллотрансплантат). Для замещения дефектов костной ткани и суставов используют трансплантаты кортикальной и губчатой кости, костно-хрящевые, перихондриальные трансплантаты. Различают свободную и несвободную костную пластику. Питающую ножку формируют либо только сосудами, либо тканями (сосудами, надкостницей, мышцами). Реваскуляризация - особый вариант питания трансплантата (искусственно созданная питающая ножка).

При вмешательствах на мочеполовой системе пластические операции проводятся с использованием местных тканей или путем перемещения фрагментов полых органов желудочно-кишечного тракта (желудка, тонкой и толстой кишки).

Частный вид имплантации, применяемый при костно-суставных поражениях, — полное замещение поражённого органа (сегмента) искусственным протезом.

Бурное развитие медицинских технологий в последние десятилетия существенно расширяет возможности хирургического лечения внелёгочного туберкулёза, его осложнений и последствий. Определены основные клинические формы внелёгочного туберкулёза и показания к оперативному вмешательству (табл. 29-2). Показания к операции определяют как абсолютные в случае, когда метод выбора при данной форме внелёгочного туберкулёза или его осложнении — операция. Индивидуальные показания: вопрос о проведении операции зависит от особенностей клинических проявлений заболевания у конкретного пациента. Дальнейшее развитие науки может расширить (или сократить) показания к оперативным вмешательствам при внелёгочных формах туберкулёза.

Таблица 29-2. Принципы хирургического лечения внелёгочных форм туберкулёза

Локализация поражения	Показания к хирургическому лечению	Классификация операций	Виды операций
Кости и суставы	Абсолютные: все клинические формы активного туберкулёза костей и суставов (кроме синовита) и их осложнения Индивидуальные: первично-синовальные формы туберкулёзного артрита, последствия костно-суставного туберкулёза (в зависимости от выраженности анатомо-функциональных нарушений)	По объёму: радикальные и вспомогательные, реконструктивные, восстановительные, комбинированные По методу выполнения: традиционные (открытые), эндоскопические	Остигты — некрэктомия (без пластики или с пластикой), резекция кости Артриг — некрэктомия (без пластики или с пластикой), резекция кости и суставов, синовэктомия, артролиз, артропластика, реконструкция суставов (моделирующие реконструкции, тендотомии, многомини, капсулотомии, эндорезекции) Спондилогит — некрэктомия, резекция позвонков, реконструкция позвоночника, декомпрессия позвоночного канала, корпоропластика, корпорорез и передний спондилопед, инструментальная фиксация позвоночника, менингтолиз
Мочевыделительная система	Абсолютные: поликавернозный туберкулёз и пиелонефроз, тотальное омертвление почки, гидронефроз Индивидуальные: уменьшение объёма мочевого пузыря, вторично-сморщенная почка, ренальная гипертензия	По объёму: органосохраняющие, реконструктивные, пластические, комбинированные	Резекция почки, нефрэктомия, уретерэктомия, кавернотомия, цистопластика, уретеропластика, пиелопластика
Мужские половые органы	Абсолютные: абсцессы, свищи Индивидуальные: все формы активного туберкулёза мужских половых органов, бесплодие	По объёму: органосохраняющие, реконструктивные, пластические, комбинированные	Резекция яичек, придатков яичек, простаты, оркхитомия, эпидидимитэктомия, восстановление преемственности семявыносящих путей (наложение вазоплидидимозанастомозов и вазореканастомозов)
Женские половые органы	Абсолютные: все формы туберкулёза женских половых органов, протекающие с образованием участков казеозного некроза Индивидуальные: спаечный процесс в малом тазе, неэффективность консервативного лечения, тазовый перитонит, свищи, бесплодие	По объёму: радикальные и радикальные, органосохраняющие, реконструктивно-пластические По методу выполнения: открытые, эндоскопические	Удаление казеом, резекция яичников, тубоэктомиа, разделение спаек брюшины малого таза

Окончание табл. 29-2

Периферические лимфатические узлы	Абсолютные: казеозная, абсцедирующая и язвенно- свищевая стадии активного туберкулёза Индивидуальные: пролиферативная стадия туберкулёза	По объёму: радикальные и радикальные, санлирующие	Лифраденэктомия, абсцессотомия, фистулотомия
Органы брюшной полости	Абсолютные: осложнения туберкулёза внутрибрюшинных лимфатических узлов и других органов брюшной полости (абсцессы, перитонит, межжищечные свищи), кишечная непроходимость, перфорации, кровотечения Индивидуальные: спаянная болезнь	По показаниям: экстренные и плановые По объёму: радикальные и нерадикальные По методу выполнения: открытые и эндоскопические	Лапаротомия, удаление мезентериальных лимфатических узлов, дренирование межжищечных абсцессов, ликвидация свищей, разделение спаек. Стандартные экстренные операции на органах брюшной полости при острых осложнениях
Глаза	Индивидуальные: вторичная увеальная глаукома, осложнённая катаракта, бельмо роговицы, фиброз стекловидного тела, вторичная отслойка сетчатки, вторичные необратимые изменения вспомогательного аппарата глаза	По показаниям: лечебные и вспомогательные По технике выполнения: микрохирургические, лазерные	Иридэктомия (лазерная), микрохирургические офтальмологические операции при лечении осложнений и последствий

Глава 30

Патогенетическая терапия

МЕТОДИКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Термин «патогенетическая терапия» обозначает применение неспецифических средств воздействия на организм. Мишени их действия— отдельные элементы патогенеза туберкулёза, механизмы, определяющие особенности течения болезни и её исход. Рациональное применение патогенетических средств возможно только при учете механизмов патогенеза и влияния на них эндогенных и экзогенных факторов.

Длительный опыт применения антибактериальных препаратов при туберкулёзе показывает, что для клинического и «социального» излечения больного недостаточно достижения стерилизации очага и ликвидации в нём специфических морфологических изменений. Заживление очага приводит к склерозированию, которое захватывает большую область, чем первоначальное туберкулёзное поражение. Поэтому велика роль патогенетических средств, не только потенцирующих действие противотуберкулёзных антибактериальных средств, но и позволяющих контролировать несовершенные репаративные процессы. Эффективность этиотропного лечения определяет состояние защитных сил организма, активность которых повышается в результате патогенетического лечения.

Арсенал средств неспецифического патогенетического действия, которым в настоящее время располагают фтизиатры, обширен. Для ограничения воспалительной реакции применяют глюкокортикоиды, противовоспалительные препараты и гепарин натрия, для профилактики появления фиброзных изменений - глюкокортикоиды, гиалуронидазу, пирогенал*. пеницилламин. Побочные реакции антибиотиков предупреждают или устраняют с помощью антигистаминных препаратов, пиридоксина, глутаминовой кислоты, парацетама и других препаратов. Широко применяют иммуномодуляторы и иммунокорректоры. Часто на фоне длительной противотуберкулёзной химиотерапии больной получает одновременно несколько патогенетических и симптоматических средств. Это повышает медикаментозную нагрузку на адаптационные возможности организма.

Основное внимание уделяют патогенетическим средствам поливалентного действия, способным одновременно предупреждать или устранять ряд патофизиологических нарушений, обусловленных общими механизмами.

РАЗЛИЧИЯ ТИПОВ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

В патогенетическом лечении нуждаются не все больные. У 20% пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких удаётся достичь клинического излечения с минимальными остаточными изменениями в лёгочной ткани в ходе проведения стандартной химиотерапии. Однако многим больным показана индивидуальная патогенетическая терапия, учитывающая клинические проявления и особенности течения заболевания (как до лечения, так и на различных этапах антибактериального лечения).

В связи с техническими трудностями не всегда возможно проведение многостороннего лабораторного контроля, поэтому особое значение имеют общие изменения у пациентов отдельных групп с чётко определяемыми клиническими проявлениями болезни (как в момент выявления заболевания, так на различных этапах его течения на фоне терапии).

Выделяют два типа течения туберкулёза, различающихся по клинико-биохимическим аспектам патогенеза.

Первый тип течения характеризуется острым (подострым) началом заболевания, выраженными проявлениями туберкулёзной интоксикации, бактериоскопическим обнаружением микобактерий туберкулёза, картиной деструкции лёгочной ткани на обзорной рентгенограмме. В лёгких преобладают экссудативные тканевые реакции. Инфильтративный процесс протекает по типу пересиссурита (инфильтраты в междолевой щели), лобита с образованием очагов казеозного некроза.

Второй тип течения: маловыраженные проявления (или отсутствие симптомов), торпидное течение, отсутствие явлений интоксикации. Преобладают продуктивные тканевые реакции в лёгочной ткани, к моменту обнаружения возбудителей туберкулёза у этих лиц патологические изменения в лёгких отграничены, вокруг отдельных очагов казеозного некроза сформированы соединительнотканые оболочки и очаги фиброза. Как правило, микобактерии туберкулёза у таких больных обнаруживают только методом посева. Деструкцию лёгочной ткани диагностируют лишь при целенаправленном томографическом исследовании.

Различия типов течения лёгочного туберкулёза обусловлены взаимодействием противовоспалительных и провоспалительных гормонов. К противовоспалительным гормонам относят глюкокортикоиды (обладают антигистаминным действием, понижают проницаемость стенок капилляров и клеточных мембран, уменьшают пролиферацию фибробластов, тормозят взаимодействие антител с антигенами). Способствуют развитию воспаления минералокортикоиды и соматотропный гормон гипофиза (СТГ). Провоспалительное действие этих соединений различно: минералокортикоиды вызывают мобилизацию эндогенного гистамина, способствуют созреванию гранулём, дегенерации мукополисахаридов и основного вещества соединительной ткани; СТГ оказывает антинекротический эффект, стимулирует экссудацию и увеличение числа фибробластов. Взаимодействие различных гормонов в норме сбалансировано. Нарушения этого равновесия способствуют возникновению аллергических реакций или анергии.

Информацию о принципах патогенетического лечения туберкулёза лёгких см. на компакт-диске.

МЕТОДИКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

Неспецифические патогенетические средства на фоне антибактериальной терапии применяют с учётом переносимости больными лекарственных препаратов и устойчивости к ним микобактерий туберкулёза. Применение патогенетических средств зависит от этапов течения туберкулёзного процесса и фаз этиотропной противотуберкулёзной химиотерапии. В интенсивной фазе лечения патогенетическая терапия оказывает противовоспалительное и антигипоксическое действие, предупреждает развитие побочных токсико-аллергических эффектов противотуберкулёзных препаратов. Во второй фазе противотуберкулёзной терапии патогенетические средства используют для стимуляции репаративных процессов.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды, применяемые в лечении туберкулёза, имеют следующие свойства:

- противовоспалительный эффект (способность уменьшать экссудацию и миграцию клеток из сосудов);
- эффект десенсибилизации (иммунодепрессивное и антигистаминное свойство);
- подавление биосинтеза коллагена.

Фармакокинетика

Наиболее активный естественный глюкокортикоид — 17-гидро-оксикортикостерон (гидрокортизон, кортизол) в настоящее время применяют в качестве заместительной терапии. В клинической практике используют синтетические глюкокортикоиды с минимальной минералокортикоидной активностью.

В естественных условиях глюкокортикоиды секретируются в организме человека периодически, эпизоды повышенной секреции возникают 8-12 раз в сутки, максимальный выброс гормона — в утренние часы, вечером и ночью секреция гормона снижается (концентрация кортизола в крови в зависимости от времени суток может различаться в 10 раз). Для каждого индивидуума циркадный суточный ритм секреции стабилен, его необходимо учитывать при проведении терапии глюкокортикоидами.

Синтетические глюкокортикоиды подвергаются инактивации в печени медленнее, чем кортизол, и имеют более длительный период действия. Преднизолон и метилпреднизолон — глюкокортикоиды средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ из плазмы около 200 мин), триамцинолон ($T_{1/2}$ более 200 мин) и дексаметазон ($T_{1/2}$ более 300 мин) — длительно действующие препараты. Дексаметазон не применяют для постоянного лечения из-за нарушения циркадного ритма колебаний концентрации глюкокортикоидов в крови.

Синтетические глюкокортикоиды связываются с альбумином (около 60%), 40% гормонов циркулирует в крови в свободном виде. При дефиците альбумина увеличивается количество несвязанных биологически активных молекул глюкокортикоидов и развиваются побочные эффекты. Некоторые лекарственные средства (например, индометацин) вытесняют глюкокортикоиды из комплекса с белками и усиливают их действие.

Основные синтетические глюкокортикоиды

Преднизолон (прегнадиен-1.4-триол-11 β ,17 α ,21-дион-3,20 или δ^1 -дегидрогидрокортизон) — стандартный препарат в фармакодинамической терапии, дозы глюкокортикоидов часто указывают в пересчёте на преднизолон. Соотношение глюкокортикоидной активности к минералокортикоидной активности — 300:1.

Метилпреднизолон (6- α -метилпреднизолон) обладает меньшей (в сравнении с преднизолоном) способностью стимулировать аппетит, лишён минералокортикоидной активности. 4 мг метилпреднизолона — доза, эквивалентная 5 мг преднизолона.

Триамцанолон (9 α -фтор-16 α -оксипреднизолон) способствует выведению натрия и увеличивает диурез, мало стимулирует аппетит, при применении возможно развитие миопатий, гирсутизма и высыпаний на коже. Доза, эквивалентная 5 мг преднизолона, — 4 мг.

Дексаметазон (9 α -фтор-16 α -метилпреднизолон) не имеет минералокортикоидной активности («чистый» глюкокортикоид), ингибирует функцию гипофиза, оказывает негативное влияние на обмен кальция, значительно повышает аппетит, обладает психостимулирующим эффектом. Доза, эквивалентная 5 мг преднизолона, — 0,75 мг. Как длительно действующий препарат, дексаметазон непригоден для постоянного приёма.

Показания к применению

Преднизолон назначают больным с первым типом течения туберкулеза в самом начале лечения (сразу после назначения адекватной этиотропной терапии). Больным со вторым типом течения заболевания глюкокортикоиды включают в схемы комплексной терапии через 1,3-2 мес от начала лечения, так как в этот период у больных возрастает активность минералокортикоидов.

Глюкокортикоиды ускоряют образование коллагена и стимулируют формирование фиброза в результате активации ингибитора коллагеназы. Поскольку коллагеназа — единственный фермент, расщепляющий зрелый коллаген, применение преднизолона способствует образованию менее распространённых, но более грубых и стойких фиброзных изменений.

Стимуляция образования очагов фиброза под воздействием преднизолона наряду с большим числом противопоказаний к его применению обосновывает ограничение его использования. Преднизолон назначают при массивных воспалительных изменениях в лёгочной ткани и тяжёлых аллергических реакциях.

Противопоказания: сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь II-III стадий, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, психические заболевания), хронический алкоголизм, наличие рубцующихся ран.

Методика использования

Доза глюкокортикоидов при патогенетическом лечении туберкулёза составляет (в пересчёте на преднизолон) 15 мг в сутки для лиц весом менее 65 кг и 20 мг для лиц весом более 65 кг. Эту дозу больные получают в течение 4 нед: в 9.00 — 10 мг (2 таблетки), в 14.00 — 5 мг (1 таблетка) при дозе 15 мг в сутки; в 9.00 — 10 мг (2 таблетки), в 14.00 - 10 мг (2 таблетки) при дозе 20 мг в сутки. Принимать препарат после 16 ч не рекомендуют.

На протяжении основного курса лечения глюкокортикоидами лечащий врач должен измерять артериальное давление не менее двух раз в неделю, тщательно следить за общим состоянием больного (обращать внимание на появление беспокойства, ухудшение сна). В период лечения в крови могут появиться умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. После отмены глюкокортикоидов изменённые клинико-лабораторные показатели нормализуются.

Глюкокортикоиды отменяют постепенно, начиная с 6-й нед их приёма, суточную дозу уменьшают на 5 мг (в пересчёте на преднизолон) в течение каждой последующей недели до полной отмены глюкокортикоидов. В процессе снижения дозы препарата необходимо тщательно следить за общим состоянием больного.

При появлении в период снижения дозы глюкокортикоидов артралгий, слабости, снижения аппетита курс лечения продлевают на 1-2 нед. в течение которых больной получает 2,5 мг преднизолона в сутки.

На протяжении всего периода применения глюкокортикоидов больные должны получать препараты, содержащие калий (калия и магния аспарагинат), аскорбиновую кислоту в стандартных дозах. Учитывая катаболический эффект глюкокортикоидов,

в период их отмены и в течение 7 дней после отмены препарата целесообразно назначение антигистаминных препаратов в стандартных дозах.

Гиалуронидаза

Показания к применению

Гиалуронидазу применяют в начале лечения у больных со вторым типом течения туберкулёза лёгких. У больных с первым типом течения заболевания гиалуронидазу назначают во втором периоде через 2-3 нед после окончания курса лечения преднизолоном при условии продолжающегося выделения микобактерий туберкулёза. В третьем периоде препарат используют у больных с первым и вторым типами течения заболевания для уменьшения выраженности остаточных изменений в лёгочной ткани.

Противопоказания: побочные аллергические реакции на антибактериальные препараты, повторные кровотечения. Препарат нельзя применять в период реконвалесценции после оперативных вмешательств, в восстановительный период после переломов костей.

Методика применения

Гиалуронидазу вводят внутримышечно в дозе 64 ЕД через день. 15 инъекций на курс. При продолжающемся выделении микобактерий туберкулёза курс лечения повторяют. Интервал между двумя курсами - 1 месяц.

Пирогенал*

Пирогенал* назначают во втором периоде (через 2-4 мес от начала терапии) лечения больных с первым типом течения заболевания. По времени это совпадает с окончанием курса лечения преднизолоном. Целесообразно соблюдение интервала 2-3 нед между окончанием курса лечения преднизолоном и началом лечения пирогеналом*.

Показания к применению пирогенала*: сохранение полостей на фоне фиброзных изменений в лёгочной ткани и участков казеозного некроза, тенденция к формированию туберкулём.

Противопоказания: лихорадка, выраженные побочные аллергические эффекты антибактериальных препаратов, повторные лёгочные кровотечения.

В третьем периоде (через 4 мес и более от начала лечения) пирогенал* используют в комплексной терапии больных с первым и вторым типами течения заболевания при наличии остаточных полостей.

Схема применения

Пирогенал* вводят внутримышечно в дозе 50 МПД (минимальных пирогенных доз) через день, с постепенным увеличением дозы на 50-100 МПД, максимальная разовая доза достигает 1800-2000 МПД, курсовая доза составляет 19 000-20 000 МПД.

Реакция на введение пирогенала* появляется через 2 ч (или позже) после применения препарата и выражается в ухудшении общего самочувствия, головных болях, артралгиях, субфебрильной температуре. На следующие сутки эти явления проходят, появляются изменения лейкоцитарной формулы (лейкоцитоз до 10 тыс., сдвиг лейкоцитарной формулы влево), увеличение СОЭ до 15-20 мм/ч. У некоторых больных при наличии описанных изменений клиническая симптоматика отсутствует.

При развитии выраженных реакций (озноб, повышение температуры тела до 38 °С) пирогенал* продолжают вводить в дозе, вызвавшей эту реакцию. При более выраженных (максимальных) реакциях на введение пирогенала* (судороги, тошнота, рвота, повышение температуры тела до 40 °С, резкое увеличение числа лейкоцитов до 35 000-40 000, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево) введение пирогенала* прекращают. Обычно все побочные явления через сутки исчезают, состояние больных нормализуется.

Следует отметить, что при отсутствии каких-либо побочных реакций в ответ на введение пирогенала* эффект лечения минимальный.

