

Серия "В помощь практикующему врачу"

А.А. Визель, М.Э. Гурылёва

ТУБЕРКУЛЁЗ

Научный редактор

М.И. Перельман

акад, РАМН, профессор, главный фтизиатр Минздрава России

ГЭОТАР МЕДИЦИНА

МОСКВА 1999

УДК 616-002.5 ББК 55.4 В 42

Авторы:

Визель Александр Андреевич д.м.н., профессор, главный пульмонолог МЗ РФ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета Минздрава России

Гурылёва Марина Элисовна к.м.н., ассистент курса истории медицины и медбиоэтики Казанского медицинского университета Минздрава России

Научный редактор:

Перельман Михаил Израилевич д.м.н., академик РАМН, профессор, директор НИИ фтизиопульмонологии, главный фтизиатр Минздрава России

Рецензент:

Борисов Сергей Евгеньевич д.м.н., руководитель диагностического отдела НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова Минздрава России

Визель А.А., Гурылёва М.Э.

В 42 Туберкулёз/Под ред. д.м.н. М.И. Перельмана. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. -- 208 с. (В помощь практикующему врачу). ISBN 5-88816-012-1

В руководстве изложены основные положения отечественной фтизиатрии и принципы оказания помощи больным туберкулёзом в развитых странах, включая программу ВОЗ. Книга позволяет ознакомиться с этиологией, патогенезом, клиническими формами и диагностикой туберкулёза. Подробно изложены принципы этиотропного и патогенетического лечения заболевания. Рассмотрены вопросы применения нефтизиатрических препаратов при туберкулёзе, а также особенности сочетания туберкулёза с другими заболеваниями. Книга поможет врачу диагностировать данное заболевание на различных стадиях.

Книга предназначена врачам всех специальностей, студентам и ординаторам медицинских вузов.

УДК 616-002.5 ББК 55.4

Напечатано в Российской Федерации.

*Права на данное издание принадлежат издательству ГЭОТАР МЕДИЦИНА. Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения издательства.**

ISBN 5-88816-012-1 © ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999

Уважаемые коллеги!

В настоящее время, в связи с ростом заболеваемости туберкулёзом во всем мире, в частности и в России, каждый врач должен быть знаком с диагностикой и основными подходами в лечении этого заболевания. Многие врачи в больницах и поликлиниках полагают, что туберкулёз - это дело фтизиатров, в то время, как абсолютное большинство больных туберкулёзом в первую очередь обращаются к ним, а не в туберкулёзные диспансеры. Поэтому именно врачи общего профиля должны заподозрить или диагностировать заболевание и направить пациента к специалисту.

В предлагаемой книге вы найдете сведения по этиологии, патогенезу, эпидемиологии, клиническим формам, диагностике и дифференциальной диагностике туберкулёза. На страницах руководства описаны принципы этиотропного и патогенетического лечения заболевания, рассмотрены вопросы применения нефтизиатрических препаратов при туберкулёзе, особенности течения и лечения туберкулёза при сочетании с другими заболеваниями, а также этико-правовые отношения "врач-больной" во фтизиатрии. Изложенный материал соответствует стандартам, принятым в России и в развитых странах, включая программу ВОЗ. Книга написана простым, понятным языком.

Издание осуществлено в рамках Федеральной целевой программы "Неотложные меры борьбы с туберкулёзом в России на 1998-2004 гг."

Мы надеемся, что эта книга, помогая врачу своевременно распознать туберкулёз, будет способствовать борьбе с этим коварным заболеванием.

СОДЕРЖАНИЕ :

1. **Знакомство с туберкулезом**
2. **О проблемах эпидемиологии**
3. **Группы диспансерного учёта больных и классификация туберкулеза**
4. **Методы диагностики туберкулёза**
5. **Первичные формы туберкулеза**
6. **Диссеминированный туберкулез**
7. **Вторичные формы туберкулеза лёгких**
8. **Туберкулез внелёгочной локализации**
9. **Противотуберкулезные препараты**
10. **Принципы химиотерапии туберкулеза**
11. **Патогенетическая терапия и хирургические методы лечения**
12. **Питание и другие методы лечения**
13. **Применение нефтизиатрических препаратов при лечении больных туберкулезом органов дыхания**
14. **Туберкулез и сопутствующие заболевания и состояния**
15. **Этические и правовые особенности лечения туберкулеза**
16. **Заключение**

* Публикация данной книги в электронном виде для пропаганды через интернет противотуберкулезных знаний среди врачей всех специальностей и широкого круга читателей оплачена 10-ю миллионами человеческих жизней в год...**вернуться**

ТУБЕРКУЛЁЗ

вперед

СОДЕРЖАНИЕ :

1. **Знакомство с туберкулезом**
2. **О проблемах эпидемиологии**
3. **Группы диспансерного учёта больных и классификация туберкулеза**
4. **Методы диагностики туберкулёза**
5. **Первичные формы туберкулеза**

6. **Диссеминированный туберкулез**
7. **Вторичные формы туберкулеза лёгких**
8. **Туберкулез внелёгочной локализации**
9. **Противотуберкулезные препараты**
10. **Принципы химиотерапии туберкулеза**
11. **Патогенетическая терапия и хирургические методы лечения**
12. **Питание и другие методы лечения**
13. **Применение нефтизиатрических препаратов при лечении больных туберкулезом органов дыхания**
14. **Туберкулез и сопутствующие заболевания и состояния**
15. **Этические и правовые особенности лечения туберкулеза**
16. **Заключение**

вперед

Знакомство с туберкулезом

Во второй половине 80-х годов XX столетия создалось впечатление, что профессия фтизиатра со дня на день *канет в Лету* и армии борцов с *чахоткой* придётся искать новую профессию. Именно тогда многие сменили вывеску "кафедра туберкулёза" на "фтизиопульмонология". Однако с начала 90-х годов в России, да и во многих уголках мира, туберкулёз вновь стал проблемой. Туберкулёз преобразился и отбросил нас в прошлый век по многим своим проявлениям. Обширные и скоротечные процессы в лёгких, а также поражения костей, мочеполовой и нервной систем, глаз, лимфатических узлов, нервной системы стали встречаться всё чаще. Врачу любого профиля следует помнить, что туберкулёз не поражает только волосы и ногти. Нынешний поворот событий и побудил нас обратиться к коллегам с беседами о туберкулёзе.

Заболевание это известно с глубокой древности. Классические описания лёгочного туберкулёза были сделаны такими античными авторами, как *Аретэй Каппадокийский*, *Гиппократ* и др. *Абу Али Ибн Сина* перечислил основные клинические проявления туберкулёза - кашель, мокроту, кровохарканье, истощение, - но считал его наследственным заболеванием. Первым прямо указал на инфекционную природу туберкулёза *Джироламо Фракасторо*, а *Сильвий* отметил связь лёгочных бугорков с лёгочной *чахоткой*. Многообразие клинических проявлений туберкулёза обусловило большое количество ошибочных представлений; *Р. Лазэнэк* относил лёгочные бугорки к злокачественным новообразованиям, а великий *Рудольф фон Вирхов* не связывал казеозный некроз с туберкулёзным процессом. Рост городов, скученность населения и низкая санитарная культура привели к тому, что в XVIII - XIX веках туберкулёз собирал обильную жатву среди разных слоев населения: достаточно вспомнить *Ф.М. Достоевского*, *Ф.Шопена*, *В.Г.Белинского*, *А. П. Чехова*, *А.М. Горького* и др.; более того, *чахоточный вид* даже вошёл в моду, и дамы до невозможности затягивались в корсеты, пили уксус для *томной бледности* и закапывали экстракт белладонны в глаза для *лихорадочного блеска*. Отечественному хирургу *Н.И. Пирогову* принадлежит сделанное в 1852 г. описание гигантских клеток, содержащихся в туберкулёзном бугорке. Инфекционная природа заболевания была впервые доказана *Вильменом* (1865). Следующий важнейший этап изучения туберкулёза и совершенствования мер борьбы с ним - доклад "Этиология туберкулёза", сделанный немецким бактериологом *Робертом Кохом* на заседании Берлинского физиологического общества 24 марта 1882 г. и позволивший всему миру узнать о возбудителе этого заболевания. В 1982 г. (в 100-летнюю годовщину этого открытия) ВОЗ и Международный Союз борьбы с туберкулёзом и заболеваниями лёгких (IUATLD) спонсировали проведение первого Всемирного дня борьбы с туберкулёзом (World TB Day) для привлечения внимания общественности к этому заболеванию. В 1998 г. этот день отмечали уже как официальное событие в рамках ООН.

В 1890г. *Р. Кох* сообщил миру, что создал "водно-глицериновую вытяжку туберкулёзных культур", с помощью которой предложил лечить туберкулёз. Это был туберкулин, введение которого приводило к прогрессированию заболевания и даже гибели многих больных; сейчас этот препарат применяют в диагностических целях. Открытие *В.К. Рентгеном* в 1895 г. X-лучей дало возможность объективной диагностики туберкулёза внутренних органов и костей. Первая постоянная комиссия по изучению туберкулёза в России была создана в 1900 г. на VII Пироговском съезде врачей в Казани.

В 1907 г. детский врач *Чезенатико Клеменс фон Пирке* предложил использовать туберкулин *Коха* (АТК) для проведения накожной пробы с целью выявления инфицирования человека микобактерией туберкулёза. И только в 1911 г. открытие *Кохом* микобактерии туберкулёза получило мировое признание и было отмечено Нобелевской премией. В 1919 г. французы *Альберт Кальметт* и *Камиль Герен*, сделав 230 пересевов микобактерии бычьего типа, вывели ослабленный штамм, названный впоследствии вакциной БЦЖ (от *B*СQ - *b*acillus *C*almette-*G*uerin). Первую прививку БЦЖ новорождённому произвели в 1921 г.

Туберкулёз, как социальное бедствие, требовал хорошей организации борьбы с ним и участия общественности. Первый противотуберкулёзный диспансер, открытый в 1887 г. в Шотландии (Эдинбург), стал местом оказания как медицинской, так и социальной помощи больным. В Москве первая бесплатная амбулаторная лечебница для больных туберкулёзом была открыта в 1909 г. В 1911 г. в России по предложению *А.А. Владимирова* был проведён первый день борьбы с туберкулёзом, или *День Белой Ромашки*. Тогда только в Москве для нужд больных туберкулёзом было собрано более 150 000 рублей. С тех пор белая ромашка стала символом российской фтизиатрии. И ныне система диспансеров - основа противотуберкулёзной службы в Российской Федерации, а в Казани *Фонд Белой Ромашки* возрождён в 1998 г.

Международный символ фтизиатрии - крест, изображённый на обложках ведущих журналов по лёгочной патологии. Туберкулёз лечили при монастырях, здесь неимущим больным могли обеспечить уход. Лечение туберкулёза начинали с хорошего питания, отдыха "на водах" и в горных санаториях. Более радикальные методы стали применять позже, в 1882 г. итальянец *Форланини* предложил вводить воздух в плевральную полость больных туберкулёзом - накладывать пневмоторакс. В России пневмоторакс был внедрён *А.Н. Рубелем* в 1910 г. Переломным моментом в борьбе с туберкулёзом стало открытие в 1944 г. стрептомицина американским бактериологом *Селманом Ваксманом*, за что в 1952 г. он был удостоен Нобелевской премии. Но не все препараты так скоро находили применение в практике. Изониазид - ведущий противотуберкулёзный препарат - был синтезирован в 1912 г., но понадобилось 40 лет, чтобы установить его эффективность при лечении туберкулёза, с появлением противотуберкулёзных антибиотиков и химиопрепаратов возникла реальная возможность контроля над этим заболеванием.

Итак, что такое туберкулёз?

Туберкулёз (*tuberculosis*) - инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулёза (*Mycobacterium tuberculosis*) и характеризующееся образованием специфических гранулём в различных органах и тканях (в лёгких, почках, лимфатических узлах, костях, суставах и др.), а также полиморфной клинической картиной. Название болезни происходит от латинского слова *tuberculum* - бугорок. Старые названия этого заболевания - *бугорчатка* и *чахотка*. От термина *чахотка* произошло и название науки о туберкулёзе - фтизиатрии, именуемой иногда фтизиологией (если *чахотка* образована от русского глагола *чахнуть*, то фтизиатрия от греческого *phthisis* - истощение). Наряду с инфекционной природой, туберкулёз имеет социально-экономические предпосылки к распространению. Вспышки туберкулёза характерны для войн и эпох перемен. Известно, что во время Первой мировой войны в Европе смертность от туберкулёза была выше смертности от ранений. В развитых странах туберкулёзом страдают преимущественно иммигранты и низшие социальные слои населения.

Медицинская наука, изучающая закономерности эпидемического процесса и разрабатывающая методы борьбы с инфекционными болезнями человека, носит название **эпидемиология**. Вопросам заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулёза посвящена следующая глава.

О проблемах эпидемиологии

I. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Начиная разговор об эпидемиологии, необходимо напомнить **определение основных статистических показателей**, используемых при оценке эпидемиологической ситуации в фтизиатрии.

- 1. Заболеваемость** - количество лиц, впервые заболевших туберкулёзом в течение года, на 100 тыс. населения;
- 2. Болезненность** - количество болеющих туберкулёзом на 100 тыс. населения, обнаруженных и зарегистрированных на конец года;
- 3. Смертность** - количество умерших от туберкулёза в течение года на 100 тыс. населения;
- 4. Инфицированность** - доля лиц, положительно реагирующих на туберкулин, от числа охваченных туберкулинодиагностикой, выраженная в процентах.

Наряду с этими показателями отечественная фтизиатрическая служба подсчитывает также процент закрытия полостей, прекращения выделения микобактерий, перевода в 3-ю группу диспансерного учёта, госпитализации впервые выявленных больных и бацилловыделителей, а также смертность на 1-м году жизни, охват населения флюорографическим исследованием и туберкулинодиагностикой, количество заболевших детей, подростков, контактных лиц и др.

Успехи медицины в индустриально развитых странах с высоким национальным доходом и сильными социальными программами за последние 40 лет низвели туберкулёз из широко распространённого заболевания в сравнительно незначительную проблему здравоохранения. Однако основной резервуар инфекции остался в слабо развитых государствах с высокой рождаемостью или странах с ограниченными экономическими возможностями. Это приводит к тому, что **общее количество больных туберкулёзом в мире продолжает увеличиваться**. По мнению экспертов ВОЗ, если ситуация не изменится, то в течение ближайших 30 лет туберкулёзом заболеют не менее 90 млн. человек и 30 млн. умрут от этого заболевания. В настоящее время туберкулёзом ежегодно заболевают не менее 9 млн. человек (около 60% приходится на развивающиеся страны). 3-4 млн. человек ежегодно умирают от туберкулёза (женщины составляют 1 млн.).

Во Франции до 1991 г. отмечали постоянное снижение заболеваемости туберкулёзом (14,9 на 100 тыс. населения), но уже в 1993г. рост заболеваемости составил 15,4%. Среди вновь выявленных больных приблизительно 60% были бактериовыделителями.

Зависимость частоты туберкулёза от пола больного. Заслуживают внимания результаты исследования, проведённого во Франции в 1998 г. В целом распространённость поражения *M. tuberculosis* среди мальчиков и девочек одинакова до пубертатного периода, затем отмечают преобладание лиц мужского пола. В индустриальных странах середины столетия (1930-1950 гг.) среди женщин в возрасте 15-34 лет туберкулёз встречали чаще, чем среди мужчин. В настоящее время в этих странах на фоне снижения заболеваемости туберкулёзом частота болезни среди мужчин старше 15 лет стала выше, чем у женщин. В большинстве развивающихся стран в настоящее время заболеваемость туберкулёзом аналогична той, какая была в развитых в 1930-50 гг., тогда как в возрасте старше 15 лет также стали преобладать мужчины. Эти данные указывают на то, что туберкулёз у женщин в этих странах остаётся неучтённым. Это подтверждают результаты сравнительных исследований активного и пассивного выявления туберкулёза у женщин в тех странах, где органы здравоохранения доверяют пассивному выявлению заболевания.

До появления вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) эпидемиологические исследования свидетельствовали о том, что среди женщин молодого и среднего возраста прогрессирование туберкулёзного процесса встречалось чаще, чем у мужчин. Эта высокая частота сегодня совпадает с пиком ВИЧ-инфицирования среди женщин того же возраста. При планировании национальных противотуберкулёзных программ необходимо анализировать половые особенности эпидемиологии в каждой стране. Более того, информацию об увеличении риска заболевания туберкулёзом среди молодых женщин надо учитывать в программах органов здравоохранения по защите здоровья женщин и детей, в программах, направленных на борьбу с ВИЧ-инфекцией. Дальнейшие исследования, выявляющие зависимость частоты туберкулёза от пола больного, предпочтительно использовать активные методы его выявления, должны определить, являются ли случаи заболевания у молодых женщин неучтёнными в развивающихся странах.

Эпидемиологическая ситуация в Англии относительно стабильна. Самые низкие показатели заболеваемости были в 1987 г. Наиболее выраженный рост туберкулёза среди иммигрантов был отмечен в Ливерпуле: от 8,7% в 1975-77 гг., 15,1% в 1981-83 гг., 17,5% в 1987-89 гг., до 28,0% в 1993-95 гг. Если сначала такая динамика коррелировала с иммиграцией, то теперь это этническая проблема населения, живущего в более бедных районах.

В Италии (данные на 1997 г.) официально регистрируют более 5000 случаев туберкулёза ежегодно.

В США в течение 1985-1990 гг. заболеваемость туберкулёзом возросла на 30,4%. Рост продолжался до 1995 г., но в период с 1995 до 1996 г. количество больных туберкулёзом снизилось на 7%. Тем не менее в ряде штатов заболеваемость растёт. В 1997 г. на борьбу с туберкулёзом из федерального бюджета США было выделено 145 млн долларов.

Врачи-фтизиатры хорошо знают, что к результатам сравнения эпидемиологических показателей следует относиться с осторожностью, т.к. существуют различные принципы регистрации туберкулёза. Во многих странах в расчёт берут только больных, выделяющих микобактерии. В России традиционно учитывают все случаи активного туберкулёза.

По данным авторитетного руководства (Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1998), в США туберкулёз становится болезнью пожилых людей, он часто встречается в интернатах для престарелых. Хотя это заболевание возникает в любом возрасте, большинство случаев заболеваний у лиц старшего возраста - отголосок прошлых времён. Нынешние пожилые люди были детьми в ту пору, когда инфицирование микобактериями туберкулёза происходило гораздо чаще. Среди инфицированных в детстве у многих развился туберкулёз в молодом возрасте. У многих из них, особенно у мужчин, в пожилом возрасте происходит реактивация процесса. В то же время увеличивается доля пожилых людей, не инфицированных в

прежние годы и впервые заболевших туберкулёзом в доме для престарелых, где заболевание стало внутрибольничной инфекцией.

Аналогично трактует эту проблему и руководство *The Merck Manual* (1997), где отмечено, что почти из 23 тыс. случаев туберкулёза в США в 1995г. около 28% пришлось на людей старше 65 лет. Это *возрастное старение туберкулёза* связывают с тремя основными причинами.

1. Люди старшего возраста были инфицированы в период большой распространённости туберкулёза.
2. С возрастом снижаются функции иммунной системы, организм теряет способность подавлять микобактерии, находившиеся в неактивном состоянии.
3. Пожилые люди часто общаются (особенно в домах для престарелых) с другими пожилыми людьми, у которых вероятность туберкулёза выше, чем в общей популяции.

В большинстве индустриально развитых стран распространённость туберкулёза снижается, но в странах с ограниченными экономическими возможностями складывается иная ситуация. В некоторых из них заболеваемость достигает 400 на 100 тыс. населения. В развивающихся странах туберкулёз остаётся третьей по частоте причиной заболеваемости и смертности женщин репродуктивного возраста (от 15 до 44 лет). Существенную долю занимают 45 стран Африки, где заболеваемость достигает 300 на 100 тыс. населения при достаточно пассивных методах выявления этого заболевания (то есть реальная величина ещё выше). В большинстве регионов Африки с эпидемией ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулёзом утроилась. В Латинской Америке заболеваемость туберкулёзом около 150 на 100 тыс. населения. Юго-Азиатский район даёт различные цифры - от 35,4 в Таиланде до 75 на 100 тыс. в Бангладеш. В 35 странах Западно-Тихоокеанского региона выявлены выраженные контрасты. Так, в Японии и Австралии заболеваемость приближается к 10, а на Филиппинах - до 220 на 100 тыс. населения. Заметим, что в Австралии среди коренного населения заболеваемость туберкулёзом около 6, а среди иммигрантов - 100 на 100 тыс. населения. В Северной Америке и Европе бедность и туберкулёз идут рука об руку. В регионах с высокой распространённостью туберкулёза его частота примерно одинакова в сельской и городской местностях, причём заболевание поражает преимущественно молодых людей. В странах, для которых эндемичен ВИЧ, туберкулёз стал главной причиной болезненности и смертности больных СПИДом.

В Индии среди более 900 млн. людей, каждый второй инфицирован туберкулёзом. Ежегодно здесь регистрируют более 2 млн. случаев активного туберкулёза и около 500 тыс. больных погибают. По данным ВОЗ (1998), пул этой инфекции, а значит, риск инфицирования и заболевания туберкулёзом, в Индии высок, как ни в одной стране мира.

Ситуация в России. С 1976 до 1991 г. в России количество случаев туберкулёза уменьшалось в среднем на 2,5% в год, низшей точкой была величина 34 на 100 тыс. населения. Контроль над туберкулёзом в эти годы определялся тотальным флюорографическим обследованием лиц старше 15 лет, детей вакцинировали и ревакцинировали БЦЖ. До последнего времени система здравоохранения в России боролась за сохранение этих методов, несмотря на то, что средств на них почти не было, а в мире уже была доказана жизнеспособность стратегии DOTS (от Directly Observed Treatment Short-course - контролируемое лечение относительно коротким курсом химиотерапии). За 1991-97 гг. заболеваемость туберкулёзом в России выросла на 117,4%, достигнув 73,9 на 100 тыс. населения, что соответствует 1970г. Смертность в 1996г. достигла уровня 1977г. - 17,0 на 100 тыс., а в 1997 г. составила 16,7 на 100 тыс. Заболеваемость туберкулёзом детей в России за 5 лет возросла более чем на 60%. По данным ВОЗ, в России ежегодно заболевают 145 600 граждан.

На эпидемиологическую ситуацию в России большое влияние оказали политические перемены, приведшие к локальным конфликтам и росту миграции, населения. Среди мигрантов туберкулёз встречаются в 8-20 раз чаще, чем у оседлых людей из "спокойных" регионов. Только за 1991-1995 гг. заболеваемость туберкулёзом в исправительно-трудовых учреждениях увеличилась на 65,6% и превысила таковую взрослого населения РФ в 42 раза. В настоящее время сложилась крайне напряжённая ситуация в учреждениях уголовно-исправительной системы России, где заболеваемость туберкулёзом в 46 раз (3395), а смертность в 18 раз (307,5) выше, чем в среднем по стране.

За последнее время изменилась и социальная структура впервые выявленных больных. Только в Москве при сравнении данных за 1988 и 1996 гг. среди больных туберкулёзом удельный вес неработающих увеличился с 30 до 59%, медицинских работников - с 1,5 до 3,5%, служащих - с 8 до 12% за счёт молодых женщин.

Чернобыльская трагедия, повлекшая за собой страх перед флюорографией в виде необоснованного страха перед облучением, привела к снижению охвата населения этим методом раннего выявления туберкулёза у взрослых. Ликвидация административно-командной системы в стране привела к снижению эффективности работы фтизиатрической службы.

DOTS. В настоящее время ВОЗ возлагает большие надежды на внедрение новой технологии выявления и лечения туберкулёза, названной DOTS (Directly Observed Treatment Short-course), предусматривающей строго контролируемое лечение относительно коротким курсом химиотерапии. В России эта стратегия уже внедрена в Ивановской и Томской областях, Республике Мари-Эл, начата работа в Ленинградской и Архангельской областях. Значительное расширение Ивановского Проекта стало возможным благодаря финансовой и организационной поддержке Нью-Йоркского Института Здравоохранения. Подробно на характеристике DOTS мы остановимся чуть позже. Заметим только, что к 1998 г. 181 страна сообщила ВОЗ о готовности к внедрению DOTS. На сегодня 32% населения Земли живут там, где DOTS уже работает, но только 10% больных лечатся в соответствии с этой стратегией. Ещё 20 стран ведёт работу по внедрению этой технологии выявления и лечения туберкулёза. Там, где DOTS уже используют, отмечена высокая эффективность лечения. В 1998 г. в Казани прошёл Пленум научной медицинской ассоциации фтизиатров СНГ, одобривший внедрение в России технологий, предлагаемых ВОЗ.

Завершая разговор о показателях противотуберкулёзной работы в нашей стране, следует отметить внимание, уделяемое проблеме Правительством России. Постановлением Правительства Российской Федерации №582 от 11 июня 1998г. утверждена государственная Програма борьбы с туберкулёзом, создана межведомственная комиссия по реализации указанной федеральной Программы (Приказ МЗ РФ № 233 от 04.08.98 г).