При положительной рентгенологической динамике ещё один курс лечения пирогеналом* проводят после трёхнедельного перерыва.

Антиоксиданты

Гиалуронидазу и пирогенал* не рекомендуют применять самостоятельно с целью ограничения формирования фиброзных изменений или воздействия на сформированные фиброзные структуры. При лечении больных туберкулёзом лёгких необходимо использовать неспецифические патогенетические средства, оказывающие различные эффекты: противовоспалительный, антиаллергический, антитоксический, антифибротический и стимулирующий репаративные процессы.

Таковыми эффектами обладают антиоксиданты, регулирующие процессы ПОЛ в биологических мембранах — фундаментальный молекулярный механизм развития многих патологических процессов.

Перекисное окисление липидов - образование избытка свободных радикалов (высокорекционных молекул, несущих неспаренный электрон). Соединяясь с молекулярным кислородом, свободные радикалы образуют новые свободные радикалы - перекисные радикалы. Они взаимодействуют с составной частью биологической мембраны - молекулой ненасыщенной жирной кислоты с образованием высокотоксичных гидропероксидов и свободных радикалов. Цепной процесс может быть прерван только при взаимодействии с антиоксидантом (при этом образуется радикал антиоксиданта, неспособный к продолжению цепи). Интерес к проблеме ПОЛ обусловлен тем, что усиление этого процесса сопровождается усилением воспалительной реакции и формированием фиброзных изменений, развитием токсических реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, поджелудочной железы и других органов. Продукты ПОЛ подавляют процессы репарации.

Воздействие на процессы ПОЛ с помощью антиоксидантов открывает дополнительные возможности в лечении больных туберкулёзом. Выявленная при туберкулёзе активность ПОЛ и недостаточность антиоксидантной защиты при обоих типах течения заболевания (снижение в крови основного антиоксиданта организма человека — α -токоферола) объясняют целесообразность применения в комплексном лечении пациентов фтизиатрической клиники антиоксидантов.

В настоящее время применяют два антиоксиданта: витамин Е и натрия тиосульфат. Эти средства способны оказывать влияние на фундаментальные механизмы ПОЛ, которые в условиях стресса способствуют развитию патологических состояний.

Антиоксиданты целесообразно применять на начальном этапе лечения при первом типе течения заболевания, а при втором типе — спустя 2-3 мес после начала лечения.

Показания к применению

Витамин Е — важный структурный компонент мембранных липидов, предотвращающий накопление пероксидов путём взаимодействия со свободными радикалами, в результате которого образуется радикал антиоксиданта. Тиосульфат натрия не обладает антирадикальной активностью, но его относят к числу антиоксидантов, поскольку он тормозит накопление пероксидов, снижая интенсивность окисления ненасыщенных жирных кислот. Антиоксидантный эффект тиосульфата натрия несколько меньше, чем эффект витамина Е, но препарат обладает широким спектром фармакологической активности и выраженным противоаллергическим действием.

Витамин Е препятствует формированию очагов фиброза. Это свойство необходимо для лечения второго типа течения туберкулёза.

Приведённые данные позволяют определить дифференцированные показания для применения витамина Е и тиосульфата натрия в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких.

Тиосульфат натрия показан для предупреждения и устранения побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов аллергического характера. Применение тиосуль-

фата натрия — метод выбора при инфильтративном туберкулёзе с преимущественно экссудативными тканевыми реакциями и фиброзно-кавернозном туберкулёзе.

Витамин Е применяют для предупреждения и устранения побочных эффектов антибиотиков токсического характера при лечении больных инфильтративным туберкулёзом (как с продуктивными, так и с экссудативными тканевыми реакциями). Препарат назначают для предотвращения формирования дыхательной недостаточности или коррекции дыхательной недостаточности III степени у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Одной из составляющих комплексной терапии больных туберкулёзом органов дыхания является коррекция вторичных иммунодефицитных состояний. Результаты метаанализа пока не позволяют отнести средства иммунотерапии к разряду имеющих высокий уровень доказательности. У больных активными формами туберкулёза выявляют нарушение большинства показателей клеточного и гуморального иммунитета. В частности, изменяются:

- соотношение популяций и субпопуляций лимфоцитов;
- фагоцитарная активность клеток крови;
- содержание IgA, IgM, IgG, IgE;
- содержание цитокинов.

Существуют различные классификации иммуномодуляторов. В соответствии с классификацией, предложенной Р.М. Хаитовым и Б.В. Пинегиным (1996, 2002), выделяют:

- препараты микробного происхождения — вакцина БЦЖ*, туберкулин*, пирогенал*, продигозан*, рибомунил*, натрия нуклеинат,
- препараты эндогенного происхождения, в том числе тимусного (тимуса экстракт, имунофан* и др.);
- препараты костно-мозгового происхождения (миелопид*);
- цитокины: интерферон лейкоцитарный человеческий, ИЛ-1 β , ИЛ-2, молграмостим;
- синтетические и полусинтетические (левамизол, глютоксим*, полиоксидоний*, ликолипид*).

Классификация, предложенная М.М. Авербахом (1980), предполагает выделение иммуномодуляторов, специфических для туберкулёзного воспаления (туберкулин*, вакцина БЦЖ*), и неспецифических средств (левамизол, препараты тимуса, натрия нуклеинат, метилурацил* и др.).

В практике фтизиатрии в последнее время наиболее распространено применение таких современных иммуномодулирующих средств, как интерферон лейкоцитарный человеческий, полиоксидоний*, ликолипид*, глютоксим*, интерлейкин-2 человека рекомбинантный. В то же время не утратили своего значения неспецифические иммуномодулирующие средства, длительное время применяющиеся во фтизиатрии: левамизол, натрия нуклеинат, метилурацил*, препараты тимуса и другие, а также такие средства специфической иммунотерапии больных туберкулёзом, как туберкулин* и вакцина БЦЖ*.

Специфическая иммунотерапия

ТУБЕРКУЛИНОТЕРАПИЯ

В настоящее время для туберкулинотерапии применяют очищенный туберкулин в стандартном разведении (аллерген туберкулёзный очищенный жидкий в стандартном разведении).

Механизм действия:

- уменьшение возбудимости нервной системы;
- усиление лимфообращения;
- расширение капилляров в зоне поражения;
- повышение проницаемости гистогематических барьеров;
- повышение фагоцитарной функции ретикулоэндотелиальной системы;
- усиление реактивных процессов в туберкулёзных очагах;
- активация протеолитических систем.

Считают также, что в основе лечебного действия туберкулина лежит реакция «антиген-антитело». Некоторые авторы отмечают десенсибилизирующее действие туберкулина. Более выраженный эффект туберкулинотерапия даёт у больных туберкулёзом лёгких с высокой сенсibilизацией и сниженной общей реактивностью организма. Туберкулинотерапию назначают для усиления репаративных реакций при замедленной инволюции специфических изменений в лёгких.

Методика электрофореза туберкулина (В.А. Стаханов, Н.Д. Медуница, Д.Т. Леви, М.Л. Рухамина, 2000): начальная доза вводимого туберкулина составляет 5 ТЕ ППД-Л, и при каждом сеансе она увеличивается на 5 ТЕ. Дозу вводимого туберкулина устанавливают индивидуально для каждого больного, к концу курса она составляет максимально 100 ТЕ.

Электрофорез туберкулина проводят с помощью электродов, используемых для гальванизации, туберкулин в необходимой дозе наносят на предварительно смоченные тёплой дистиллированной водой прокладки и вводят с положительного полюса. Больному в положении лёжа электроды плотно накладывают на грудную клетку соответственно проекции поражённого участка лёгкого. Силу тока определяют, ориентируясь на ощущения больного (лёгкое покалывание на коже под электродами), но она не должна быть выше 10 мА. Длительность сеанса тканевого электрофореза составляет 20 мин. В среднем проводят 20 сеансов. Рекомендуют осуществлять туберкулинотерапию интермиттирующим методом (сеансы по 3 раза в неделю через день). Вопрос о курсовой дозе туберкулина и количестве сеансов электрофореза решают индивидуально в зависимости от формы туберкулёзного процесса в лёгких, данных клинко-рентгенологического и лабораторного исследований, цели назначения туберкулинотерапии, а также уточняют в процессе проводимой туберкулинотерапии с учётом переносимости больным процедур, динамики данных рентгеномографического и лабораторного исследований. Даже при хорошей переносимости лечения желательное проведение в середине курса (на дозе туберкулина 40-50 ТЕ) контрольного рентгенографического обследования. При появлении общей, местной или сочетанной реакции у больного на туберкулин последующее его введение производят в прежней дозе. При необходимости курс туберкулинотерапии можно повторять с перерывом в 1-1,5 мес.

Курс туберкулинотерапии рекомендуют проводить во всех случаях на фоне адекватной химиотерапии, в сроки от 2 нед и более от момента её начала. Непременным условием является переносимость больными используемых средств химиотерапии. Желательно назначение туберкулинотерапии больным, находящимся на стационарном лечении в противотуберкулёжном учреждении (специализированном отделении) для обеспечения лучшего контроля переносимости пациентами лечения. Однако данное требование не является обязательным, учитывая хорошую переносимость процедур больными.

Показания к назначению

- клинические:
 - активные формы туберкулёза лёгких с склонностью к осумкованию и формированию туберкулём, с замедленной инволюцией полостей распада;
 - преимущественно продуктивный тип воспалительной реакции;

- иммунологические:
 - ♦ средние и высокие титры антител к возбудителю туберкулёза (IgG) в ИФА, если им соответствует высокий уровень чувствительности к туберкулину.
- Форма выпуска: раствор очищенного туберкулина в ампулах по 5 мл, содержащий 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл.

БЦЖ-ТЕРАПИЯ

Механизм действия

- стимулирует реактивность организма;
- активизирует репаративные процессы.

Методика вакцинотерапии (Е.А. Финкель и др., 1985) заключается в введении вакцины в субпороговых дозах, оказывающих выраженный терапевтический эффект и вместе с тем полностью безопасных для больных. Лечебную дозу БЦЖ определяют по результатам пробы Манту с 2 ТЕ. Величина дозы вакцины находится в обратной зависимости от выраженности получаемой реакции на туберкулин. При наличии у больного инфильтрата от 1 до 15 мм в диаметре лечение начинают с более концентрированной взвеси БЦЖ: 0,1 мл третьего последовательного 10-кратного разведения вакцины. При инфильтрате 16-21 мм вводят 0,1 мл четвёртого последовательного 10-кратного разведения вакцины. Если инфильтрат более 21 мм, то вводят 0,1 мл пятого последовательного 10-кратного разведения вакцины. После установления первоначальной дозы вакцины соответствующее разведение вакцины БЦЖ вводят строго внутривенно на границе средней и верхней трети наружной поверхности плеча в последовательно увеличивающихся дозах по следующей схеме:

1. 0,000001 мг (0,1 мл пятого 10-кратного разведения вакцины);
2. 0,00001 мг (0,1 мл четвёртого 10-кратного разведения вакцины);
3. 0,0001 мг (0,1 мл третьего 10-кратного разведения вакцины);
4. 0,001 мг (0,1 мл второго 10-кратного разведения вакцины);
5. 0,01 мг (0,1 мл первого 10-кратного разведения вакцины).

Каждое последующее введение делают через 3-4 нед после угасания реакции на месте предыдущего. Как правило, для получения оптимального эффекта достаточно произвести 3 инъекции. Количество инъекций устанавливают индивидуально для каждого больного.

Показания к назначению

- клинические:
 - активные формы туберкулёза лёгких с наличием инфильтрации и деструкции лёгочной ткани;
 - преимущественно экссудативный тип воспалительной реакции.
- иммунологические:
 - низкие и средние титры антител к возбудителю туберкулёза (IgG) в ИФА, независимо от соотношения их с уровнем чувствительности к туберкулину.

Форма выпуска: вакцина туберкулёзная (БЦЖ) сухая для внутривенного введения — ампулы, содержащие 0,5 мг (10 доз) или 1,0 мг (20 доз) препарата в комплекте с растворителем — 0,9% раствором натрия хлорида.

Неспецифическая иммунотерапия

ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА РЕКОМБИНАНТНЫЙ

Структурный и функциональный аналог эндогенного ИЛ-2, выделен из клеток непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген ИЛ-2 человека. Спектр иммунотропных эффектов ИЛ-2 челове-

ка рекомбинантного (роиколейкина*) включает восстановление синтеза эндогенного ИЛ-2 активированными CD4⁺- и CD8⁺-клетками.

Механизм действия

- компенсирует дефицит эндогенного ИЛ-2;
- воздействует на клетки-мишени: НК-клетки, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, являясь для них фактором активации пролиферации и дифференцировки;
- регулирует Th1/Th2-баланс;
- отменяет иммунологическую толерантность, предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели;
- осуществляет взаимодействие и регуляцию механизмов врождённого и приобретённого иммунитета;
- стимулирует реализацию зависимого и независимого от антигена иммунного ответа, влияет на клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

Показания к назначению

- клинические:
 - деструктивный туберкулёз лёгких с преобладанием экссудативного характера воспаления (в т. ч. вызванный лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза);
 - фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких в фазе некупируемого прогрессирования процесса с массивным бактериовыделением на фоне проводимой полихимиотерапии;
- иммунологические:
 - недостаточность клеточного звена иммунитета (количество лимфоцитов $\leq 18\%$, РБТЛ с ФГА $\leq 50\%$, РБТЛ на ППД-Л $< 3\%$, продукция индуцированного ФГА ИЛ-2 $< 10,0$ ЕД/мл);
 - при снижении содержания лимфоцитов ≤ 1200 кл/мл, зрелых Т-лимфоцитов $\leq 55\%$, индекса CD4/CD8 $\leq 1,5$, РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$, РБТЛ на ППД $\leq 3\%$ и индуцированной ФГА продукции ИЛ-2 ≤ 5 ЕД/мл у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом в период подготовки к операции.

Схемы применения (А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, Л.А. Иванова и др., 2002):

- при прогрессирующих, остро прогрессирующих формах туберкулёза лёгких (инфильтративная, диссеминированная; казеозная пневмония): внутривенное капельное введение через день троекратно (в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, стабилизатор инфузионной среды — сывороточный человеческий альбумин 10% — 10 мл). Скорость введения 10-14 капель в минуту. Разовая доза 500 000 МЕ; курсовая доза 1500 000 МЕ.
- при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулёзе лёгких: стандартная схема (курсовая доза 3 млн МЕ) — по 1 млн МЕ через 48 ч троекратно; пролонгированная схема (курсовая доза 7 млн МЕ) - первая неделя по 1 млн МЕ через 48 ч троекратно, далее по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 нед.

Форма выпуска: ампулы из нейтрального стекла, содержащие 0,25 мг (250 000 МЕ), 0,5 мг (500 000 МЕ), 1 мг (1 000 000 МЕ) лиофильно высушенного препарата.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β ЧЕЛОВЕКА РЕКОМБИНАНТНЫЙ

Препарат получен путём генной инженерии из *E. coli*. Интерлейкин-1 β человека рекомбинантный (беталейкин*) — полипептид с молекулярной массой 18 кДа.

Механизм действия

- повышает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов;
- индуцирует дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов;
- усиливает ИЛ-2-зависимую пролиферацию клеток;
- увеличивает антителообразование.

Показания к назначению

- клинические:
 - впервые выявленный туберкулёз лёгких ограниченной протяжённости с преобладанием продуктивного типа тканевой реакции (с деструкцией и без неё);
 - сохранение средних размеров продуктивных фокусов в лёгочной ткани и «остаточных» полостей на 4-5 мес лечения независимо от исходной формы туберкулёза лёгких;
- иммунологические:
 - количество лимфоцитов $\leq 18\%$; РБТЛ на ППД-Л $< 3\%$ или $\geq 5\%$. при индуцированной ФГА продукции ИЛ-2 в пределах нормы (≥ 10.0 ЕД/мл).

Способ применения (А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, Л.А. Иванова и др., 2005); применяют в дозе 5 нг/кг, растворяют в 500.0 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Вводят внутривенно капельно в течение 3 ч, ежедневно, курс - 5 процедур.

Форма выпуска: ампулы (флаконы) из нейтрального стекла, содержащие 0.001 мг (1000 нг), 0,0005 мг (500 нг), 0,00005 мг (50 нг) лиофилизированного препарата.

ПОЛИОКСИДОНИЙ*

Полиоксидоний* — сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромида — высокомолекулярное физиологически активное соединение, обладающее выраженной иммуностропностью.

Механизм действия

- иммуномодулятор, восстанавливает и активизирует функции трёх важнейших субпопуляций фагоцитов: подвижных тканевых макрофагов, циркулирующих фагоцитов крови, оседлых фагоцитов ретикулоэндотелиальной ткани;
- детоксикант: способность функциональных групп полиоксидония* взаимодействовать с высоко-реакционноспособными соединениями;
- антиоксидант;
- стабилизатор мембран.

Обладает выраженными дезинтоксикационными свойствами, не вызывает аллергических реакций, хорошо переносится больными, хорошо сочетается с антибиотиками, антигистаминными препаратами и кортикостероидами; препарат применяют при различной инфекционной и неинфекционной патологии. Нормализация иммунного статуса у больных туберкулёзом при применении полиоксидония* проявляется быстрым выведением ЦИК, стимуляцией ранее утраченной функциональной активности клеток макрофагального звена. Полиоксидоний* активирует как кислородозависимые, так и кислороднезависимые механизмы бактерицидности фагоцитов. Клетками-мишенями для полиоксидония* являются прежде всего моноциты/макрофаги. Нейтрофилы и NK-клетки.

Включение полиоксидония* в комплексную терапию больных туберкулёзом лёгких оказывает выраженное клиническое действие, проявляющееся ликвидацией интоксикации в более короткие сроки, ускорением процессов рассасывания инфильтративных изменений и закрытия деструкции лёгочной ткани. В результате иммунотерапии полиоксидонием* отмечают повышение поглотительной способности моноцитов, увеличение относительного содержания CD3⁺-лимфоцитов, снижение первоначально повышенной функциональной активности нейтрофилов, оцениваемой в хемилуминесцентных тестах. По характеру воздействия на иммунную систему полиоксидоний* является истинным иммуномодулятором: повышает пониженные и снижает повышенные показатели функциональной активности нейтрофилов, не оказывая влияния на неизменённые иммунологические показатели.

Показания к назначению у больных туберкулёзом органов дыхания

- клинические:
 - активный туберкулёз лёгких с наличием общей интоксикации организма, инфильтрации, деструкции лёгочной ткани, прогрессирующие и остро прогрес-

сирующие формы туберкулёза лёгких. Показания к эндобронхиальному введению полиоксидония*: туберкулёз бронхов, деструктивные формы туберкулёза лёгких;

- иммунологические:
 - ♦ высокий уровень IgA в сыворотке крови (400 мг/дл и выше), высокий уровень спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) (30 мВ/мин), низкий уровень спонтанной ЛЗХЛ (1,5 мВ/мин и ниже), низкое относительное содержание лимфоцитов в периферической крови (20% и ниже).

Способ применения (В.А. Стаханов, Б.В. Пинегин, Н.Д. Медуницына, С.С. Аршинова, Е.В. Костенко, 2006): внутримышечное и эндобронхиальное (ультразвуковые ингаляции) введение полиоксидония* по 6 мг 2 раза в неделю — 10 инъекций в течение 5 нед.

Форма выпуска: ампулы из нейтрального стекла, содержащие 0,006 г полиоксидония*.

ИНТЕРФЕРОН ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

Представляет собой комплекс природных интерферонов- α и других цитокинов первой фазы иммунного ответа (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, ФНО- α , факторы ингибиции миграции макрофагов и лейкоцитов) в их естественном соотношении, обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и детоксицирующим действием.

Механизм действия

- нормализация фагоцитарной функции и активности В-лимфоцитов;
- стимулирующее влияние на Т-клеточный иммунитет с преимущественной активацией Т-хелперов первого типа: активация лимфоцитов проявляется стимуляцией дифференцировки Т-лимфоцитов, нормализацией соотношения CD4⁺/CD8⁺, стимуляцией лимфоидной инфильтрации воспалительных очагов;
- активация всех параметров фагоцитоза: киллинговой функции, числа фагоцитирующих клеток и их активности;
- нормализация гематологических показателей (устранение лейкоцитоза, лейкопении, нормализация количества тромбоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов).

Включение препарата в комплексную терапию больных туберкулёзом способствует ускорению регрессии симптомов интоксикации, а также улучшению переносимости противотуберкулёзных препаратов.

Показания к назначению

- клинические:
 - впервые выявленные формы активного туберкулёза лёгких — ограниченные и распространённые; преимущественно экссудативный тип воспалительной реакции.
- иммунологические:
 - стимулирующее влияние лейкинферона на фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов в тесте *in vitro*, в клиническом анализе крови — изменения лейкоцитарной формулы.

Способ применения (В.П. Кузнецов, Н.А. Васильев, Н.Д. Медуницына, Т.И. Шаркова, Е.П. Тяк, 1997): внутримышечное, эндобронхиальное введение (ультразвуковые ингаляции), а также сочетание путей введения. Разовая доза 10 000 МЕ; курсовая доза 100000-160000 МЕ. Возможно внутривенное, эндолимфатическое, а также эндобронхиальное (при эндоскопическом исследовании) введение препарата. Минимальный курс лечения составляет 3-4 нед, однако желательны более длительные курсы (по 3-6 мес и более) до достижения стабильной ремиссии.

Форма выпуска: ампулы из нейтрального стекла, содержащие 10 тыс. МЕ по интерферону- α .

ЛИКОПИД*

Ликопид* (глюкозаминилмурамилдипептид) - препарат мурамилпептидного ряда, обладающий иммуностимулирующей активностью. По химической структуре — это N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин. Препарат оказывает многостороннее воздействие на иммунную систему человека, стимулируя развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, стимулирует лейкопоэз, обладает антиинфекционной и противоопухолевой активностью. Ликопид* - синтетический аналог компонента клеточной стенки всех бактерий, обладающий выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Механизм действия: главной точкой приложения ликопида* в организме являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы, активируя которые ликопид* повышает:

- активность лизосомальных ферментов;
- образование активных форм кислорода;
- поглощение и киллинг микробов;
- цитотоксические свойства по отношению к вирусинфицированным и опухолевым клеткам;
- экспрессию HLA-DR-антигенов;
- синтез цитокинов: ИЛ-1, ФНО, колониестимулирующего фактора, ИФН-γ.

Иммунологический эффект при включении ликопида* в комплексную терапию больных туберкулёзом проявляется увеличением общего количества Т-лимфоцитов, усилением поглотительной и бактерицидной функций фагоцитов. Клинический эффект иммунотерапии ликопидом* у больных туберкулёзом лёгких характеризуется ускорением процессов ликвидации общей интоксикации, рассасывания инфильтративных изменений и закрытия деструкции лёгочной ткани, а также прекращения бактериовыделения в более короткие сроки.

Показания к назначению

- клинические:
 - впервые выявленные и хронические формы туберкулёза лёгких, в том числе распространённый Инфильтративный туберкулёз, казеозная пневмония, прогрессирование хронических форм туберкулёза;
 - формы туберкулёза лёгких с интоксикацией, распространённым объёмом поражения, деструкцией лёгочной ткани, массивным бактериовыделением;
 - при замедленной клинико-рентгенологической регрессии туберкулёзных изменений в лёгких;
 - при сочетании туберкулёза с воспалительными неспецифическими заболеваниями органов дыхания;
- иммунологические:
 - снижение поглотительной и бактерицидной функций фагоцитов; снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов и их субпопуляций;
 - дисбаланс хелперов и цитотоксических лимфоцитов при нормальном содержании Т-клеток.

Способ применения (А.С. Свистунова, Б.В. Пинегин, В.И. Литвинов, В.Я. Гергерт и др., 2002):

- при ограниченных формах туберкулёза органов дыхания, протекающих со скудным бактериовыделением, без деструкции или с небольшой полостью распада в лёгочной ткани и замедленной регрессией поражения — 1-2 курса по 1 таблетке (10 мг) натощак в течение 10 дней подряд. Перерывы между курсами по 2 нед;
- при обширных, распространённых формах туберкулёза органов дыхания — по 1 таблетке (10 мг) утром натощак 10 дней подряд двумя курсами;

- при хронических формах туберкулёза — 3 курса по 10 мг утром натощак 10 дней подряд с 2-недельными перерывами.

Форма выпуска: таблетки по 10 штук в блистере в двух дозировках — 1 мг и 10 мг.

ГЛУТОКСИМ*

Глутоксим* — бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеин-бис-глицин-динатриевая соль — относится к подгруппе низкомолекулярных иммуномодуляторов. Препарат принадлежит к новому классу лекарственных средств — тиопозитинам, которые модулируют внутриклеточные процессы тиолового обмена, способствуют инициации системы цитокинов, активации фагоцитоза и повышению активности тканевых макрофагов. Являясь структурным аналогом окисленного глутатиона, глутоксим* обладает высокой биодоступностью. Рядом исследователей была показана высокая эффективность глутоксима* как средства профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами, острым и хроническим вирусным гепатитом В и С, а также с послеоперационными осложнениями.

В условиях эксперимента подтверждено, что в механизме лечебного действия глутоксима* существенное значение имеет положительное влияние его на функциональную активность перитонеальных макрофагов: обнаружена стимуляция их поглотительной и переваривающей способности, а также продукции супероксидных радикалов.

Механизм действия

- воздействует на окислительно-восстановительный метаболизм клетки;
- стимулирует эндогенную продукцию цитокинов и гомопоэтических факторов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО, ИФН, эритропоэтина;
- воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством экспрессии его рецепторов;
- оказывает дифференцированное воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки;
- производит системный цитопротективный эффект.

Клиническая эффективность глутоксима* у больных туберкулёзом лёгких проявляется сокращением сроков ликвидации интоксикации, нормализации показателей клинического анализа крови (восстанавливает в периферической крови уровень нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов), а также негативации мокроты у больных — бактериовыделителей. Включение глутоксима* в комплексное лечение туберкулёза позволяет добиться более выраженного рассасывания инфильтративных изменений в лёгочной ткани, перифокальной и перикавитарной инфильтрации, уменьшения размера очагов, частичной регрессии казеозно-пневмонических фокусов.

Способ применения (Г.Б. Соколова, А.Д. Куничан, М.В. Синицын, 2003): в составе комплексной терапии туберкулёза глутоксим* применяют ежедневно в суточной дозе 60 мг (30 мг 2 раза в день) внутривенно или внутримышечно в течение 2 мес. После перехода специфического воспаления в продуктивную фазу назначают внутримышечно 1-2 раза в день 3 раза в неделю в суточной дозе 10-20 мг в течение 1-2 мес.

Форма выпуска: раствор для инъекций 1% и 0,5% (ампулы 1 мл и 2 мл).

ДЕРИНАТ*

Деринат* (натриевая соль 2-спиральной высокоочищенной деполимеризованной нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты низкомолекулярной) обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, детоксицирующим действием.

Иммунотропный эффект проявляется:

- увеличением количества лимфоцитов (Т-лимфоциты: повышение числа и процента зрелых лимфоцитов, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ Т-клеток, увеличение количества НК-клеток);
- восстановлением бактерицидной активности лейкоцитов:

- воздействием на гуморальные факторы (активация комплемента, уменьшение или увеличение ЦИК, увеличение количества общих и активированных В-лимфоцитов);
- воздействием на фагоцитоз (повышение адгезии, увеличение числа и активности нейтрофилов и макрофагов).

Применение дерината* в комплексной терапии туберкулёза лёгких повышает иммунорегуляторный индекс (Th1/Th2), снижает негативное воздействие применяемых противотуберкулёзных препаратов, улучшает общее клиническое состояние пациентов.

Способ применения (Э.Н. Каплина, Ю.П. Вайнберг, 2005): в составе комплексной терапии деринат* применяют внутримышечно (от 5 до 10 инъекций на курс). Первые 5 инъекций проводят ежедневно, последующие 5 инъекций - через 48 ч.

Форма выпуска: раствор для инъекций 1,5% (ампулы по 5 мл).

ТИЛОРОН

Тилорон (дигидрохлорид-2,7-бис-[2(диэтиламино)-этокси]-флуорен-9-ОН-дигидрохлорид) — пероральный низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного ИФН- γ , обладает прямым противовирусным действием.

Механизм действия

- восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры;
- повышает активность естественных киллеров;
- нормализует гуморальный иммунный ответ;
- регулирует про- и контра воспалительные цитокины.

Клинический эффект у больных туберкулёзом лёгких проявляется более быстрой ликвидацией клинических проявлений, более частым прекращением бактериовыделения, более частым закрытием деструкции лёгочной ткани.

Способ применения (Р.Г. Ковалёва, М.Н. Кондакова, Т.И. Виноградова, 2003): в первые 2 дня по 0,25 г, затем по 0,125 г через день, на курс 20 таблеток.

Форма выпуска: таблетки по 0,125 г и 0,06 г, покрытые оболочкой.

ЛЕВАМИЗОЛ

Синтетический иммуномодулятор.

Механизм действия

- ускоряет дифференцировку и созревание Т-лимфоцитов;
- стимулирует функции зрелых Т-лимфоцитов;
- повышает активность натуральных киллеров, макрофагов, Т-супрессоров;
- стимулирует интерферонообразование, активирует лимфоциты;
- избирательно стимулирует клеточный иммунитет (имитация действия гормона тимуса);
- стимулирует функцию лимфоцитов независимо от их роли в иммунном ответе;
- повышает выработку лимфоцитами лимфокинов (фактора, тормозящего миграцию лимфоцитов, и фактора, активирующего макрофаги);
- влияет на функциональное состояние макрофагов — повышает их антигенпредставляющую функцию и фагоцитарную активность мононуклеарных фагоцитов;
- восстанавливает нарушения клеточного иммунитета и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов; не столько изменяет уровень Т- или В-лимфоцитов, сколько уменьшает количество недействующих лимфоцитов;
- тормозит образование иммунных комплексов и антители.

Не повышает иммунологических реакций выше нормального уровня.

Способ применения: внутрь по 100 мг или 150 мг в сутки однократно 3 раза в неделю в течение 8 нед.

Форма выпуска: по 1 таблетке (150 мг) в упаковке.

МЕТИЛУРАЦИЛ*

Синтетическое (химически чистое) вещество, оказывающее преимущественное воздействие на неспецифические факторы защиты.

Механизм действия

- ускоряет процессы клеточной регенерации;
- стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты;
- оказывает иммуностимулирующее и противовоспалительное действие;
- является стимулятором лейкопоэза;
- обладает анаболической и антикатаболической активностью.

Способ применения и дозы: взрослым по 0,5 г 4 раза в сутки во время и после еды.

Форма выпуска: таблетки по 500 мг.

Стимулирующая терапия

Биогенные стимуляторы (плазмол*, экстракт алоэ) назначаются при хронических торпидно протекающих формах (очаговой, инфильтративной, диссеминированной, фиброзно-кавернозной) и больным с впервые выявленным процессом после 2-3 мес химиотерапии. По 1 мл подкожно ежедневно или через день.

Пирогенные стимуляторы (бактериальные полисахариды) способствуют рассасыванию инфильтративных изменений и очагов, уменьшению размеров каверн с последующим их закрытием. Продигиозан* — по 1-2 мл внутримышечно 1 раз в неделю (5-6 инъекций).

Пирогенал* - начиная с дозы 20-25 МПД внутримышечно через день с постепенным увеличением её по 25-50 МПД. Последняя доза - 1000 МПД (индивидуальный подбор дозы из-за различной переносимости).

Препараты костного мозга

Миелопид* - препарат пептидной природы, получен при культивировании клеточных элементов костного мозга свиньи или телят. Восстанавливает показатели В- и Т-звеньев иммунной системы, стимулирует продукцию антител. Форма выпуска: лиофилизированный порошок во флаконах 10 мл (3 мг препарата). Введение подкожно по 3-6 мг ежедневно или через день, курс 3-5 инъекций.

Тимические гормоны — полипептиды из вилочковой железы крупного рогатого скота, нормализуют уровень и усиливают дифференцировку Т-клеток, их функциональную активность.

Тималин* (тимуса экстракт), форма выпуска: во флаконе, для инъекций по 5-10 мг. Введение внутримышечно по 5-20 мг в сутки в течение 7-10 дней. Повторный курс можно проводить через 1-6 мес

Тактивин* (тимуса экстракт), форма выпуска: в 0,01% растворе во флаконе по 1 мл. Введение подкожно в верхнюю треть плеча 1 раз в сутки (на ночь) из расчёта 40 мкг/м² поверхности тела (1-2 мкг/кг) в течение 5-14 дней.

Тимостимулин — 1 мг/кг ежедневно в течение 14 дней, затем 2 раза в неделю в течение 12 нед.

Тимоптин*. форма выпуска: во флаконах по 100 мкг препарата. Введение подкожно, курс 4-5 инъекций с 4-дневными перерывами.

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Методы экстракорпоральной гемокоррекции основаны на удалении из кровотока токсических веществ или путём перфузии крови через различные адсорбенты (гемосорбция), или за счёт их удаления вместе с частью плазмы (плазмаферез). При

гемосорбции преимущественно удаляют средне- и высокомолекулярные токсические метаболиты, в то время как при плазмаферезе вместе с частью плазмы дополнительно обеспечивают эвакуацию низкомолекулярных токсических продуктов и некоторых электрохимически инертных соединений, не способных адсорбироваться на гемосорбентах. Это служит предпосылкой для комбинированного применения данных методов экстракорпоральной обработки крови. При этом достигают коррекции факторов, отягощающих течение основного процесса в лёгких или плевральной полости и снижающих эффективность его лечения: синдрома эндогенной интоксикации, токсико-аллергических реакций на противотуберкулёзные и другие лекарственные препараты, нарушений функций печени, почечной недостаточности, а также улучшают клиническое течение сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, сахарный диабет).

Показания

Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных туберкулёзом органов дыхания показано при недостаточной эффективности проводимого комплексного лечения туберкулёзного процесса или невозможности проведения этого лечения, обусловленными следующими факторами (при их неудовлетворительной коррекции с помощью традиционных методов):

- синдром эндогенной интоксикации, обусловленный наличием специфического процесса в лёгких или специфического нагноительного процесса в плевральной полости, наличием сопутствующей туберкулёзу лёгочной или плевральной патологии нетуберкулёзной этиологии, острой гнойной патологии других органов;
- токсико-аллергические реакции на противотуберкулёзные и другие лекарственные препараты, явления пищевой и бытовой аллергии, затрудняющие лечение основного процесса;
- нарушения функции печени различного генеза (медикаментозные токсико-аллергические гепатиты, последствия инфекционного гепатита и др.), резистентные к гепатотропной терапии;
- почечная недостаточность (острая и хроническая), обусловленная наличием сочетанного туберкулёзного поражения лёгких и почек, длительной туберкулёзной интоксикацией, токсическим действием противотуберкулёзных препаратов и другими причинами;
- сопутствующие заболевания, часто встречающиеся у больных туберкулёзом органов дыхания и усугубляющие течение специфического процесса, — бронхиальная астма и сахарный диабет (особенно при его осложнённом течении с развитием явлений полиневропатии, ретинопатии, ангиопатии и др.).

Противопоказания к проведению операций экстракорпоральной гемокоррекции совпадают с общими противопоказаниями к применению больших доз гепарина. Кроме того, противопоказаниями к проведению гемоперфузии служат выраженная артериальная гипо- или гипертензия, агональное состояние больного.

Технология метода

При использовании экстракорпоральных методов гемокоррекции в плановом порядке подготовка больных туберкулёзом органов дыхания к гемоперфузии должна быть направлена на профилактику и устранение исходной гиповолемии, изменений реологических свойств крови, коррекцию водно-электролитных нарушений, белковой недостаточности, анемии и других сдвигов гомеостаза при отсутствии причинно-следственной связи указанных нарушений с фактором, явившимся поводом для применения данных методов обработки крови.

Гемосорбцию у больных туберкулёзом органов дыхания нужно проводить по стандартной схеме, обеспечивающей получение максимального клинического эффекта и снижающей до минимума риск возникновения осложнений во время процедуры. Экстракорпоральный контур должен включать одну сорбционную колонку. Гемокоррецию следует проводить по вено-венозному способу в условиях

временной гемодилюции. Гепаринизация общая, из расчёта 250 ЕД/кг массы тела. Скорость кровотока не должна превышать 70-80 мл/мин, при этом продолжительность процедуры должна быть достаточной для перфузии крови в объёме, составляющем от 1 до 1,5 объёма циркулирующей крови.

Методику проведения плазмафереза определяет находящаяся в распоряжении оператора аппаратура. При аппаратном центрифужном (гравитационном) плазмаферезе для удаления плазмы из кровотока кровь центрифугируют или в специальных контейнерах типа «Гемакон» (прерывистый плазмаферез) в рефрижераторной центрифуге, или в различных сепараторах постоянно-проточного действия (непрерывный плазмаферез). Сосудистый доступ осуществляют с помощью катетеризации одной периферической или центральной вены. Гепаринизация общая, из расчёта 200 ЕД/кг массы тела.

Фильтрационный плазмаферез с использованием плазмофильтров (плазмофильтрация) проводят с помощью блока насосов аппаратов ПФ-0,5, ФК-3,5, любых других роликовых насосов или специальных фракционаторов крови зарубежных фирм (Fresenius, Gambro, Baxter и др.). Перфузию крови следует проводить по вено-венозному способу на фоне временной гемодилюции. Гепаринизация общая, до 300 ЕД/кг. Отечественные мембранные плазмофильтры ПФМ (СПб, АО «Оптика») позволяют осуществлять одноигольный безаппаратный мембранный плазмаферез под действием только силы тяжести с использованием специальной системы магистралей. При проведении аппаратного центрифужного плазмафереза или плазмофильтрации у больных туберкулёзом органов дыхания за один сеанс эвакуируют до 1 л плазмы, восполнение которой проводят 0,9% раствором хлорида натрия, реополиглокином, а в некоторых случаях нативной плазмой.

Необходимость проведения повторных экстракорпоральных операций и длительность интервалов между ними у каждого больного следует определять строго индивидуально с учётом клинической эффективности предшествующих гемосорбции или плазмафереза и динамики лабораторных показателей, продолжительности сохранения положительного клинического эффекта, тактики дальнейшего комплексного лечения (продолжение консервативной терапии или подготовка к операции). Следует также учитывать ограниченные возможности частого проведения плазмафереза с эксфузией значительного количества плазмы у больных туберкулёзом с выраженной исходной диспротеинемией. При недостаточной эффективности одного из использованных методов экстракорпоральной гемокоррекции рекомендуют комбинированную схему применения гемосорбции и плазмафереза. При этом проведение гемосорбции и плазмафереза (в любом варианте метода) чередуют на протяжении 3-4 нед. Интервалы между процедурами составляют 4-6 дней.