Эпидемиология туберкулёза в значительной степени определяется механизмами распространения инфекции. Каждый пациент с активным бациллярным туберкулёзом за время болезни заражает в среднем 10-15 человек. При кашле, чихании или разговоре больной лёгочным туберкулёзом выделяет аэрозоль, быстро высыхающий с образованием плотных частиц, богатых микобактериями. Эти частицы долго находятся во взвешенном состоянии и при вдыхании легко достигают альвеол. Осевшие частицы смешиваются с пылью и становятся менее опасными, поскольку оседают в дыхательных путях и эвакуируются мукоцилиарным транспортом. Хотя туберкулёз не относят к высоко контагиозным заболеваниям, при длительном контакте с бактериовыделителями происходит инфицирование 25-50% людей. Это означает также, что заразиться (инфицироваться) туберкулёзом - далеко не всегда значит заболеть. Только 5-15% инфицированных заболевают, остальные вырабатывают нестерильный иммунитет, о котором мы будем говорить отдельно. Известно, что микобактерии, попавшие на здоровые неповреждённые слизистые оболочки или кожу, не внедряются в ткани. Распространение микобактерии возможно также при манипуляциях, производимых в клинических и научных лабораториях с поражённой тканью, пунктатом, секретом или материалом, полученным при биопсии.

Предотвращению аэрогенного заражения туберкулёзом способствуют методы, ограничивающие количество взвешенных капельных частиц в воздухе. Эффективными превентивными мерами считают 6-кратное и более обновление воздуха в помещении в течение 1 ч и ультрафиолетовое облучение. Сейчас есть приборы закрытого типа, не облучающие людей, но обеспечивающие конвекционную циркуляцию воздуха и его ультрафиолетовое облучение. Простейший способ защиты - ношение многослойной маски, плотно прилегающей к лицу. Это особенно важно при контакте с больным, не получавшим лечения, и в первые 10-12 дней лечения бацилловыделителя. После 2 нед. лечения комбинацией изониазида и рифампицина пациент с исходно чувствительной к этим препаратам микрофлорой уже не представляет такой угрозы в плане заражения. Именно поэтому во многих странах больных туберкулёзом лечат в общих стационарах и амбулаторно. В настоящее время рост полирезистентности микобактерии требует пересмотра отношения к этим положениям. По данным эксперта ВОЗ *Марио Равильоне (Mario Raviglione)*, в странах Балтии и России 27-54% микобактерий туберкулёза полирезистентны.

Фтизиатры старых поколений говорили, что сытый человек туберкулёзом не заболевает. В этой истине не только алиментарная проблема. Микобактерия кислотоустойчива. Ей не страшна соляная кислота, секретлируемая и пустым желудком. Однако пищеварительные ферменты разрушают её, как и другие белковые тела. Из этого можно сделать заключение, что при контакте с заразным больным медицинский персонал и близкие должны довольно часто принимать пищу.

II. ЭТИОЛОГИЯ

M. tuberculosis (палочка Коха) - вид микобактерий, вызывающий туберкулёз у человека в 92% случаев. Возбудитель был открыт в 1882 г. Робертом Кохом. *M. bovis* вызывает туберкулёз как у крупного рогатого скота, так и у человека. В Африке известны случаи туберкулёза у людей, вызванные *M. africanum*. *M. avium* и множество других микобактерий вызывают менее распространённые болезни человека - микобактериозы.

Микобактерий туберкулёза - тонкие, прямые или незначительно изогнутые неспорообразующие палочки длиной 1-10 мкм, шириной 0,2-0,6 мкм, гомогенные или зернистые, со слегка закруглёнными концами. Их относят к облигатным аэробам, факультативным внутриклеточным паразитам, *M. tuberculosis* способны размножаться как в макрофагах, так и внеклеточно в тканях. Естественный резервуар этого возбудителя - человек. Из животных особенно чувствительны к нему морские свинки, с их помощью проводят биологическую пробу на туберкулёз (животному вводят подозрительный на туберкулёз материал). Основные носители антигенных свойств *M. tuberculosis* - белки, проявляющие специфичность в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Размножаются медленно (одно деление за 12-20 ч), на плотных средах растут в виде светло-кремового морщинистого или суховатого чешуйчатого налёта. Под влиянием антибактериальных средств *M. tuberculosis* всё чаще приобретает лекарственную устойчивость. Патогенные для человека микобактерий и их свойства представлены в табл. 2-1.

Табл. 2-1. Патогенные для человека микобактерии и их свойства

Вид	Резервуар	Патогенность для человека	Основные поражения	Возможность передачи от человека человеку
<i>M. tuberculosis</i>	Человек	+++	Туберкулёз	Да
<i>M. bovis</i>	Животные	+++	Туберкулёз	Редко
<i>M. kansasii</i>	ООС	+	Туберкулёзоподобные	Очень редко
<i>M. scrofulaceum</i>	ООС	+	Лимфадениты	Нет
<i>M. avium-intracellulare</i>	ООС, птицы	+	Туберкулёзоподобные при СПИДе	Нет
<i>M. fortuitum</i>	ООС	+	Кожные абсцессы	Нет
<i>M. farcinum</i>	Вода, рыбы	±	Кожные гранулёмы	Нет
<i>M. ulcerans</i>	ООС	±	Кожные язвы	Нет
<i>M. leprae</i>	Человек	+++	Лепра	Да

ООС объекты окружающей среды

Методы выявления. Микобактерий обнаруживают бактериоскопически, при помощи посева и биологическим методом (заражением чувствительных к туберкулёзу животных: морских свинок, китайских хомячков и кроликов). При окрашивании исследуемого материала флюоресцентным красителем аурамино-родамином микобактерий можно видеть при неиммерсионном 100-кратном увеличении. Более точен результат при окрашивании по Цилю-Нильсену карболфуксином и иммерсионной микроскопии при 1000-кратном увеличении. Приготовление окрашенного мазка для поиска *M. tuberculosis* входит в диагностический минимум любого лечебно-профилактического учреждения (должностная обязанность клинико-диагностической лаборатории) и рассмотрено в Беседе 4 (раздел III).

Основные **пути проникновения** *M. tuberculosis* - аэрогенный (основной), алиментарный, через повреждённую кожу или слизистые оболочки и через плаценту. Достигшие альвеол микобактерии поглощаются макрофагами, внутри которых происходит быстрое размножение возбудителя. При локальном первичном инфицировании (в отсутствии иммунитета) в течение первой недели 50% макрофагов содержит микобактерии туберкулёза, при повторном инфицировании (при наличии иммунитета) большинство бактерий быстро разрушается и микобактерию туберкулёза содержит только 3% макрофагов. Являясь факультативным внутриклеточным паразитом, *M. tuberculosis* находится преимущественно в фагосомах макрофагов. Это происходит ещё и потому, что микобактерия туберкулёза способна вырабатывать фермент, ингибирующий слияние фагосомы с лизосомами. Из макрофагов микобактерии выходят в лимфатические сосуды, дренирующие лёгкие, и образуют отдельные фокусы в ипсилатеральных лимфатических узлах корня лёгкого. Из них возбудители проникают в грудной проток и могут далее распространяться по кровотоку в различные органы. Фаза бактериемии бессимптомна. Однако через 2-6 нед. у инфицированного человека развивается гиперчувствительность к возбудителю туберкулёза, приводящая к гранулематозному воспалительному ответу в очагах расположения возбудителя.

Иммунитет при туберкулёзе бывает нестерильным, клеточным, опосредованным Т-лимфоцитами. В благоприятных условиях иммунитет формируется через 4-8 нед. после инфицирования или БЦЖ-вакцинации и отражает наличие клона обученных Т-лимфоцитов. Специфичная для туберкулёза морфологическая реакция (очаг продуктивного воспаления) - **туберкулёзная гранулёма** (*бугорок*, туберкул), в центре которой расположен участок творожистого некроза (казеоза), окружённого эпителиоидными и гигантскими (многоядерными) клетками *Пирогова-Лангханса*. Туберкулёзная грануляционная ткань содержит также значительное количество лимфоидных и плазматических клеток, а в периферических отделах находят фибробласты.

При возникновении заболевания вследствие первой встречи с *M. tuberculosis* формируется **первичный туберкулёз** (7-10% инфицированных), характеризующийся сначала лимфотропностью, несовершенством иммунного ответа, параспецифическими и обширными перифокальными реакциями, склонностью к генерализации процесса, а в последующем, при формировании иммунитета, возможностью самоизлечения. У лиц, никогда ранее не состоявших на учёте у фтизиатра, при очередном рентгенологическом исследовании может быть обнаружен *очаг Гона* - обызвествлённый лёгочный компонент первичного туберкулёзного комплекса, не имеющий эпидемиологического значения.

После первичного туберкулёза может возникнуть **диссеминированный туберкулёз** (гематогенное и лимфогенное распространение), тогда в лёгких обнаруживают очаги продуктивного воспаления. При повторной встрече с *M. tuberculosis* (экзогенная реактивация старых очагов или экзогенная суперинфекция из другого источника) формируется **вторичный туберкулёз**, носящий органический характер (чаще - лёгкие) и проявляющийся образованием очага, инфильтрата или каверны без вовлечения в процесс лимфатических узлов.

Теперь мы знакомы с возбудителем туберкулёза, методами его идентификации, путями проникновения в организм и последствиями этого проникновения. Знание возбудителя заболевания определяет круг лечебных, диагностических и профилактических вопросов, лежащих в основе борьбы с туберкулёзом. Центральное учреждение, руководящее этой борьбой в России, - противотуберкулёзный диспансер.

III. САНИТАРНЫЕ МЕРЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

Микобактерии погибают при солнечном свете, потому заражение туберкулёзом вне помещений в дневное время маловероятно. Прямые солнечные лучи убивают *M. tuberculosis* в течение 5 мин. Это постоянно используют в тропических странах, а в России - в летнее время для обеззараживания одеял и других предметов. В темноте возбудитель туберкулёза может сохраняться в течение нескольких лет. Растворяет мокроту и быстро убивает в ней микобактерии 1% р-р гипохлорита натрия, тогда как в 5% р-ре фенола этот возбудитель сохраняет жизнеспособность несколько часов. При 60 °С микобактерии выживают в течение 20 мин, при 70 °С - 5 мин. Бумажные носовые платки и салфетки, использованные бацилловыделителями, следует в короткие сроки сжигать.

Обработка мокроты. В стационарах мокроту больного и плевательницу для её сбора (баночку с завинчивающейся крышкой тёмного стекла) обрабатывают путём кипячения в 2% содовом растворе в течение 15 мин с момента закипания. При невозможности использовать кипячение применяют 5% р-р хлорамина или 1,5% р-р сульфохлорамина при экспозиции 6 ч. После этого плевательницу обрабатывают 2% р-ром бикарбоната натрия или тёплой водой. После дезинфекции мокроту сливают в канализацию.

Обработка посуды. Посуду больного туберкулёзом обрабатывают путём кипячения в 2% р-ре соды в течение 15 мин. Возможны **химические методы**: погружение в вертикальном положении на 4-6 ч в 5% р-р хлорамина, на 4 ч в 2% р-р хлорамина, на 1-2 ч в 0,5% р-р активированного хлорамина, 2% р-р хлордезина, 3% р-р дихлор-1, 1% р-р сульфохлорактина, 0,5% р-р хлорбетанафтола или 0,5% р-р активированной осветлённой хлорной извести.

Обработка белья. Постельное, нательное и столовое бельё собирают в специальный мешок и перед стиркой кипятят в 2% р-ре соды в течение 15 мин или замачивают в 5% р-ре хлорамина на 5 ч. При заключительной дезинфекции бельё обеззараживают в дезинфекционных камерах.

Врачу любой специальности полезно знать, что риск распространения туберкулёза зависит как от его формы, так и от условий жизни больного и его окружения. Место пребывания больного открытой формой туберкулёза (выделяющего *M. tuberculosis*) принято называть очагом туберкулёзной инфекции. **Критерии эпидемиологической опасности очага туберкулёзной инфекции** - массивность и постоянство бактериовыделения, жилищно-бытовые условия, общая и санитарная культура людей.

Такие **очаги** по степени опасности **разделяют на три группы.**

- **Очаг I группы.** Наиболее неблагоприятный: больной с хроническим деструктивным туберкулёзом, постоянно выделяющий *M. tuberculosis*, проживающий в коммунальной квартире или общежитии; в семье, где есть дети, подростки, беременные; жилищные условия плохие, больной и члены семьи не соблюдают правил гигиены.

- **Очаг II группы.**

- относительно неблагоприятный: больной со скудным бацилловыделением и стабильным процессом; все члены семьи больного взрослые, нет отягчающих факторов;

- больной - условный бактериовыделитель, но в его семье есть дети и имеются отягчающие факторы.

- **Очаг III группы.** Потенциально опасный: больной - условный бактериовыделитель, все члены семьи больного взрослые, больной и его окружающие выполняют все необходимые санитарно-гигиенические меры профилактики туберкулёза.

Среди всех форм лёгочного туберкулёза наиболее неблагоприятен в эпидемиологическом отношении фиброзно-кавернозный туберкулёз. Страдающие этим заболеванием длительное время выделяют микобактерии туберкулёза. Как правило, они имеют большой "стаж" лечения, поэтому их микрофлора полирезистентна к химиопрепаратам. Контакт с такими больными опасен возникновением новых случаев туберкулёза с первичной лекарственной устойчивостью, то есть у больного, ранее не получавшего лечения, эффективность антибактериальной терапии может изначально оказаться низкой.

Группы диспансерного учёта больных и классификация туберкулёза

В 1887 г. в шотландском городе Эдинбурге был открыт первый противотуберкулёзный диспансер (от французского слова *dispenser* - избавлять, освобождать). Впервые это новое учреждение стало оказывать больным не только медицинскую, но и социальную помощь. "Эдинбургская система" получила впоследствии распространение в других европейских странах.

Противотуберкулёзный диспансер (ПТД) - основа отлаженной десятилетиями системы оказания помощи больным туберкулёзом в Российской Федерации. Это учреждение обеспечивает не только лечение, но также учёт и наблюдение за больными на амбулаторном этапе, анализ эпидемиологической ситуации, планирование противотуберкулёзных мероприятий, подготовку кадров. ПТД - республиканский, краевой, окружной, областной, городской, районный - специализированное учреждение здравоохранения, оказывающее противотуберкулёзную помощь на своей территории и служащее лечебно-профилактическим, организационно-методическим и научным центром по борьбе с туберкулёзом. В структуре ПТД могут быть выделены диспансерное отделение, стационар (диагностическое, терапевтическое, хирургическое и другие отделения), клинично-диагностическая и бактериологическая лаборатории, кабинеты:

рентгеновский, эндоскопический, функциональной диагностики, физиотерапевтический, аэрозольный, а также дневной стационар, положение о котором закреплено Приказом МЗ РФ № 50 от 25.03.93 "Об организации дневного туберкулёзного стационара", санаторий-профилакторий и лечебно-трудовые мастерские.

Самая приближенная к населению структура, оказывающая противотуберкулёзную помощь, - **фельдшерско-акушерский пункт (ФАП)**, играющий особо важную роль в борьбе с туберкулёзом на селе. На один ФАП, как правило, приходится немного больных туберкулёзом, что позволяет проводить все необходимые противотуберкулёзные мероприятия. На ФАП хранят дубликат флюорографической картотеки, фельдшер участвует в подготовительных мероприятиях и проведении выездной флюорографии, ведёт санитарно-просветительную работу. Он обязан направлять в туберкулёзный кабинет центральной районной больницы

лиц с подозрением на клинические проявления туберкулёза. На каждого больного туберкулёзом, проживающего на участке, заводят учётную форму, при динамическом наблюдении - дубликат контрольной карты диспансерного наблюдения. Фельдшер по назначению районного врача-фтизиатра проводит контролируемую амбулаторную химиотерапию больным туберкулёзом (препараты больной получает бесплатно в ПТД или туберкулёзом кабинете центральной районной больницы), что фиксируется в процедурном листе. Фельдшер посещает очаги туберкулёза в сроки, зависящие от типа очага (места жительства или постоянного пребывания бацилловыделителя). На ФАП возложены организация и контроль за проведением туберкулинодиагностики и последующей ревакцинации БЦЖ, проведение химиопрофилактики детям с *виражом* туберкулиновых проб и контактным из туберкулёзных очагов.

Для удобства больные разделены на **группы диспансерного учёта**, или контингента. Каждая группа имеет конкретный перечень обязательных мероприятий.

• **Взрослых пациентов**, подлежащих учёту в ПТД, **распределяют на следующие группы.**

0 (нулевая) группа - лица с туберкулёзом органов дыхания сомнительной активности. Рентгенологическое обследование проводят при зачислении в группу, а в дальнейшем 1 раз в 2 мес. Бактериоскопию и посев выполняют перед зачислением, затем 1 раз в 2-3 мес.

I группа - больные активным туберкулёзом органов дыхания.

I-A подгруппа - больные с впервые диагностированным процессом, обострением или рецидивом. Рентгенологическое обследование проводят перед зачислением в группу, 1 раз в 2 мес. до прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтрации и закрытия каверны, после этого 1 раз в 3-4 мес. до перевода во II группу. Бактериоскопия и посев - при зачислении, 1 раз в месяц при наличии бактериовыделения, а затем 1 раз в 2-3 мес.

1-Б подгруппа - хронический туберкулёзный процесс, продолжающийся более 2-х лет. Рентгенологическое обследование - при проведении лечебных мероприятий 1 раз в 2 мес., при ремиссии - 1 раз в 3-6 мес. Бактериоскопия и посев при проведении лечения - не реже 1 раза в 2-3 мес., при ремиссии - 1 раз в 6 мес.

II группа - больные с затихающим активным туберкулёзом органов дыхания; Рентгенологическое обследование - 1 раз в 3 мес., бактериоскопия и посев - не реже 1 раза в 3 мес.

III группа - лица с клинически излеченным туберкулёзом органов дыхания. Рентгенологическое обследование - 1 раз в 6 мес., бактериоскопия и посев - не реже 1 раза в 6 мес.

IV группа - лица, находящиеся в контакте с бактериовыделителями (*в т.ч.* работники противотуберкулёзных учреждений) или сельскохозяйственными животными, больными туберкулёзом. Флюорография - не реже 1 раза в 6 мес. Выявление при рентгенографии каких-либо изменений у лиц, бывших в контакте с бактериовыделителем, - показание для проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Бактериоскопия и посев - при подозрении на туберкулёз лёгких.

V группа - больные с внелёгочным туберкулёзом и лица, излеченные от него. Рентгенологическое и бактериологическое обследования проводят как в IV группе.

VII группа - лица с остаточными изменениями после излеченного (*в т.ч.* спонтанно) туберкулёза органов дыхания, с повышенным риском его реактивации. Рентгенологическое и бактериологическое обследования проводят перед зачислением в группу, а затем - не реже 1 раза в год.

• **При диспансерном наблюдении детей и подростков существует ещё VI группа**, в неё входят дети и подростки с повышенным риском заболевания туберкулёзом, отобранные для наблюдения по результатам туберкулинодиагностики. Также есть особенности наблюдения и в других группах.

Врачу общей практики важно знать, что больных активным лёгочным туберкулёзом наблюдают по I и II группам, а внелёгочным - по V-A и V-Б группам. Лица I группы диспансерного учёта с указанием в диагнозе БК (+) представляют эпидемиологическую опасность для окружающих.

Активный туберкулёз - процесс, при котором у больных бактериологически обнаруживают *M. tuberculosis* или гистологически выявляют типичные для туберкулёза изменения (гранулёмы), а также характерные для туберкулёза клинико-рентгенологические признаки.

Классификация туберкулёза в Российской Федерации выделяет следующие **формы этого заболевания**.

Туберкулёзная интоксикация у детей и подростков

Первичный туберкулёзный комплекс

Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов

Диссеминированный туберкулёз

Милиарный туберкулёз

Очаговый туберкулёз лёгких

Инфильтративный туберкулёз лёгких

Казеозная пневмония

Туберкулёма лёгких

Кавернозный туберкулёз лёгких

Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких

Цирротический туберкулёз лёгких

Туберкулёзный плеврит (в т.ч. эмпиема)

Туберкулёз бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и др. (носа, полости рта, глотки)

Туберкулёз органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями лёгких (кониотуберкулёз)

Туберкулёз мозговых оболочек и центральной нервной системы

Туберкулёз кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов

Туберкулёз костей и суставов

Туберкулёз мочевых и половых органов

Туберкулёз кожи и подкожной клетчатки

Туберкулёз периферических лимфатических узлов

Туберкулёз глаза

Туберкулёз прочих органов

Российская классификация предусматривает указание в диагнозе локализации и протяжённости процесса (в лёгких по долям и сегментам, а в других органах - по локализации поражения), фазы процесса (инфильтрации, распада, обсеменения либо рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления), а также наличия или отсутствия *M. tuberculosis* в материале - БК (+) или БК (-). Рекомендовано также отметить

типичные для туберкулёза осложнения: кровохарканье и лёгочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, лёгочно-сердечную недостаточность (ЛСН), ателектаз, амилоидоз, свищи бронхиальные или торакальные и др.

По излечении туберкулёза принято описывать остаточные изменения, подразделяемые на малые и большие.

В России в настоящее время происходит переход на Международную классификацию болезней (МКБ) 10-го пересмотра. **Раздел туберкулёза в МКБ-10** выглядит следующим образом.

ТУБЕРКУЛЁЗ (A15-A19) Внесённые изменения

Включены инфекции, вызванные *M. tuberculosis* и *M. bovis*

Исключены:

- врождённый туберкулёз (P37.0);
- пневмокониоз, связанный с туберкулёзом (J65);
- последствия туберкулёза (B90.);
- силикотуберкулёз (J65).

МКБ-10

A15 Туберкулёз органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически

A15.0 Туберкулёз лёгких, подтверждённый бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры

A15.1 Туберкулёз лёгких, подтверждённый только ростом культуры

A15.2 Туберкулёз лёгких, подтверждённый гистологически

A15.3 Туберкулёз лёгких, подтверждённый неуточнёнными методами

A15.4 Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, подтверждённый бактериологически и гистологически

Исключён, если уточнён как первичный (A15.7)

A15.5 Туберкулёз гортани, трахеи и бронхов, подтверждённый бактериологически и гистологически

A15.6 Туберкулёзный плеврит, подтверждённый бактериологически и гистологически

Исключён туберкулёзный плеврит при первичном туберкулёзе органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически (A15.7)

A15.7 Первичный туберкулёз органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически

A15.8 Туберкулёз других органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически

A15.9 Туберкулёз органов дыхания неуточнённой локализации, подтверждённый бактериологически и гистологически

A16 Туберкулёз органов дыхания, не подтверждённый бактериологически или гистологически

A16.0 Туберкулёз лёгких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований

- A16.1 Туберкулёз лёгких без проведения бактериологического и гистологического исследований
- A16.2 Туберкулёз лёгких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
- A16.3 Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении *Исключён* туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, уточнённый как первичный (A16.7)
- A16.4 Туберкулёз гортани, трахеи и бронхов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
- A16.5 Туберкулёзный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
- Исключён* туберкулёзный плеврит при первичном туберкулёзе органов дыхания (A16.7)
- A16.7 Первичный туберкулёз органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
- A16.8 Туберкулёз других органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
- A16.9 Туберкулёз органов дыхания неуточнённой локализации без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении
- A17+ Туберкулёз нервной системы
- A17.0+ Туберкулёзный менингит (G01*)
- A17.1+ Менингеальная туберкулёма (G07*)
- A17.8+ Туберкулёз нервной системы других локализаций
- A17.9+ Туберкулёз нервной системы неуточнённый (G99.8*)
- A18 Туберкулёз других органов
- A18.0+ Туберкулёз костей и суставов
- A18.1+ Туберкулёз мочеполовых органов
- A18.2 Туберкулёзная периферическая лимфаденопатия
- Исключены:*
- туберкулёз лимфатических узлов:
- брыжеечных и ретроперитонеальных (A 18.3);
- внутригрудных (A15.4, A16.3);
- туберкулёзная трахеобронхиальная аденопатия (A 15.4, A 16.3)
- A18.3 Туберкулёз кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов
- A18.4 Туберкулёз кожи и подкожной клетчатки *Исключены:*
- красная волчанка (L93.-)
- системная красная волчанка (M32.-)

A18.5+ Туберкулёз глаза

Исключена волчанка века обыкновенная (А 18.4)

A18.6+ Туберкулёз уха

Исключён туберкулёзный мастоидит (А18.0+)

A18.7+ Туберкулёз надпочечников (Е35.1*)

A18.8+ Туберкулёз других уточнённых органов

A19 Милиарный туберкулёз

Включены:

туберкулёз генерализованный;

диссеминированный туберкулёзный полисерозит

A19.0 Острый милиарный туберкулёз одной уточнённой локализации

A19.1 Острый милиарный туберкулёз множественной локализации

A19.2 Острый милиарный туберкулёз неуточнённой локализации

A19.8 Другие формы милиарного туберкулёза

A19.9 Милиарный туберкулёз неуточнённой локализации

Методы диагностики туберкулёза

Выявление новых случаев туберкулёза возможно различными способами, в последние годы доля каждого из них заметно меняется. Неоднозначна и точка зрения на то, как лучше выявлять туберкулёз. В Советском Союзе сложилась стройная система выявления туберкулёза, чётко функционировавшая несколько десятилетий. В 1995 г. на Ежегодной конференции Международного союза по борьбе с туберкулёзом (IUATLD) в Париже ответ делегатов из многих стран на вопрос о нашей фтизиатрической службе был единодушным: система отличная, но денег на такие мероприятия в их странах нет. Остановимся на большинстве известных способов диагностики туберкулёза.

I. ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

Основным методом выявления туберкулёза у детей и отчасти у подростков была и остаётся массовая **туберкулинодиагностика** - ежегодное внутрикожное введение туберкулина. Для этого применяют специальный туберкулиновый шприц ёмкостью 1 мл. Внутрикожно вводят 0,1 мл р-ра, поэтому все дозы рассчитывают именно на этот объём.

Туберкулин - неполный антиген (гаптен) микобактерий туберкулёза. Альттуберкулин *Koха* (АТК), или старый туберкулин - автоклавированный фильтрат 6-9-недельной бульонной культуры *M. tuberculosis*, сгущённый до 1/10 первоначального объёма. Этот препарат используют в России только фтизиатры для индивидуальной туберкулинодиагностики при решении вопроса об активности процесса или при дифференциальной диагностике. 1 мл АТК содержит примерно 100 тыс. ТЕ (туберкулиновых единиц). Используют его в разведениях, кратных десяти. Первым называют разведение 1:10, вторым - 1:100 и т.д. Обычно применяют IV-е и VI-е разведения, содержащие в 0,1 мл 1 ТЕ и 0,01 ТЕ соответственно. В спорных случаях внутрикожно вводят 100 ТЕ или 0,1 мл р-ра АТК 11-го разведения. В большинстве европейских стран АТК не применяют, его сменил очищенный стандартный туберкулин *Зейберта* - PPD-S (Purified Protein Derivative - очищенный белковый дериват).

Для массовой туберкулинодиагностики в России используют очищенный туберкулин *М.А. Линниковой* - PPD-Л. Он освобождён от белковых фракций питательной среды, что существенно увеличивает специфичность

аллергических реакций на него. Его выпускают в двух формах: стандартный раствор и сухое вещество для разведения. Для массовой туберкулинодиагностики предназначен стандартный раствор, содержащий 2 ТЕ в 0,1 мл, тогда как стандартные растворы, содержащие 5 ТЕ и 10 ТЕ в 0,1 мл, а также сухой препарат применяют только в противотуберкулёзных учреждениях.

Способ введения PPD-JI. Способом введения PPD-JI при массовой туберкулинодиагностике в России выбрана внутрикожная проба *Манту*. **Её техника** достаточна проста. Обрабатывают 70% спиртом участок кожи внутренней поверхности средней трети предплечья, в туберкулиновый шприц набирают 0,2 мл стандартного раствора PPD-JI, через иглу с пузырьками воздуха выпускают 0,1 мл. Иглу в кожу вводят срезом вверх, держа шприц максимально параллельно поверхности руки, и вводят внутрикожно 0,1 мл туберкулина. Место введения повторно спиртом не обрабатывают. Риск инфицирования места инъекции невелик, поскольку PPD- JI содержит хинизол.

Патофизиологическая основа туберкулиновой пробы - аллергическая реакция, или ГЗТ, на вводимый внутрикожно неполный антиген. Поэтому чтение такой реакции производят через 48-72 ч. **Критерием оценки служит возникновение клеточного инфильтрата** - папулы, поперечный диаметр которой измеряют прозрачной линейкой. Необходимо убедиться, что в месте введения образовалась именно папула, то есть приподнятость и уплотнение кожи.

● **2 Отрицательная реакция** - 2 папула отсутствует, возможна гиперемия.

● **2 Реакцию считают положительной нормергической**, если диаметр папулы 5 мм и более.

● **2 Гиперергическая реакция.** Если диаметр папулы более 17мм у детей и более 212 мм у взрослых, реакцию расценивают как гиперергическую. Возникновение везикуло-некротических изменений и/или регионарного лимфангита также свидетельствует о гиперергической реакции на туберкулин, независимо от размеров папулы.

В Великобритании положительной реакцией на пробу *Манту* считают папулу 10 мм и больше.

В США положительной туберкулиновой пробой с 5 ТЕ PPD считают папулу 10 мм и более.

● **Вираз туберкулиновой пробы** - переход отрицательной туберкулиновой пробы в положительную или увеличение диаметра папулы по сравнению с результатом предыдущей пробы *Манту* на 6 мм и более. *Вираз* свидетельствует о факте инфицирования человека *M. tuberculosis*, формирования у него нестерильного иммунитета. *Виразным* лицам проводят дополнительное обследование и даже в том случае, если туберкулёз не диагностирован, проводят химиопрофилактику изониазидом. Особенно важна такая работа с лицами, оказавшимися в контакте с больным туберкулёзом бацилловыделителем (в очаге).

Частота выявления виразных детей и подростков, так же как и инфицированность населения (процент положительно реагирующих на туберкулин людей среди всех, кому проведена туберкулиновая проба), отражает эпидемиологическую ситуацию в регионе, она **пропорциональна количеству бацилловыделителей**, находящихся в контакте со здоровым населением. **Рассмотрим конкретный пример** трактовки туберкулиновой чувствительности. У ребёнка 4-х лет после ежегодной пробы *Манту* была выявлена папула диаметром 10мм. Этот факт *per se* свидетельствовал лишь о том, что в организме ребёнка есть микобактерия, вызвавшая развитие ГЗТ. Хорошо это или плохо? В стране, где заболеваемость туберкулёзом ничтожно низка, можно было бы сразу сказать, что это плохо, что необходима химиопрофилактика. Мы же разбираем российский пример, где инфекционный фон велик, и сам факт положительной пробы ещё ни о чем не говорит. Заметим, что ребёнок родился доношенным и в роддоме прошёл вакцинацию БЦЖ. Следовательно, в его организме может ещё оставаться вакцинный штамм ослабленных микобактерий бычьего типа. Возникает существенный вопрос о динамике туберкулиновых проб, проведенных в течение трёх предыдущих лет. Эти данные обязательно должны быть зафиксированы в амбулаторной карте ребёнка. Из них мы узнаем с высокой вероятностью - *вираз* ли это. Итак, заглянув в карточку, мы видим, что в возрасте одного года реакция трактовалась как "п-7 мм", в 2 года - "п-5 мм", в 3 года - "г-5мм", а теперь - "п-10 мм". Буквой "г" обозначают гиперемию, а "п" - папулу. Такая динамика имеет следующую трактовку. Ребёнок был привит, и у него развились поствакцинальный иммунитет и аллергия, о чём свидетельствовала папула диаметром 7 мм при первой в жизни туберкулинодиагностике. К 2-м годам чувствительность к туберкулину снизилась, а к 3-м годам - угасла, поскольку в карточке отмечена лишь гиперемия. Всё это доказывает, что в 4 года у ребёнка вновь развилась гиперчувствительность к туберкулину вследствие инфицирования, встречи с патогенной микобактерией, то есть произошёл *вираз* туберкулиновой пробы. Теперь ребёнок и его окружение подлежат дополнительному обследованию на туберкулёз с проведением флюорографии или обзорной рентгенографии органов грудной клетки, анализов крови и

мокроты, общего клинического обследования. Ребёнку на 3 мес будет назначен изониазид, рекомендовано посещение санаторных яслей-сада для *выражных* детей. С родителями будет проведена разъяснительная беседа о том, что в этом детском саду нет больных туберкулёзом, что инфицированные дети не опаснее большинства взрослых на улице, в большинстве случаев положительно реагирующих на туберкулин в нашей стране. Завершая этот комментарий, заметим, что по *выражу* пробы *Манту* у ребёнка может быть выявлен большой бациллярным туберкулёзом родитель.

В США принято внутрикожное введение 5 ТЕ очищенного туберкулина PPD-S. В остальных частях света широко распространён туберкулин PPD серии RT-23, изготовленный в Дании и широко распространяемый ВОЗ. 2 ТЕ этого препарата эквивалентны 5 ТЕ PPD-S. Раствор PPD содержит средства, снижающие адсорбцию препарата на стекле и пластиковых поверхностях. Пробы с сериями вколов удобны и экономичны, но пригодны лишь для скрининговых исследований. Внутрикожное введение туберкулина и в США считают более точным и информативным. Для больного туберкулёзом характерно возникновение папулы диаметром около 17 мм.

Гиперчувствительность к туберкулину может возникать и при контакте с непатогенными микобактериями окружающей среды, что снижает информативность этой методики. Неспецифическую чувствительность к туберкулину редко встречают в странах с северным климатом, здесь чувствительность к PPD отражает инфицированность *M. tuberculosis*. В странах с тёплым и влажным климатом, включая все прибрежные области юго-восточной части США, характерна неспецифическая гиперреактивность к туберкулину. В таких областях принято рассматривать папулу с диаметром меньшим, чем 10мм, как недостоверный результат. Однако при таком подходе можно пропустить туберкулёз у лиц с низкой общей реактивностью организма. Разумным и практически обоснованным **в США считается** следующий подход.

Папула диаметром 52 мм и более -2 положительная реакция у лиц, контактирующих с больными туберкулёзом;

Папула диаметром 102 мм и более -2 в группах лиц с повышенным риском заболевания туберкулёзом;

Папула диаметром 152 мм и более -2 в группах с низкой распространённостью и вероятностью возникновения туберкулёза, особенно в географических зонах с высокой частотой неспецифической туберкулиновой чувствительности.

Повторение туберкулиновых проб в течение короткого периода времени (1-2 недели) приводит к *бустер-эффекту*, или нарастанию реактивности к туберкулину. Это важно для дифференцирования истинной чувствительности от неспецифической. При повторном введении туберкулина неспецифическая реакция не увеличивается.

Туберкулиновая анергия - отсутствие кожной чувствительности к туберкулину. **Различают положительную**, активную **анергию**, наблюдаемую у неинфицированных *M. tuberculosis* людей (или у излечившихся, стерилизовавшихся по отношению к *M. tuberculosis*), **и отрицательную**, пассивную - у людей с тяжёлым прогрессирующим течением туберкулёза или больных туберкулёзом в сочетании с раком, лимфосаркомой, острыми инфекционными и другими тяжёлыми заболеваниями. Её встречают у пациентов с рядом сопутствующих заболеваний и/или иммунодефицитом. Она характерна также для 15% больных с вновь выявленным туберкулёзом, у которых по мере стабилизации процесса реактивность восстанавливается. Половина больных с милиарным туберкулёзом и треть пациентов с впервые выявленным туберкулёзным плевритом имеют отрицательные туберкулиновые пробы. Снижение или полное угасание туберкулиновой чувствительности отмечают при кори, коклюше, скарлатине, малярии, вирусном гепатите, саркоидозе, микседеме, белковом голодании, приёме цитостатиков и глюкокортикоидов.

В некоторых медицинских центрах используют серии различных антигенов, вызывающих ГЗТ, в качестве контрольных тестов при туберкулиновой анергии. К сожалению, стандартизированных антигенов для этой цели не разработано, а туберкулиновая анергия может быть антиген-специфичной.

Ложноотрицательные реакции на туберкулин возникают при технических ошибках, включая подкожное введение препарата, истечение срока годности туберкулина и др. Ложноотрицательные реакции не свидетельствуют о туберкулиновой анергии.

Среди других методов диагностики туберкулёза в некоторых регионах используют **иммуноферментный анализ** (ИФА), несущий информацию не о заболевании, а об инфицировании. ИФА выявляет антитела к микобактериям туберкулёза. Его информативность высока лишь в странах с низкой заболеваемостью и

инфицированностью населения. Серологические исследования при туберкулёзе основаны на распознавании сывороточных иммуноглобулинов G (IgG) - антител, специфичных к микобактериальным антигенам. Применяют методы, использующие связанный с ферментом иммуносорбент (ELISA). Информативность таких исследований может быть высокой у детей и взрослых больных с внелёгочным туберкулёзом в регионах с низкой распространённостью туберкулёза.

II. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

ФЛЮОРОГРАФИЯ

Массовая флюорография была и пока остаётся в России традиционным методом выявления туберкулёза. Её проводят всем гражданам 1 раз в 2 года. **Ежегодному обязательному флюорографическому обследованию подлежат следующие категории:**

Работники предприятий пищевых отраслей промышленности, молочных кухонь, раздаточных пунктов, баз и складов продовольственных товаров, имеющие контакт с пищевыми продуктами в процессе их производства, реализации, *в т.ч.* занимающиеся санитарной обработкой и ремонтом инвентаря, оборудования, а также лица, имеющие непосредственный контакт с пищевыми продуктами в процессе их транспортировки на всех видах транспорта.

Работники предприятий общественного питания, торговли, буфетов, пищеблоков всех учреждений, *в т.ч.* обслуживающие железнодорожный автотранспорт, а также бортпроводники морского и речного транспортов.

Учащиеся техникумов, училищ, общеобразовательных школ, студенты ВУЗов перед началом и в период прохождения производственной практики на предприятиях, учреждениях и организациях, работники которых подлежат медицинским обследованиям.

Медицинские работники родильных домов, детских больниц, отделений патологии новорождённых, недоношенных.

Работники учебно-воспитательных учреждений (общеобразовательных школ, ПТУ, ТУ, средних специальных учебных учреждений и др.).

Работники сезонных детских и подростковых оздоровительных учреждений (пионерских лагерей, трудовых объединений школьников и учащихся ПТУ) перед началом работы.

Работники дошкольных и детских учреждений (яслей, садов, домов ребёнка, школ-интернатов, лесных школ, детских санаториев, круглогодичных пионерских лагерей).

Работники лечебно-профилактических учреждений для взрослых, санаториев, домов отдыха, пансионатов, домов инвалидов и престарелых и других учреждений такого типа, где пациенты принимают пищу.

Работники предприятий по санитарно-гигиеническому обслуживанию населения (банщики, работники душевых, парикмахеры, маникюрши, косметички, подсобный персонал прачечных, пунктов приёма белья, химчисток).

Тренеры, инструкторы по плаванию, работники бассейнов и лечебных ванн, проводящие процедуры.

Горничные, уборщицы, заведующие этажами гостиниц, общежитии, проводники пассажирских вагонов поездов дальнего следования.

Работники аптек и фармацевтических заводов, фабрик, занятых изготовлением, фасовкой и реализацией лекарственных средств.

Работники водопроводных сооружений, имеющие непосредственное отношение к подготовке воды, и лица, обслуживающие водопроводные сети.

Работники животноводческих ферм и комплексов.

Лица, составляющие окружение новорождённого.

Кроме того, необходимо ежегодно обследовать лиц, страдающих сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких (ХНЗЛ) и другими хроническими заболеваниями, а также пациентов, получающих гормональную терапию.

Флюорографическая картотека. Занесению во флюорографическую картотеку подлежат следующие лица:

вызванные, но не явившиеся на обследование;

направленные на дополнительное обследование;

пациенты с установленным диагнозом.

Флюорограммы, выявившие норму и отклонения, не требующие дополнительного обследования, хранят 3 года. Для ускорения описания флюорограмм применяют специальный код; его полезно знать врачу общей практики.

Кодировка флюорограмм следующая.

99 - норма

1 - полость

2 - округлая тень

3 - затенение в лёгочной ткани (неспецифическое, специфическое, среднедолевой синдром)

4 - множественные очаговые тени в лёгочной ткани (более 2-х)

5 - единичные очаговые тени в лёгочной ткани (1-2)

Размер очаговых тканей менее поперечника ребра

6 - ячеистость лёгочной ткани

7 - затенение, увеличение корней лёгких (за исключением фиброзов)

8 - фиброторакс

9 - ограниченный цирроз (1-2 поля)

10 - фиброз двух лёгочных полей

11 - фиброз одного лёгочного поля

12 - единичные фиброзные тяжи в лёгочной ткани

13 - выраженный фиброз корней лёгких

14 - диффузный пневмосклероз

15 - единичные тяжи в корнях лёгких

16 - изменения плевры (сращения, плевральные наслоения, обызвествления)

17 - междолевая *волосая* плевра

18 - деформация диафрагмы, не связанная с патологией плевры

19 - состояние после операции

20 - добавочная доля

21 - изменения скелета грудной клетки (костные мозоли, синостозы, добавочные рёбра, остеофиты и т.д.)

22 - инородное тело, расположенное в лёгочной ткани

23 - обызвествления или инородное тело в мягких тканях

24 - технический брак

25 - прочие Петрифицированные очаги

26 - обызвествлённый первичный комплекс

27 - крупные петрификаты в лёгочной ткани

28 - крупные петрификаты в корнях лёгких (диаметром не менее поперечника ребра)

Мелкие петрификаты в лёгочной ткани

29 - множественные петрификаты (3 и более)

30 - единичные петрификаты в лёгочной ткани (1-2)

31 - сомнительные петрификаты в лёгочной ткани

Петрификаты в корнях лёгких

32 - множественные петрификаты в корнях лёгких (3 и более)

33 - единичные петрификаты в корнях лёгких (1-2)

34 - сомнительные петрификаты в корнях лёгких

35 - сердечно-сосудистая патология

Начиная с 60-х годов, в нашей стране начало складываться ошибочное мнение о том, что туберкулёзом должны заниматься только фтизиатры, а выявлять туберкулёз можно только флюорографически. Никто словно и не заметил, что приказ Минздрава СССР от 21.07.88 № 579 "Об утверждении квалификационных характеристик врачей-специалистов" возложил обязанность по постановке диагноза туберкулёза на врача общей лечебной сети с последующей верификацией его в ПТД. Флюорография как метод массового лучевого обследования вносит свой посильный вклад в выявление туберкулёза лёгких, но на смену тотальной флюорографии должна прийти усиленная работа с группами риска. О замене массовой флюорографии на обследование декретированных групп и групп риска говорится в приказе Минздрава РСФСР № 132 "О совершенствовании службы лучевой диагностики", вышедшем в 1991 г. Ежегодную флюорографию необходимо сохранить только в регионах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой. Количество действующих флюорографических установок в России остаётся высоким (в 1988 г. - 4833, а в 1996 г. - 5197).

Коротко напомним, в чём **суть флюорографического обследования**. Физически - это фотографирование изображения со светящегося экрана. В зависимости от аппаратуры и величины фотоплёнки получают кадры размером 75x70 или 100x100 мм. **Преимущества метода** - высокая пропускная способность и мобильность. Флюорографические установки многие годы устанавливаются на полноприводные и многоосные автомобили для

обследования населения в труднодоступных районах. Старые системы давали дозу облучения несколько большую, чем аппараты, применяемые для прямой обзорной рентгенографии. Сейчас выпускают флюорографические установки, дающие более низкую дозу облучения. После проявления флюорографической пленки её дважды просматривают с занесением флюорографических кодов в два разных журнала для повышения качества выявления патологии. Кодирование информации проводят для ускорения работы и последующей обработки результатов с помощью компьютера.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Рентгенография органов грудной клетки - важный метод диагностики туберкулёза. Её проводят в том случае, если после флюорографии или других диагностических исследований возникло подозрение на туберкулёз. Обычно выполняют прямую обзорную рентгенографию, боковую рентгенографию со стороны поражения и продольную томографию (в большинстве развитых стран отдают предпочтение КГ). Повысить информативность при снижении лучевой нагрузки позволяют методы цифровой обработки изображения с помощью ЭВМ. В последние годы метод КГ лёгких получил распространение и в России. При туберкулёзе можно встретить практически все известные **рентгенологические синдромы**.

- **Комплекс Гона.** Первичные изменения в лёгких могут оставлять после излечения кальцинаты. Комплекс *Гона* включает кальцинированный очаг в лёгком (очаг *Гона*) вместе с кальцинированным лимфатическим узлом в корне лёгкого.

Подобные изменения, не отличимые от посттуберкулёзных изменений, оставляют после себя также гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз. Для гистоплазмоза более характерна кальцинация правых паратрахеальных лимфатических узлов.

- **Скопление очагов и инфильтрация** в верхнезадних сегментах верхней доли и верхнего сегмента нижней доли лёгкого - типичные признаки вторичного туберкулёза лёгких. Для инфильтратов характерна тенденция к распаду с образованием каверн.

Послойное исследование лёгких часто помогает выявить очаги в других отделах лёгких, характерные для туберкулёза и обычно не встречаемые при карциноме.

Снимки в положении лордоза позволяют выявить изменения, скрытые на рентгенограмме, сделанной в прямой проекции, сочетанием теней задних участков III2 и IV2 рёбер, передней части II ребра и ключицы. При другой локализации эта позиция не даёт дополнительной информации.

Когда туберкулёз становится неактивным или излечивается, на рентгенограмме остаются **рубцовые изменения и фиброз**. Поражённые верхние доли уменьшаются в объёме, типично подтягивание корней лёгких вверх и медиально. Фиброзные изменения могут кальцинироваться.

Активность туберкулёзного процесса можно оценить по рентгенограммам, сделанным в динамике. Определить активность по единичному снимку бывает трудно.

Для дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания важно знать **синдромы, типичные для определённых заболеваний** (табл. 4-1).

Табл. 4-1. Рентгенологические синдромы при некоторых заболеваниях органов дыхания

Синдромы	Заболевания
Очаговая тень	Очаговый туберкулёз, очаговая пневмония, опухоли, очаговый пневмосклероз
Долевые и сегментарные затенения без признаков уменьшения лёгкого в объёме	Пневмония, инфильтративный туберкулёз лёгких, первичный туберкулёзный комплекс в фазе инфильтрации, тромбоэмболия лёгочной артерии (инфаркт-пневмония), эозинофильный инфильтрат
с признаками уменьшения лёгкого в объёме	Ателектаз, как осложнение туберкулёза, следствие опухоли или стеноза бронхов, инородного тела, железисто-медиастинального синдрома, ограниченная форма цирротического туберкулёза или пневмоцирроза
с признаками увеличения лёгкого в объёме	Опухоли плевры и лёгких, гидроторакс, пневмония (Фридлендера)

Тотальное (субтотальное) затемнение лёгкого (синдром обширного затемнения)	Плевриты и плевральные выпоты, опухоли, стафилококковая пневмония, обтурационный бронхостеноз с ателектазом лёгкого, цирротический туберкулёз, пневмоцирроз различного генеза, диафрагмальная грыжа
Синдром круглой тени	Туберкулёма, опухоли, пневмония, эозинофильный инфильтрат, дисэмбриогенетические образования, осумкованный плеврит, старые паразитарные образования, заполненные кисты, аневризмы сосудов
Синдром кольцевидной тени	Туберкулёзная каверна, абсцесс лёгкого, пристеночная полость (плевральная, осумкованный пневмоторакс), киста, булла, бронхоэктазы, распадающийся периферический рак. стафилококковая деструкция лёгкого, релаксация купола диафрагмы, тени кишечных петель
Диссеминации	Диссеминированный туберкулёз лёгких, опухолевые диссеминации, пневмококкиоз, гранулематозы, альвеолиты, двусторонние пневмонии, аллергические поражения лёгких, застойные явления и отёк лёгких, диссеминации неясного генеза
Изменения лёгочного рисунка	Хронический бронхит, диффузный пневмосклероз различной этиологии, застойные явления в лёгких
Изменения корней лёгких и расширение средостения	Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, саркоидоз, лимфогранулематоз, прикорневая пневмония, вирусные аденопатии, центральный рак лёгкого, метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, пневмококкиоз, медиастинальный плеврит, дисэмбриогенетические образования

III. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В соответствии с современными программами ВОЗ, основой выявления туберкулёза за рубежом считают **проведение микроскопии мазков мокроты**, полученной от кашляющих больных, обратившихся к врачам общей практики; мазки окрашивают по *Цилю-Нильсену*. Эта методика входит в отечественный поликлинический и клинический минимум обследования пациента, выделяющего мокроту. В 1995 г. Минздравмедпром России в приказе № 8 "О развитии и совершенствовании деятельности лабораторной клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений" подтвердил эту обязанность клиничко-диагностических лабораторий. Обязательное бактериологическое исследование мокроты на *M. tuberculosis* должно быть организовано для нетранспортабельных больных, больных хроническими заболеваниями органов дыхания и мочевыводящей системы, а также для работников неблагополучных по туберкулёзу животноводческих хозяйств.

При окраске флюоресцентным красителем аурамин-родамином микобактерии можно видеть при неиммерсионном 100-кратном увеличении. Более точен результат при окраске по *Цилю-Нильсену* карболфуксином и иммерсионной микроскопии при 1000-кратном увеличении. Именно окраска мазка по *Цилю-Нильсену* рекомендована при применении технологий DOTS.

Окраска материала по Цилю-Нильсену - наиболее употребимый метод окраски *M. tuberculosis*. На фиксированный мазок кладут кусочек фильтровальной бумаги, размерами не превышающий размер покровного стекла; наливают на бумагу фуксин *Циля* и осторожно нагревают его на горелке до появления пара, после чего оставляют препарат, чтобы он немного остыл. Затем снимают бумагу с фуксином, ополаскивают препарат водой, опускают в стаканчик с 5% р-ром серной кислоты или смеси 10 частей спирта с 1 частью соляной кислоты, прополаскивают до обесцвечивания. Тщательно промывают водой. Докрашивают любым раствором метиленового синего в течение 3-5 мин. Мазок, окрашенный по *Цилю-Нильсену*, вместо докрашивания метиленовым синим можно протравить насыщенным раствором пикриновой кислоты (по *Шпенглеру*). Палочки, устойчивые к кислоте и спирту, окрашиваются в красный цвет, все остальные микроорганизмы - в синий. Окрашенные по *Цилю-Нильсену* мазки микроскопируют с иммерсионной системой не менее 10 мин. Если в окрашенном мазке содержится не менее 5 микобактерий в одном поле зрения (принято смотреть 100 полей), вероятность высева очень высока.