Осложнения

Наиболее распространёнными осложнениями операций экстракорпоральной гемокоррекции являются пирогенные реакции (озноб, мышечные боли и спазмы, гипертермия) и гемодинамические расстройства (коллаптоидные реакции). При развитии осложнений такого рода следует прекратить проведение экстракорпоральной операции и по показаниям осуществлять соответствующую симптоматическую терапию: введение антигистаминных препаратов, триметопреда, в некоторых случаях 30-60 мг преднизолона, внутривенное вливание плазмозамещающих растворов и др.

Из технических осложнений следует выделить тромбоз экстракорпорального контура и его разгерметизацию. При возникновении таких ситуаций следует немедленно прекратить перфузию крови и завершить проведение экстракорпоральной операции, так как её продолжение в подобных условиях чревато развитием тромбоза, тромбоэмболии или воздушной эмболии в системе лёгочных артерий. Максимальная стандартизация методики, тщательная подготовка экстракорпорального контура, мониторинг контроля, грамотность медицинского персонала позволяют резко снизить вероятность развития осложнений и их количество.

Результаты использования метода

Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных туберкулёзом органов дыхания позволяет корректировать большинство нарушенных параметров гомеостаза. Наблюдается положительная динамика показателей, отражающих состояние миокарда и центральной гемодинамики, печени и почек; уменьшаются вентиляционные нарушения (главным образом, связанные с обструктивными изменениями); улучшается микроциркуляция в лёгких: снижается токсичность сыворотки крови; корректируется гипокалиемия, параметры перекисного гомеостаза, сдвиги кислотно-основного состояния и газового состава крови. Кроме того, проявляется иммуномодулирующий эффект по отношению к факторам клеточного и гуморального иммунитета, повышается метаболическая активность фагоцитирующих клеток (Нейтрофилы и моноциты), а также бактериостатическая активность крови по отношению к микобактериям туберкулёза.

Применение методов гемосорбции и плазмафереза создаёт благоприятный фон для проведения основного курса противотуберкулёзной химиотерапии во фтизиатрической клинике, обеспечивает возможность лечения с использованием хирургических методов, расширяет границы операбельности. Положительный клинический эффект удаётся получить более чем в 90% наблюдений, а стойкую коррекцию различных факторов, отягощавших течение основного процесса и затруднявших его лечение, - в 75%.

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на главенствующее значение и очевидную эффективность современных режимов химиотерапии, физические методы по-прежнему находят широкое применение во фтизиопульмонологии и остаются важным резервом повышения эффективности лечения туберкулёза. Физические факторы как компонент патогенетического воздействия не являются альтернативными по отношению к лекарственной терапии, не заменяют её, а дополняют и потенцируют возможности антибактериальных средств.

Адекватное клинической ситуации использование физиотерапевтических факторов стимулирует процессы репарации лёгочной ткани, ускоряет регресс туберкулёзного воспаления, что проявляется сокращением сроков закрытия полостей деструкции и прекращения бактериовыделения и определяет не только клиническую, но и экономическую эффективность метода благодаря уменьшению длительности стационарного этапа лечения. В то же время следует подчеркнуть, что неквалифицированное использование физических факторов в комплексной терапии больных может быть опасным, например назначение стимулирующих методов перед оперативным вмешательством или при неэффективной химиотерапии.

Назначению физиотерапии должен предшествовать детальный анализ характера течения специфического процесса. При этом следует учитывать:

- клиническую форму процесса;
- тип тканевой реакции (экссудативный, пролиферативный);
- локализацию и протяжённость процесса;
- возраст и адаптационные возможности больного;
- наличие и тяжесть сопутствующей патологии.

Показаниями к применению физических факторов на фоне стандартизированной химиотерапии являются все клинические формы впервые выявленного активного туберкулёза органов дыхания, однако их назначение наиболее целесообразно.

- при распространённых (более 1 сегмента) или сопровождающихся клиническими проявлениями форм после начала адекватной химиотерапии и уменьшения симптомов интоксикации;
- при замедленной регрессии специфического воспаления;

- при сохранении деструктивных изменений в лёгких;
- при сопутствующем бронхообструктивном синдроме, наличии «блокированных» каверн.

Противопоказания для применения всех физических методов

- Общие противопоказания:
 - гипертоническая болезнь II-III стадий, с частыми кризами;
 - ишемическая болезнь III-IV функциональных классов, опасные для жизни нарушения ритма;
 - наличие злокачественных и доброкачественных новообразований (миома матки, аденома предстательной железы, мастопатия, эндометриоз, липоматоз, нейрофиброматоз);
 - декомпенсированные расстройства систем кровообращения, дыхания, свёртывания крови, других основных систем жизнеобеспечения;
 - беременность;
 - индивидуальная непереносимость фактора.
- Противопоказания, обусловленные туберкулёзным процессом:
 - прогрессирование специфического воспаления в виде лихорадки, нарастания интоксикационного синдрома, увеличения инфильтративных изменений и появления новых полостей деструкции;
 - неадекватная антибактериальная терапия вследствие непереносимости химиопрепаратов или полирезистентности микобактериальной популяции; кровохарканье или лёгочное кровотечение.

Кроме того, для каждого из физических факторов имеются специфические ограничения к применению, данные о которых приведены в описании метода.

Характеристика основных физических факторов лечения

Все физические факторы, применяемые в комплексе лечебных воздействий при туберкулёзе, по характеру лечебного воздействия можно с определённой долей условности разделить на три группы.

К первой группе относят физические факторы, обладающие преимущественно противовоспалительным, в том числе туберкулостатическим, и гипосенсибилизирующим действием. Основанные на них методы лечения способствуют также повышению концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления, активации местных защитных тканевых реакций. К основным представителям этой группы относят: воздействие электромагнитным излучением ультравысокочастотного диапазона (УВЧ-терапия), крайне высокочастотного (миллиметрового) диапазона (КВЧ-терапия), а также комбинированные физические и медикаментозные воздействия — ингаляционную терапию, электрофорез. Их назначают в начальной стадии туберкулёза лёгких с преимущественно экссудативно-некротическим типом воспаления.

Ко второй группе факторов относят ультразвук, лазерную и магнитотерапию, способствующие рассасыванию туберкулёзного процесса, повышающие способность тканей к регенерации и репарации, ускоряющие рубцевание каверн и заживление свищей. Данную группу факторов применяют в течение 2-3 мес от начала полноценной химиотерапии. В этот период специфический процесс в лёгочной паренхиме претерпевает обратное развитие. Происходят рассасывание инфильтративных изменений, рубцевание полостей деструкции, фибротизация очагов. Применение физических факторов 2-й группы позволяет ускорить эти процессы. Кроме того, многокомпонентные клинические эффекты лазерной и магнито-лазерной терапии проявляются отчётливым и во многом уникальным биостимулирующим и адаптогенным действием, способствующим стабилизации гомеостаза и активации естественных защитных

механизмов организма больного. Физиотерапевтические методы 2-й группы наиболее эффективны в период смены экссудативно-некротического типа воспалительной тканевой реакции на пролиферативную.

Третья группа физических факторов способствует минимизации остаточных туберкулёзных изменений и полноценному функциональному восстановлению повреждённой лёгочной ткани в условиях постепенного затухания активности продуктивной фазы специфического воспаления. Основными задачами на завершающем этапе являются предотвращение избыточного образования фиброзной ткани, рассасывание спаек и рубцов, повышение активности обмена веществ, улучшение микроциркуляции и трофики лёгочной ткани. Наиболее значимым представителем этой группы является воздействие электромагнитными полями сверхвысокой частоты — СВЧ-терапия.

Алгоритм применения физических факторов

Последовательность применения методов разных групп физических факторов представлена в табл. 30-1.

Таблица 30-1. Последовательность применения физических факторов на этапах лечения и основные параметры воздействия

Физический фактор	Фаза химиотерапии	Преобладающий тип тазивной реакции	Сроки назначения	Основные параметры назначения
Ингаляционная терапия	Фаза интенсивной химиотерапии	Экссудативно-некротический	Через 2-3 нед после начала адекватной антибактериальной терапии	Время воздействия 10-15 мин. Курс 10-15 процедур. Объем раствора для детей 4-6 мл на одну процедуру, для взрослых 6-10 мл. Терапия начинается с ежедневных ингаляций бронходилататоров и муколитиков (10-15 процедур) с последующим переходом на ингаляции туберкулостатических препаратов. Концентрация изониазид 5%, опиниазид 5%, канамицин 200 тыс ЕД, стрептомицин 200 тыс ЕД.
Электрическое поле УВЧ	Фаза интенсивной химиотерапии	Экссудативно-некротический	Через 2-3 нед после начала адекватной антибактериальной терапии	Частота 27,12 Гц (аппараты «Ундатера», «Устье»). Конденсаторные пластины № 1 (№ 2) с воздушным зазором 2-2,5 см устанавливаются в межлопаточном пространстве и подключаются поочередно справа и слева. Мощность воздействия 30-40-70 Вт, время 15 мин ежедневно, курс 16 процедур. Повторный курс через 2-3 мес.
Электрофорез туберкулостатических препаратов	Фаза интенсивной химиотерапии	Экссудативно-некротический	Через 2-3 нед после начала адекватной антибактериальной терапии	Расположение электродов поперечное, один электрод располагается в межлопаточном пространстве, два других — в подключичных областях (трёхэлектродно). Плотность тока в грудном возрасте 0,01-0,02 мА/см ² , в дошкольном до 0,03 мА/см ² , у школьников до 0,05 мА/см ² , у подростков до 0,08 мА/см ² , у взрослых до 0,1 мА/см ² . Разовую дозу препарата разводят в 4-5 раз в воде или диметилсульфоксида. Время воздействия 15-20 мин ежедневно. На курс 20-30 процедур со сменой препарата через 15 процедур. Повторный курс через 2-3 мес.
КВЧ-терапия	Фаза интенсивной химиотерапии	Экссудативно-некротический	Через 2-3 нед после начала адекватной антибактериальной терапии	Длина волны 7,1 мм. Режим непрерывный. Мощность 10 Вт (аппарат «Явь-1»). Воздействие на область рукоятки грудины 40-60 мин. Курс 15-20 процедур. Ежедневно. Повторный курс через 1 мес. Длина волны 7,1 мм. Режим импульсный. Мощность 10 Вт. Воздействие на область рукоятки грудины 20 мин, затем на область проекции каверны 20 мин ежедневно. Курс 15-20 процедур.
Лазерная терапия: внутрисосудистое лазерное облучение крови	Фаза интенсивной химиотерапии и продолжения химиотерапии	Экссудативно-некротический и пролиферативный	Через 2-4 мес после начала адекватной антибактериальной терапии	Тип излучения непрерывный, длина волны 0,63 мкм, мощность излучения на выходе световода 1,5±0,5 мВт (аппараты серий АПТ, АПОК, АПТО, «Мустанг», «Мулат» и др.). Продолжительность сеанса 30 мин, интервал между сеансами 24-48 ч. Курс лечения 5-7 сеансов.
Лазерная терапия: транскутанное облучение органов грудной клетки	Фаза интенсивной химиотерапии и продолжения химиотерапии	Экссудативно-некротический и пролиферативный	Через 2-4 мес после начала адекватной антибактериальной терапии	Тип излучения импульсный, длина волны 0,69 мкм (аппараты «Электроника-Узор», «Колокольчик», «Рикта», «Мустанг» и др.). Частота следования импульсов 500-1000 Гц, выходная мощность 1-2 мВт. Воздействие с 3-5 полями, экспозиция на поле 2-3 мин, общая продолжительность сеанса 12-15 мин. Курс 10-15 процедур ежедневно или через день.

Магнитотерапия	Фаза интенсивной химиотерапии и продолжения химиотерапии	Экссудативно-некротический и пролиферативный	Через 2-4 мес после начала адекватной антибактериальной терапии	Индукторы в проекции очага контакта («Полос-1»); Интенсивность III-IV степений. Режим непрерывный. Время воздействия 20 мин ежедневно. Курс 15-20 процедур
Ультразвуковая терапия	Фаза продолжения химиотерапии	Пролиферативный	Через 2-4 мес после начала адекватной антибактериальной терапии	Первое поле паравертебрально с обеих сторон (Т1-Т12). Частота 880 кГц. Контактно, лабильно. До 7-летнего возраста режим генерации ультразвука импульсный, после — непрерывный. Интенсивность 0,4-0,7 Вт/см ² . Время воздействия — по 2-3 мин. Второе поле — зона проекции полости распада на грудную клетку. Интенсивность 0,7-1,0 Вт/см ² . Время воздействия — по 5-7 мин ежедневно. Общее время процедуры не более 10 мин. Курс 15 процедур. Повторный курс через 2-2,5 мес
ДМВ-терапия	Фаза продолжения химиотерапии	Пролиферативный	Через 4-6 мес после начала адекватной антибактериальной терапии	Излучатель с зазором 3-5 см устанавливают в межлопаточной области. Переключатель мощности в положении «4-5». Время процедуры на одно поле 15-20 мин. Курс 15-20 процедур через день. Повторный курс через 3-4 мес
СМВ-терапия	Фаза продолжения химиотерапии	Пролиферативный	Через 4-6 мес после начала адекватной антибактериальной терапии	Излучатель устанавливают с зазором 5 см над проекцией каверны. Доза тепловая или слаботепловая. Время воздействия 15-20 мин ежедневно. Курс 15-20 процедур. Повторный курс через 4-6 мес

РАЗДЕЛ 8

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

Глава 31. Общие принципы профилактики

Глава 32. Специфическая профилактика

Глава 33. Санитарная профилактика

Глава 34. Социальная профилактика

Глава 31

Общие принципы профилактики

Туберкулёз — социальная и медицинская проблема, поэтому для профилактики туберкулёза проводят комплекс мероприятий социальной и медицинской направленности.

Мероприятия социальной направленности устраняют (или минимизируют) факторы социального риска, которые способствуют распространению инфекции.

Медицинские профилактические мероприятия призваны уменьшить риск инфицирования здоровых людей и ограничить распространение туберкулёзной инфекции (противоэпидемическая работа, своевременное выявление и лечение больных), а также предупредить заболевание туберкулёзом (вакцинация, химиопрофилактика). Они предполагают воздействие на все звенья эпидемического процесса — источник микобактерий туберкулёза, условия распространения и передачи инфекции, восприимчивость человека к возбудителям.

Такой подход позволяет координировать различные профилактические мероприятия и выделять социальную, санитарную и специфическую профилактику туберкулёза.

Глава 32

Специфическая профилактика

Специфическая профилактика направлена на повышение резистентности организма к возбудителю туберкулёза и ориентирована на конкретного индивидуума, подвергающегося агрессии со стороны микобактерий. Устойчивость здорового человека к туберкулёзной инфекции можно повысить путём иммунизации — вакцинации. Другой путь повышения невосприимчивости организма к действию возбудителей предполагает использование химиопрепаратов, оказывающих губительное действие на микобактерии.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ

Чтобы снизить остроту проблемы туберкулёза, международные органы здравоохранения определили в качестве главнейших компонентов программы борьбы с туберкулёзом выявление больных и иммунизацию против туберкулёза. Вакцинация БЦЖ завоевала признание во многих странах. Она обязательна в 64 странах мира, официально рекомендована в 118 странах. Данная прививка проведена приблизительно 2 млрд человек всех возрастов и остаётся основной формой профилактики туберкулёза в большинстве стран, предупреждая развитие тяжёлых форм заболевания, связанных с гематогенным распространением микобактерий.

Активная специфическая профилактика туберкулёза

В России массовую вакцинацию против туберкулёза новорождённых проводят двумя препаратами: вакциной туберкулёзной (БЦЖ) и вакциной туберкулёзной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М). Препараты вакцин БЦЖ и БЦЖ-М представляют собой живые микобактерии вакцинного штамма VCG-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. Вакцина БЦЖ-М - препарат с уменьшенным вдвое весовым содержанием микобактерий БЦЖ в прививочной дозе, в основном за счёт убитых клеток.

Живые микобактерии штамма VCG-1, размножаясь в организме привитого, способствуют развитию длительного специфического иммунитета к туберкулёзу. Иммунитет, индуцированный вакциной

БЦЖ. формируется примерно через 6 нед после иммунизации. Механизм защиты после прививки против туберкулёза состоит в подавлении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции, что снижает риск развития заболевания и реактивации процесса. Отечественный субштамм БЦЖ (BCG-1 Russia) занимает при высокой иммуногенности среднее положение по остаточной вирулентности среди других субштаммов. Это означает, что при высоких защитных свойствах приготовленная из отечественного субштамма вакцина обладает невысокой реактогенностью, вызывая не более 0,06% поствакцинальных лимфаденитов.

Основные тепы, по которым контролируют препараты вакцины БЦЖ и БЦЖ-М

- Специфическая безвредность. Авирулентный российский штамм БЦЖ-1, как и другие субштаммы, обладает некоторой стабильной остаточной вирулентностью, достаточной для обеспечения размножения микобактерий БЦЖ в организме привитого. Однако проверка препарата по этому тесту обеспечивает постоянный контроль за отсутствием тенденции к усилению вирулентности штамма и предотвращение случайного попадания на производство вирулентного штамма микобактерий.
- Отсутствие посторонней микрофлоры. Технология производства вакцины БЦЖ не предусматривает использование консерванта, поэтому возможность контаминации препарата необходимо контролировать особенно тщательно.
- Общее содержание бактерий. Данный тест - важный показатель стандартности препарата. Недостаточное количество бактерий может привести к низкой напряжённости противотуберкулёзного иммунитета, а избыточное — к нежелательным поствакцинальным осложнениям.
- Число жизнеспособных бактерий в препарате (специфическая активность вакцины). Снижение количества жизнеспособных особей в препарате влечёт за собой нарушение соотношения числа живых и убитых бактерий, что приводит к недостаточному защитному эффекту вакцины. Увеличение числа жизнеспособных клеток может вызывать повышение частоты осложнений на введение вакцины.
- Дисперсность. Вакцина БЦЖ после растворения имеет вид грубодисперсной суспензии. Однако содержание большого количества конгломератов бактерий может вызвать избыточную местную реакцию и лимфадениты у привитых. Поэтому показатель дисперсности должен быть не ниже 1,5.
- Термостабильность. Вакцина БЦЖ достаточно термостабильна. При хранении в термостате в течение 28 дней сохраняется не менее 30% жизнеспособных особей БЦЖ. Этот тест позволяет подтвердить, что при условии правильного хранения препарата вакцина будет сохранять первоначальную жизнеспособность в течение всего срока годности, указанного на этикетке.
- Растворимость. При добавлении в ампулу растворителя в течение 1 мин вакцина должна раствориться.
- Наличие вакуума. Вакцина находится в ампуле под вакуумом. Согласно инструкции по применению препарата, персонал, проводящий вакцинацию, обязан проверить целостность ампулы и состояние таблетки, а также уметь правильно вскрывать ампулу.

Национальный орган контроля — Федеральное государственное учреждение науки Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медико-биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича (ФГУН ГИСК) — контролирует каждую серию вакцин по отдельным тестам, а также выборочно около 10% серий по всем тестам. Всё вышеизложенное призвано обеспечить высокое качество отечественных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М.

Форма выпуска: в ампулах, запаянных под вакуумом, содержащих 0,5 или 1,0 мг препарата БЦЖ (10 или 20 доз соответственно) и 0,5 мг препарата БЦЖ-М (20 доз)

480 ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

в комплекте с растворителем (0,9% раствором натрия хлорида) по 1,0 или 2,0 мл в ампуле для вакцины БЦЖ соответственно и 2,0 мл в ампуле для вакцины БЦЖ-М. В одной коробке содержится 5 ампул вакцины БЦЖ или БЦЖ-М и 5 ампул растворителя (5 комплектов). Препарат следует хранить при температуре не выше 8 °С. Срок годности вакцин БЦЖ 2 года и БЦЖ-М — 1 год.

Прививочная доза вакцины БЦЖ содержит 0,05 мг препарата (500 000—1500 000 жизнеспособных бактерий) в 0,1 мл растворителя. Прививочная доза вакцины БЦЖ-М содержит 0,025 мг препарата (500 000-750 000 жизнеспособных бактерий).

ПОКАЗАНИЯ

Первичную вакцинацию осуществляют здоровым доношенным новорождённым детям на 3-7-й день жизни.

Ревакцинации подлежат дети в возрасте 7 и 14 лет, имеющие отрицательную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ.

Первую ревакцинацию детей, вакцинированных при рождении, производят в возрасте 7 лет (учащимся 1-х классов).

Вторую ревакцинацию детей производят в возрасте 14 лет (учащимся 9-х классов и подросткам средних специальных учебных заведений на первом году обучения).

Показания к применению вакцин БЦЖ-М:

- в родильном доме за день перед выпиской на дом — недоношенные новорождённые с массой тела 2000-2500 г при восстановлении первоначальной массы тела;
- в отделениях выхаживания недоношенных новорождённых перед выпиской из стационара домой — дети с массой тела 2300 г и более;
- в детских поликлиниках — дети, не получившие прививку в родильном доме по медицинским противопоказаниям и подлежащие вакцинации в связи со снятием противопоказаний;
- на территориях с удовлетворительной эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу - все новорождённые; на территориях с заболеваемостью туберкулёзом до 80 на 100 тыс. населения по решению местных органов здравоохранения — все новорождённые.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М у новорождённых:

- недоношенность менее 2500 г для БЦЖ и менее 2000 г для БЦЖ-М;
- острые заболевания:
 - внутриутробная инфекция;
 - гнойно-септические заболевания;
 - гемолитическая болезнь новорождённых среднетяжёлой и тяжёлой степеней;
 - тяжёлые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой;
 - генерализованные поражения кожи;
- первичный иммунодефицит;
- злокачественные новообразования;
- генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье;
- ВИЧ-инфекция:
 - у ребёнка с клиническими проявлениями вторичных заболеваний;
 - у матери новорождённого, если она не получала во время беременности антиретровирусную терапию.

Детям, отведённым от прививок в родильном доме, проводят щадящую вакцинацию препаратом БЦЖ-М через 1-6 мес после выздоровления. При назначении имму-

нодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 12 мес после окончания лечения.

Существует ряд противопоказаний и ограничений к ревакцинации детей и подростков (табл. 32-1).

Таблица 32-1. Противопоказания к ревакцинации детей и подростков

Нозологическая форма	Допустимость прививок
Инфицированные туберкулёзом или туберкулёз в прошлом	Противопоказаны
Положительная или сомнительная реакция Манту с 2 ТЕ	Противопоказаны
Осложнённые реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ или БЦЖ-М (келоидные рубцы, лимфадениты и др.)	Противопоказаны
Острые (инфекционные и неинфекционные) и хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, реконвалесценции	Прививки проводят не ранее чем через 1 мес
Аллергические болезни (кожные и респираторные) в стадии обострения	После выздоровления или достижения ремиссии по заключению специалистов
Злокачественные болезни крови и новообразования	Противопоказаны
Иммунодефицитные состояния, лечение иммунодепрессантами	По заключению специалиста после иммунологического исследования
Беременность (все сроки)	Противопоказаны
Контакт с инфекционными больными в семье или детском учреждении	Прививки проводят по окончании срока карантина

Лиц, временно освобождённых от прививок, следует взять под наблюдение на учёт и привить после полного выздоровления или снятия противопоказаний. В каждом отдельном случае, не содержащемся в настоящем перечне, иммунизацию против туберкулёза проводят по разрешению соответствующего врача-специалиста.

МЕТОДИКА ПРИВИВКИ

Прививки против туберкулёза должен проводить специально обученный медицинский персонал родильного дома, отделения выхаживания недоношенных, детской поликлиники или фельдшерско-акушерского пункта.

Вакцинацию новорождённых проводят в утренние часы в специально отведённой комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещено. В поликлиниках отбор подлежащих прививкам детей предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, с учётом медицинских противопоказаний и данных анамнеза, с обязательным клиническим исследованием крови и мочи. Во избежание контаминации недопустимо совмещение в один день прививки против туберкулёза с другими парентеральными манипуляциями, включая забор крови. При несоблюдении требований, предъявляемых к проведению вакцинации, возрастает риск поствакцинальных осложнений. Детей, которым не была проведена вакцинация в первые дни жизни, прививают в течение первых двух месяцев в детской поликлинике или в другом профилактическом учреждении без предварительной туберкулинодиагностики. Детям старше 2 мес перед иммунизацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2 ТЕ. Прививают детей с отрицательной реакцией на туберкулин (при полном отсутствии инфильтрата, гиперемии или при наличии уколочной реакции до 1 мм). Интервал между пробой Манту и иммунизацией должен быть не менее 3 дней (день учёта реакции на пробу Манту) и не более 2 нед. Другие профилактические прививки могут быть проведены с интервалом не менее

1 мес до или после прививки против туберкулёза.

Вакцину БЦЖ применяют внутривенно в дозе 0,05 мг в 0,1 мл растворителя, вакцина БЦЖ-М - в дозе 0,025 мг в 0,1 мл растворителя. Ампулы с вакциной перед вскрытием тщательно просматривают.

Препарат не подлежит к применению в следующих случаях:

- при отсутствии этикетки или неправильном её заполнении на ампуле;
- при истёкшем сроке годности;
- при наличии трещин и насечек на ампуле;
- при изменении физических свойств (сморщивание таблетки, изменение цвета и др.);
- при наличии посторонних включений или неразбивающихся хлопьев в разведённом препарате.

Сухую вакцину разводят непосредственно перед употреблением стерильным 0,9% раствором натрия хлорида, приложенным к вакцине. Растворитель должен быть прозрачным, бесцветным и не иметь посторонних примесей. Так как вакцина в ампуле находится под вакуумом, то сначала, обтерев спиртом шейку и головку ампулы, надпиливают стекло и осторожно с помощью пинцета отламывают место запайки (головку). Только после этого можно надпиливать и отламывать шейку ампулы, завернув надпиленный конец в стерильную марлевую салфетку.

В ампулу с вакциной переносят стерильным шприцем с длинной иглой необходимое количество 0,9% раствора натрия хлорида. Вакцина должна полностью раствориться в течение 1 мин после двух- или трёхкратного встряхивания. Недопустимо выпадение осадка или образование хлопьев, не разбивающихся при встряхивании. Разведённую вакцину необходимо предохранять от действия солнечного и дневного света (цилиндр из чёрной бумаги) и употреблять сразу после разведения. Для иммунизации для каждого ребёнка применяют отдельный одноразовый стерильный шприц вместимостью 1,0 мл с плотно пригнанными поршнями и тонкими иглами (№0415) с коротким срезом. Перед каждым набором вакцину необходимо тщательно перемешать с помощью шприца 2-3 раза.

Для одной прививки стерильным шприцем набирают 0,2 мл (2 дозы) разведённой вакцины, затем выпускают через иглу в ватный тампон 0,1 мл вакцины, чтобы вытеснить воздух и подвести поршень шприца под нужную градуировку — 0,1 мл. Недопустимо выпускать вакцину в воздух или защитный колпачок иглы, так как это приводит к контаминации окружающей среды и рук медперсонала живыми микобактериями.

Вакцину вводят строго внутривенно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча после предварительной обработки кожи 70% раствором этилового спирта. Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой кожи. Сначала вводят незначительное количество вакцины, чтобы убедиться, что игла вошла точно внутривенно, а затем всю дозу препарата (всего 0,1 мл). Введение препарата под кожу недопустимо, так как при этом формируется холодный абсцесс. При правильной технике введения образуется папула беловатого цвета не менее 7-8 мм. исчезающая обычно через 15-20 мин. Запрещены наложение повязки и обработка йодом и другими дезинфицирующими растворами места введения вакцины.

В комнате для прививок проводят разведение и хранение вакцины в холодильнике (под замком). Лиц, не имеющих отношения к иммунизации БЦЖ и БЦЖ-М, в прививочную комнату не допускают. После каждой инъекции шприц с иглой и ватные тампоны замачиваются в дезинфицирующем растворе (5% раствор хлорамина), затем централизованно уничтожаются.

В исключительных случаях разведённая вакцина может быть использована при строгом соблюдении стерильности и защиты от действия солнечного и дневного света в течение 2 ч. Неиспользованную вакцину уничтожают кипячением или погружением в дезинфицирующий раствор (5% раствор хлорамина).

РЕАКЦИЯ НА ВВЕДЕНИЕ ВАКЦИНЫ

На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ и БЦЖ-М развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5-10 мм с небольшим узелком в центре и с образованием корочки по типу оспенной. В ряде случаев отмечают появление пустулы. Иногда в центре инфильтрата возникает небольшой некроз с незначительным серозным отделяемым.

У новорождённых нормальная прививочная реакция появляется через 4-6 нед. У ревакцинированных местная прививочная реакция развивается через 1-2 нед. Место реакции следует предохранять от механического раздражения, особенно во время водных процедур. Не следует накладывать повязки или обрабатывать место реакции, о чём родителей необходимо предупредить. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2-3 мес иногда и в более длительные сроки. У 90-95% привитых на месте прививки образуется поверхностный рубчик диаметром до 10 мм. Наблюдение за привитыми детьми проводят врачи и медицинские сёстры общей лечебной сети, которые через 1, 3 и 12 мес после иммунизации должны проверить прививочную реакцию и зарегистрировать её размер и характер местных изменений (папула, пустула с образованием корочки, с отделяемым или без него, рубчик, пигментация и др.).

Информацию о поствакцинальных осложнениях и их лечении см. в приложении на компакт-диске.

Перспективы создания новых противотуберкулёзных вакцин

Классическая противотуберкулёзная вакцина БЦЖ, используемая во многих странах и поныне, представляет собой живой аттенуированный штамм *M. bovis*. При введении БЦЖ иммунная система сталкивается с исключительно сложным набором антигенов, что обуславливает как её преимущества, так и недостатки. С одной стороны, цельноклеточные вакцины очень часто иммуногенны и содержат собственные встроенные в мембраны иммуностимулирующие молекулы. Кроме того, большое количество презентируемых эпитопов обеспечивает эффективность препарата при вакцинации генетически гетерогенной популяции. С другой стороны, многочисленные антигены таких вакцин конкурируют за презентирующие клетки, а иммунодоминирующие антигены не всегда индуцируют максимальную протекцию или их экспрессия транзиторна. В дополнение к этому всегда существует вероятность наличия в сложной смеси иммуносупрессивных элементов или молекул.

Противоположный спектр проблем возникает при использовании субъединичных вакцин. С одной стороны, количество антигенов в вакцине можно свести к ограниченному набору молекул, важных для индукции протективного иммунитета и постоянно экспрессируемых патогеном. С другой стороны, простота строения белковых субъединиц нередко приводит к снижению их иммуногенности, что обуславливает необходимость применения в составе вакцин мощных иммуностимуляторов или адъювантов, существенно повышая тем самым риск побочных эффектов вакцинации. Ограниченное количество потенциальных Т-клеточных эпитопов диктует необходимость тщательной проверки компонентов вакцины на способность индуцировать ответ в гетерогенной популяции.

В известном смысле альтернативой субъединичным вакцинам являются так называемые ДНК-вакцины, в которых вместо микробного антигена используют кодирующую его полинуклеотидную последовательность. К преимуществам этого типа вакцин следует отнести их сравнительную безопасность, простоту и дешевизну изготовления и введения (так называемый «генетический пистолет» позволяет обойтись без шприца для вакцинации), а также стабильность в организме. Недостатки же — отчасти общие с субъединичными вакцинами — слабая иммуногенность и ограниченное количество антигенных детерминант.

Среди основных направлений поиска новых цельноклеточных вакцин наиболее разработанными представляются следующие.

1. Модифицированные вакцины БЦЖ. Среди многообразия предположений, объясняющих неспособность вакцины БЦЖ защитить популяцию взрослых от туберкулёза, можно выделить три, базирующиеся на иммунологических данных:
 - ♦ в БЦЖ отсутствуют важные «протективные» антигены; действительно, в геноме вирулентной *M. bovis* и в клинических изолятах *M. tuberculosis* идентифицированы по меньшей мере два кластера генов (RD1, RD2), отсутствующие в БЦЖ;
 - ♦ в БЦЖ имеются «супрессивные» антигены, препятствующие развитию протекции; так, на модели мышинного туберкулёза сотрудниками ЦНИИТ РАМН в тесной кооперации с группой профессора Д. Янга из Королевского Медицинского Университета (Лондон) было показано, что внедрение общего для *M. tuberculosis* и БЦЖ гена белка с молекулярной массой 19 кДа, отсутствующего в быстрорастущих микобактериальных штаммах, в *M. vaccae* или в *M. smegmatis* приводит к ослаблению вакцинной эффективности данных микобактерий;
 - ♦ БЦЖ неспособны стимулировать «правильное» сочетание субпопуляций Т-лимфоцитов, необходимое для создания протекции (и CD4⁺, и CD8⁺ Т-клетки). Они стимулируют преимущественно CD4⁺ Т-клетки.
2. Живые аттенуированные штаммы *M. tuberculosis*. Идеология данного подхода исходит из предположения о том, что антигенный состав вакцинного штамма должен как можно ближе соответствовать составу патогена. Так, мутант *M. tuberculosis* штамма H37Rv (mc23026), лишённый гена *lysA* и, соответственно, неспособный расти в отсутствие экзогенного источника лизина, в модели на безмикробных мышах C57BL/6 создаёт уровень протекции, сравнимый с БЦЖ.
3. Живые вакцины немикобактериального происхождения. Активно исследуют потенциал таких векторов, как вирусы *Vaccinia*, *aroA*, мутанты *Salmonella* и некоторых других.
4. Естественным путём аттенуированные микобактерии. Изучают возможности использования ряда естественным путём аттенуированных микобактерий окружающей среды, таких как *M. vaccae*, *M. microti*, *M. habana*, в качестве терапевтических или профилактических вакцин.

Соответственно перечисленному в пункте 1 разрабатывается стратегия создания новых вакцин на базе БЦЖ. Во-первых, это попытки дополнить геном БЦЖ генами *M. tuberculosis* из участков RD1 или RD2. При этом, однако, необходимо учитывать возможность восстановления вирулентности вакцинного штамма. Во-вторых, имеется возможность удалить «супрессивные» последовательности из генома БЦЖ, создавая так называемые штаммы-нокауты по данному гену. В-третьих, разрабатывают способы преодоления «жёсткого» распределения антигенов, доставляемых вакциной БЦЖ в определённые клеточные структуры, посредством создания рекомбинантной вакцины, экспрессирующей гены белков - цитолизинов. Интересная идея в связи с этим была реализована К. Demangel и соавт. (1998), использовавшими нагруженные БЦЖ дендритные клетки для иммунизации мышей против туберкулёза.

Субъединичные вакцины. В настоящее время наиболее перспективным с точки зрения конструирования новых противотуберкулёзных субъединичных вакцин представляется использование секретируемых белков микобактерии (с адьювантами), что хорошо увязывается с большей эффективностью живых вакцинных препаратов по сравнению с убитыми. В таких работах получены обнадеживающие результаты. Так, путём скрининга иммунодоминантных эпитопов микобактериальных белков с помощью Т-клеток от здоровых ППД-позитивных доноров удалось выделить ряд протективных антигенов. Объединение этих эпитопов в полипротеин позволило создать весьма перспективную вакцину, достигшую в настоящее время стадии тестирования на приматах.

ДНК вакцины. Для генетической или полинуклеотидной вакцинации используют кольцевую двунитиевую ДНК бактериальной плазмиды, в которой экспрессия нужного (встроенного) гена находится под контролем сильного вирусного промотора. Обнадёживающие результаты получены при изучении ДНК вакцин на базе комплекса Ag85 (три микобактериальных белка с молекулярной массой 30-32 кДа). Предпринимаются попытки усиления иммуногенности ДНК вакцин путём объединения в одну молекулу антигенных последовательностей и генов, модулирующих иммунный ответ.

Конъюгированные синтетические вакцины. Вакцины этого типа основаны на использовании синтетических иммуногенов (усиливающих иммунный ответ) и протективных антигенов возбудителей болезней (в том числе микобактерий). Такие попытки (относительно успешные) уже сделаны.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что поиски новой противотуберкулёзной вакцины приводили в отчаяние не одно поколение энтузиастов-исследователей. Вместе с тем важность проблемы для здравоохранения, а также появление новых генетических инструментов не позволяют откладывать её решение в долгий ящик.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Химиофилактика - это применение противотуберкулёзных препаратов с целью предупреждения развития заболевания у лиц, подвергающихся наибольшей опасности заражения туберкулёзом. С помощью специфических химиопрепаратов можно уменьшить популяцию микобактерий туберкулёза, проникших в организм человека, и создать оптимальные условия для полноценного взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Применение противотуберкулёзных препаратов с профилактической целью снижает вероятность заболевания туберкулёзом в 5-7 раз.

В некоторых случаях химиофилактику проводят детям, подросткам и взрослым, не инфицированным микобактериями туберкулёза, с отрицательной реакцией на туберкулин, — *первичная химиофилактика*. Первичная химиофилактика — обычно кратковременное неотложное мероприятие у лиц, находящихся в регионах с высокой заболеваемостью туберкулёзом. *Вторичную химиофилактику* назначают инфицированным микобактериями туберкулёза людям (с положительной реакцией на туберкулин), у которых отсутствуют клинические и рентгенологические признаки туберкулёза, а также пациентам с остаточными изменениями в органах после ранее перенесённого туберкулёза.

Химиофилактика туберкулёза необходима:

- впервые инфицированным микобактериями туберкулёза («вираж» туберкулиновой пробы) клинически здоровым детям, подросткам и лицам до 30 лет (режим определяют индивидуально с учётом факторов риска);
- детям, подросткам и взрослым, находящимся в бытовом контакте с больными активным туберкулёзом (с бактериовыделителями);
- детям и подросткам, находившимся в контакте с больными активным туберкулёзом в детских учреждениях (независимо от установления выделения больным МБТ);
- детям и подросткам, проживающим на территории учреждений противотуберкулёзной службы;
- детям из семей животноводов, работающих в неблагополучных по заболеваемости туберкулёзом регионах, детям из семей, содержащих в индивидуальном хозяйстве поражённый туберкулёзом скот;
- впервые выявленным лицам с признаками перенесённого туберкулёза и лицам, прошедшим курс лечения по поводу туберкулёза;

- лицам с выраженными остаточными изменениями в органах после перенесённого туберкулеза (курсы химиопрофилактики проводят с учётом характера остаточных изменений);
- новорождённым, привитым в родильном доме вакциной БЦЖ, родившимся от больных туберкулёзом матерей с несвоевременно выявленным заболеванием (химиопрофилактику проводят через 8 нед после вакцинации);
- лицам, имеющим следы ранее перенесённого туберкулёза, при наличии неблагоприятных факторов (острые заболевания, операции, травмы, беременность), способных вызвать обострение заболевания;
- лицам, прошедшим курс лечения по поводу туберкулёза, с выраженными остаточными изменениями в лёгких, находящимся в опасном эпидемиологическом окружении;
- лицам со следами ранее перенесённого туберкулёза при наличии у них заболеваний, лечение которых различными препаратами (например, глюкокортикоидами) может вызвать обострение туберкулёза (диабет, коллагеноз, силикоз, саркоидоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.).