Наряду с мазком в развитых странах "золотым стандартом" считают посев мокроты на элективные среды (*Лёвенштайна-Йенсена* и др.) и определение чувствительности к туберкулостатикам. Но это уже обязанность бактериологических лабораторий, наиболее профессионально работающих при ПТД или учреждениях Госсанэпиднадзора. Сильная бактериологическая служба при неинфекционных больницах скорее исключение, чем правило.

Посев материала на среду *Лёвенштайна-Йенсена* проводят в бактериологической лаборатории. Рост первых колоний на классических средах отмечают через 4-8 нед. Современные методы с использованием высокоселективных сред позволяют выращивать культуры за 1-2 недели, но идентификация микроорганизма требует дополнительного времени. Современную технику посева считают очень информативной и в развитых

странах в настоящее время не проводят биологические пробы с заражением морских свинок. *M. tuberculosis* обладает свойством вырабатывать ниацин, что отличает её от других микобактерий. Для более быстрой идентификации микобактерий разработаны методы гибридизации нуклеиновых кислот.

Если культура выделена, можно определить **тип возбудителя и его чувствительность к антибактериальным препаратам**. Для дифференциации возбудителя особенно важно определять термостабильность каталазы, поскольку это свойство отсутствует только у *M. tuberculosis* и *M. bovis*, наиболее патогенных и вирулентных для человека.

Чувствительность микобактерий к антибактериальным препаратам оценивают с помощью различных методов.

- **Диско-диффузионный метод** - простейший из них. В агар инокулируют взвесь тестируемого микроорганизма, затем на агар накладывают диск, содержащий антибиотик, а чувствительность определяют посредством измерения зоны подавления роста (оценивают в миллиметрах). Этот метод чаще применяют для определения чувствительности неспецифической флоры, а не микобактерий.

- Во фтизиатрии чаще применяют **метод разведения**, относимый к стандартизованным методам тестирования *in vitro*. Микроорганизм инокулируют в тестируемую среду (агар или бульон) и используют серийные двойные разведения антибиотика. Чувствительность определяют измерением концентрации антибиотика, угнетающей рост микобактерий. Таким образом можно определить минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) - наименьшую концентрацию в серии двойных последовательных разведений антибиотика, полностью подавляющую видимый рост микроорганизмов.

- В последние годы распространение получил **метод оценки чувствительности бактерий с использованием Е-тестов**. Е-тестом называют пластиковую полоску с нанесённым стабильным градиентом концентрации антибиотика. Полоску помещают на агар с инокулированной взвесью микроорганизмов, как и при диско-диффузионном методе. Немедленное высвобождение антибиотика из Е-теста создаёт стабильный градиент вдоль оси полоски. Соответственно концентрации антибиотика вдоль полоски располагается эллипсовидная зона отсутствия роста колоний, позволяющая считывать со шкалы Е-теста значение МИК. В отличие от диффузии с дисков, **Е-тест - стандартизированный количественный метод**.

Пороговые значения для определения устойчивости: для изониазида - 1 мкг/мл, для рифампицина - 20 мкг/мл, для стрептомицина - 10 мкг/мл, для канамицина - 30 мкг/мл, для виомицина - 30 мкг/мл, для этамбутола - 5 мкг/мл, для этионамида и протионамида - 30 мкг/мл, для циклосерина - 50 мкг/мл, для ПАСК - 10 мкг/мл, для тиацетазона - 2 мкг/мл. В последних руководствах чаще можно встретить следующие критерии устойчивости (табл. 4-2).

- В настоящее время разработаны **коммерческие тестовые системы** для определения чувствительности *in vitro*, основанные на методах диффузии и разведения (bioMerieux, Франция; Roche2 Diagnostics2, Швейцария; Giles2 Scientific2, США и др.). Эти тесты в России пока практически недоступны. Многие современные коммерческие тесты используют также ДНК-полимеразный метод (полимеразную цепную реакцию, ПЦР-метод), позволяющий обнаруживать в исследуемом материале буквально считанные микобактерий (10-1000 особей) путём идентификации участка ДНК и его многократного повторения (амплификации). Результат исследования может быть получен в течение 2-х часов. Несмотря на то, что уже имеются коммерческие тест-системы Amplicor2 и Genprobe2, пока широкого распространения ПЦР-метод ещё не получил.

Табл. 4-2. Критерии устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (мкг/мл)

Препараты	Минимальная эффективная концентрация	
	Жидкая среда	Плотная среда
Изониазид	1	1
Рифампицин	1	20
Стрептомицин	5	5
Этамбутол	2	2
Протионамид	5	30
Канамицин	10	30

Флоримицин	10	30
Циклосерин	30	50
Тиоацетазон	10	2

Правила сбора мокроты. Важную роль в микробиологической диагностике как туберкулёза, так и других бронхолёгочных заболеваний играет правильный сбор мокроты. Если медицинский работник не обучит больного грамотно откашлять и собрать мокроту, эффективность бактериологического выявления туберкулёза снижается.

Больной должен почистить зубы, тщательно прополоскать рот, сплюнуть носоглоточную слизь и слюну, откашлять и собрать только содержимое дыхательных путей.

Если у больного мало мокроты, можно с вечера назначить бромгексин, амброксол или АЦЦ, либо собирать мокроту в течение суток при условии, что ночью она будет храниться в холодном месте (без замерзания), а утром вместе с утренней порцией будет доставлена в лабораторию.

Если мокрота не отходит вовсе, применяют провоцирующую ингаляцию (1502 г NaCl₂ и 102 г NaHCO₃ растворить в 1 л воды) в течение 10-15 мин.

У детей исследуют промывные воды желудка, взятые толстым зондом натошак.

Утреннюю порцию мокроты необходимо доставить в лабораторию в тот же день. В условиях жаркого климата при транспортировке мокроту заливают двойным объёмом одного из консервантов (глицерин, 2% борная кислота, фосфат натрия). Для того чтобы быть уверенным, что в лабораторию направлена мокрота, а не слюна, **препарат, окрашенный по Граму, должен отвечать следующим требованиям:**

менее 102 эпителиальных клеток на 100 просчитанных (иначе это материал из ротоглотки);

соотношение нейтрофилы/эпителиальные клетки оставляет 25/100 2и более;

преобладание микроорганизмов одного морфологического типа (80% 2всех микроорганизмов в нейтрофилах и вокруг них).

Образцы для микробиологических исследований берут также при назотрахеальной аспирации. Прекрасным материалом для мазка и посева служит **аспират желудочного содержимого**, взятого рано утром. Хотя непатогенные микобактерии иногда встречаются в желудочном аспирате, их количество крайне мало и не мешает диагностике туберкулёза.

Бронхоскопия - высокоинформативный метод в диагностике туберкулёза, но использование её при взятии микробиологических образцов оправдано только при многократных неудачных попытках получения материала более простыми способами у больных с неясным диагнозом.

Вероятность положительного результата исследования мазка или посева непосредственно связана с протяжённостью и характером поражения лёгких. Приблизительно третья часть пациентов с бактериовыделением может быть выявлена при первичной микроскопии окрашенного мазка мокроты. При микроскопии мазков, приготовленных из проб, взятых в течение нескольких дней, диагностика бактериовыделения повышается до двух третей. Нет необходимости использовать более пяти проб мокроты.

При ограниченных формах лёгочного туберкулёза приблизительно третья часть пациентов будет иметь отрицательный мазок мокроты даже после многократных исследований.

В настоящее время происходит изменение системы выявления и лечения туберкулёза. Реальную помощь предлагает *Фонд Сороса*. Его сотрудники провели экономический анализ существующих программ. По их данным, стоимость выявления одного больного при проведении массовых обследований посредством флюорографии составляет около \$4000, а бактериологически с применением мазка - \$1500. Эти цифры обосновывают рациональность внедрения DOTS в условиях сложной экономической ситуации.

IV. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИ ОБРАЩЕНИИ К ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

В сложившейся эпидемиологической ситуации всё большее значение для своевременного выявления туберкулёза приобретает фтизиатрическая настороженность медицинских работников. Пациент редко сразу оказывается на приёме у фтизиатра. Все **перечисленные** ранее **методы выявления туберкулёза могут быть применены** врачами различных специальностей и общей сети **на основании подозрительных на туберкулёз жалоб**, таких как слабость, ночная потливость, длительный субфебрилитет, похудание, снижение трудоспособности и аппетита, кашель со слизистой или белёсой мокротой или *подкашливание*, бесплодие, длительно текущие нефриты, артриты и др. В общей практике дифференцировать с туберкулёзом необходимо лимфаденопатии средостения (у молодых людей), плевриты, поражение 1-го, 2-го и 6-го сегментов лёгких и диссеминированные процессы. Особое внимание должно быть уделено неблагополучным в социальном плане пациентам, а также лицам, вернувшимся из исправительно-трудовых учреждений. В 1997 г. в приказе Минздрава РФ № 171, подготовленном по опыту работы Томской области, говорится: "Лицам с наличием кашля и выделением мокроты в течение 3 нед. и более, потерей массы тела, болями в области грудной клетки, одышкой, температурой, кровохарканьем должны быть проведены 3-кратное микроскопическое исследование мокроты на БК (по методу *Циля-Нильсена*) и рентгенография (флюорография) грудной клетки". Здесь следует подчеркнуть, что такое лучевое обследование как *рентгеноскопия*, нельзя применять без особых показаний для раннего выявления туберкулёза. Больной в этом случае получает большую дозу облучения, а информативность достаточно низка, отсутствует фиксация изображения, то есть документ, который можно использовать в сравнении или при консультациях. Рентгеноскопию, особенно её современный, низкодозный вариант, используют при плевральных и внутриволостных манипуляциях.

В Великобритании, например, при госпитализации пациента в стационар с любой патологией обязательна обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. В рамках школьных "БЦЖ-программ" проводят туберкулинодиагностику. Выявляют больных туберкулёзом также при скрининговых обследованиях новых иммигрантов и лиц из контакта с уже выявленными больными. Интересен путь выявления источников, прослеженный в *хосписе* Ньюкастла в Великобритании, описанный в материалах Европейского респираторного конгресса 1997 г. После клинического выявления одного случая абациллярного туберкулёза были обследованы все 38 обитателей этого "общежития для бездомных", у 6 из них был диагностирован туберкулёз, подтверждённый мазком и посевом на *M. tuberculosis*. Молекулярный анализ ДНК возбудителя (масс-спектроскопия) выявил один общий источник заражения у трёх больных и различные у трёх других. Трое больных прошли контролируемую терапию прямо в *хосписе* без медицинского персонала, одного наблюдал врач и двое были госпитализированы. Высокий уровень медицинских технологий позволяет врачам не только выявлять, но и проследивать причинно-следственные связи в эпидемиологии туберкулёза.

При проведении дифференциальной диагностики у больного с рентгенологической картиной, подобной туберкулёзу, **можно прибегнуть к хирургическим методам диагностики.**

Если бактериовыделение отсутствует, а клинически исключить туберкулёз не удаётся, могут быть использованы **цитогистологические методы верификации заболеваний лёгких**, такие как щёточная, щипковая биопсия слизистой оболочки бронхов; трансбронхиальная биопсия внутригрудных лимфатических узлов; трансбронхиальная биопсия лёгких; трансторакальная биопсия лёгких; торакоскопическая биопсия плевры; диагностическая торакотомия с биопсией лёгких, плевры, внутригрудных лимфатических узлов. Чаще эти методы применяют для исключения онкологических заболеваний.

Врач общей практики может использовать следующую схему эмпирического диагностического поиска при обследовании больного с подозрением на туберкулёз лёгких (табл. 4-3).

Табл. 4-3. Схема диагностического поиска

Этапы диагностического поиска	Позитивный результат
Расспрос а) жалобы	Слабость, головная боль, повышение температуры тела, ночные поты, постоянное покашливание, кашель с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, постепенно нарастающая одышка, снижение массы тела

б) анамнез	Контакт с больными туберкулёзом, перенесённый туберкулёз, остаточные туберкулёзные изменения в лёгких, психические и физические травмы, гиперинсоляция (интенсивное ультрафиолетовое облучение), применение медицинских банок, лечение стероидными гормонами и иммунодепрессантами. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмокониозы, алкоголизм, хронические заболевания органов дыхания
Физикальное обследование	Напряжение и/или болезненность мышц верхнего плечевого пояса, ограничение в подвижности половины грудной клетки при дыхании, притупление перкуторного звука, различная высота стояния диафрагмы или различная подвижность нижних краёв лёгких; различные локальные аускультативные феномены (при диссеминированном туберкулёзе - двусторонние)
Туберкулиновая чувствительность	Переход реакции на пробу Манту из отрицательной в положительную в течение последнего года, резко положительная реакция, везикуло-некротическая реакция. При тяжёлом состоянии - отрицательная реакция
Лабораторные исследования	Увеличение СОЭ до 16-40 мм/ч при незначительном лейкоцитозе или его отсутствии, лимфопения, моноцитоз, умеренный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Выявление микобактерий в мазке мокроты, исследовании с использованием флотации и при посеве
Рентгенологическое исследование	Наличие диссеминации с преобладающей или исключительной локализацией в верхних отделах лёгких. Локальные поражения I, II, VI сегментов (очаги, инфильтраты, особенно инфильтраты с распадом, полости без уровня жидкости, фокусы). Одностороннее или асимметричное изменение корней лёгких, наличие кальцинатов, подтянутость корней вверх
Бронхологическое исследование	Признаки активного туберкулёза бронха, рубцы, деформация бронхов, неспецифический регионарный эндобронхит, наличие бронхо-нодулярных фистул

V. СТРАТЕГИЯ DOTS

Всемирная организация здравоохранения всегда следила за ситуацией, складывающейся в мире по эпидемическим и социально значимым заболеваниям. Внимание к туберкулёзу было постоянным. В последние годы эксперты ВОЗ констатировали, что во многих странах эта инфекция не контролируется правительством и органами здравоохранения. Они считают особенно приоритетной борьбу с туберкулёзом в 13 странах мира, на которые приходится 75% всех случаев этого заболевания. Это Пакистан, Индия, Бангладеш, Таиланд, Индонезия, Филиппины, Китай, Бразилия, Мексика, Россия, Эфиопия, Заир и Южная Африка.

Страны с низкой заболеваемостью туберкулёзом также не могут оставить без внимания эту проблему. В течение прошлого десятилетия сворачивание служб контроля за туберкулёзом привело к увеличению случаев в США и Восточной Европе, а также способствовало появлению лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий. Кроме того, существуют проблемы иммиграции и туризма.

Пример успешного применения стратегии DOTS - Китай. В течение последних 5-и лет применение этой методики охватило в стране около 600 млн. человек, что спасло жизнь сотен тысяч китайцев. В то же время в тех регионах Китая, где DOTS не используют, смерть от туберкулёза - типичное явление. Туберкулёз в недавнем прошлом был основной причиной бедности в Китае: семьи с низким доходом продавали имущество, чтобы купить противотуберкулёзные средства (часто неадекватные и неэффективные) для своих близких. С появлением новой стратегии ситуация меняется. Там где DOTS внедрена, люди перестали бояться туберкулёза, пациенты стали верить в свою излечимость. Большинство больных, лечение которых было начато сразу по выявлении, возвращаются на свои рабочие места. Семьи больше не несут потерь из своего

бюджета. Тем не менее работа продолжается, поскольку ежегодно туберкулёз уносит жизнь 250 тыс. китайцев, а 1 038 200 заболевает вновь. Парадокс, но отмечено отрицательное влияние введения лечения туберкулёза в частных клиниках, где нередко проводят нерациональную химиотерапию.

Немногие сельские врачи в Китае добивались успеха, даже когда больных лекарствами бесплатно обеспечивало правительство. Эта проблема была решена посредством экономической стимуляции врачей. За каждый выявленный случай туберкулёза врач стал получать 1 доллар США, а за вылеченный случай - ещё 5 долларов. Эффект был ошеломляющий. На экспериментальных территориях врачи стали излечивать 94% вновь выявленных больных. Широкая пропаганда DOTS средствами массовой информации привлекла к нему уже болеющих, но неэффективно леченых пациентов. У них процесс стал хроническим, у многих появилась устойчивость микобактерий к фармакологическим препаратам. Тем не менее эксперты считают реальным излечение до 80% этой категории больных.

Суть DOTS (Directly Observed Treatment Short-course) - строго контролируемое лечение коротким курсом химиотерапии, "DOTS является наиболее эффективным доступным путём для того, чтобы остановить распространение туберкулёза в мире," - сказала доктор *Арата Кохи*, директор Глобальной программы по борьбе с туберкулёзом (Global TB Programme). - "Мы видим также, что она даёт большой экономический эффект. Сейчас её время!"

DOTS - единственная признанная стратегия контроля за туберкулёзом, дающая не менее 85% излечения. Цель ВОЗ в борьбе с туберкулёзом состоит в том, чтобы излечить 85% больных с положительным результатом исследования мазка мокроты и своевременно выявить не менее 70% больных. При этом DOTS - одна из наиболее рентабельных методик в мировом здравоохранении.

Стратегия DOTS направлена на выявление и излечение туберкулёза на уровне первичного звена здравоохранения. Во многих странах расчёт на специализированные туберкулёзные учреждения не оправдался, поскольку они не смогли организовать внедрение этой методики и оставались недоступными для многих больных туберкулёзом. DOTS предполагает децентрализацию системы диагностики и лечения больных на базе существующих медицинских учреждений и её интеграцию в систему первичной медицинской помощи. Под интеграцией подразумевают не скопление больных в одном учреждении с отрывом их от семьи и места жительства, что служит фактором, снижающим охват лечением, а единую систему руководства по оказанию противотуберкулёзной помощи в стране (регионе), единую систему подготовки кадров для реализации программы, единую систему регистрации случаев и обеспечения препаратами.

Важнейший момент в DOTS: **ответственность за излечение каждого случая туберкулёза ложится на систему здравоохранения**, а не на больного. Это крайне важно, поскольку большинство больных туберкулёзом, как только начинают чувствовать себя лучше в течение нескольких недель лечения, пытаются прекратить приём лекарств. А чтобы больной прекратил выделять бактерии, необходимо несколько месяцев. С внедрением DOTS система здравоохранения, а не отдельная служба отвечает за контролируемый приём лекарств каждым больным туберкулёзом, за динамическое наблюдение, абацеллирование и документирование излечения.

В России внедрение этой стратегии было начато в 1995 г. в Ивановской области.

Успех стратегии DOTS основан на пяти элементах. Отсутствие хотя бы одного элемента лишает нас возможности излечивать туберкулёз.

Ресурсы прежде всего должны быть направлены на выявление больных с положительным результатом микроскопии мокроты (заразные случаи) для направления их на лечение, поскольку они представляют собой источник инфекции. Пока не будет высокого процента излечения, не следует заниматься активным выявлением новых случаев другими методами, чтобы не расходовать ресурсы, предназначенные для лечения больных, представляющих угрозу заражения и распространяющих заболевание. Метод выявления микобактерий - микроскопия мазка с окраской по *Цилю-Нильсену*.

Больной должен принимать каждую дозу таблеток под контролем медицинского персонала или обученных добровольцев. Это особенно важно в течение первых двух месяцев лечения, когда пациент наиболее серьёзно болен, велик риск формирования приобретённой устойчивости микобактерий, а пациент представляет опасность для окружающих. Пациентам, не способным адекватно контактировать с работниками службы здравоохранения, необходима индивидуальная работа для продолжения лечения.

Больным туберкулёзом необходимо обеспечить полный курс лечения и контроль за тем, чтобы пациент был полностью излечен. Существует две причины, вынуждающие следить за успехом лечения. Во-первых, в случае обнаружения микобактерий при первом обследовании мокроту следует исследовать под микроскопом через два месяца и в конце лечения для того, чтобы быть уверенным в прекращении бактериовыделения. Во-

вторых, системы записей и отчётов требуют пристального наблюдения за динамикой состояния во время лечения вплоть до излечения каждого больного туберкулёзом. Посредством анализа каждой группы пациентов становится возможной быстрая идентификация региона, где случаи успешного излечения составляют менее 85%, что требует дополнительного вмешательства координаторов программы и обучения персонала.

Правильное комбинирование и дозирование противотуберкулёзных средств, известное как краткосрочная терапия, нужно проводить в течение строго определённого периода времени. Ударное действие, позволяющее подавить и уничтожить микобактерий в организме, оказывают изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол, обычно применяемые в течение 6-8 мес. в соответствии с руководством ВОЗ по лечению туберкулёза. Обеспечение надёжными высококачественными противотуберкулёзными препаратами через систему здравоохранения - важная часть стратегии DOTS, гарантирующая, что лечение больных туберкулёзом будет непрерывным. Качественные и необходимые лекарства должны быть всегда доступны для больных.

Правительство должно решительно поддерживать стратегию DOTS2 и наделить контроль над туберкулёзом высоким политическим приоритетом. Правительство и неправительственные организации должны обеспечивать материальную поддержку контроля за туберкулёзом. Контроль должен интегрироваться с существующей системой здравоохранения, гарантируя бесплатный доступ больных туберкулёзом к лечению и поддержку руководителя центрального туберкулёзного Союза. Хорошо проработанная национальная программа по борьбе с туберкулёзом должна иметь программное руководство, местную программу тренингов, план контроля и план развития. По мнению экспертов ВОЗ, дальнейшее промедление в распространении DOTS опасно. Случаи нелеченого туберкулёза и смертельные исходы от него продолжают встречаться. Наиболее плохим сценарием может оказаться тот, при котором туберкулёз станет в конечном счёте неизлечимым заболеванием вследствие множественной устойчивости микобактерий. Полирезистентные возбудители обычно убивают человека. Но нередко это наступает после того, как инфицируются или заболеют члены семьи больного или его окружение.

В глобальной сети Internet на сайте ВОЗ можно найти такое обращение:

"Все, кто дышит воздухом от Уолл-Стрит до Великой Китайской Стены, должны побеспокоиться об этом. Однажды утратив контроль над полирезистентными микобактериями, мы уже не сможем их остановить. Мы стоим перед лицом смертельной инфекции, которая распространяется с воздухом и может стать такой же неизлечимой, как СПИД или вирус *Эбола*. Эту страшную перспективу нужно избежать любой ценой. Эпидемия туберкулёза должна быть остановлена!

30 миллионов людей умрёт от туберкулёза в течение ближайших 10 лет.
Туберкулёз - главная инфекция, убивающая детей и взрослых.
Третья часть мировой популяции инфицирована микобактерией туберкулёза.
Кто-то инфицируется туберкулёзом каждую секунду.
Около 8 миллионов людей заболели туберкулёзом в течение последнего года.
Весьма вероятно, что около 50 млн. людей могут быть инфицированы устойчивыми к препаратам микобактериями.
Туберкулёз - главный убийца женщин.
Туберкулёз чаще всех других инфекций оставляет детей сиротами.
Туберкулёз - главная инфекция, от которой погибают ВИЧ-инфицированные люди.
Каждая страна страдает от плохой туберкулёзной помощи в других странах".
Для дополнительной информации обращайтесь:

<http://www.who.int/gtb/dots>

E-mail: FightTB@who.ch

Fax: +(41 22) 791 4199

Можете писать по адресу:

The Global Tuberculosis Programme World Health Organization
20 avenue Appia
CH-1211 Geneva 27
Switzerland".

Первичные формы туберкулеза

I. ПАТОГЕНЕЗ

В предшествующих беседах мы уже использовали термин "первичный туберкулёз" и давали определение этому состоянию. Теперь мы остановимся на нём более подробно.

Разграничим сразу **первичный и вновь выявленный туберкулёз**. Первичным туберкулёзом заболевают ранее не инфицированные *M. tuberculosis* люди, но далеко не все, контактировавшие с бацилловыделителем, а только 7-10% из них. Напомним, что при туберкулёзе достаточно часто справедлив тезис: *Заразиться - не значит заболеть*. Термин **первичный** указывает на его патогенез, то есть на возникновение болезни при первичном инфицировании и, следовательно, в отсутствии специфического иммунитета. Термин **вновь выявленный** свидетельствует лишь о том, что ранее у человека не был диагностирован туберкулёз, он не состоял на учёте в противотуберкулёзном учреждении. Вновь выявленный туберкулёз может быть как первичным, так и вторичным. Среди вновь выявленных больных первичный туберкулёз составляет около 1% случаев.

Проникновение микобактерий туберкулёза в организм человека даёт начало цепочке событий, определённых по времени. • **Первичное попадание** возбудителя туберкулёза в лёгкие или другой орган ранее неинфицированного организма **вызывает острую неспецифическую воспалительную реакцию**, редко распознаваемую клинически, поскольку симптоматика скудна или клинических проявлений вовсе нет. Макрофаги поглощают микобактерий и переносят их в регионарные лимфатические узлы. При локальном первичном инфицировании в течение первой недели 50% макрофагов содержит микобактерий туберкулёза, при повторном инфицировании (при наличии иммунитета) большинство бактерий быстро разрушается, микобактерию туберкулёза содержит только 3% макрофагов. Будучи факультативным внутриклеточным паразитом, основная часть *M. tuberculosis* находится в фагосоме макрофагов. Фагоцитоз бывает незавершённым, потому что микобактерия способна вырабатывать фермент, ингибирующий слияние фагосомы с лизосомами. Если распространение возбудителя не останавливается на уровне лимфатических узлов, микобактерий через грудной проток попадают в кровь и разносятся по всему организму. В большинстве случаев участки обсеменения ***M. tuberculosis***, так же как и повреждения лёгкого в месте первичного поражения, самостоятельно организуются, но остаются потенциальным источником поздней реактивации туберкулёза в течение всей жизни больного. Диссеминация может привести к миллиарному туберкулёзу или туберкулёзному менингиту с высоким риском тяжёлого течения и летального исхода, особенно у новорождённых и детей младшего возраста.

В течение 2-8 нед. после первичного инфицирования, пока микобактерии продолжают размножаться внутри макрофагов, в организме человека **развивается опосредованная Т-клетками ГЗТ**. Иммунокомпетентные лимфоциты поступают в зону проникновения возбудителя, где они секретируют такие хемотаксические факторы, как интерлейкины и лимфокины. В ответ на это сюда же мигрируют моноциты и трансформируются в макрофаги, а затем - в гистиоцитарные клетки (макрофаги *in situ*), позднее организующиеся в гранулёмы. Микобактерии могут персистировать в макрофагах многие годы, несмотря на усиленный синтез лизоцима этими клетками, однако дальнейшее размножение и распространение первичной инфекции ограничивается именно фагоцитозом.

Последующее заживление первичного аффекта часто сопровождается кальцинацией, визуализируемой на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки. Сочетание кальцината в лёгком с кальцинированным лимфатическим узлом в корне лёгкого принято называть комплексом *Гона (Ghon)*.

В США у 90-95% населения с хорошим иммунитетом наблюдают полное заживление первичного туберкулёзного аффекта без последующих проявлений туберкулёза. В странах, где инфицирование более массовое, питание неполноценное или существуют другие неблагоприятные факторы, у 5-10% инфицированных отмечают неполное заживление первичного аффекта. Неполноценное питание и сопутствующие заболевания неблагоприятно влияют на заживление и создают угрозу реактивации изменений, оставшихся в месте первичного туберкулёзного поражения.

Формирование первичных форм туберкулёза подобно *мёртвой зыби в штормовом море*. Внешне всё благополучно, ребёнок ещё весел и внешне здоров, но *вираж* туберкулиновой пробы уже прозвучал *стартовым выстрелом* к развитию болезни.

Если в течение 4-8 нед. в организме маленького человека образуется обученный клон Т-лимфоцитов, страшная болезнь не разовьётся, а *замрёт* в виде динамического равновесия, именуемого нестерильным клеточным иммунитетом. Сформированный механизм затормозит, а затем и излечит поражение, возникшее в месте проникновения возбудителя и лимфатических узлов. Теперь - если и произойдёт реактивация процесса - заболевание будет развиваться в присутствии иммунитета, то есть по патогенезу станет вторичным. Именно в период инфицирования **назначение химиопрофилактики** может быть решающим в таком благополучном исходе. Изониазид снизит объём популяции микобактерий в организме, а оставшиеся после развития завершённого фагоцитоза послужат информационной матрицей для обучения Т-клеток.

Если случится так, что популяция *M. tuberculosis* в организме велика (инфицирование было массивным и многократно повторяющимся), то ещё несовершенные механизмы иммуногенеза ребёнка не справятся с созданием специфической защиты. Микобактерии вырабатывают гуморальные факторы, тормозящие слияние лизосомы с фагосомой в макрофаге, то есть завершение фагоцитоза, без которого невозможно представление генетической информации о возбудителе иммунокомпетентным клеткам. Микобактерии вырабатывают токсины, нарушающие процессы метаболизма в детском организме и приводящие к вегетативным сдвигам. Тогда заболевание прогрессирует, первичный аффект и лимфатические узлы могут увеличиваться, вовлекая в процесс новые участки ткани или соседние органы. Прогрессирующий первичный туберкулёз наиболее типичен для новорождённых и лиц, инфицированных ВИЧ-1. Поражённые лимфатические узлы могут стать причиной дальнейшего распространения инфекции, бактериемии, диссеминации и даже генерализации процесса.

Итак, первичный туберкулёз возникает при заражении M. tuberculosis ранее неинфицированных людей и характеризуется поражением лимфатических узлов, лимфогематогенной диссеминацией возбудителя и высокой реактивностью организма к возбудителю заболевания.

Подозрение на наличие туберкулёза у ребёнка **должно возникать в следующих случаях**, описанных Ф. Миллером (1984):

Прекращение прибавки массы тела, постепенное похудание, апатия на протяжении 2-3 мес.; иногда интермиттирующая лихорадка.

Внезапное повышение температуры тела (температура становления), иногда в сочетании с узловой эритемой или туберкулёзно-аллергическим (фликтенулёзным) конъюнктивитом. Температура становления может продолжаться до 3 нед.

Прекращение прибавки массы тела ребёнка в сочетании с затруднённым хриплым дыханием, иногда упорным кашлем.

Внезапная лихорадка с плевральными болями и выпотом.

Вздутие живота и асцит.

Плотные и болезненные образования в брюшной полости.

Прихрамывание и болезненная припухлость в области крупных суставов.

Затруднения при наклоне, ригидность и болезненность спины, возможны её деформация и *опоясывающие* боли.

Безболезненное увеличение периферических лимфатических узлов, окружённых более мелкими лимфатическими узлами.

Любой абсцесс, локализованный в периферическом лимфатическом узле, особенно развившийся постепенно.

Подкожные абсцессы или язвы на коже, не имеющие видимых причин.

Внезапное и необъяснимое изменение настроения ребёнка и его поведения (например, чрезмерная раздражительность), сопровождающееся подъёмом температуры тела, иногда тошнотой и головными болями.

Похудание и апатия у детей старшего возраста и подростков в сочетании с продуктивным кашлем.

Длительно затянувшееся выздоровление после перенесённой кори, коклюша, стрептококкового тонзиллита или другой интеркуррентной инфекции.

Признаки объёмного внутричерепного процесса или диффузного энцефалита у детей.

Безболезненная гематурия или стерильная пиурия у ребёнка.

Структура клинических форм туберкулёза у детей и подростков **в разных странах** неравнозначна.

В России у детей первичный туберкулёз - основная форма, у подростков и лиц молодого возраста он составляет 10-20% случаев, а у взрослых встречается гораздо реже.

Структура детского туберкулёза **в Индии** на примере детского отделения Медицинского колледжа в Ротаке в 1996 г. была такой: туберкулёзный менингит - 52,04%, туберкулёз лёгких - 26,53%, диссеминированный туберкулёз - 7,04%, туберкулёз органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - 3,06%, туберкулёзный лимфаденит - 2,04%.

Такое распределение диагнозов наглядно отражает эффект массовой вакцинации БЦЖ, существенно снижающей долю туберкулёзного менингита и приводящей к изменению структуры первичного туберкулёза.

Различают **следующие клинические формы** первичного туберкулёза:

туберкулёзная интоксикация у детей и подростков;

туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов;

первичный туберкулёзный комплекс;

хронически текущий первичный туберкулёз.

II. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Первичная туберкулёзная инфекция чаще протекает бессимптомно. Неспецифический пневмонит обычно обнаруживают в средних или нижних отделах лёгких. Увеличенные лимфатические узлы в корнях лёгких, характерные для первичного туберкулёза, в детском возрасте могут стать причиной нарушения проходимости бронхов и быть его первым клиническим проявлением.

ТУБЕРКУЛЁЗНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

Туберкулёзная интоксикация у детей и подростков при свежем заражении протекает как ранняя интоксикация, а при хроническом течении называется хронической интоксикацией. Это клинический синдром развития первичной туберкулёзной инфекции, обусловленный функциональными нарушениями без локальных проявлений туберкулёза, выявляемых рентгенологическими или другими методами.

Ранняя туберкулёзная интоксикация. При ранней туберкулёзной интоксикации у ребёнка может быть *истощаемая возбудимость*. Он легко возбуждается, хохочет, но эта радость может быстро перейти в плач или апатию. Такая лабильность нервной системы требует дифференциальной диагностики с патологией щитовидной железы, особенно в эндемичных по зобу районах. Нередко ребёнок проходит обследование у ЛОР-врача, окулиста, невропатолога, прежде чем у него выявляют туберкулёзную интоксикацию. Это связано с развитием так называемых параспецифических реакций при туберкулёзе. **Специфическая реакция** - возникновение казеозной гранулёмы в месте внедрения микобактерии в ткань. **Параспецифическая реакция** - изменение органов и тканей в ответ на присутствие туберкулотоксинов в организме. Лимфоидные и лимфогистиоцитарные узелки и инфильтраты, макрофагальная инфильтрация без специфической клеточной реакции и казеоза могут развиваться в тканях лёгких, печени, сердца, селезёнки, в слизистых и серозных оболочках и других органах и тканях. Всё это и приводит к разнообразным *маскам* первичной туберкулёзной инфекции, таким как частые катары верхних дыхательных путей, фликтенулёзный кератоконъюнктивит, узловатая эритема и т.п. Характерно также увеличение периферических лимфатических узлов шейной, подчелюстной и подмышечной групп до II-III размера, узлы имеют мягко-эластическую консистенцию. В периферической крови нередко выявляют эозинофилию. **Важнейший дифференциально-диагностический признак ранней туберкулёзной интоксикации - совпадение этих**

функциональных расстройств и морфологических изменений с *виражом* туберкулиновых реакций.

Хроническая туберкулёзная интоксикация. При хронической туберкулёзной интоксикации характерными признаками становятся отставание ребёнка в развитии, бледность, микрополиадения (6-9 групп лимфатических узлов от эластической консистенции до "камешков"). **Важен тот факт, что после *виража* туберкулиновых проб прошёл 1 год и более, а туберкулиновые пробы сохраняются положительными либо нарастают.**

Эта форма первичного туберкулёза требует комплексной химиотерапии продолжительностью не менее 6 мес. и может быть излечена практически без остаточных изменений. Микобактерии, присутствующие в организме, трансформируются в слабовирулентные или персистирующие L-формы, но ребёнок остаётся инфицированным на все последующие годы.

Прогрессирование и распространение первичной туберкулёзной инфекции происходит преимущественно по лимфатической системе. Вакцинация БЦЖ ранее не инфицированного человека способствует локализации инфекции на уровне лимфатических узлов без генерализации или локальных поражений органов и тканей. Прежде всего происходит поражение внутригрудных лимфатических узлов.

ТУБЕРКУЛЁЗ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов обычно морфологически **подразделяют на инфильтративную форму**, сходную с прикорневой пневмонией, характеризующейся преимущественно перифокальными реакциями вокруг поражённых узлов, **и туморозную форму**, сходную с опухолевыми заболеваниями и характеризующуюся преимущественно гиперплазией лимфатических узлов и казеозом. Внутригрудные лимфатические узлы принято подразделять на паратрахеальные, трахеобронхиальные, бифуркационные и бронхопюльмональные, что определяет топографическое расположение туберкулёзного процесса при этой клинической форме. При хорошо работающей педиатрической службе туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов чаще выявляют при обследовании ребёнка или подростка по поводу *виража* туберкулиновых проб, однако у детей младшего возраста возможны острые формы с высокой температурой тела и интоксикацией. Фтизиопедиатры выделяют **ряд характерных симптомов.**

При осмотре на передней грудной стенке можно видеть расширение периферической венозной сети в I-II межреберье с одной или двух сторон. Это **симптом Видергоффера**, свидетельствующий о сдавлении непарной вены.

Расширение мелких поверхностных сосудов в верхней трети межлопаточного пространства - **симптом Франка.**

Болезненность при надавливании на остистые отростки верхних грудных позвонков (III-VII) - положительный **симптом Петрушки**, отражающий свежие воспалительные изменения в области заднего средостения.

Притупление перкуторного звука у детей до 2 лет ниже I грудного позвонка, до 10 лет - ниже II, старше 10 лет - ниже III грудного позвонка (лучше при тишейшей перкуссии по позвоночнику) - **симптом Кораньи**, встречающийся при воспалительных процессах заднего средостения, бифуркационных лимфатических узлов и инфильтрации окружающей их ткани.

При поражении паратрахеальных лимфатических узлов и медиастинальной плевры, то есть переднего средостения, выявляют притупление перкуторного звука в области рукоятки грудины и двух первых межреберий с границей, сужающейся книзу, - **симптом чаши Философова.**

При аускультации можно обнаружить симптом **д'Эспина**, когда бронхофония (пекторилоквия) выслушивается на позвоночнике ниже I грудного позвонка до бифуркации трахеи при произношении большими шипящих звуков.

Выслушивание над позвоночником трахеального дыхания, в норме у детей раннего возраста проводимого не ниже VII шейного или I грудного позвонка, характерно для бронхоаденита. Это **симптом Хёбнера.**

Встречают также симптомы *Филатова*, *Гено де Мюсси* и др.

Чаще процесс выявляют рентгенологически. Расширение тени корня и нарушение его структуры чаще бывают односторонними, легче эти изменения обнаружить при правостороннем бронхоадените. Встречают одностороннее расширение верхнего средостения. Инфильтративный тип туберкулёза внутригрудных

лимфатических узлов характеризуется нечёткостью очертаний расширенного корня лёгкого, это результат перинодулярного воспаления. При опухолевидной форме ведущим признаком в рентгенологической картине бывает значительное увеличение лимфатических узлов - расширение, удлинение и изменение структуры корня лёгкого. Наружные границы тени имеют выпуклые, волнистые, иногда бугристые очертания и сочетаются с невозможностью дифференцировать отдельные лимфатические узлы в этом пакете.

Достоверную картину можно получить при помощи КТ органов грудной клетки.

Клинические проявления туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов бывают обусловлены осложнениями этой клинической формы: прорывом расплавленного казеозного узла в просвет бронха, последующей его обтурацией и бронхогенным обсеменением; перераздутием участка лёгкого дистальнее места сдавления или обтурации, развитием дистелектаза и ателектаза. Возможно развитие перикардита при прорыве и опорожнении лимфатического узла в перикард.

Встречают более 30 заболеваний, выявляемых при рентгенологическом обследовании области средостения и корня лёгких. Некоторые из них имеют излюбленную локализацию в грудной клетке (см. табл. 5.1)

Табл. 5.1 Излюбленная локализация патологических процессов в грудной клетке

Переднее средостение	Среднее средостение	Заднее средостение
	Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов Лимфогранулематоз	
Опухоли щитовидной железы	Лимфосаркома	Неврогенные образования
Гиперплазия вилочковой железы	Лимфолейкоз	Натёчный абсцесс
Тератомы и дермоидные кисты	Неспецифические аденопатии при кори, коклюше, вирусных инфекциях Саркоидоз	Аневризма аорты
Целомические кисты перикарда	Аневризма дуги аорты	Опухоли пищевода
Жировые опухоли средостения	Коарктация аорты	Бронхо- и энтерогенные кисты
Аневризма восходящего отдела аорты	Нарушения гемодинамики при пороках сердца	
	Медиастинальный рак	

По *Е.Н.Янченко, М.С.Греймер, 1987*

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов проводят с внутригрудной формой саркоидоза лёгких. В пользу саркоидоза будут симметричность поражения и отрицательные туберкулиновые пробы.

При лимфогранулематозе увеличение лимфатических узлов более выражено по степени и распространённости. Преобладает поражение узлов переднего средостения, а не корней лёгких, тени узлов крупнобугристые.

В переднем средостении у детей расположена вилочковая железа, её увеличение также может симулировать бронхоаденит.

Отличие загродинного зоба без явлений тиреотоксикоза выявляют при рентгеноскопии: при дыхании и глотании зоб смещается. Ещё более достоверно радиоизотопное исследование щитовидной железы.

Основа лечения туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов - длительная химиотерапия, её лучше проводить в условиях санатория. Крупные лимфатические узлы, вызывающие сдавление или образование пролежней органов средостения, подлежат хирургическому удалению.

ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ КОМПЛЕКС

Нозологический диагноз "первичный туберкулёзный комплекс" был предложен *Ранке*, подразумевавшим под ним первичный очаг в лёгком (лёгочный компонент), группу поражённых внутригрудных лимфатических узлов (железистый компонент) и специфический лимфангиит лимфатических сосудов, идущих от лёгочного компонента к железистому. Раньше эта форма первичного туберкулёза была наиболее распространена. С широким применением БЦЖ она стала возникать реже, уступая по распространённости туберкулёзу внутригрудных лимфатических узлов. В своем течении первичный туберкулёзный комплекс проходит **четыре стадии:**

начальная - пневмоническая;

стадия организации, когда начинается рассасывание инфильтративной зоны и появляется биполярность (симптом *Редекера*);

стадия кальцинации;

стадия петрифицированного первичного туберкулёзного комплекса.

Эта клиническая форма может иметь довольно острое начало с интоксикацией, сходное с началом пневмонии. В то же время нередко встречаются стёртое течение заболевания, когда туберкулёз не диагностируют, а при очередном рентгенологическом обследовании в лёгком и его корне обнаруживают плотные очаги или кальцинаты. У подростков и молодых людей первичный туберкулёзный комплекс может быть клинически распознан уже на стадии осложнений; к ним относят туберкулёз бронхов, ателектаз, бронхолёгочные поражения (долевые и сегментарные процессы), гематогенную и лимфогенную диссеминации, плеврит, первичную каверну и казеозную пневмонию.

ХРОНИЧЕСКИ ТЕКУЩИЙ ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

Хронически текущий первичный туберкулёз - следствие несвоевременно выявленного туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов, возникшего в детстве или подростковом возрасте. Процесс протекает волнообразно, обострения могут проявляться различно. При возникновении свищевой формы бронхоаденита возможно бронхогенное, лимфогенное или гематогенное распространение. Характерна длительно сохраняющаяся интоксикация, чувствительность к туберкулину часто повышена.

В регионах с низкой распространённостью туберкулёза первичное инфицирование нередко происходит у взрослых. У них реже, чем у детей, образуются пакеты крупных казеозных лимфатических узлов, особенно в области бифуркации, поэтому трахея, крупные бронхи, нервные стволы и их окончания реже вовлечены в процесс. Чаще происходят поражение бронхопультмональной группы.

При реактивации туберкулёзного процесса во внутригрудных лимфатических узлах возможно развитие аденогенного туберкулёза бронхов,

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение заметим, что среди многих факторов возраст следует считать определяющим для течения первичного туберкулёза. У новорождённых инфицирование микобактерией часто приводит к быстрому развитию заболевания с высоким риском формирования милиарного туберкулёза и туберкулёзного менингита. У детей начиная с 1-2 лет и до пубертата первичный аффект почти всегда заживает, однако может реактивироваться в период полового созревания или немного позже. Взрослые люди в случае первичного инфицирования имеют наибольший риск развития заболевания в течение 3-х последующих лет. Среди молодых больных преобладают женщины, тогда как мужчины чаще заболевают в более зрелом возрасте.

III. ПОРАЖЕНИЕ ПЛЕВРЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

Поскольку **плевриты** в России чаще всего поражают молодых людей и сопровождают первичный туберкулёз, остановимся на поражениях плевры при туберкулёзе. По данным В.А.Соколова (1998), частота туберкулёза

при наличии плеврального синдрома составляет 49,6%, тогда как доля пневмонии как причины плеврита составляет лишь 17,9%. Возможно **три варианта поражения плевры** при туберкулезе:

Аллергический плеврит, протекающий как параспецифическая реакция. В этом случае в плевральной жидкости микобактерии обнаружены не будут.

Перифокальный плеврит - повреждение плевры, непосредственно прилежащей к участку лёгочной ткани, поражённой туберкулезом.

Собственно **туберкулёзный плеврит** - гематогенное обсеменение плевры бактериями туберкулеза с образованием на её листках туберкулёзных бугорков, в этом случае возможно бактериологическое выявление *M. tuberculosis*, а при торакоскопии - визуализация этого процесса и взятие биоптата.

Клиника и диагностика. Для врача общей практики важно своевременно выявить жидкость в плевральной полости. Плевральный выпот, нередко массивный, сопровождается болью в боку на стороне поражения. Симптоматика может прогрессировать достаточно быстро. Чаще всего выпот бывает односторонним, но встречаются и двусторонний. Классически экссудативный туберкулёзный плеврит возникает у молодых людей, ранее не болевших туберкулезом.

Рентгенография. На прямой обзорной рентгенограмме в вертикальном положении больного достоверно увидеть уровень можно только при наличии 500 мл жидкости и более, поскольку выпот равномерно распределяется по периметру купола диафрагмы. При отсутствии воздуха в плевральной полости (до первой пункции) чёткий горизонтальный уровень не виден. Отмечают интенсивное затемнение в нижних отделах, постепенно смещающее органы средостения в противоположную поражению сторону. При подозрении на наличие выпота в плевральной полости необходимо сделать рентгенологический снимок в положении пациента на больном боку (*латерограмму*): изображение должно быть в прямой проекции. Тогда вдоль рёберной поверхности грудной клетки (на снимке - нижней) будет видна жидкость. В беседе, посвящённой расширенным методам лечения, мы специально остановимся на технике плевральной пункции, служащей ключевым мероприятием в диагностике и лечении плевральных выпотов. Врачу общей практики не следует питать иллюзий относительно самопроизвольного рассасывания жидкости. Чаще экссудативный плеврит без эвакуации выпота заканчивается выпадением фибрина, спаечным процессом, а в худшем случае - тяжёлым хроническим гнойным процессом в плевральной полости, или эмпиемой.

Плевральная пункция. При туберкулёзном плеврите выпот носит характер экссудата, содержание в нём белка превышает 3 г%, в жидкости обычно преобладают лимфоциты, клетки мезотелия встречаются редко. При пункционной биопсии париетальной плевры можно обнаружить гранулёмы, что подтвердит диагноз туберкулёзного плеврита. Кожная туберкулиновая проба отрицательна у трети пациентов, поскольку плеврит часто возникает прежде, чем развивается гиперчувствительность к туберкулину.

Тяжёлое **осложнение** нелеченого туберкулеза - бронхоплевральная фистула и туберкулёзная эмпиема плевры вследствие прорыва содержимого лёгочного очага в плевральную полость. В этом случае диагноз поставить легче, поскольку в жидкости часто присутствуют микобактерии.

Лечение. Туберкулёзный плеврит хорошо поддаётся специфическому лечению. Проведение плевральной пункции необходимо как в диагностических, так и лечебных целях. Если жидкость быстро не эвакуировать, выпадает фибрин и формируются спайки. Откачивание жидкости "досуха" неоправдано, поскольку велик риск ранения лёгкого. Потребность в хирургической декорткации возникает редко. Лечение заключается в дренировании плевральной полости и химиотерапии.

По данным исследователей США, у 2/3 больных, перенёсших туберкулёзный плеврит, в течение 5 лет развивается активный туберкулез лёгких.

Диссеминированный туберкулез

Под словом **диссеминация** (от латинского *disseminatio* - рассеивать, распространять) принято понимать распространение возбудителя инфекционной болезни из первичного очага или опухолевых клеток из основного узла по кровеносным, лимфатическим и иным путям в пределах одного органа или всего организма. Диссеминированный процесс может быть гематогенным, лимфогенным, лимфогематогенным. Бронхогенное обсеменение лёгких чаще встречаются как фазу прогрессирования заболевания и не считают патогенетически типичной для диссеминированного туберкулеза.

Диссеминированный туберкулёз лёгких - клиническая форма, характеризующаяся образованием множественных туберкулёзных очагов. Под этим названием было собрано несколько разнообразных по клиническим проявлениям заболеваний, объединённых наличием на рентгенограмме органов грудной клетки изменений симметричных в пространстве (двусторонние, приблизительно в аналогичных сегментах, чаще в верхних отделах) и во времени (изоморфность, одинаковая степень развития процесса - очаги, инфильтрация, каверны и т.п.). Ситуация, когда каверна возникла с одной стороны, а свежие очаги - с другой, позволяет диагностировать фазу обсеменения, а не диссеминированный процесс. Диссеминация при туберкулёзе может происходить на всех этапах развития болезни, поэтому в каждом клиническом случае процесс может носить черты как первичного, так и вторичного туберкулёза. Источником могут быть как свежий первичный туберкулёз, так и старые очаги в лимфатических узлах, лёгких или других органах.

По патогенезу различают гематогенно-диссеминированный туберкулёз и диссеминированный туберкулёз, развивающийся вследствие лимфо-бронхогенного распространения микобактерий.

Клинически диссеминированный туберкулёз лёгких может быть острым, генерализованным гематогенно-диссеминированным, подострым и хроническим.