При выборе препаратов для химиопрофилактики особое значение придают эффективности и специфичности их действия на микобактерии туберкулёза, наиболее обоснованным считают использование препаратов гидразида изоникотиновой кислоты и его аналогов. Обычно химиопрофилактику проводят наиболее активным препаратом этой группы — изониазидом. Детям, подросткам и лицам молодого возраста (до 30 лет) с гиперергической реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ профилактику рекомендуют проводить двумя препаратами — изониазидом и этамбутолом. Для взрослых и подростков суточная доза изониазида при ежедневном приёме — 0,3 г, для детей — 8–10 мг/кг. При непереносимости изониазида применяют фтивазид: взрослым по 0,5 г 2 раза в день, детям по 20–30 мг/кг в сутки в 2 приёма. Как взрослым, так и детям необходимо назначать витамины В₆ и С.

Обычно химиопрофилактику проводят в течение 3–6 мес. С учётом факторов риска и показаний через 6 мес возможен повторный курс. Режим и метод проведения химиопрофилактики определяют индивидуально.

В конкретных эпидемиологических условиях химиопрофилактика туберкулёза может быть назначена и другим группам населения.

Превентивная химиотерапия

В настоящее время доказана целесообразность проведения химиопрофилактики у детей и подростков в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции.

На эффективность химиопрофилактики влияют различные факторы:

- наличие сопутствующих заболеваний и неспецифической реактивности организма;
- скорость инактивации изониазида (у медленных ацетиляторов эффективность выше);
- возраст (эффективность ниже у детей младше 7 лет, так как возможности адаптации к различным факторам внешней среды в этом возрасте меньше);
- сезонность курсов (эффективность ниже в зимнее и летнее время);
- качество вакцинации и ревакцинации БЦЖ;
- применение различных (например, гипосенсибилизирующих) медикаментов.

Вызванное социально-экономическими и демографическими изменениями ухудшение эпидемиологической ситуации привело к увеличению числа инфицированных туберкулёзом лиц. Инфицированность туберкулёзом детей в России в 10 раз превышает аналогичный показатель в развитых странах. Число впервые инфицированных

детей за последнее десятилетие увеличилось более чем в 2 раза, они составляют в ряде регионов до 2% всего детского населения. Это требует проведения профилактических мероприятий в наиболее уязвимых группах детского населения. К сожалению, существующая с 1970-х годов традиционная химиопрофилактика не всегда достаточно эффективна.

Основные проблемы химиопрофилактики и превентивного лечения туберкулёза — отбор препаратов для проведения профилактики, определение длительности их приёма и оценка эффективности и риска лечения.

С 1971 г. химиопрофилактику обязательно назначают детям и подросткам из групп риска по заболеваемости туберкулёзом. Применяют изониазид в дозе 10 мг/кг в течение 3 мес после выявления положительной или гиперергической реакции на туберкулин, при сохранении положительной реакции назначают второй курс химиопрофилактики в течение 3 мес двумя препаратами (приказ Минздрава России № 324 от 22 ноября 1995 г.)

Приём препаратов из группы гидразидов изоникотиновой кислоты и их аналогов позволяет получить удовлетворительный защитный эффект, но их гепатотоксичность и вероятность развития лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулёза при длительном приёме изониазида (6-12 мес) определяют актуальность поиска других возможностей.

Альтернативные схемы лечения:

- приём рифампицина в сочетании с пиразинамидом (с изониазидом или без него) позволяет сократить длительность лечения до 3 мес,
- приём рифампицина в монотерапии (по эффективности сопоставим с эффективностью изониазида, но менее токсичен);
- использование менее токсичных аналогов изониазида;
- использование производных рифампицина.

Рост лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза и снижение эффективности лечения больных туберкулёзом во многом обусловлены нерегулярным приёмом препаратов или несоблюдением оптимального режима лечения (доз и кратности приёма). В связи с этим при проведении химиопрофилактики необходимы чёткая организация и строгий контроль. Важен выбор оптимальной формы проведения химиопрофилактики: в туберкулёзных санаториях, школьных и дошкольных учреждениях санаторного типа, амбулаторно.

Многие отечественные авторы считают, что при наличии факторов риска химиопрофилактику целесообразно проводить двумя препаратами. В очагах с неблагоприятными эпидемическими условиями (контакт с бактериовыделителями, особенно с больными фиброзно-кавернозной формой туберкулёза) для предупреждения развития туберкулёза у детей необходимо индивидуально подбирать схему химиопрофилактики и назначать повторные курсы.

В условиях широкого распространения лекарственно устойчивых микобактерий туберкулёза дети всё чаще контактируют со штаммами, устойчивыми к противотуберкулёзным препаратам, особенно к изониазиду. В этих условиях эффективность химиопрофилактики изониазидом в монотерапии значительно снижается, поэтому необходимо использование препаратов резервного ряда в течение 3 мес и более.

Это обосновывает необходимость пересмотра разработанных в начале XX в. режимов химиопрофилактики и применение дифференцированного подхода к проведению профилактического лечения с учётом факторов риска заболевания (медико-биологических, эпидемиологических, социальных, клинико-генеалогических), которые определяют вероятность инфицирования и заболевания туберкулёзом, характер туберкулиновой чувствительности и состояние иммунологической реактивности организма инфицированных детей.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ИЗ ГРУПП РИСКА

Профилактическое лечение детям и подросткам, впервые инфицированным микробактериями туберкулёза («вираж», ранний период латентной туберкулёзной инфекции), а также детям из групп повышенного риска назначает фтизиопедиатр.

Факторы риска, способствующие развитию туберкулёзного процесса у детей и подростков: эпидемиологические, медико-биологические, возрастно-половые и социальные.

Эпидемиологические (специфические) факторы:

- контакт с больными туберкулёзом людьми (семейный или случайный контакт);
- контакт с больными туберкулёзом животными.

Медико-биологические (специфические) факторы:

- неэффективная вакцинация БЦЖ (эффективность вакцинации БЦЖ оценивают по размеру поствакцинального знака: при размере вакцинального рубчика менее 4 мм или его отсутствии иммунная защищённость расценивается как недостаточная);
- гиперергическая чувствительность к туберкулину (по данным пробы Манту с 2 ТЕ).

Медико-биологические (неспецифические) факторы:

- сопутствующие хронические заболевания (инфекции мочевыводящих путей, хронические бронхиты, бронхиальная астма, аллергические дерматиты, хронические гепатиты, сахарный диабет, анемии, психоневрологическая патология);
- частые ОРВИ в анамнезе (группа «часто болеющих детей»).

Возрастно-половые (неспецифические) факторы:

- возраст до 3 лет;
- препубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет);
- женский пол (в подростковом возрасте чаще болеют девочки).

Социальные (неспецифические) факторы:

- алкоголизм, наркомания у родителей;
- пребывание родителей в местах лишения свободы, безработица;
- проживание в детских приютах, детских домах, социальных центрах, лишение родителей родительских прав, беспризорность;
- многодетность, неполная семья;
- проживание в среде мигрантов.

Показания для направления к фтизиатру

- ранний период первичного туберкулёзного инфицирования («вираж»), независимо от уровня реакции Манту с 2 ТЕ и от наличия факторов риска;
- гиперергические реакции Манту с 2 ТЕ, независимо от наличия факторов риска;
- увеличение размеров папулы реакции Манту с 2 ТЕ на 6 мм и более, независимо от уровня реакции Манту с 2 ТЕ и от наличия факторов риска;
- постепенное нарастание чувствительности к туберкулину в течение нескольких лет со средней интенсивностью и выраженностью реакции Манту с 2 ТЕ, независимо от наличия факторов риска;
- постоянная чувствительность к туберкулину средней интенсивности и выраженности реакции Манту с 2 ТЕ, при наличии двух и более факторов риска;
- выраженная реакция на туберкулин (папула 15 мм и более) у детей и подростков из социальных групп риска.

Сведения, необходимые для направления детей и подростков к фтизиатру

- даты вакцинации и ревакцинации БЦЖ;
- данные ежегодных реакций Манту с 2 ТЕ с момента рождения;
- данные о наличии и длительности контакта с больными туберкулёзом;

- результаты флюорографического обследования близких родственников ребёнка;
- данные о перенесённых острых, хронических, аллергических заболеваниях;
- данные предыдущих обследований фтизиатра;
- результаты клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи);
- заключение специалистов (при наличии сопутствующих заболеваний);
- социальный анамнез ребёнка или подростка (условия проживания, материальное обеспечение, миграционный анамнез).

Профилактическое лечение фтизиатр назначает дифференцированно. При наличии специфических факторов риска (отсутствие вакцинации БЦЖ, контакт с больным туберкулёзом) лечение проводят в условиях стационара или санатория, в остальных случаях объём и место проведения профилактического лечения определяют индивидуально.

После дополнительного обследования у фтизиатра и исключения локального процесса ребёнку назначают химиопрофилактику или превентивное лечение.

Специфическую профилактику туберкулёза химиопрепаратами проводят двум категориям детей и подростков.

Первичная профилактика туберкулёза — у неинфицированных детей и подростков, имеющих контакт с больными туберкулёзом (IV ГДУ у фтизиатра).

Вторичная профилактика туберкулёза - у инфицированных детей и подростков, проводят после положительных результатов скрининговой туберкулинодиагностики (VI ГДУ у фтизиатра).

Группы, в которых необходимо назначать химиопрофилактику

- Инфицированные дети и подростки:
 - в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции («вираж туберкулиновых проб») без локальных изменений;
 - в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции («вираж туберкулиновых проб») с гиперергической реакцией на туберкулин;
 - с нарастанием чувствительности к туберкулину;
 - с гиперергической чувствительностью к туберкулину;
 - с постоянной чувствительностью к туберкулину в сочетании с факторами риска.
- Дети и подростки, контактирующие с больными туберкулёзом.

Профилактическое лечение детей из групп риска по туберкулёзу должно быть индивидуальным, с учётом эпидемиологических и социальных факторов риска. Химиопрофилактику одним противотуберкулёзным препаратом (изониазид, фтивазид или метазид) в амбулаторных условиях можно проводить только детям из IV, VIA, VIB групп при отсутствии дополнительных (специфических или неспецифических) факторов риска. Контакт с больными туберкулёзом и наличие других факторов риска — угрожающие показатели, способствующие развитию туберкулёза. Превентивную терапию таким детям проводят двумя противотуберкулёзными препаратами в детских специализированных учреждениях. При наличии у пациентов аллергических заболеваний профилактическое лечение проводят на фоне десенсибилизирующей терапии.

Химиопрофилактику детям проводят в течение 3мес, превентивное лечение проводят индивидуально, в зависимости от факторов риска в течение 3-6 мес. Эффективность химиопрофилактики (превентивного лечения) определяют с помощью клинико-лабораторных показателей и результатов туберкулиновых проб. Снижение чувствительности к туберкулину, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели и отсутствие заболевания свидетельствуют об эффективности проводимых профилактических мероприятий. Нарастание чувствительности к туберкулину или

отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей требуют дополнительного обследования ребёнка.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ

Лечение проводят после проведённого комплексного обследования у фтизиатра.

Профилактическое лечение впервые инфицированных туберкулёзом лиц (ГДУ VIA), не имеющих факторов риска, с неизменёнными клинико-лабораторными и иммунологическими показателями, проводят одним препаратом из группы гидразидов никотиновой кислоты и аналогов (изониазид или метаизид в дозе 10 мг/кг, фтивазид в дозе 20 мг/кг, один раз в день, утром, в сочетании с пиридоксином) в течение 6 мес. Лечение проводят амбулаторно или в санатории.

Для превентивного лечения применяют два антибактериальных препарата. Изониазид в дозе 10 мг/кг, один раз в день, утром в сочетании с пиридоксином и этамбутолом 20 мг/кг или пиразинамидом 25 мг/кг, один раз в день, назначают детям при наличии факторов риска, с изменёнными клинико-лабораторными и иммунологическими показателями реактивности организма. Чувствительность к туберкулину в реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л выраженная, гиперергическая, порог чувствительности — на 6-е разведение и более, положительные реакции — на 3 разведения и более градуированной реакции Пирке. Лечение проводят в течение 6 мес — в зависимости от динамики туберкулиновой чувствительности в интермиттирующем режиме, в стационаре или в санатории.

Нарастание чувствительности к туберкулину (ГДУ VIB) у ранее инфицированных туберкулёзом пациентов после проведения обследования (ГДН 0) и санации очагов неспецифической инфекции при отсутствии факторов риска заболевания требует назначения профилактического лечения одним противотуберкулёзным препаратом в течение 6 мес в интермиттирующем режиме амбулаторно или в санатории. При наличии факторов риска, изменений в клинико-лабораторных и иммунологических показателях реактивности организма проводят превентивное лечение двумя антибактериальными препаратами (возможен интермиттирующий приём). Чувствительность к туберкулину в реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л выраженная, гиперергическая, порог чувствительности — на 6-е разведение и более, положительные реакции — на 3 разведения и более градуированной реакции Пирке. Лечение проводят в течение 6 мес — в зависимости от динамики туберкулиновой чувствительности, амбулаторно или в санатории.

Гиперергическая чувствительность к туберкулину (ГДУ VIB) при отсутствии факторов риска и изменений клинико-лабораторных и иммунологических показателей требует назначения профилактического лечения одним противотуберкулёзным препаратом в течение 3 мес. амбулаторно или в условиях санатория, в сочетании с антигистаминными препаратами. При снижении чувствительности к туберкулину до нормы (за исключением первичного инфицирования) лечение можно прекратить. При сохранении гиперергической чувствительности к туберкулину лечение продолжают в течение 6 мес двумя противотуберкулёзными препаратами, необходимо проведение рентгено-томографического обследования органов грудной клетки. УЗИ органов брюшной полости, анализа мочи на БК.

При наличии факторов риска, изменений клинико-лабораторных и иммунологических показателей реактивности организма и гиперергической чувствительности с порогом чувствительности к туберкулину на 6-е разведение и более, при положительных реакциях на 3 разведения и более градуированной реакции Пирке проводят превентивное лечение в течение 6 мес — в зависимости от динамики туберкулиновой чувствительности, в стационаре или в санатории.

Дети и подростки в очагах туберкулёза (ГДУ IV), неинфицированные туберкулёзом и инфицированные в течение года и более без дополнительных медико-социальных факторов риска, получают трёхмесячный курс лечения одним противотуберкулёзным препаратом. По окончании курса лечения при сохранении отрицательной реакции на туберкулин (2 ТЕ ППД-Л) лица, не инфицированные туберкулёзом, поступают под наблюдение фтизиатра диспансера.

При выявлении «виража» туберкулиновых проб или гиперергической чувствительности к туберкулину лечение должно быть продолжено до 6 мес двумя противотуберкулёзными препаратами (с учётом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза) с проведением рентгено-томографического обследования органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализа мочи на микобактерии туберкулёза. Дети, инфицированные туберкулёзом, с низкой чувствительностью к туберкулину после трёхмесячного курса лечения поступают под наблюдение фтизиатра. При нарастании чувствительности к туберкулину в процессе наблюдения назначают повторный курс лечения двумя противотуберкулёзными препаратами в течение 3 мес.

Дети и подростки с гиперергической реакцией на туберкулин или с «виражом» туберкулиновых проб или с нарастанием чувствительности к туберкулину более 6 мм. находящиеся в контакте с больным туберкулёзом, выделяющим микобактерии, получают контролируемую превентивную терапию двумя противотуберкулёзными препаратами с учётом лекарственной чувствительности микобактерий. При наличии дополнительных медико-социальных факторов риска лечение проводят в санаторных условиях или в стационаре.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЁЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Химиопрофилактика у ВИЧ-инфицированных лиц позволяет снизить вероятность заболевания туберкулёзом и продлить жизнь пациентов. Показания к химиопрофилактике связаны с распространённостью туберкулёзной инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Важный критерий для решения вопроса о проведении химиопрофилактики и её продолжительности - число заразившихся туберкулёзом лиц от ВИЧ-инфицированного больного туберкулёзом. Данный показатель зависит от сроков выживания пациента при проведении терапии и без неё. Сроки выживания ВИЧ-положительных больных туберкулёзом, выделяющих микобактерии, коротки, выживаемость больных СПИДом не достигает года.

Один из критериев отбора больных для профилактического лечения - размер папулы, появляющейся в ответ на внутрикожное введение туберкулина в стандартном разведении (2 ТЕ), однако прямой корреляции этого показателя и количества CD4⁺-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов не обнаружено. Эффективность химиопрофилактики одинакова как у лиц с подавленным, так и у лиц с сохранённым иммунитетом. Косвенные преимущества химиопрофилактики зависят от характера контакта ВИЧ-инфицированного лица с больным туберкулёзом и сроков выживания таких лиц при проведении терапии и без неё. Принадлежность пациента к группе повышенного риска (ВИЧ-инфицированные наркоманы с положительными реакциями на 2 ТЕ ППД-Л или с отсутствием реакции на туберкулин) - прямое показание к проведению химиопрофилактики. При правильном проведении специфической химиотерапии заболеваемость снижается с 5,7 до 1,4 на 100 случаев в год.

Сроки проведения химиопрофилактики и очередность приёма препаратов не определены. Наиболее обоснованными считают 6-месячные курсы приёма изониазида ВИЧ-инфицированными пациентами при количестве CD4⁺-лимфоцитов в крови 200 в мм³ и менее. Терапия позволяет увеличить продолжительность жизни больных в среднем на 6-8 мес и у 19-26% позволяет предупредить развитие клинических форм туберкулёза.

Глава 33

Санитарная профилактика

Цель санитарной профилактики - предупреждение инфицирования микобактериями туберкулёза здоровых людей. Мишени для санитарной профилактики: источник выделения микобактерий и пути передачи возбудителя туберкулёза.

Источники инфекции — люди, больные туберкулёзом (антропонозный туберкулёз), и больные животные (зоонозный туберкулёз).

Наибольшую эпидемическую опасность представляют *бактериовыделители* - больные активным туберкулёзом люди, выделяющие в окружающую среду значительное количество микобактерий туберкулёза. При бактериологическом исследовании патологического материала или биологических субстратов, полученных от бактериовыделителя, обнаруживают значительное количество микобактерий.

Самый опасный источник туберкулёзной инфекции — больные с поражением органов дыхания и деструкцией лёгочной ткани в зоне туберкулёзного воспаления. Такие больные выделяют значительное количество возбудителей туберкулёза с мельчайшими частицами мокроты при кашле, чиханье, громком эмоциональном разговоре. Воздух, окружающий бактериовыделителя, содержит значительное количество микобактерий туберкулёза. Проникновение такого воздуха в дыхательные пути здорового человека может привести к его инфицированию.

Из числа больных с внелёгочными формами туберкулёза к бактериовыделителям относят лиц, у которых микобактерии туберкулёза обнаруживают в отделяемом свищей, моче, кале, менструальной крови и других выделениях. Эпидемическая опасность этих больных относительно невелика.