1. ОСТРЫЙ ДИССЕМНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

Острый гематогенно-диссеминированный туберкулёз лёгких выделен в отдельную клиническую форму - **милиарный туберкулёз**. Распространение инфекции в этом случае происходит с током крови, и очаги образуются по ходу мелких сосудов. Своевременно выявленный милиарный туберкулёз даёт положительную динамику в ответ на лечение поскольку проникновение химиопрепаратов из крови происходит достаточно интенсивно. Развитие милиарного туберкулёза при первичном процессе закономерно, поскольку бактериемию типична для раннего периода туберкулёзной инфекции, а специфический иммунитет несовершенен или отсутствует. **Источник диссеминации**, как правило, - казеозно-изменённые **внутригрудные лимфатические узлы**, топографически и функционально связанные с кровеносной и лимфатической системами (из лимфатического узла по току лимфы в венозное русло или вследствие эрозии сосуда в зоне воспаления). У взрослых и пожилых людей источником диссеминации может стать реактивация старого процесса в лимфатических узлах. Тогда заболевание носит черты вторичного туберкулёза. Общей для обоих вариантов патогенеза милиарного туберкулёза бывает лимфогенная фаза, поскольку изначально возбудитель двигается от поражённого лимфатического узла по лимфатическим путям, вызывая специфический туберкулёзный лимфангит, а затем бактериемию.

Чем чаще повторяются волны бактериемии, тем больше вероятность развития гематогенно-диссеминированного туберкулёза. Особенно опасна бактериемия при снижении сопротивляемости организма человека. Несвоевременное выявление *виража* туберкулиновых проб, а при его выявлении - отсутствие химиопрофилактики, отсутствие БЦЖ или ревакцинации, врождённый или приобретённый иммунодефицит, недостаточное питание, инфекционные заболевания, сопровождающиеся пассивной анергией (корь, грипп и др.); применение некоторых физиотерапевтических процедур (ультрафиолетовое облучение, грязелечение), естественная гиперинсоляция, приём цитостатиков и глюкокортикоидов - **факторы, способствующие формированию милиарного туберкулёза**, называвшегося старыми врачами *скоротечной чахоткой*. Судьба такого больного зависит от скорости постановки диагноза и назначения эффективного лечения. Естественное течение заболевания заканчивается фатально в течение нескольких недель или 1-3 мес.

Первичная диагностика трудна, поскольку мокрота бывает не всегда, она скудна и редко содержит микобактерий. Трансбронхиальная биопсия или биопсия печени часто подтверждает диагноз. Биопсия костного мозга даёт положительный результат примерно в 2/3 случаев. Классический милиарный туберкулёз развивается вследствие гематогенного распространения вслед за первичным инфицированием, то есть пациенты не имеют туберкулёза в анамнезе.

Клиника. Острая форма диссеминированного туберкулёза возникает внезапно, практически без продромального периода, сопровождается тяжёлой интоксикацией, тахикардией и одышкой, гипертермией, увеличением СОЭ, умеренным лейкоцитозом, лимфопенией и моноцитозом. Заболевание часто проявляет себя как лихорадка неясного генеза, иногда с двугорбой температурной кривой, нередко сопровождаемая анемией и спленомегалией. В детском возрасте милиарный туберкулёз способен быть молниеносным. Аускультация и перкуссия первое время остаются неинформативными, выявить очаги на рентгенограмме можно раньше, чем выслушать хрипы. Клиническая картина опережает рентгенологическую картину на 2-6 нед. Трудность первичной диагностики заключается в том, что изменений на рентгенограмме ещё нет, пациенты длительное время могут иметь отрицательные туберкулиновые пробы, а в мокроте (если она есть) не находят **микобактерий**. **Лабораторные данные** неспецифичны и характеризуются умеренной анемией, увеличенной СОЭ, лимфопенией и моноцитозом, гипонатриемией и поликлональными нарушениями синтеза γ -глобулинов.

Начальная диагностика строится на врачебной логике. Клинически выявляют лёгочную (с преобладанием одышки и других лёгочных симптомов) и тифоидную (с преобладанием симптомов интоксикации вплоть до спутанности сознания) формы. В основу дифференциальной диагностики сначала ставят лихорадочное состояние, наиболее частые причины которого различны в разных странах. Если в странах юго-восточного региона рекомендуют исключать тропические лихорадки, то в отечественных условиях начало заболевания дифференцируют с брюшным тифом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, тяжёлыми вирусными заболеваниями. Вспомним, что при брюшном тифе, как правило, есть продромальный период, частота сердечных сокращений снижена, несмотря на лихорадку, в периферической крови отмечают лейкопению при относительном лимфоцитозе.

Рентгенография. Если изначально лихорадка длится более 7-10 дней (что редко бывает при большинстве инфекций), то исключение милиарного туберкулёза необходимо. Чаще всего через 10-14 дней возникают изменения на рентгенограмме. Они изначально носят *нежный* характер, но достаточно быстро нарастают. Морфологическая основа рентгенологической картины - туберкулёзные очаги, образующиеся при слиянии туберкулёзных бугорков. Милиарный туберкулёз характеризуется наличием многочисленных мелкоочаговых теней, равномерно рассеянных во всех отделах лёгких. Очаги локализуются по ходу сосудов цепочками по 4-5 очагов. Как правило, они не превышают 2-3 мм в диаметре, за что их называют просовидными, или милиарными (от латинского *milium* - просо, просяное зерно). Иногда создаётся впечатление, что в средних и нижних отделах очагов больше, но это - следствие большей толщины лёгкого в этих отделах и тесного прилегания именно средних и нижних участков к кассете при рентгенографии. Воспалительное уплотнение междольковой и внутридольковой лёгочной межтканевой ткани приводит к тому, что лёгочный рисунок приобретает мелкосетчатый и петлистый характер. Эксперты ВОЗ при подозрении на милиарный туберкулёз рекомендуют сделать более *жёсткий* снимок и смотреть его при ярком свете, обращая особое внимание на межрёберные пространства: в этом случае можно разглядеть первые небольшие очаги. Согласно данным североамериканских клиницистов, типичная рентгенологическая картина милиарного туберкулёза - двусторонняя симметричная тотальная мягко- и мелкоочаговая диссеминация, изначально распознаваемая на боковых снимках или на *мягких* рентгенограммах. Если больной не получает лечения, очаги сливаются, нарастает картина двусторонней инфильтрации, *снежной бури*. Такие рентгенологические изменения соответствуют обширному казеозу лёгочной ткани.

Наиболее неблагоприятна так называемая **ареактивная форма** гематогенно-диссеминированного туберкулёза, когда на фоне массивной bacteriemia и bacteriostasis практически не формируются гранулёмы, развивается панцитопения. В этом случае прогноз остаётся неблагоприятным даже при своевременно начатой химиотерапии.

II. ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ МЕНИНГИТ

Отдельно выделяют менингеальную форму острого диссеминированного туберкулёза, или **туберкулёзный менингит**. Неврологические признаки воспаления мозговых оболочек не имеют этиологической специфичности. У больного поднимается температура тела до 38 °C и выше, нарастает головная боль, появляется рвота, не связанная с приёмом пищи. По мере прогрессирования болезни развиваются заторможенность, сопор и кома. Важно отметить ригидность затылочных мышц, положительные симптомы *Брудзинского* и *Кернига*. При протекании процесса по типу менингоэнцефалита могут возникать гемипарезы, гемиплегии, нарушения функций тазовых органов.

Люмбальная пункция. В дифференциальной диагностике решающее значение имеют **результаты исследования спинномозговой жидкости** (СМЖ).

При туберкулёзном менингите **спинномозговая жидкость прозрачная**, вытекает частыми каплями (мутной она бывает при гнойном менингите).

Цитоз составляет 100-600 клеток в 1 мм³, преобладают лимфоциты (норма до 3-5 лимфоцитов в 1 мм³); повышено содержание белка до 6-10 г/л и более, понижено содержание сахара и хлоридов. Этот признак сам по себе не очень информативен, поскольку такие результаты анализа могут встречаться и при гнойном менингите.

В собранной СМЖ через сутки выпадает **нежная фибриновая плёнка** в виде сетки, *паутинки*, служащей в микробиологических исследованиях материалом для поиска микобактерий.

При интерпретации данных исследований СМЖ очень большое значение имеет типичный для туберкулёзного менингита **синдром белково-клеточной диссоциации** - результат преобладания застойных явлений над воспалительными изменениями. Этот синдром характеризуется высоким содержанием белка в СМЖ, достигающим 3%, и сравнительно низким цитозом, близким к норме или незначительно её превышающим. Это свидетельствует о так называемом блоке ликворных путей.

Туберкулёзный менингит - неблагоприятная форма, дававшая практически 100% летальность в те времена, когда ещё не применяли антибактериальные препараты; но и сейчас только ранняя диагностика позволяет радикально помочь пациенту. При лечении туберкулёзного менингита важно знать степень проникновения препаратов в СМЖ (табл. 6-1).

Табл. 6-1. Степень проникновения препаратов в спинномозговую жидкость

Препараты	Характер проникновения в СМЖ
Изониазид	В норме - 1/3 концентрации препарата в плазме крови, при менингите - 2/3 концентрации в плазме (до 90%)
Рифампицин	В норме 5,2%, при менингите 26%
Стрептомицин	Незначительное количество, при воспалении несколько лучше (20%)
Канамицин	В норме практически не проникает, при бактериальном менингите от 9 до 68% содержания в плазме
Циклосерин	В норме слабо проникает, при туберкулёзном менингите - 50-80%
Пиразинамид	При менингите концентрация до 100%. Рекомендован ВОЗ при туберкулёзном менингите
Этамбутол	В норме не проникает, при туберкулёзном менингите - 20-54%
Этионамид	Проникает при менингите до 40-100%
Протионамид	Подобен этионамиду
ПАСК	Проникает только при воспалении спинномозговых оболочек
Амикацин	В норме до 20%, при менингите - до 50-90%
Ципрофлоксацин	В норме не превышает 20%, при гнойном менингите - до 92%, при вирусном менингите - 26,6%
Офлоксацин	В норме не превышает 45% содержания в крови, при гнойном менингите - до 28%, при лимфоцитарном - 44% (по данным некоторых исследователей - до 75%)

Наряду с туберкулёзным менингитом различают **туберкулёму мозга**, формирующуюся в его субкортикальных отделах. В группе туберкулёзно-аллергических реакций выделяют туберкулёзную энцефалопатию, проявляющуюся нарушением сознания и комой.

Для генерализованного гематогенно-диссеминированного туберкулёза характерно наличие экссудативно-казеозных очагов во многих органах.

III. ПОДОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ДИССЕМНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЕГКИХ

Подострый диссеминированный туберкулёз характеризуется подострым течением. Рентгенологические и клинические признаки появляются одновременно. **Клиническая картина** близка к таковой при тяжёлой двусторонней пневмонии, хотя возможна и менее выраженная симптоматика. Больные отмечают кашель с различным количеством слизистой или белёсой мокроты. Уже при физикальном обследовании обнаруживают двусторонние изменения, характеризующиеся сначала жёстким дыханием, а затем - различными хрипами. При перкуссии появляется коробочный оттенок. В первые недели болезни туберкулиновые пробы могут быть отрицательными, но через 1,5-2 мес. они становятся положительными. Достаточно информативно бактериологическое исследование мокроты на *M. tuberculosis*, особенно при наличии признаков распада лёгочной ткани. При поражении почек целесообразно провести посев мочи. Для рентгенологической картины подострого диссеминированного туберкулёза патогномично поражение преимущественно верхних отделов, слияние очагов, наличие инфильтрации и формирование *штампованных* или *очковых* каверн, располагающихся довольно симметрично в верхних долях обоих лёгких. Увеличенные внутригрудные лимфатические узлы или наличие плеврита также будут свидетельствовать в пользу туберкулёзной этиологии диссеминации. Одновременно возможны экстраторакальные поражения.

Чаще при подострой форме преобладает гематогенный путь обсеменения, но клинико-рентгенологически выделяют также диссеминированный туберкулёз бронхогенного происхождения. В этом случае очаги в лёгких рассеяны неравномерно, их двустороннее распространение асимметрично. Диагноз подострой формы туберкулёза обычно подтверждают при бронхологическом исследовании.

Хронический диссеминированный туберкулёз также может быть гематогенным и лимфобронхогенным. Для него характерны постепенное нарастание клинической картины и длительное волнообразное течение. Даже в период обострения проявления болезни не носят критического характера. В разное время в процесс возможно вовлечение различных органов и систем. Долгое время единственной жалобой могут быть снижение толерантности к физическим нагрузкам, исподволь нарастающая одышка, покашливание. Если больной измеряет температуру тела, то находят субфебрилитет. При деструкции лёгких довольно вероятно обнаружение микобактерий в мокроте. Иногда процесс выявляют при очередном профилактическом лучевом исследовании. Рентгенологическая картина хронического диссеминированного туберкулёза проявляется, прежде всего, симметричным поражением верхних отделов обоих лёгких, типично наличие полиморфных очагов, старых очагов, включая кальцинаты. Верхние доли со временем уменьшаются в объёме, подтягивая вверх корни лёгких. В нижних отделах развивается эмфизема.

Врач общей практики, особенно представитель амбулаторного звена практического здравоохранения, при выявлении диссеминированного процесса в лёгких не должен брать на себя окончательную диагностику заболевания. Обнаружив этот синдром и оперативно выполнив минимум исследований, он должен направить пациента в центральное пульмонологическое или фтизиатрическое учреждение города, области или республики. Не следует брать на себя проведение пробной терапии.

В специализированных учреждениях дифференциальную диагностику проводят с такими заболеваниями, как саркоидоз, пневмокониоз, канцероматоз, фиброзирующие альвеолиты, гемосидерозы, различные виды гранулематозных поражений лёгких и др.

Вторичные формы туберкулеза лёгких

Туберкулёз, возникший в условиях существующего противотуберкулёзного иммунитета, принято называть вторичным. Следовательно, он возникает у ранее инфицированных людей. Свойства, присущие вторичному туберкулёзу, описал всё тот же **Роберт Кох**. Развиваться вторичный туберкулёз может по двум причинам - при эндогенной реактивации (реактивация старого очага в организме) и при экзогенной суперинфекции (повторном массивном проникновении микобактерий в организм извне). Несмотря на то, что у больного вторичным туберкулёзом сформирован специфический иммунитет, прогноз заболевания на 90% зависит от своевременно начатой рациональной химиотерапии.

Начало заболевания обычно протекает скрыто, у больного некоторое время не возникает никаких жалоб. Однако фактически поражение лёгкого прогрессирует в течение нескольких недель. При естественном течении процесса у трети пациентов отмечают длительное течение заболевания с периодами ремиссий и обострений. В среднем 60% пациентов, не получающих лечения, умирают в течение 2,5 лет.

При прогрессировании поражения лёгкого **центральный некроз сопровождается развитием казеоза**, названного так за внешнее сходство некротизированного материала с творожистыми массами, которые могут быть частично разжижены. Для туберкулёза характерны **очаги-отсевы**, появляющиеся вслед за основным поражением. Этот признак используют при дифференциальной диагностике туберкулёза и опухолей.

Некротический материал может отторгаться через бронхи с образованием лёгочных каверн - полостных образований туберкулёзной природы. В это же время возможен **бронхогенный отсев** с появлением новых участков экссудативного воспаления. У некоторых больных процесс может захватывать сегмент или долю. Иногда бронхогенное распространение туберкулёза происходит вследствие прорыва поражённого перибронхиального лимфатического узла в просвет бронха (аденогенный туберкулёз).

С прогрессированием туберкулёза **лёгкое утрачивает свою нормальную структуру**. Типичны развитие фиброза, уменьшение объёма лёгкого и подтягивание лёгких вверх. Если же своевременно начата химиотерапия, недавно выявленное поражение заживает с относительно небольшими потерями лёгочной ткани.

Один из основных признаков туберкулёза - **кашель**. Мокрота обычно скудная и негнойная. **Кровохарканье** встречается довольно часто, но обычно ограничивается прожилками крови в мокроте. Массивные, угрожающие жизни лёгочные кровотечения чаще встречаются при далеко зашедших деструктивных процессах.

Физикальное исследование больного лёгочным туберкулёзом обычно выявляет скудные данные, появляющиеся лишь при достаточно обширном поражении. Иногда выслушивают хрипы на верхушках лёгких, усиливающиеся после покашливания. При больших кавернах выслушивают **амфорическое** дыхание. При перкуссии над верхушками возможно укорочение звука, свидетельствующее об обширном поражении.

Задача врача - убедить пациента посвятить один год жизни лечению начальной формы вторичного туберкулёза, т.к. иначе с туберкулёзом у пациента будет связана вся оставшаяся жизнь. Это не значит, что больной всё время лечения будет пребывать в стационаре с ограниченными удобствами и общаться с непростым в социальном плане коллективом больных. Прежде всего, лечение - регулярный приём всех препаратов, назначенных врачом. В оптимальном варианте - это контролируемая химиотерапия, именуемая за рубежом DOT, о которой мы поговорим в беседах о лечении.

I. ОЧАГОВЫЙ И ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Самая малая вторичная форма лёгочного туберкулёза - **очаговый туберкулёз**, способный носить характер вновь выявленного (мягко-очаговый) или инволютивного (фиброзно-очаговый), как следствие обратного развития более тяжёлых форм. Клиника этой формы скудна. Больные, как правило, не выделяют микобактерии. Выявляют эту форму при флюорографии или рентгенологическом исследовании.

Сложность ведения этой формы туберкулёза состоит в скудности симптоматики, Пациент ещё не верит до конца в свою болезнь. Взрослый человек привык чувствовать, что болеет. Здесь же выявляют болезнь, как бы сидящую в засаде, ещё до её страшного прыжка. Если начать полноценную химиотерапию на этапе мягкоочагового туберкулёза, практически гарантирован полный успех излечения пациента.

Очаг - тень с чёткими контурами, диаметром до 1 см. Одиночный очаг, выявленный при рентгенологическом обследовании, при отсутствии клиники требует дальнейшего наблюдения. Если на повторном снимке диаметр очага увеличился, основное внимание следует уделить онкологическому диагностическому поиску. Если очагов стало несколько, более вероятно их туберкулёзное происхождение. Важно помнить, что для туберкулёза характерна локализация в I, II и VI сегментах, а рак чаще локализуется в III сегменте. Если группы очагов расположены симметрично на обеих верхушках, возможен ограниченный диссеминированный туберкулёз.

Очаговые тени встречаются при неспецифической пневмонии, однако в этом случае чаще налицо клиника пневмонии, выслушиваются влажные хрипы, тогда как для мягкоочагового туберкулёза это большая редкость. Характерна локализация процесса в нижних отделах лёгких (VIII, IX и X сегменты). Через 2-3 недели рациональной антибиотикотерапии очаги пневмонии рассасываются.

Встречают очаги в лёгких, которые не увеличиваются ни в объёме, ни в количестве и не реагируют на лечение. Чаще всего это очаговый пневмосклероз.

Инфильтративный туберкулёз лёгких - самая распространённая форма вторичного туберкулёза, характеризующаяся наличием инфильтрата в лёгких.

Инфильтрацией патоморфологи называют заполнение ткани клетками воспаления. В рентгенологической практике под инфильтратом понимают неомогенное затемнение с нечёткими контурами диаметром более 1 см.

Инфильтративный туберкулёз может протекать бессимптомно при бронхо-лобулярном инфильтрате либо с достаточно выраженными симптомами туберкулёзной интоксикации, кашлем и даже кровохарканьем при лобите. Проявления других клинко-рентгенологических форм нарастают последовательно от сегментита, округлого инфильтрата, облако-видного инфильтрата и перисциссурита (с вовлечением междолевой борозды) до казеозной пневмонии, выделенной ныне в отдельную клиническую форму. **Казеозная пневмония** характеризуется поражением одной доли лёгкого и более, массивным казеозным некрозом с последующим его распадом и отторжением, угнетением иммунных реакций (несмотря на бацилловыделение, туберкулиновые пробы гипо- или анергические). Казеозная пневмония - вариант старинного диагноза *скоротечная чахотка*, ныне звучащего как **остропрогрессирующая форма туберкулёза**. В настоящее время остропрогрессирующие формы встречаются в 8-10% случаев среди впервые выявленных больных, летальность в течение первого месяца заболевания составляет 14%.

Клиническая картина инфильтративного туберкулёза варьирует от скудной симптоматики при малых формах до тяжелейшего токсического состояния при обширных и запущенных формах. Ригидность и/или болезненность мышц плечевого пояса (симптом *Воробьева-Поттенджера*) свидетельствует о возникновении сухого апикального плеврита и отражает реакцию плевры на субкортикально расположенное поражение верхушки лёгкого.

Клинические варианты течения инфильтративного туберкулёза лёгких сопровождаются преобладанием различных типов тканевых реакций.

При лобитах и казеозной пневмонии преобладает альтеративный тип. Он характеризуется повреждением ткани вплоть до развития творожистого некроза с очень слабо выраженным, а иногда и полным отсутствием микроциркуляторной и клеточной реакции.

При облаковидном инфильтрате чаще встречаются экссудативную реакцию, проявляющуюся повышенной сосудистой проницаемостью, образованием жидкого выпота с примесью фибрина, эмиграцией первоначально полинуклеарных, а затем - мононуклеарных лейкоцитов, в ткани выявляют большое количество микобактерий, очаг воспаления может подвергаться творожистому некрозу.

При круглых инфильтратах преобладает воспалительно-продуктивная реакция. Формируется туберкулёзная гранулёма, содержащая в центре аморфный детрит (следствие альтерации ткани, вплоть до некроза), по периферии детрита *частоколом* расположен вал из нескольких рядов эпителиоидных клеток, далее снаружи с вал из лимфоцитов с примесью макрофагов и плазматических клеток. Между эпителиоидными клетками и лимфоцитами встречаются гигантские многоядерные клетки *Пирогова-Лангханса*. Капилляры можно обнаружить только в наружных зонах бугорка до эпителиальных клеток. **Туберкулёзные инфильтраты** чаще локализуются в I, II и VI сегментах, при поражении 2-х и более сегментов типичны признаки распада лёгочной ткани - возникновение просветлений на фоне инфильтрации, а также появление *очагов-отсевов*. При вновь выявленном верхнедолевом инфильтрате без бацилловыделения больного обычно ведут как пациента с внебольничной пневмонией: назначают аминопенициллины или цефалоспорины 2-го поколения на 10-12 дней. При отсутствии эффекта дальнейший диагностический поиск может быть направлен на выявление туберкулёза и онкологических заболеваний. Антибактериальная терапия может снять перифокальную инфильтрацию при опухоли лёгкого, и на повторном снимке станет видна округлая или полициклическая тень.

Если с нарастанием локальной тени происходит **смещение органов средостения в здоровую сторону**, это должно настораживать в отношении опухоли.

Если в динамике происходит смещение **органов средостения в сторону локальной тени**, это скорее ателектаз или фиброз (цирроз). Если появление инфильтрата любой локализации связано с воздействием аллергена или глистной инвазией и сопровождается эозинофилией, весьма вероятен **эозинофильный лёгочный инфильтрат**. При динамическом исследовании изменения в лёгком могут менять локализацию, за что были названы *летучими*.

Если лечение больного носит пробный, диагностический характер следует придерживаться правила - либо препараты широкого спектра действия, либо противотуберкулёзные. Не следует при этом варианте лечения назначать стероиды. В противном случае вы не сможете истолковать результат лечения в пользу того или иного диагноза. Так, назначение изониазида, рифампицина, стрептомицина в сочетании с преднизолоном может привести к положительной динамике при пневмонии, эозинофильном инфильтрате и свежем инфильтративном туберкулёзе.

II. ТУБЕРКУЛЕМА

Туберкулёма лёгкого - относительно благоприятная форма, характеризующаяся казеозным фокусом, окружённым соединительнотканной капсулой диаметром более 1 см. Туберкулёма чаще всего бывает результатом инволюции экссудативно-казеозного фокуса у лиц с высоким уровнем специфического иммунитета (туберкулиновые пробы чаще гиперергические). Различают мелкие туберкулёмы (до 2 см в диаметре), средние (2-4 см) и крупные (более 4 см в диаметре).

Выделяют различные **анатомические типы туберкулём**. По характеру её тени различают гомогенную и слоистую туберкулёмы, по количеству - солитарную и конгломератную, а также инфильтративно-пневмонического типа и псевдотуберкулёму при заполнении каверны казеозом. Эту форму туберкулёза можно излечить как консервативно, так и посредством резекции лёгкого.

Диагностика. Учитывают наличие контакта с больным туберкулёзом, высокую чувствительность к туберкулину, скудные клинические и лабораторные данные.

Форма фокуса на рентгенограмме при этой форме туберкулёза - от круга до неправильного овала, очертания тени обычно чёткие (за исключением инфильтративно-пневмонического варианта).

Расположены туберкулёмы чаще **субкортикально**.

При внимательном изучении можно обнаружить, **что структура тени туберкулёмы неоднородна** за счёт более плотных включений, кальцинатов, расположенных как в центре, так и по периферии. В слоистых

туберкулёмах, порождённых волнообразными обострениями и повторными инкапсуляциями процесса, отмечают **чередование кольцевидных и полукольцевидных структур**, лучше видимых на томограммах.

При обострении туберкулёмы по инфильтративному типу исчезает чёткость контуров тени и увеличивается её размер. При обострении по типу деструкции размер и очертания фокуса не меняются, но появляется одно или несколько просветлений. Чаще расплавление казеоза определяется на ограниченном участке в нижнемедиальном отделе туберкулёмы близ устья потенциального дренирующего бронха.

Первостепенная задача врача, выявившего в лёгком округлую тень, - исключение рака лёгкого или другой злокачественной опухоли в кратчайший срок, используя для этого трахеобронхоскопию с биопсией, КГ, микробиологические и цитологические методы. Врачу общей практики лучше сразу отправить пациента на консультацию к онкологу, морально подготовив пациента к возможному хирургическому вмешательству.

В случае диагностических сомнений между туберкулёмой и злокачественной опухолью **тактическим выбором должна быть операция на лёгком**.

В пользу преимущественно хирургического подхода к туберкулёмам диаметром более 2 см свидетельствуют и анатомические **предпосылки для низкой эффективности химиотерапии**:

отсутствие сосудов в казеозно-некротических массах;

слабая диффузия антибактериальных препаратов и инактивация некоторых из них в кислой среде казеоза;

отсутствие бронхиального дренажа.

Средние, а особенно - крупные туберкулёмы, множественные туберкулёмы, а также туберкулёмы, расположенные в VI сегменте, должны быть удалены, поскольку часто происходят их распад и диссеминация.

Воздержаться от операции (и даже от лечения) можно у больных со стабильными (в течение 3-5 лет) туберкулёмами диаметром до 2 см. Аналогичную клинику, то есть стабильность и бессимптомность, могут иметь доброкачественные опухоли лёгких.

Тем не менее в алгоритмах действий пульмонолога в развитых странах округлая тень в лёгких при рентгенологическом исследовании у мужчины в возрасте 40 лет и старше - повод для хирургического вмешательства.

III. ДЕСТРУКТИВНЫЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА

КАВЕРНОЗНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

Кавернозный туберкулёз лёгких характеризуется наличием сформированной каверны, выглядящей на рентгенограмме изолированной кольце видной тенью в лёгком. Существование этой формы стало возможным только в период проведения антибактериальной терапии, когда существование туберкулёзной каверны не сопровождается обсеменением или выраженной инфильтрацией. Формирование каверны происходит при инфильтративном или диссеминированном туберкулёзе лёгких.

Синдром фазы распада проявляется кашлем с мокротой, влажными хрипами в лёгких, кровохарканьем и бактериовыделением.

Сформированная каверна не даёт выраженной симптоматики. Она хорошо видна на продольной или компьютерной томограмме. По существующим представлениям, кавернозная форма существует до 2-х лет, в течение которых излечивается (включая резекцию лёгкого), прогрессирует до фиброзно-кавернозного туберкулёза либо осложняется грибковой суперинфекцией.

Полостные образования в лёгких могут сохраняться, несмотря на эффективно проведённую химиотерапию. Эти **каверны могут стать источником лёгочного кровотечения**, особенно если туберкулёз прогрессирует.

Наличие терминальных лёгочных артерий внутри каверн создаёт риск профузного лёгочного кровотечения из так называемых аневризм *Расмуссена*.

Другая причина кровотечения - развитие аспергиллёмы в постоянно существующей туберкулёзной полости (включая санированные каверны). В этом случае кровотечение не связано с прогрессированием туберкулёза.

Прорыв туберкулёзной каверны в плевральную полость также может вести к туберкулёзной эмпиеме и бронхоплевральному свищу.

Дифференциальная диагностика

Синдром кольцевидной тени в лёгком требует дифференциальной диагностики с абсцессом лёгкого. Абсцесс обычно сопровождается острым началом, высокой температурой тела, ознобом, кашлем с обильной гнойной мокротой, высевом вирулентного возбудителя и даже кровохарканьем. Против кавернозного туберкулёза свидетельствуют отрицательные туберкулиновые реакции, отсутствие *M. tuberculosis* в мокроте, резко увеличенная СОЭ, выраженный лейкоцитоз. Абсцесс чаще локализуется в нижних отделах и имеет горизонтальный уровень жидкости в полости.

Рак лёгкого. Дифференциальную диагностику следует проводить с распадающимися периферическими опухолями лёгкого. Для этого мокроту исследуют на *атипические* клетки. Для рака характерно наличие широкой зоны перикавитарной инфильтрации вследствие прорастания опухоли в окружающую ткань. Внутренний контур полости, образующейся при распаде опухоли, чаще неровный, свойственна широкая тяжистая *дорожка* к корню лёгкого. В корне лёгкого можно обнаружить увеличенные лимфатические узлы. Оптимальный метод лучевого исследования больного с полостными образованиями - **КТ**, позволяющая тщательно обследовать состояние как лёгких, так и средостения.

ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

Наиболее неблагоприятная, *завершающая* в прогрессирующем течении деструкции, *гиперхроническая* форма - фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких. Для него типичны толстостенные фиброзные, нередко деформированные каверны, грубые фиброзные изменения лёгочной ткани, деформация бронхов, смещение органов средостения, постоянное или рецидивирующее бацилловыделение полирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, бронхогенные *очаги-отсевы*, осложнения в виде кровохарканья и лёгочных кровотечений, амилоидоза с развитием уремии, необратимой ЛСН, спонтанного пневмоторакса, внутрикавернозного аспергиллёза и др. Больные фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких представляют наибольшую угрозу для здорового населения, требуют изоляции и длительной химиотерапии. Считают, что в одной каверне находится 10^{10} - 10^{12} микобактерий туберкулёза.

Течение

Фиброзно-кавернозный туберкулёз может быть локальным и иметь **довольно стабильное течение**. Нередко посредством химиотерапии можно полностью стабилизировать процесс, а затем санировать больного, удалив поражённый участок лёгкого. Если же больной принимает туберкулостатики нерегулярно, злоупотребляет алкоголем или плохо питается, прогрессирование процесса неизбежно.

Прогрессирующий тип течения этой формы туберкулёза может встречаться с самого начала заболевания, в этом случае нередко прогрессирование продолжается, несмотря на химиотерапию, поскольку развивается полирезистентность микобактерий к химиопрепаратам. Закрытие фиброзной каверны при консервативной терапии маловероятно. При одностороннем процессе хирурги могут предложить операцию, несмотря на активность процесса.

Прогноз при этой форме туберкулёза часто неблагоприятный. Прогрессирование неизбежно приводит к осложнениям, от которых больной постепенно или скоропостижно погибает.

В России в период с 1991 до 1996 гг. доля больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом увеличилась на 42,9%.

Дифференциальная диагностика. Проблема дифференциальной диагностики фиброзно-кавернозного туберкулёза возникает редко. Бактериовыделение в сочетании с типичной рентгенологической картиной снимает многие вопросы. У олигобациллярных больных возможны сомнения в диагнозе, тогда во внимание принимают хронический абсцесс, врождённые воздушные кисты лёгкого, буллёзные образования, ограниченные скопления воздуха в плевральной полости при эмпиеме.

При поликистозе кольцевидные тени однотипные и множественные, отсутствуют плевропюльмональные тяжи, характерные для каверн, и *дорожка* к корню лёгкого.

Для булл более типична множественность образований, угловатость, фестончатость, прерывистость контуров вследствие многокамерности этих образований.

ЦИРРОТИЧЕСКИЙ ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ

В результате инволюции фиброзно-кавернозного, хронического диссеминированного, массивного инфильтративного туберкулёза, поражений плевры и туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов с бронхолёгочным поражением формируется **цирротический туберкулёз лёгких**, характеризующийся разрастанием грубой соединительной ткани в лёгких и плевре. Это конечная, но не самая опасная форма лёгочного туберкулёза. Она нередко фатальна для пациента, но в эпидемиологическом отношении не слишком опасна, поскольку чаще всего больные олигобациллярны. Лечение таких больных проблематично, поскольку туберкулостатики плохо проникают в изменённую ткань. Односторонние формы цирротического туберкулёза можно излечить хирургически. **Дифференциальная диагностика.** Цирротический туберкулёз требует дифференциальной диагностики с циррозом лёгких различного происхождения. Заметим, что это вопрос принципиальный, поскольку цирротический туберкулёз - активный процесс, а цирроз лёгкого - исход. Существенную роль играет тщательно собранный анамнез, отражающий историю перенесённых заболеваний. Длительное отсутствие бактериовыделения и других признаков активности, отсутствие какой-либо рентгенологической динамики в течение ряда лет свидетельствуют в пользу цирроза.

Туберкулез внелёгочной локализации

Внелёгочный туберкулёз встречаются существенно реже, чем туберкулёз органов дыхания, однако инвалидизирующие последствия внелёгочных форм требуют от врача общей практики постоянно проявлять фтизиатрическую настороженность. Ознакомимся кратко с внелёгочными проявлениями туберкулёза.

1. ТУБЕРКУЛЁЗ ГОРТАНИ чаще всего встречаются у больных с далеко зашедшими формами туберкулёза лёгких. В редких случаях он возникает у лиц с минимальным лёгочным поражением. Туберкулёз гортани возникает вследствие попадания микобактерий на слизистую оболочку гортани во время откашливания мокроты. Процесс начинается с поверхностного ларингита, затем происходят изъязвление и образование гранулём. Иногда поражается надгортанник. **Дисфония - основной признак** туберкулёзного ларингита.

2. ТУБЕРКУЛЁЗ БРОНХА. Подобно развитию туберкулёза гортани происходит и поражение слизистой оболочки бронхов с формированием туберкулёзного бронхита. Как правило, при локальном бронхите сегментарного бронха бывает затронута и часть лёгкого. **Кашель и небольшое кровохарканье - главные клинические проявления.** При этом больные с туберкулёзным поражением гортани и бронхов обычно очень опасны в эпидемическом плане. В то же время такие больные быстро реагируют на химиотерапию, поэтому прогноз обычно благоприятен.

3 ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ - нередкое проявление туберкулёза. Костно-суставной туберкулёз может протекать в виде *первичного* остита с поражением тела позвонка и его деструкцией, но без распространения туберкулёзного процесса за его пределы.

Болезнь Потта, или туберкулёз позвоночника. Микобактерий попадают в позвоночник гематогенным путём или по лимфатическим сосудам, идущим из плевральной полости к паравертебральным лимфатическим узлам. Эрозия передней поверхности тел позвонков приводит к их спадению и формированию выраженного кифоза без сколиоза с образованием горба (*gibbus*). Возможна параплегия.

Если нет неврологических нарушений, болезнь *Потта* поддаётся химиотерапии, хотя нередко нужна хирургическая коррекция позвоночника. При риске развития нового парапареза необходима срочная ортопедическая помощь.

Прогрессирующий спондилит характеризуется распространением процесса за пределы позвонка с поражением прилежащих позвонков, искривлением позвоночного столба, появлением *холодных абсцессов* и спинномозговых расстройств. Абсцессы не требуют дренирования в случае проведения адекватной химиотерапии, если они не достигают больших размеров. К поздним симптомам относят образование свищей, из которых выделяется жидкий гной с примесью казеоза. Распространение по межмышечным пространствам может приводить к развитию *натёчников* - новых абсцессов, удалённых от основного очага.

M. tuberculosis поражает также **плоские кости и суставы таза, грудной клетки и черепа**. После внедрения микобактерий туберкулёза в кость возникает фокус воспаления, костное вещество замещается грануляциями, формируются секвестры, которые при поражении трубчатых костей широким основанием всегда обращены к суставу, а при поражении позвонков или тазовых костей - к периосту.

Туберкулёз часто поражает несущие наибольшую нагрузку **крупные суставы - бедренный и коленный**. Эти суставы достаточно просто иммобилизовать, процесс хорошо поддаётся химиотерапии. **Туберкулёзный синовит** встречается как самостоятельную патологию или в сочетании с туберкулёзным артритом. Нередко в общей практике диагностической загадкой бывают туберкулёзно-аллергические синовиты и артриты, представляющие собой параспецифическую реакцию синовиальной оболочки сустава на отдалённые, скрытые очаги туберкулёзной инфекции.

Диагностика. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) достаточно чётко выявляют характерные для туберкулёза изменения, хотя дифференциальный диагноз включает другие инфекционные поражения и опухоли. Аспират содержимого абсцесса или биоптат кости позволяют подтвердить туберкулёзную этиологию, поскольку из этого материала часто высевают микобактерий или подтверждают диагноз гистологически.

С целью своевременной диагностики туберкулёза костей и суставов на консультацию к фтизиатру (обычно в ПТД есть специалисты по внелёгочному туберкулёзу) следует направлять больных, длительно страдающих артритами и полиартритами, болями в грудной клетке, пояснице, нижних и верхних конечностях, лиц с незаживающими ранами и свищами мягких тканей и костно-суставной системы неясной этиологии.

Лечение. При комплексном лечении костно-суставного туберкулёза наряду с химиотерапией и хирургическим лечением проводят ортопедическую коррекцию.

4 ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕВЫХ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ обычно имеет гематогенную природу. Это туберкулёз почек с развитием ограниченных инфильтратов, каверн, поликаверноза и рубцового стеноза. Общее состояние больных с мочеполовым туберкулёзом длительное время не меняется. Для диагностики туберкулёза мочеполовых органов необходимо проводить целенаправленное обследование больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей (циститом, пиелитом, инфицированным уролитиазом), а также при поражении мужских половых органов (эпидидимите, орхоэпидидимите, простатите). Особое внимание должно быть уделено больным с неустановленным урологическим диагнозом, приступами почечной колики неясной этиологии, лейкоцитурией и гематурией.

Туберкулёз почек сначала проявляется пиурией и микрогематурией при отрицательных результатах бактериоскопии. Нередко диагноз устанавливают только после посева из мочи *M. tuberculosis*. Настороженность в отношении туберкулёза мочевой системы должна вызывать постоянная кислая реакция мочи у больных с лейкоцитурией, стойкой макро- или микрогематурией. На рентгенограммах (экскреторных урограммах) обнаруживают стриктуры и расширения мочеточника, каверны в почках. Прогрессируя, туберкулёз поражает мочевой пузырь, придатки яичек, предстательную железу. Заключительной стадией может быть пионефроз. Своевременно начатое лечение даёт хорошие результаты, при позднем выявлении процесса показаны как химиотерапия, так и хирургические методы лечения. В прошлом удаление почки при её туберкулёзном поражении проводили довольно часто. Теперь при проведении адекватной консервативной терапии необходимость в нефрэктомии возникает редко.

Туберкулёз мужских половых органов развивается вследствие гематогенного заноса микобактерий или как осложнение туберкулёза почек и мочевых путей. Начинается процесс с туберкулёзного эпидидимита с последующим распространением на яичко, предстательную железу и семявыносящий проток. Течение может быть от острого до бессимптомного. В большинстве случаев для радикального излечения требуется эпидидимэктомия.

Туберкулёз женских половых органов проявляется в виде туберкулёза маточных труб (сальпингит); прогрессирующего туберкулёза придатков матки (сальпингоофорит); распространённого туберкулёза половых органов с переходом процесса с придатков на тело матки; туберкулёза наружных половых органов. У больных нарушается менструальный цикл, развивается бесплодие. Характерны боли в низу живота и пояснице, усиливающиеся во время менструаций. Показано как консервативное, так и хирургическое лечение. Туберкулёз женских половых органов выявляют у больных, длительно страдающих хроническими воспалительными заболеваниями женской половой сферы, не поддающимися неспецифической терапии, бесплодием, стойкими нарушениями менструальной функции. Для ранней диагностики мочеполового туберкулёза необходимо проводить бактериологическое исследование патологического материала из отделяемого свищевых ходов и выделений из половых органов на *M. tuberculosis*.

5. ТУБЕРКУЛЁЗ ГЛАЗА встречаются среди внелёгочных форм достаточно часто, во всех возрастных группах. Микобактерия может пораждать любой отдел глаза. Различают туберкулёзное аллергическое поражение глаз, но чаще встречаются метастатический туберкулёз глаза в виде передних и периферических увеитов, хориоидитов, хориоретинитов. Диагностика туберкулёза глаз крайне трудна, чаще диагноз ставят методом исключения. Клинические проявления туберкулёза глаза практически неотличимы от саркоидоза или системного микоза, но фликтенулёзный кератит встречаются только при туберкулёзе, Фликтеной принято называть инфильтрат, расположенный в поверхностных слоях роговицы или конъюнктивы глазного яблока, состоящий главным образом из лимфоидных клеток. Фликтенулёзные повреждения представляют собой скорее проявления гиперчувствительности к туберкулотоксинам, нежели микобактериальной инфекции. Туберкулёзные бугорки на сосудистой оболочке глаза часто встречаются у больных с милиарным туберкулёзом. Туберкулёз глаза неплохо поддаётся противотуберкулёзной терапии.

На консультацию к фтизиоокулисту целесообразно направлять пациентов с рецидивирующими увеитами, кератитами, хориоретинитами, больных, часто обращающихся к невропатологу по поводу головных болей, а также детей с гиперергическими пробами *Манту* и ухудшением зрения.

6. ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПЕРИКАРДИТ иногда встречаются в сочетании с плевритом, он может быть признаком распространения процесса. Обычно происходит обсеменение перикарда из поражённого лимфатического узла, то есть лимфогенно. Для пациентов с перикардиальным выпотом характерны лихорадка и боль в груди. При аускультации сердца можно выслушать шум трения перикарда. В некоторых случаях возникает тампонада сердца. Наиболее опасен хронический стенозирующий перикардит. Диагностика туберкулёзного перикардита нередко трудна и может потребовать торакотомии и биопсии перикарда.

7. ТУБЕРКУЛЁЗ БРЮШИНЫ обычно имеет гематогенную природу, реже бывает осложнением лимфаденита. Как и при других серозитах, типично наличие экссудата. Клинические проявления возникают либо при накоплении экссудата, либо при развитии адгезии (слипания). Отмечают интоксикацию, диспепсию, снижение массы тела, частичную кишечную непроходимость. Начало процесса не имеет типичной картины, и его иногда путают с циррозом печени у больных, страдающих алкоголизмом. В жидкости, полученной при парацентезе, редко обнаруживают микобактерии. Для точного диагноза нередко требуется лапароскопия с биопсией.

8. ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ЖКТ. Желудок - барьер для туберкулёзной инфекции. Как правило, заглатывание большого количества вирулентных возбудителей не приводит к развитию болезни.

Редко, обычно при обширном деструктивном туберкулёзе лёгких и выраженном истощении, проглоченные микроорганизмы достигают подвздошной и слепой кишки, тогда развивается **туберкулёзный илеит**. Хроническая диарея и образование свища - типичные проявления; однако необходима дифференциальная диагностика с болезнью *Крона*. При стриктуре кишки развивается частичная кишечная непроходимость. Наиболее тяжёлое осложнение - перфорация язвы кишки с развитием разлитого перитонита.

Туберкулёз печени можно встретить как самостоятельную клиническую форму или как проявление милиарного туберкулёза.

Туберкулёзный мезаденит в инфильтративной фазе характеризуется скудной клинической картиной, только в казеозно-некротической фазе появляется симптоматика, обусловленная вовлечением в процесс брюшины. Это относительно редкое внелёгочное поражение.

9. ТУБЕРКУЛЁЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ разделяют на ограниченный и генерализованный. Чаще эту форму туберкулёза регистрируют в районах с развитым животноводством, а причиной поражения нередко становится *M. bovis*. В большинстве случаев происходит поражение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, реже - подмышечных и абдоминальных. В лимфатических узлах происходит развитие туберкулёзных гранулём и их казеозное расплавление. Термином *scrofula* принято называть хронический туберкулёзный лимфаденит шейных лимфатических узлов. Возможно поражение любых групп шейных узлов, но передний шейный треугольник - излюбленное место этой формы туберкулёза. Поражённые туберкулёзом лимфатические узлы бывают упругими и безболезненными. При прогрессировании они становятся более плотными и спаянными. Могут образовываться кожные свищи с хронической лимфореей, но это происходит редко. Диагноз ставят, как правило, на основании биопсии. Взятый для биопсии лимфатический узел исследуют как бактериологически, так и гистологически. До проведения биопсии или сразу после неё начинают химиотерапию, позволяющую избежать образования послеоперационного свища. Лимфатические узлы, расположенные вне шеи, страдают реже, составляя примерно 35% туберкулёзных лимфаденитов.

Течение этой формы туберкулёза волнообразное, требует упорной химиотерапии, а иногда (при ограниченной форме) удаления всех поражённых узлов и иссечения свища.

У детей поражение лимфатических узлов могут вызывать *M. scrofulaceum* и *M. intracellulare*. Обычно этот процесс развивается в возрасте до 5 лет. Как и при туберкулёзе, чаще всего происходит поражение верхних шейных лимфатических узлов. Нередко бывает увеличен только один узел. Типично отсутствие общих симптомов, а воспалённый узел не бывает болезненным. Столь же типично прогрессирование процесса с развитием некроза лимфатического узла и формированием свищевого хода. Эти микобактерии не чувствительны к туберкулостатикам, и иногда узел иссекают. Спонтанное выздоровление происходит после полового созревания.

10. ТУБЕРКУЛЁЗ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ -редкая форма туберкулёза, способная проявляться первичной или вторичной скрофулодермой, острым милиарным туберкулёзом кожи, *золотушным лишаем* либо хроническим прогрессирующим туберкулёзом кожи (волчанкой - *lupus vulgaris*). Последняя форма - гранулематозное поражение кожи, хорошо поддающееся лечению. Клинические проявления этой формы очень многообразны - рассеянный васкулит, пустулы, эрозии, поверхностные язвы, бугорки, инфильтраты, рубцы. Диагноз ставят на основании результатов биопсии кожи. Типична туберкулиновая гиперчувствительность. Иногда встречаются узловатую эритему, хотя этот признак более типичен для других гранулематозных процессов (саркоидоза, системного микоза). Иногда возникают туберкулиды - папулёзные поражения кожи или слизистых оболочек, возникающие вследствие специфической сенсибилизации к возбудителю туберкулёза.

11. туберкулёз НАДПОЧЕЧНИКА. Гематогенное инфицирование надпочечника, вероятно, происходит часто, но болезнь вследствие этого развивается редко и обычно сопровождается обширными лёгочными процессами. В большинстве случаев в специфический процесс бывает вовлечена кора надпочечника, что приводит к надпочечниковой недостаточности. В дифференциальной диагностике следует учитывать, что даже обширное поражение коры надпочечника при карциноматозе редко приводит к адреналовой недостаточности.

12 ТУБЕРКУЛЁЗ ПРОЧИХ ОРГАНОВ. Сюда относят редко встречающиеся поражения селезёнки, сердечной мышцы, перикарда, полисерозиты и др.

Туберкулез внелёгочной локализации

Внелёгочный туберкулёз встречаются существенно реже, чем туберкулёз органов дыхания, однако инвалидизирующие последствия внелёгочных форм требуют от врача общей практики постоянно проявлять фтизиатрическую настороженность. Ознакомимся кратко с внелёгочными проявлениями туберкулёза.

1. ТУБЕРКУЛЁЗ ГОРТАНИ чаще всего встречаются у больных с далеко зашедшими формами туберкулёза лёгких. В редких случаях он возникает у лиц с минимальным лёгочным поражением. Туберкулёз гортани возникает вследствие попадания микобактерий на слизистую оболочку гортани во время откашливания мокроты. Процесс начинается с поверхностного ларингита, затем происходят изъязвление и образование гранулём. Иногда поражается надгортанник. **Дисфония - основной признак** туберкулёзного ларингита.

2. ТУБЕРКУЛЁЗ БРОНХА. Подобно развитию туберкулёза гортани происходит и поражение слизистой оболочки бронхов с формированием туберкулёзного бронхита. Как правило, при локальном бронхите сегментарного бронха бывает затронута и часть лёгкого. **Кашель и небольшое кровохарканье - главные клинические проявления.** При этом больные с туберкулёзным поражением гортани и бронхов обычно очень опасны в эпидемическом плане. В то же время такие больные быстро реагируют на химиотерапию, поэтому прогноз обычно благоприятен.

3 ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ - нередкое проявление туберкулёза. Костно-суставной туберкулёз может протекать в виде *первичного* остита с поражением тела позвонка и его деструкцией, но без распространения туберкулёзного процесса за его пределы.

Болезнь Потта, или туберкулёз позвоночника. Микобактерии попадают в позвоночник гематогенным путём или по лимфатическим сосудам, идущим из плевральной полости к паравертебральным лимфатическим узлам. Эрозия передней поверхности тел позвонков приводит к их спадению и формированию выраженного кифоза без сколиоза с образованием горба (*gibbus*). Возможна параплегия.

Если нет неврологических нарушений, болезнь *Потта* поддаётся химиотерапии, хотя нередко нужна хирургическая коррекция позвоночника. При риске развития нового парапареза необходима срочная ортопедическая помощь.

Прогрессирующий спондилит характеризуется распространением процесса за пределы позвонка с поражением прилежащих позвонков, искривлением позвоночного столба, появлением *холодных абсцессов* и

спинномозговых расстройств. Абсцессы не требуют дренирования в случае проведения адекватной химиотерапии, если они не достигают больших размеров. К поздним симптомам относят образование свищей, из которых выделяется жидкий гной с примесью казеоза. Распространение по межмышечным пространствам может приводить к развитию *натёчников* - новых абсцессов, удалённых от основного очага.

M. tuberculosis поражает также **плоские кости и суставы таза, грудной клетки и черепа**. После внедрения микобактерий туберкулёза в кость возникает фокус воспаления, костное вещество замещается грануляциями, формируются секвестры, которые при поражении трубчатых костей широким основанием всегда обращены к суставу, а при поражении позвонков или тазовых костей - к периосту.