Больные, при посеве пункционного, биопсийного или операционного материала которых обнаружен рост микобактерий, как бактериовыделители не учитываются.

Все медицинские учреждения, располагающие информацией о больном туберкулёзом, обмениваются сведениями. На каждого больного с установленным впервые (в т. ч. посмертно) диагнозом активного туберкулёза по месту его выявления врач заполняет «Извещение о больном с впервые установленным диагнозом активного туберкулёза». На больного с установленным выделением микобактерий туберкулёза врач заполняет также дополнительное экстренное извещение для территориального Центра гигиены и эпидемиологии.

При подтверждении диагноза туберкулёза ПТД в течение трёх дней передаёт информацию о выявленном больном в районную поликлинику, а также по месту работы или учёбы больного. Сведения о больном сообщают в районное жилищно-эксплуатационное управление для исключения вселения в квартиру больного новых жильцов или вселения больных туберкулёзом в коммунальные квартиры.

О каждом случае впервые выявленного туберкулёза органов дыхания у сельского жителя оповещают ветеринарную службу.

О случаях выявления положительных реакций на туберкулин у животных в Центр гигиены и эпидемиологии сообщает ветеринарная служба. Очаги зоонозного туберкулёза обследуют совместно специалисты физиотрической, санитарно-эпидемиологической и ветеринарной служб. При возникновении туберкулёза у животных хозяйства (ферму) объявляют неблагополучным, устанавливают карантин и проводят необходимые мероприятия для предотвращения распространения болезни.

Риск распространения туберкулёзной инфекции зависит от материально-бытовых условий, уровня культуры населения, привычек больного и контактирующих с ним людей. Объектом санитарной профилактики необходимо считать не только непосредственный источник микобактерий туберкулёза, но и формирующийся вокруг него эпидемический очаг туберкулёзной инфекции.

Очаг туберкулёзной инфекции — условное понятие, включает место пребывания бактериовыделителя и его окружение. В очаге инфекции возможна передача микобактерий здоровым людям с последующим развитием у них туберкулёза. Очаг инфекции имеет пространственные и временные границы.

Пространственные границы антропонозного очага инфекции — место проживания больного (квартира, дом, общежитие, интернат), учреждение, в котором он работает, учится или находится на воспитании. Стационар, в который госпитализируют больного, также рассматривают как очаг туберкулёзной инфекции. Как часть очага рассматривают семью больного туберкулёзом и группы людей, с которыми он общается. Небольшой населённый пункт (деревня, посёлок) с тесно общающимися жителями, среди которых обнаружен больной активной формой туберкулёза, также считают очагом инфекции.

Временные рамки очага туберкулёзной инфекции зависят от длительности контакта с бактериовыделителем и сроков повышенного риска заболевания инфицированных контактных лиц.

Среди факторов, позволяющих установить степень опасности очага туберкулёзной инфекции, особое внимание следует уделять:

- локализации туберкулёзного процесса (наибольшую опасность представляют больные с поражением органов дыхательной системы);
- количеству, жизнеспособности, вирулентности и резистентности к противотуберкулёзной терапии выделяемых больным микобактерий туберкулёза;
- наличию в очаге подростков, беременных женщин и других лиц с повышенной восприимчивостью к туберкулёзной инфекции;
- характеру жилища (общежитие, коммунальная или отдельная квартира, личный дом, учреждение закрытого типа) и его санитарно-коммунальному благоустройству;
- своевременности и качеству выполнения противоэпидемических мероприятий;
- социальному статусу, уровню культуры, санитарной грамотности больного и окружающих его людей.

Характеристика очага с учётом указанных факторов позволяет оценить степень его эпидемической опасности и прогнозировать риск распространения туберкулёзной инфекции. На основании полученных сведений определяют объём и тактику профилактических мероприятий в очаге.

Условно выделяют 5 групп очагов туберкулёзной инфекции.

Первую группу образуют очаги с наибольшей эпидемической опасностью. К ним относят места проживания больных туберкулёзом лёгких, у которых установлен факт бактериовыделения — «территориальные» очаги туберкулёза. Опасность распространения туберкулёза в этих очагах усугубляют многие факторы: наличие среди членов семьи детей, подростков и лиц с повышенной восприимчивостью к микобактериям туберкулёза, неудовлетворительные бытовые условия, несоблюдение противоэпидемического режима. Такие «социально отягощённые» очаги чаще возникают в общежитиях, коммунальных квартирах, учреждениях закрытого типа, в которых невозможно выделить для больного отдельную комнату.

Вторая группа включает более благополучные в социальном плане очаги. Больные туберкулёзом лёгких, выделяющие микобактерии, проживают в отдельных благоустроенных квартирах без детей и подростков и соблюдают санитарно-гигиенический режим.

К *третьей группе* относятся очаги, в которых проживают больные с активным туберкулёзом лёгких без установленного выделения микобактерий, но в контакте с больным находятся дети и подростки или лица с повышенной восприимчивостью. Эта группа включает также очаги инфекции, в которых проживают больные с внелёгочными формами туберкулёза.

Очагами *четвёртой группы* считают места проживания больных с активным туберкулёзом лёгких, у которых установлено прекращение выделения микобактерий туберкулёза (условные бактериовыделители). В этих очагах среди контактирующих с больным лиц нет детей, подростков и людей с повышенной восприимчивостью к микобактериям туберкулёза. Отягощающие социальные факторы отсутствуют. К четвёртой группе также относятся очаги, в которых бактериовыделитель проживал ранее (контрольная группа очагов).

Пятая группа — очаги зоонозного происхождения.

Принадлежность очага туберкулёза к определённой эпидемической группе определяет участковый фтизиатр при участии врача-эпидемиолога. Изменения характеристик очага, снижающие или усиливающие его опасность, требуют перевода очага в другую группу.

Работа в очаге туберкулёзной инфекции состоит из трёх этапов:

- первичное обследование и проведение ранних мероприятий;
- динамическое наблюдение;
- подготовка к снятию с учёта и исключение из числа очагов туберкулёза.

Задачи профилактической противоэпидемической работы в очаге туберкулёзной инфекции:

- предотвращение инфицирования здоровых людей;
- предупреждение заболевания инфицированных микобактериями туберкулёза лиц;
- повышение санитарной грамотности и общей гигиенической культуры больного и контактирующих с ним лиц.

Противоэпидемическую работу в очагах осуществляют противотуберкулёзные диспансеры совместно с центрами гигиены и эпидемиологии. Результаты наблюдения за очагом туберкулёзной инфекции и данные о проведении противоэпидемических мероприятий отражают в специальной карте эпидемиологического обследования.

Значительная часть противоэпидемической работы возложена на фтизиатрическую службу. Обязанности сотрудников противотуберкулёзного диспансера:

- обследование очага, оценка риска заражения, разработка плана профилактических мероприятий, динамическое наблюдение;
- организация текущей дезинфекции;
- госпитализация больного (или изоляция в пределах очага) и лечение;

- обучение больного и контактирующих с ним лиц санитарным и гигиеническим правилам и методам дезинфекции;
- оформление документов на улучшение жилищных условий;
- изоляция детей;
- обследование лиц, контактировавших с больным (проведение флюорографии, пробы Манту с 2 ТЕ, бактериологического обследования);
- ревакцинация БЦЖ неинфицированных контактных лиц, химиопрофилактика;
- определение условий, при которых очаг может быть снят с эпидемиологического учёта;
- ведение карты наблюдения очага, отражающей его характеристику и перечень проводимых мероприятий.

Обязанности сотрудников органа санитарно-эпидемиологического надзора:

- проведение первичного эпидемиологического обследования очага, определение его границ и разработка плана профилактических мероприятий (совместно с фтизиатром);
- ведение необходимой документации эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулёза;
- организация и проведение противоэпидемических мероприятий в очаге (совместно с фтизиатром);
- динамическое наблюдение за очагом, внесение дополнений и изменений в план мероприятий;
- контроль своевременности и качества комплекса противоэпидемических мероприятий в очаге;
- эпидемиологический анализ ситуации в очагах туберкулёза, оценка эффективности профилактической работы.

В небольших населённых пунктах, которые значительно удалены от территориальных противотуберкулёзных диспансеров, все противоэпидемические мероприятия должны выполнять специалисты общей амбулаторно-поликлинической сети при методической помощи фтизиатра и эпидемиолога.

Первое посещение места проживания впервые выявленного больного туберкулёзом участковый фтизиатр и эпидемиолог проводят в течение трёх дней после установления диагноза. У больного и членов его семьи уточняют адрес постоянного места жительства, собирают сведения о профессии больного, месте работы (в т. ч. по совместительству), учёбы. Выявляют контактировавших с больным лиц, детально оценивают условия проживания, уровень санитарно-гигиенических навыков больного, членов его семьи. Фтизиатр и эпидемиолог должны обратить внимание на самочувствие лиц, контактирующих с больным, и проинформировать их о сроках и содержании предстоящего обследования на туберкулёз и плане оздоровительных мероприятий, акцентируя внимание на противоэпидемических мерах. В ходе первичного эпидемиологического обследования очага решают вопрос о необходимости госпитализации или изоляции больного в домашних условиях (выделение отдельной комнаты или её части, отгороженной ширмой, обеспечение индивидуальными кроватью, полотенцами, бельём, посудой). При посещении очага заполняют карту эпидемиологического обследования и наблюдения туберкулёзного очага по форме, единой для противотуберкулёзных диспансеров и центров гигиены и эпидемиологии.

Служба санитарно-эпидемиологического надзора контролирует процесс госпитализации больного, выделяющего микобактерии туберкулёза. В первую очередь госпитализации подлежат больные, которые по роду своей профессиональной деятельности соприкасаются с большими группами людей в условиях, допускающих быструю передачу инфекции (работники детских учреждений, школ, профессионально-технических училищ и других учебных заведений, лечебно-профилактических учреждений).

предприятий общественного питания, торговли, городского транспорта, сотрудники библиотек, работники сферы обслуживания), а также лица, работающие или проживающие в общежитиях, интернатах и коммунальных квартирах.

Полное первичное обследование лиц, контактировавших с больным, должно быть проведено в течение 2 нед с момента выявления больного туберкулёзом. Обследование включает осмотр фтизиатра, проведение туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ, флюорографию органов грудной клетки, клинические анализы крови и мочи. При наличии мокроты, отделяемого из свищей или другого диагностического материала производят его исследование на микобактерии туберкулёза. При подозрении на внелёгочную локализацию туберкулёзного поражения проводят необходимые дополнительные исследования. Сведения об осмотренных лицах сотрудники диспансера передают в поликлинику и в здравпункт (или медсанчасть) по месту работы или учёбы лиц, контактирующих с больным туберкулёзом. Лицам молодого возраста с отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ проводят ревакцинацию БЦЖ. Лицам, находящимся в контакте с бактериовыделителями, назначают химиопрофилактику.

Дезинфекция туберкулёзной инфекции — необходимый компонент санитарной профилактики туберкулёза в очаге. При её проведении важно учитывать высокую устойчивость микобактерий туберкулёза к факторам внешней среды. Наиболее эффективно воздействие на микобактерии с помощью ультрафиолетового излучения и хлорсодержащих дезинфицирующих средств. Для дезинфекции в очагах туберкулёзной инфекции применяют: 5% раствор хлорамина; 0,5% раствор активированного хлорамина; 0,5% раствор активированной хлорной извести. Если у больного нет возможности пользоваться дезинфицирующими средствами, рекомендуют применять кипячение, особенно с добавлением кальцинированной соды.

Различают текущую и заключительную дезинфекции. Текущую дезинфекцию организует противотуберкулёзная служба, а осуществляют больной и члены его семьи. Периодический контроль за качеством выполнения работ проводит эпидемиолог. Заключительную дезинфекцию выполняют сотрудники Центра гигиены и эпидемиологии по заявке фтизиатра после госпитализации, выезда или смерти больного или при снятии его с учёта как бактериовыделителя.

Текущую дезинфекцию в очаге проводят непосредственно после выявления инфекционного больного. В рамках текущей дезинфекции проводят ежедневную уборку помещения, проветривание, обеззараживание посуды и остатков пищи, предметов личного пользования, а также дезинфекцию биологического материала, содержащего микобактерии туберкулёза.

В комнате больного ограничивают число предметов повседневного пользования, используют вещи, которые легко поддаются очистке, мытью и обеззараживанию. Мягкую мебель закрывают чехлами.

При уборке помещения, где проживает больной, при обеззараживании посуды, остатков пищи родственникам больного следует надевать специально выделенную для этой цели одежду (халат, косынка, перчатки). При смене постельного белья необходимо надевать маску из четырёх слоёв марли. Спецдежду собирают в отдельный бак с плотно закрытой крышкой и обеззараживают.

Квартиру больного ежедневно убирают с помощью ветоши, смоченной в мыльно-содовом или дезинфицирующем растворе, на время уборки открывают двери и окна. Предметы сантехники, дверные ручки обеззараживают двукратным протиранием дезинфицирующим раствором. Помещение проветривают не менее двух раз в сутки по 30 мин. При наличии в комнате насекомых предварительно проводят дезинсекционные мероприятия. Мягкую мебель регулярно чистят пылесосом.

После еды посуду больного, очищенную от остатков пищи, сначала обеззараживают кипячением в 2% растворе кальцинированной соды в течение 15 мин (в воде без

добавления соды — 30 мин) или погружением в один из дезинфицирующих растворов, а затем промывают в проточной воде. Пищевые отходы подвергают кипячению в течение 30 мин в воде или в течение 15 мин в 2% растворе кальцинированной соды. Дезинфекцию пищевых отходов можно осуществлять также с помощью дезинфицирующих растворов, для этого остатки пищи смешивают в соотношении 1:5 с имеющимся средством и дезинфицируют в течение 2 ч.

Постельные принадлежности необходимо периодически выколачивать через мокрые простыни, которые после уборки следует прокипятить. Грязное бельё больного собирают в специальный бак с плотно закрытой крышкой, обеззараживание осуществляют путём замачивания в дезинфицирующем растворе (5 л на 1 кг сухого белья) либо кипячения в течение 15 мин в 2% растворе соды или в течение 30 мин в воде без добавления соды. Рекомендуют проводить отпаривание верхней одежды (костюм, брюки) один раз в неделю. Летом вещи больного следует держать под открытыми лучами солнца.

Предметы ухода за больным и уборочный инвентарь обеззараживают после каждого использования дезинфицирующим средством.

При выделении у больного мокроты необходимо обеспечить её сбор и обеззараживание. Для этого больному выдают два специальных контейнера для сбора мокроты («плевательницы»). В один контейнер больной должен собирать мокроту, а другой, заполненный мокротой, обеззараживать. Контейнер с мокротой подвергают кипячению в течение 15 мин в 2% растворе соды или в течение 30 мин в воде без добавления соды. Дезинфекцию мокроты можно осуществлять также путём погружения контейнера с мокротой в дезинфицирующий раствор. Время экспозиции колеблется от 2 до 12 ч в зависимости от используемого дезинфицирующего средства.

При обнаружении микобактерий в выделениях больного (моче, фекалиях) их также подвергают обеззараживанию. Для этого применяют дезинфицирующие средства, строго следуя указаниям инструкции и соблюдая время экспозиции.

Заключительную дезинфекцию осуществляют во всех случаях отбытия больного из очага. При перемене места жительства дезинфекцию проводят до переезда больного (обрабатывают квартиру или комнату с вещами) и повторно - после переезда (обработка пустой комнаты, квартиры). Внеочередную заключительную дезинфекцию проводят перед возвращением родильниц из родильных домов, перед сносом ветхих строений, где проживали больные туберкулёзом, в случае смерти больного от туберкулёза на дому и в случаях, когда погибший больной не состоял на учёте в диспансере.

Заключительную дезинфекцию в учреждениях системы образования проводят в случае выявления больного активной формой туберкулёза среди детей и подростков, а также среди сотрудников детских дошкольных учреждений, школ и других учебных заведений. Дезинфекция обязательна в родильных домах и других лечебных учреждениях при выявлении туберкулёза у рожениц и родильниц, а также у медицинских работников и обслуживающего персонала.

Гигиеническое воспитание больных и членов их семей — необходимая составляющая эффективной санитарной профилактики в очаге туберкулёзной инфекции. Сотрудники противотуберкулёзного диспансера обучают больного правилам личной гигиены, методам текущей дезинфекции, правилам пользования контейнерами для сбора мокроты, повышают его общую санитарную и медицинскую грамотность и формируют стойкую мотивацию строгого выполнения всех правил и рекомендаций. Повторные беседы с больным необходимы для коррекции возможных ошибок и сохранения привычки соблюдать гигиенические нормы. Аналогичную работу следует проводить с членами семьи больного.

В условиях напряжённой эпидемиологической ситуации велика вероятность госпитализации больных туберкулёзом в учреждения общего профиля. Это способствует

увеличению удельного веса туберкулёза среди внутрибольничных инфекций. Для предупреждения формирования эпидемического туберкулёзного очага в учреждениях общего профиля проводят следующие мероприятия:

- амбулаторное обследование лиц из групп высокого риска;
- обследование на туберкулёз всех больных, находящихся длительное время на лечении в стационарах общего профиля;
- своевременная изоляция и перевод больного — источника туберкулёзной инфекции в лечебные учреждения фтизиатрического профиля;
- ежегодные медицинские осмотры сотрудников сети лечебно-профилактических учреждений общего профиля, проведение флюорографии;
- диспансерное наблюдение за инфицированными лицами и лицами с повышенной восприимчивостью к микобактериям туберкулёза;
- контроль за соблюдением установленного для лечебных учреждений санитарного режима.

В лечебно-профилактических учреждениях общего профиля с длительным пребыванием больных при эпидемической вспышке туберкулёза наряду с другими противоэпидемическими мерами устанавливают карантин не менее чем на 2 мес.

Строгое выполнение санитарных правил в противотуберкулёзных учреждениях — важный принцип профилактики туберкулёза. Контроль за соблюдением санитарного режима осуществляют сотрудники центров гигиены и эпидемиологии.

Для предупреждения распространения туберкулёза среди медицинских работников, работающих с больными активным туберкулёзом, предусмотрены следующие меры:

- в учреждения противотуберкулёзной службы принимают на работу лиц старше 18 лет с обязательным предварительным медицинским обследованием, последующие контрольные осмотры выполняют каждые 6 мес;
- лица, не инфицированные микобактериями туберкулёза, при отрицательной реакции на туберкулин подлежат вакцинации БЦЖ; допуск к работе возможен только после появления поствакцинальной аллергической реакции и формирования устойчивого иммунитета;
- при поступлении на работу (в последующем ежегодно) главный врач (или заведующий отделением) проводит инструктаж по правилам внутреннего распорядка для персонала;
- администрация противотуберкулёзных диспансеров и стационаров под контролем центров гигиены и эпидемиологии проводит дезинфекционные мероприятия;
- работники противотуберкулёзных учреждений наблюдаются в противотуберкулёжном диспансере в IVB ГДУ, им проводят регулярные обследования.

В зоонозных очагах туберкулёзной инфекции прохождение животноводами обязательных обследований на туберкулёз контролирует санитарно-эпидемиологическая служба. Больных туберкулёзом не допускают к обслуживанию животных и птиц. Лицам, не инфицированным микобактериями туберкулёза, проводят противотуберкулёзную вакцинацию. Молоко животных из неблагополучных по заболеваемости туберкулёзом ферм подвергается двукратной пастеризации и подлежит контролю. Мясо и другие продукты подвергаются термической обработке. Больные туберкулёзом животные подлежат умерщвлению. Ветеринарная и санитарно-эпидемиологическая службы тщательно контролируют состояние убойных площадок и проводят оздоровительные мероприятия в неблагополучных по заболеваемости туберкулёзом хозяйствах.

Динамическое наблюдение за очагами туберкулёзной инфекции осуществляют с учетом их эпидемической опасности.

Врач-фтизиатр посещает очаги первой группы не реже одного раза в квартал, медицинская сестра — не реже одного раза в месяц, врач-эпидемиолог — один раз в пол-

года. Очаги второй группы врач-фтизиатр посещает один раз в полгода, медицинская сестра — один раз в квартал, врач-эпидемиолог — один раз в год. Минимальный риск заражения в очагах третьей группы позволяет фтизиатру и эпидемиологу посещать эти очаги один раз в год, медицинской сестре — один раз в полгода. Четвёртую группу эпидемических очагов туберкулёзной инфекции после первичного обследования специалисты фтизиатрической службы и Центра гигиены и эпидемиологии посещают при наличии специальных показаний. Зоонозные очаги (пятая группа) врач-фтизиатр и врач-эпидемиолог посещают один раз в год, медицинская сестра диспансера — при наличии показаний.

Динамическое наблюдение обеспечивает контроль за происходящими в очаге изменениями и своевременную коррекцию проводимых противоэпидемических мероприятий. Ежегодно составляемый план оздоровления очага отражает организационную форму, длительность, характер лечения и его результаты, качество проводимой текущей дезинфекции и сроки заключительной дезинфекции, своевременность обследования лиц, контактировавших с больным, регулярность профилактических мероприятий. Результаты динамического наблюдения регистрируют в эпидемиологической карте.

Принято считать, что больной туберкулёзом после эффективного основного курса лечения через 12 мес после прекращения выделения МБТ не представляет эпидемической опасности. Отсутствие выделения бактерий необходимо подтвердить двумя последовательными отрицательными бактериоскопическими и микробиологическими исследованиями, проведёнными с промежутком в 2-3 мес. Необходимо получить рентгеномографические данные о закрытии полости распада при её наличии. При выявлении отягощающих факторов (неудовлетворительные бытовые условия, алкоголизм, наркомания и психические расстройства, наличие в очаге детей, подростков, беременных женщин, несоблюдение больным гигиенических правил) для подтверждения отсутствия выделения МБТ необходимо дополнительное наблюдение в течение 6-12 мес.

Наблюдение за лицами, находившимися в контакте с больным, осуществляют в течение всего срока выделения больным МБТ. После излечения (или отъезда) больного и снятия его с учёта как бактериовыделителя ранее сформировавшийся очаг туберкулёзной инфекции сохраняет опасность и требует контроля в течение года. В случае летального исхода заболевания наблюдение за очагом продолжают ещё два года.

Глава 34

Социальная профилактика

Социальная профилактика предполагает организацию и повсеместное осуществление широкого комплекса оздоровительных мероприятий, которые помогают предотвратить не только туберкулёз, но и другие болезни. Социальная профилактика — комплекс мероприятий универсального характера, однако их значение в профилактике туберкулёза велико. Профилактические меры направлены на улучшение экологической обстановки, борьбу с бедностью, на повышение материального благосостояния, общей культуры и социальной грамотности граждан. Меры социальной направленности создают условия, необходимые для укрепления здоровья и пропаганды здорового образа жизни. Осуществление этих мер зависит от общей социально-экономической ситуации в стране, политического устройства государства и его идеологии.

Борьба с туберкулёзом в России - дело государственной важности. В основу Национальной концепции противотуберкулёзной помощи населению положены принципы профилактической направленности, государственного характера, бесплатности медицинской помощи. Концепция получила отражение в государственных нормативных документах - Федеральном законе «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации», Постановлении Правительства Российской Федерации, приказе Минздравсоцразвития России «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». Эти документы — законодательная база социальной профилактики туберкулёза, они гарантируют государственное финансирование всего спектра медико-социальных мероприятий, необходимых для профилактики туберкулёза.

Социальная профилактика туберкулёза влияет на все звенья эпидемического процесса. Она создаёт фундамент, необходимый для осуществления профилактических мероприятий другого уровня, и в значительной степени определяет их общую эффективность.

Предметный указатель

А

Абациллирование 65
Абсцесс холодный @
Абсцессотомия @
Абсцессэктомия @
Аденозиндезаминаза 147
Активность каталазная 81
Алкоголизм 350
Аллергия
- инфекционная 189
- поствакцинальная 189
Аллопуринол @
Альвеолит
- фиброзирующий @
- экзогенный аллергический @
Алюминоз 315
Амикацин 52,90,129,@
Аминосалициловая кислота @
Анализ иммуноферментный 168,195
Антиоксиданты 458, @
Антракоз 315
Арабиногалактан 78
Арабиноза 80
Артериография @
Артропластика @
Артроскопия @
Артрогомия @
Асбестоз 315
Ателектаз 259,260

Б

Бактериовыделитель 65
Бациллы Кальметта-Герена 24
Бериллиоз 315
Биопсия
- лёгкого
--аспирационная 232
-- открытая 234
-- трансбронхиальная 221
-- трансторакальная игловая 230,232
- лимфатических узлов 234
- ригидная
--осложнения 222
-трансервикальная 234
Бодиплетизмография 228
Болезнь

- Кёнига @
- Крона @
- Никола-Фавра
- Осгуда-Шлаттера @
- Педжета @
- Хортона @
Боль в грудной клетке 142
Бронхиальная астма 353
Бронхоскопия 216
- ригидная
- показания 218
БЦЖ 24

В

Вакцинация 32,478
Везикулит @
Видеоторакоскопия 446
ВИЧ-инфекция 359
Волчанка 243,333,337, @

Г

Галактоза 80
Гаптоглобин 147
Гемангиома @
Гемопневмоторакс 391
Гемосорбция 468
Геном микобактерий 82
Гиалуронидаза 457
Гистероскопия @
Гистиоцитоз Х @
Глюкоза 80
Глюкокортикоиды 455
Гормональный статус 148
Гранулематоз Вегенера @
Группа диспансерного наблюдения и учёта
- взрослых 60
- детей и подростков 62
Группы риска 32,33,53,59,107,121,122,
186,287,331,487,488,489, @

Д

Дакриоаденит 333, @
Дакриоцистит 333, @
Дексаметазон 456
День Белой ромашки 27

502 ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Деструкция позвонков @
 Диагноз, формулировка 66
 Дипиридамо́л @
 Диспансер противотуберкулёзный 26,34,
 185,362,369,493,
 Диссеминация лимфогенная 260
 Дистрессиндром 396
 ДМВ-терапия @
 Дормантность 79

Ё

Ёмкость лёгких 228

З

Закрытие полости распада 66

И

Изменения посттуберкулёзные
 -- большие 66
 -- малые 66
 Изониазид 26,79,163,347,351,371,414,
 418,424,426,487,489,490, @
 Иммуни́тет 105
 Инозин @
 Интоксикация туберкулёзная 251
 Инфильтрат Ассманна-Редекера 281
 Инфицирование туберкулёзом 114
 Инцизия трансуретральная @
 Исследования микробиологические
 -- материал 150
 -- определение лекарственной чувстви-
 тельности 160,161
 -- правила сбора материала 152
 -- предпосевная обработка материала 157
 -- режимы обследования 151
 -- техника посева 157
 -- транспортировка материала 151

К

Каверна туберкулёзная 295
 Кавернопластика 446
 Кавернотомия 445, @.
 Казеома 291
 Канамицин 52,90,129,163,347,414,418
 424,426, @
 Капреомицин 52,90,129,163,414,418,
 424,426, @
 Качество жизни @
 Кашель 141
 КВЧ-терапия @
 Кислота парааминосалициловая 26
 Классификация микобактерий 76
 Клеточная стенка 78
 Колхицин @

Кольцо Лизеганга 341
 Комплекс
 - туберкулёзный первичный 252
 - гистосовместимости главный 106
 Кордфактор 78,80,166
 Корсаж @
 Корсет @
 Кривая
 -давление-объём 228
 - поток-объём 223
 Кровотечение лёгочное 142,384
 Кровохарканье 142,384
 Культивирование микобактерий 159

Л

Лаваж бронхоальвеолярный 221
 Лазеротерапия @
 Лапароскопия @
 Левамизол 457
 Левофлоксацин @
 Лептопахименингит @
 Лимфаденит @
 Лимфография @
 Липоарабиноманнан 78,80
 Лихорадка 140
 Лобит 280
 Ломефлоксацин @

М

Магнитотерапия @
 Макрофаги альвеолярные 108
 Макрофаги лёгких 97,100
 Мальтоза 80
 Манноза 80
 Медиастиноскопия 226
 Мезаденит 203,320, @
 Менингит 58,194,243,260,331,334,370,
 375,380, @
 Менингоэнцефалит @
 Метазид 26,347,489,490
 Метилпреднизолон 455
 Метод
 - абсолютных концентраций 161
 - посева 156
 -пропорций 163
 -радионуклидный 207
 -серологический 166
 Метроэндометрит 328, @
 Микобактерии
 - генетика 82
 - группы 76
 - идентификация 177,180
 -классификация 75
 - метаболизм 81
 - морфология 77
 - нетуберкулёзные 91

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ 503

- физиология 79
- суперустойчивость 90
- устойчивость 84
- Микобактерии: устойчивость перекрёстная 90

Микозиды 80

Миколовые кислоты 78,80

Микробиологические исследования

- дифференциация микобактерий 165
- определение лекарственной чувствительности

- метод пропорций 163

Микрополиаденопатия 251,254

Микроскопия 153

-люминесцентная 154

- методы концентрирования 153

- окраска 153

-световая 153

Моксифлоксацин @

Мониторинг туберкулёза. 47

Мононуклеоз @

Монорезистентность 90

Муколитики 353

Н

Наблюдение диспансерное 60

Нейтрофилы

- зернистость патологическая 145

Некрэктомия @

Нефропиелостомия @

Нефростомия @

Нефроуретерэктомия @

Нефрэктомия @

Ницерголин @

О

Обследование населения 54

Одышка 141

Окисление липидов перекисное 302

Окраска по Цилю-Нельсену 153

Оофорит 327, @

Ортез @

Орхидэктомия @

Осложнения Поствакцинальные @

Осмотры медицинские

-внеочередные 55

-плановые 54

Остеобластокластома @

Остеоид-остеома @

Остеомиелит 333,382, @

Остеосцинтиграфия @

Остеотомия @

Остит @

Отягощающие факторы 66

Офлоксацин @

Очаг

- Абрикосова 263,274
- Ашоффа-Пуля 273
- Гона 253,261
- Симона 260
- Очаг эпидемический 64

П

Панникулит

-Вебера-Крисчена @

- Ротманна-Макай @

Панувеит @

ПАСК - см. Аминосалициловая кислота

Пентоксифиллин @

Пептидогликаны 78

Перикардит 334,335,438, @

Перисцисурит 279

Перитонит 329

Персистенция 79

Персистер 79

Пиелография @

Пиопневмоторакс 308,391,438

Пиразинамид 26,79,347,414,418,424,

426, @

Пирацетам @

Плазмаферез 468

Плеврит 438

Плевропневмонэктомия 446

Плеврэктомия 446

Плетизмография общая 228

Пневмокониоз 314, @

Пневмомедиастинум 391

Пневмония казеозная 260,271,286

Пневмонэктомия 441

Пневмоперитонеум 435

Пневмотахография 223

Пневмоторакс 25,141,142,144,217,223,

224,231,232,233,234,237,341,342,390,

424,438

-искусственный 427

Полирезистентность 64,90

Помощь противотуберкулёзная

- бюджет 46

- образовательная программа 31

- организация 34

- основы законодательства 39

- политика государственная 38

- профилактика 32

- структура 34

- управление 46

Потливость 141

Преднизолон 455

Препараты противотуберкулёзные

-группы 414

- комбинированные 417

Проба

-Боброва 194

- Гринчара и Карпиловского 186

504 ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

-Коха 193
- Манту 24,185,187,191
- Нечипоренко 146
- Пирке 186,190
- Мухина-Иоффе 194
- Реберга 147
- белковотуберкулиновая 194
- кожная градуированная 186
- кожная градуированная 190
Проба Мату 52
Пробы туберкулиновые 166
Программы по борьбе с туберкулёзом 68
Простатит @
Простатэктомия @
Протионамид @
Профилактика санитарная 32, 492, 493, 496
Псевдотуберкулёма 292
Пункция плевральной полости 230

Р

Рамноза 80
Реактивация эндогенная 262,272
Реакция
- Манту 58,194,371,382,488,490, @
- параспецифическая 255
Ревматоид Понсе 255
Резекция сустава @
Ренография радионуклидная @
Реносцинтиграфия @
Рентгенодиагностика, цифровые технологии 57
Рифабутин 52,368,414, @
Рифампицин 26,52,89,163,347,368,414, 418,424,426, @
Российское общество фтизиатров 29
Рубец келондный @

С

Сальпингит 327. @
Сальпингоофорит 327, @
Салюзид 26
Саркоидоз @
Сахарный диабет 55,186,350,370, @
Свищ
- нодулобронхиальный 312
- плевробронхиальный 309
- плевроторакальный 311
Сердце
- волосатое 335
- капельное 271
- панцирное 335, 336
- хроническое легочное 355
Силикоз 314
Силикотуберкулёз 314
Силикотуберкулёма 317

Симптом

- Брудзинского @
- Керннга @
- Клиина 330, @
-Корнева @
-Леннандера @
- Лесажа 380
-Эдлевсена @
-вожжей @
- звездного неба 271
-подвешивания 380
- теннисной ракетки 281
Синдром
- Лефгрена @
- Леффлера @
- Чарджа-Строс @
-бронхолегочно-плевральный 255
- интоксикационный 254
Синовэктомия @
Система свёртывания крови 148
Скорость фильтрации клубочковой 147
Скрофулодерма @
СМВ-терапия @
Спарфлоксацин @
Спинотенотомия @
Спирометрия 223
Спондилит 66,209,323,@
Спондилоартрит @
Спондилоартроз @
Спондилодез @
Способность лёгких диффузионная 226
Среда питательная
-Левенштейна-Йенсена 158
-Финн II 158
- на агаровой основе 159
Станноз 315
Стрептомицин 25,52,89,414,418,424, 426, @
Сульфоллипиды 78,80
Суперинфекция экзогенная 272
Суперустойчивость 90
Сурфактант 101
Сцинтиграфия
-лёгких 208
- костей скелета @
- органов половых @
-почек @
- лимфатических узлов @

Т

Т-лимфоциты 109
Тенотомия @
Теофиллин 353
Терапия патогенетическая 453
Тест
- ВотчалаТиффно 223
- с 6-минутной ходьбой 229

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Тибон 26
 Тилорон 467
 Тиоацетазон @
 Томография компьютерная 198, 404, @
 Торакопластика 443
 Торакоскопия 235
 Торакостомия 447
 Трансаминидаза 147
 Трегалоза 80, 166
 Триамцинолон 456
 Тромбоз эмболия легочной артерии 395
 Туберкулёз
 - активность сомнительная 64
 - активный 64
 - бронха 312
 - выявление больных 51
 - выявляемость 118
 - гортани 312
 - группы риска 54
 - деструктивный 66
 - диссеминированный 261
 -- подострый 264, 266
 -- хронический 265
 - дыхательных путей 311
 - заболеваемость 118
 -- в мире 127
 -- в России 134
 -- истинная 118
 - излечение клиническое 64
 - инфильтративный 278
 - инфицирование 114
 - источник 113
 - кавернозный 295
 - лимфатических узлов 251
 - внутригрудных 254
 - милиарный 263, 266
 - очаговый 271
 - первичный 250
 -- осложнения 259
 - первичный туберкулёзный комплекс 252
 - печени 331, 350, 351, @
 - прогрессирование 66
 - пути передачи 113
 - распространённость 119, 126
 -- в России 135
 - реактивация эндогенная 115, 133
 - резервуар инфекции 113
 - рецидив 66
 - риск инфицирования 119
 - смертность 118, 126
 -- динамика 123, 130
 - старческий 342
 - старый 341
 - фиброзно-кавернозный 295
 - цирротический 302
 Туберкулёма 290
 Туберкулин 166, 184
 Туберкулинодиагностика 33, 184, 185
 - индивидуальная 185
 - массовая 185
 У
 УВЧ-терапия @
 Устойчивость
 - истинная природная 89
 - приобретенная 89
 Устойчивость микобактерий
 - к внешним факторам 84
 - лекарственная 87
 - множественная 90
 - монорезистентность 64, 90
 - полирезистентность 64, 90
 Ф
 Факторы, отягощающие течение 66
 Фибробронхоскопия 216
 - осложнения 222
 Фиброз графитный 315
 Фистулотомия @
 Флюорография 54
 Флюорохромы 154
 Форма
 - № 089/у-туб., 36, 38
 - № 106/у. 38
 - № 30-4/у. 36, 37, 38
 Формулировка диагноза 66
 Фруктоза 80
 Фтивазид 26
 Фтизиатрия 27
 Фторхинолоны 26, 91, 351, 353, 414, @
 Функция внешнего дыхания 213
 Химиотерапия 25, 68, 71, 72, 79, 87, 90,
 117, 119, 129, 137, 146, 148, 150, 152, 153,
 155, 158, 159, 161, 163, 175, 176, 201, 204,
 343, 350, 351, 364, 371, 409, 411, 414, 418,
 424, 426, 468, 491, @
 - режимы 418, 419, 420, 421, 422, 423
 Х
 Хондробластома @
 Хондрома @
 Хориоретинит 243, @
 Ц
 Циклосерин @
 Ципрофлоксацин @
 Цирроз 303, 350
 Цистография @
 Цистопластика @

506 ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Э

Электростимуляция спинного мозга @
Электрофорез @
Эмпиема плевры 309
Эндометрит 328 @
Эпидемиология 113
Эпидемия 113
Эпидидимит @

Эпидидимэктомия @

Эритема 58,337@
-узловатая 255
Этамбутол 26,163,347,414,418,424,
426 @

Я

Язва @

Научно - практическое издание

Фтизиатрия. Национальное руководство

Под редакцией М.И. Перельмана

Подписано в печать 15.05.07. Формат 70x1001/16.
Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 32 п.л.
Тираж 2000 экз. Заказ № 1270

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, тел./факс (495) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»,
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса. 46



О проекте «Национальные руководства»

«Национальные руководства» - серия практических руководств для непрерывного последипломного образования врачей по основным медицинским специальностям.

Аудитория национальных руководств - врачи различных специальностей, работающие как в учреждениях первичного звена, так и в стационарах; интерны, ординаторы, аспиранты; студенты старших курсов медицинских вузов; преподаватели медицинских вузов и учреждений последипломного образования; руководители лечебных учреждений.

К участию в подготовке национальных руководств приглашены ведущие российские специалисты. В редакционный совет вошли главные специалисты-эксперты Минздравсоцразвития России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАН и РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.

Национальные руководства должны стать основой информационного обеспечения непрерывного профессионального образования врачей, проводимого под эгидой медицинских обществ.

В данной книге Вы найдёте ответы на важные практические вопросы:

- Каковы в настоящее время заболеваемость, распространённость и смертность от туберкулёза в России?
- Что должны делать государство, здравоохранение и население для предупреждения распространения туберкулёза?
- Как выявлять и диагностировать туберкулёз?
- Каким должно быть комплексное лечение туберкулёза?
- Каковы особенности лечения туберкулёза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя?
- Какие основные причины неудач лечения и что делать для их преодоления?