Туберкулёз часто поражает несущие наибольшую нагрузку **крупные суставы - бедренный и коленный**. Эти суставы достаточно просто иммобилизовать, процесс хорошо поддаётся химиотерапии. **Туберкулёзный синовит** встречаются как самостоятельную патологию или в сочетании с туберкулёзным артритом. Нередко в общей практике диагностической загадкой бывают туберкулёзно-аллергические синовиты и артриты, представляющие собой параспецифическую реакцию синовиальной оболочки сустава на отдалённые, скрытые очаги туберкулёзной инфекции.

Диагностика. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) достаточно чётко выявляют характерные для туберкулёза изменения, хотя дифференциальный диагноз включает другие инфекционные поражения и опухоли. Аспират содержимого абсцесса или биоптат кости позволяют подтвердить туберкулёзную этиологию, поскольку из этого материала часто высевают микобактерий или подтверждают диагноз гистологически.

С целью своевременной диагностики туберкулёза костей и суставов на консультацию к фтизиатру (обычно в ПТД есть специалисты по внелёгочному туберкулёзу) следует направлять больных, длительно страдающих артритами и полиартритами, болями в грудной клетке, пояснице, нижних и верхних конечностях, лиц с незаживающими ранами и свищами мягких тканей и костно-суставной системы неясной этиологии.

Лечение. При комплексном лечении костно-суставного туберкулёза наряду с химиотерапией и хирургическим лечением проводят ортопедическую коррекцию.

4 ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕВЫХ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ обычно имеет гематогенную природу. Это туберкулёз почек с развитием ограниченных инфильтратов, каверн, поликаверноза и рубцового стеноза. Общее состояние больных с мочеполовым туберкулёзом длительное время не меняется. Для диагностики туберкулёза мочеполовых органов необходимо проводить целенаправленное обследование больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей (циститом, пиелитом, инфицированным уролитиазом), а также при поражении мужских половых органов (эпидидимите, орхоэпидидимите, простатите). Особое внимание должно быть уделено больным с неустановленным урологическим диагнозом, приступами почечной колики неясной этиологии, лейкоцитурией и гематурией.

Туберкулёз почек сначала проявляется пиурией и микрогематурией при отрицательных результатах бактериоскопии. Нередко диагноз устанавливают только после посева из мочи *M. tuberculosis*. Настороженность в отношении туберкулёза мочевой системы должна вызывать постоянная кислая реакция мочи у больных с лейкоцитурией, стойкой макро- или микрогематурией. На рентгенограммах (экскреторных урограммах) обнаруживают стриктуры и расширения мочеточника, каверны в почках. Прогрессируя, туберкулёз поражает мочевой пузырь, придатки яичек, предстательную железу. Заключительной стадией может быть пионефроз. Своевременно начатое лечение даёт хорошие результаты, при позднем выявлении процесса показаны как химиотерапия, так и хирургические методы лечения. В прошлом удаление почки при её туберкулёзном поражении проводили довольно часто. Теперь при проведении адекватной консервативной терапии необходимость в нефрэктомии возникает редко.

Туберкулёз мужских половых органов развивается вследствие гематогенного заноса микобактерий или как осложнение туберкулёза почек и мочевых путей. Начинается процесс с туберкулёзного эпидидимита с последующим распространением на яичко, предстательную железу и семявыносящий проток. Течение может быть от острого до бессимптомного. В большинстве случаев для радикального излечения требуется эпидидимэктомия.

Туберкулёз женских половых органов проявляется в виде туберкулёза маточных труб (сальпингит); прогрессирующего туберкулёза придатков матки (сальпингоофорит); распространённого туберкулёза половых органов с переходом процесса с придатков на тело матки; туберкулёза наружных половых органов. У больных нарушается менструальный цикл, развивается бесплодие. Характерны боли в низу живота и пояснице, усиливающиеся во время менструаций. Показано как консервативное, так и хирургическое лечение. Туберкулёз женских половых органов выявляют у больных, длительно страдающих хроническими воспалительными заболеваниями женской половой сферы, не поддающимися неспецифической терапии,

бесплодием, стойкими нарушениями менструальной функции. Для ранней диагностики мочеполового туберкулёза необходимо проводить бактериологическое исследование патологического материала из отделяемого свищевых ходов и выделений из половых органов на *M. tuberculosis*.

5. ТУБЕРКУЛЁЗ ГЛАЗА встречаются среди внелёгочных форм достаточно часто, во всех возрастных группах. Микобактерия может поражать любой отдел глаза. Различают туберкулёзное аллергическое поражение глаз, но чаще встречаются метастатический туберкулёз глаз в виде передних и периферических увеитов, хориоидитов, хориоретинитов. Диагностика туберкулёза глаз крайне трудна, чаще диагноз ставят методом исключения. Клинические проявления туберкулёза глаза практически неотличимы от саркоидоза или системного микоза, но фликтенулёзный кератит встречается только при туберкулёзе, Фликтеной принято называть инфильтрат, расположенный в поверхностных слоях роговицы или конъюнктивы глазного яблока, состоящий главным образом из лимфоидных клеток. Фликтенулёзные повреждения представляют собой скорее проявления гиперчувствительности к туберкулотоксинам, нежели микобактериальной инфекции. Туберкулёзные бугорки на сосудистой оболочке глаза часто встречаются у больных с милиарным туберкулёзом. Туберкулёз глаза неплохо поддаётся противотуберкулёзной терапии.

На консультацию к фтизиоокулисту целесообразно направлять пациентов с рецидивирующими увеитами, кератитами, хориоретинитами, больных, часто обращающихся к невропатологу по поводу головных болей, а также детей с гиперергическими пробами *Манту* и ухудшением зрения.

6. ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПЕРИКАРДИТ иногда встречаются в сочетании с плевритом, он может быть признаком распространения процесса. Обычно происходит обсеменение перикарда из поражённого лимфатического узла, то есть лимфогенно. Для пациентов с перикардиальным выпотом характерны лихорадка и боль в груди. При аускультации сердца можно выслушать шум трения перикарда. В некоторых случаях возникает тампонада сердца. Наиболее опасен хронический стенозирующий перикардит. Диагностика туберкулёзного перикардита нередко трудна и может потребовать торакотомии и биопсии перикарда.

7. ТУБЕРКУЛЁЗ БРЮШИНЫ обычно имеет гематогенную природу, реже бывает осложнением лимфаденита. Как и при других серозитах, типично наличие экссудата. Клинические проявления возникают либо при накоплении экссудата, либо при развитии адгезии (слипания). Отмечают интоксикацию, диспепсию, снижение массы тела, частичную кишечную непроходимость. Начало процесса не имеет типичной картины, и его иногда путают с циррозом печени у больных, страдающих алкоголизмом. В жидкости, полученной при парацентезе, редко обнаруживают микобактерии. Для точного диагноза нередко требуется лапароскопия с биопсией.

8. ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ЖКТ. Желудок - барьер для туберкулёзной инфекции. Как правило, заглатывание большого количества вирулентных возбудителей не приводит к развитию болезни.

Редко, обычно при обширном деструктивном туберкулёзе лёгких и выраженном истощении, проглоченные микроорганизмы достигают подвздошной и слепой кишки, тогда развивается **туберкулёзный илеит**. Хроническая диарея и образование свища - типичные проявления; однако необходима дифференциальная диагностика с болезнью *Крона*. При стриктуре кишки развивается частичная кишечная непроходимость. Наиболее тяжёлое осложнение - перфорация язвы кишки с развитием разлитого перитонита.

Туберкулёз печени можно встретить как самостоятельную клиническую форму или как проявление милиарного туберкулёза.

Туберкулёзный мезаденит в инфильтративной фазе характеризуется скудной клинической картиной, только в казеозно-некротической фазе появляется симптоматика, обусловленная вовлечением в процесс брюшины. Это относительно редкое внелёгочное поражение.

9. ТУБЕРКУЛЁЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ разделяют на ограниченный и генерализованный. Чаще эту форму туберкулёза регистрируют в районах с развитым животноводством, а причиной поражения нередко становится *M. bovis*. В большинстве случаев происходит поражение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, реже - подмышечных и абдоминальных. В лимфатических узлах происходит развитие туберкулёзных гранулём и их казеозное расплавление. Термином *scrofula* принято называть хронический туберкулёзный лимфаденит шейных лимфатических узлов. Возможно поражение любых групп шейных узлов, но передний шейный треугольник - излюбленное место этой формы туберкулёза. Поражённые туберкулёзом лимфатические узлы бывают упругими и безболезненными. При прогрессировании они становятся более плотными и спаянными. Могут образовываться кожные свищи с хронической лимфореей, но это происходит редко. Диагноз ставят, как правило, на основании биопсии. Взятый для биопсии лимфатический узел исследуют как бактериологически, так и гистологически. До проведения биопсии или сразу после неё начинают химиотерапию, позволяющую избежать образования послеоперационного свища. Лимфатические узлы, расположенные вне шеи, страдают реже, составляя примерно 35% туберкулёзных лимфаденитов.

Течение этой формы туберкулёза волнообразное, требует упорной химиотерапии, а иногда (при ограниченной форме) удаления всех поражённых узлов и иссечения свища.

У детей поражение лимфатических узлов могут вызывать *M. scrofulaceum* и *M. intracellulare*. Обычно этот процесс развивается в возрасте до 5 лет. Как и при туберкулёзе, чаще всего происходит поражение верхних шейных лимфатических узлов. Нередко бывает увеличен только один узел. Типично отсутствие общих симптомов, а воспалённый узел не бывает болезненным. Столь же типично прогрессирование процесса с развитием некроза лимфатического узла и формированием свищевого хода. Эти микобактерии не чувствительны к туберкулостатикам, и иногда узел иссекают. Спонтанное выздоровление происходит после полового созревания.

10. ТУБЕРКУЛЁЗ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ -редкая форма туберкулёза, способная проявляться первичной или вторичной скрофулодермой, острым милиарным туберкулёзом кожи, *золотушным лишаем* либо хроническим прогрессирующим туберкулёзом кожи (волчанкой - *lupus vulgaris*). Последняя форма - гранулематозное поражение кожи, хорошо поддающееся лечению. Клинические проявления этой формы очень многообразны - рассеянный васкулит, пустулы, эрозии, поверхностные язвы, бугорки, инфильтраты, рубцы. Диагноз ставят на основании результатов биопсии кожи. Типична туберкулиновая гиперчувствительность. Иногда встречаются узловатую эритему, хотя этот признак более типичен для других гранулематозных процессов (саркоидоза, системного микоза). Иногда возникают туберкулиды - папулёзные поражения кожи или слизистых оболочек, возникающие вследствие специфической сенсibilизации к возбудителю туберкулёза.

11. туберкулёз НАДПОЧЕЧНИКА. Гематогенное инфицирование надпочечника, вероятно, происходит часто, но болезнь вследствие этого развивается редко и обычно сопровождается обширными лёгочными процессами. В большинстве случаев в специфический процесс бывает вовлечена кора надпочечника, что приводит к надпочечниковой недостаточности. В дифференциальной диагностике следует учитывать, что даже обширное поражение коры надпочечника при карциноматозе редко приводит к адреналовой недостаточности.

12 ТУБЕРКУЛЁЗ ПРОЧИХ ОРГАНОВ. Сюда относят редко ветре чающиеся поражения селезёнки, сердечной мышцы, перикарда, полисерозиты и др.

Противотуберкулезные препараты

Временем проверены три основных положения в подходе к больным туберкулёзом: химиотерапия, условия жизни пациента и длительное наблюдение за ним. **Химиотерапия** - метод этиотропного лечения инфекционных болезней с помощью химических агентов - основа терапии туберкулёза. Мы остановимся на туберкулостатиках довольно подробно, поскольку информация о них постоянно обновляется. Более того, современная концепция лечения туберкулёза ориентирована на то, что фтизиатрические учреждения берут на себя больных, требующих уточнения диагноза, интенсивного лечения и хирургических вмешательств, тогда как больные с верифицированным неосложнённым туберкулёзом могут проходить лечение и находиться под наблюдением в общей лечебной сети.

Антибактериальные препараты назначают врачи всех специальностей. *Эффективность применения противомикробных средств определяют следующие универсальные положения:*

видоспецифичная чувствительность возбудителя, определяющая МИК (минимальная ингибирующая концентрация) препарата в тканях; её считают условной константой;

индивидуальная чувствительность или устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам; она постоянно меняется и требует контроля при посеве на среды;

переносимость препарата человеком, уязвимость тех или иных органов и систем;

путь и метод введения, доза действующего вещества и скорость его высвобождения из лекарственной формы;

степень проникновения в поражённую ткань и физиологическую жидкость;

пути и скорость выведения, особенности метаболизма и инактивации антибактериального препарата;

степень сотрудничества больного с медицинскими работниками.

Определим ряд стандартных понятий, принятых при описании антибактериальной терапии.

- **Бактериостатическая активность** - минимальная концентрация препарата, задерживающая рост микроорганизмов *in vitro*. Выражают в мкг/мл или ЕД/мл. Чем меньше эта величина, тем активнее препарат. В международной литературе принят термин минимальная ингибирующая концентрация (МИК).

- **Бактериостатический индекс** - отношение концентрации препарата в крови к его бактериостатической активности. Индекс показывает во сколько раз концентрация в крови выше минимальной бактериостатической. Высокая химиотерапевтическая активность бывает у препаратов, имеющих бактериостатический индекс больше 10.

- **Минимальная бактерицидная концентрация** - минимальная концентрация препарата, вызывающая гибель микроорганизмов. Во многих лабораториях обычно определяют МИК, и этот последний показатель является достаточным основанием для лечения (большинства инфекций).

Химиотерапия направлена на одного возбудителя - микобактерию туберкулёза. **Важнейший фактор для выбора химиотерапии - устойчивость микобактерий к противотуберкулёзным препаратам.** Пороговые значения для каждого препарата упоминались при бактериологической диагностике туберкулёза (табл. 4-2).

Классификация антибактериальных препаратов (табл. 9-1) основана на эффективности их влияния на возбудителя.

Американское торакальное общество по профилактике и лечению туберкулёза к потенциально эффективным препаратам относит амикацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, рифабутин, клоfazимин, р-лактамы и макролидные антибиотики.

Центральный комитет Германии по химиотерапии туберкулёза в 1995 г. включил цiproфлоксацин в комбинированную терапию туберкулёза, вызванного микобактериями, устойчивыми к лекарственным препаратам.

Фторхинолоны (максаквин и таривид) вошли в стандарты схемы терапии, утверждённые Минздравом России (1998 г.).

Табл. 9-1. Классификация противотуберкулёзных препаратов

(Международный противотуберкулёзный Союз)

I. Наиболее эффективные препараты

Синтетический препарат изониазид (ГИНК)

Антибиотик рифампицин

II. Препараты умеренной эффективности

Антибиотики:

стрептомицин

канамицин

флоримицин (виомицин)

циклосерин

Синтетические препараты.

этамбутол

этионамид

протионамид

пиразинамид (тизамид)

III. Менее эффективные препараты

Синтетические препараты:

ПАСК тибон (тиоацетазон)

В учебнике инфекционных болезней США (1997 г.) выделены следующие группы препаратов:

а. препараты первой линии - изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид и этамбутол;

б. препараты второй линии - этионамид, циклосерин, капреомицин и канамицин;

в. альтернативные препараты - рифабутин, амикацин, ципрофлоксацин и офлоксацин.

I. ГИДРАЗИД ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГИНК)

Препараты **ГИНК** применяют с 1952 г., хотя изониазид был синтезирован в Праге на 40 лет раньше. Главным из них считают изониазид (**Isoniazidum**), эмпирическая формула которого $C_6H_7N_3O$. Применяют также метагид (C₁₃H₁₀N₆O₂), фтивазид (C₁₄H₁₃N₃O₃), ларусан (C₁₄H₁₃N₃O₂), салюзид (C₁₆H₁₅N₃O₅) и некоторые другие.

Микробиология. Препарат активен в отношении *M. tuberculosis* (МИК=0,015 мкг/мл). В диких штаммах микобактерий устойчивые формы встречаются с частотой 1:100000.

Фармакодинамика. Изониазид бактерициден, действует на быстро и медленно размножающиеся микобактерии, расположенные вне- и внутриклеточно. В микобактерий его концентрация в 50 раз выше, чем в окружающей среде. Абсолютно необходимое условие для поглощения изониазида микобактерией - аэриобиоз. Оптимум действия изониазида соответствует pH=5,0-8,0 при температуре 37 °C. Вероятные механизмы действия - замена никотиновой кислоты на изоникотиновую в реакциях синтеза никотинамид-аденин-динуклеотида (изо-НАД вместо НАД), повышение активности системы флавиновых ферментов с образованием перекиси водорода вместо воды; либо нарушение синтеза воска, входящего в состав клеточной стенки и определяющего кислотоустойчивость микобактерий туберкулёза. Существуют и другие гипотезы. Возможно формирование устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам ГИНК.

Фармакокинетика. Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ, максимальной концентрации в крови достигает через 1-2 ч после приёма. При использовании терапевтических доз изониазида в крови создаётся концентрация 0,3-3,0 мкг/мл (а МИК=0,015!). Связывание ГИНК с белками составляет менее 10%. Бактериостатический индекс препарата от 10 до 100, а бактериостатическая активность составляет 0,03 мкг/мл. Период полувыведения препарата - порядка 6 ч.

Изониазид проникает во все физиологические жидкости - СМЖ, плевральную, асцитическую. Концентрация изониазида в СМЖ составляет 1/3 содержания в плазме крови, однако при менингите проникновение препарата увеличивается в 2 раза.

Судить о концентрации ГИНК в крови можно при помощи оценки бактериостатической активности крови. Для этого кровь больного, получающего препарат, в различных разведениях смешивают со средой, используемой для посева *M. tuberculosis*.

Препараты группы ГИНК выводятся в виде метаболитов преимущественно почками (50-75% принятой дозы) в течение 24 ч.

Изониазид дезактивируется в организме путём ацетилирования ферментом N-ацетилтрансферазой и гидролиза. Ацетилирование - важный путь метаболизма многих веществ, содержащих группу NH₂. По скорости инактивации ГИНК (определяется конкретным генным фенотипом) людей можно разделить на *быстрых инактиваторов (ацетилаторов)*, имеющих период полураспада препарата менее 1 ч, и *медленных инактиваторов*, имеющих период полураспада ГИНК более 3 ч.

В США среди афроамериканцев быстрое ацетилирование отмечено в 52% случаев, среди представителей европеоидной расы - в 48%, но особенно часто у эскимосов - в 95% случаев. Среди японцев эта величина составляет 88%, у тайтян - 72%, тогда как среди британцев - 38%, шведов - 32%, египтян - 18%. Большинство европейцев - *медленные ацетиляторы*.

Внутривенное введение изониазида обеспечивает проникновение препарата в очаги раньше, чем происходит его ацетилирование в печени, что даёт больший клинический эффект у *быстрых инактиваторов*. Современная точка зрения такова, что скорость ацетилирования ГИНК существенно не меняет этиотропного эффекта препарата при ежедневном приёме изониазида. Во всемирно известных мадрасских исследованиях связь эффективности лечения со скоростью ацетилирования выявили только при применении повышенных доз ГИНК и интермиттирующем лечении (приём не менее 2 раз в неделю).

У лиц с медленными процессами ацетилирования стандартные дозы ГИНК нередко вызывают периферические невропатии, т.к. препарат вмешивается в метаболизм пиридоксина. Практически проще всем больным назначать небольшие дозы пиридоксина, чем определять тип ацетилирования.

Профилактическое назначение. Изониазид - единственный препарат, используемый при проведении первичной и вторичной химиопрофилактики инфицированных и контактных по туберкулёзу лиц без сочетания с другими туберкулостатиками в суточной дозе 5-10 мг/кг.

В США взрослым рекомендуют ежедневную дозу 0,3 г (5 мг/кг), детям - 10 мг/кг, но не более 0,5 г. В европейских странах химиопрофилактику чаще проводят комбинацией изониазида с рифампицином или препаратами, к которым сохранена чувствительность *M. tuberculosis* у потенциального источника инфицирования.

Побочные эффекты изониазида изучены хорошо. Знать их необходимо, поскольку многим детям и молодым людям во всём мире назначают этот препарат в период *виража* туберкулиновых проб.

- **Токсическое поражение** центральной и периферической **нервной системы** (периферическая невропатия <1%, токсическая энцефалопатия, интоксикационный психоз, мышечные подёргивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, неврит зрительных нервов), вероятно поражение мотонейронов (уменьшено проведение возбуждения) с последующим снижением функции дыхательной мускулатуры. Известно также, что применение изониазида предрасполагает к миастении. Защита от этих эффектов состоит в назначении пиридоксина (1 мл 5% р-ра *в/м*), тиамин (1 мл 5% р-ра *в/м* в разное время с пиридоксином), реже - глутаминовой кислоты, седуксена. Особенно важна превентивная витаминотерапия у больных с хроническим алкоголизмом и диабетом. Периферические невропатии чаще развиваются у *медленных инактиваторов* ГИНК; введение в максимально отдалённое время в течение суток ГИНК и стрептомицина также снижает вероятность нейротоксического эффекта.

- Особенного внимания требуют больные эпилепсией, поскольку *ГИНК может провоцировать развитие судорожных припадков*.

- **Токсический гепатит** (около 1%). Необходимы контроль функции печени и назначение гепатопротекторов. Эксперты ВОЗ считают, что резкое увеличение содержания трансаминаз (АЛТ и АСТ) в конце курса химиотерапии не имеет серьёзного клинического значения. Гепатотоксические реакции чаще встречаются у лиц с быстрым типом ацетилирования ГИНК.

- Возможно **раздражение ЖКТ**. Показаны препараты висмута и альмагель, однако последний резко нарушает всасывание препаратов из ЖКТ.

- **Стимуляция коры надпочечников**, приводящая к гинекомастии, дисменорее, *кушингоиду*, увеличению содержания сахара в крови, подъёму системного и лёгочного АД, усилению ишемии миокарда у пожилых. С лечебной целью этот эффект изониазида используют при бронхите с мучительным кашлем (в *т.ч.* и у детей). В то же время изониазид снижает эффективность экзогенных кортикостероидов, уменьшая их концентрацию в крови.

- **Побочные реакции.** Внутривенное введение повышенных доз изониазида особенно часто приводит к побочным реакциям (в 51% случаев); отмечают учащение реакций со стороны нервной и сердечнососудистой систем.

- В единичных случаях отмечены тяжёлые лихорадочные реакции при химиопрофилактике изониазидом.

Передозировка и отравления ГИНК сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением зрения и невнятной речью, позднее возможны угнетение дыхания, ступор, кома, трудно купируемые судороги. Если помощь не оказана или оказана в недостаточном объёме, возможен смертельный исход.

Прежде всего обеспечивают **контроль за дыханием**, при необходимости пациента переводят на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Судороги могут быть купированы внутривенным введением барбитуратов короткого действия или пиридоксина из расчёта 1 мг витамина на 1 мг изониазида. Необходимы **срочное исследование крови** на содержание сахара и электролитов, а также контроль за кислотно-щелочным состоянием и клубочковой фильтрацией для решения вопроса о необходимости проведения гемодиализа. При отравлении таблетками показано промывание желудка (эффективно в течение нескольких часов после отравления).

Выявление метаболического ацидоза - показание к немедленному введению бикарбоната натрия однократно или повторно (ориентируются по pH, концентрации натрия и т.д.). Изначально показаны осмотические диуретики; их введение продолжают ещё несколько часов после выраженного улучшения состояния. Контролируют объём принимаемой и выделяемой жидкости.

Рассмотрим реальные случаи отравления изониазидом.

- *Н. К. Казанбиев* и соавторы в 1989 г. описали случай приёма с суицидальной целью 5 г (50 таблеток) изониазида. Клиника отравления развилась через 40 мин. Симптомы включали головную боль, судороги, цианоз, ретроградную амнезию, снижение АД, тахикардию, остановку сердца. Своевременные реанимационные мероприятия спасли жизнь больному.
- В другом случае (описали *Б.Г. Животовский* и *В.Э. Вальтере* 1996 г.) пациент 40 лет принял 60 г изониазида (200 таблеток). Через 1,5 ч он потерял сознание, развились рвота, судороги, расстройство дыхания. Бригадой скорой помощи был промыт желудок, *в/в* введено 5 мл 5% р-ра пиридоксина. Реанимационные мероприятия в палате интенсивной терапии были начаты через 5 ч после приёма ГИНК. Было проведено повторное промывание желудка, поставлен мочевыделительный катетер, имплантирован артериовенозный шунт, подключён аппарат ИВЛ. В течение 3-х суток проводили инфузионную терапию, включавшую 4 мл 0,5% р-ра реланиума, 10 мл 5% р-ра витамина B6, 10 мл ноотропила, 10мл 5% р-ра витамина C, 5мл эссенциале, 800мл 4% р-ра бикарбоната натрия, 1000 мл 10% р-ра глюкозы с 20 ЕД инсулина.

Проводили последовательно вливание 1000 мл р-ра *Рингера*, 400 мл реополиглюкина, 400 мл гемодеза, 1000 мл физиологического раствора, 300 мл нативной плазмы, 80 мг лазикса. Вводили *в/м* 6 мл 6% р-ра витамина B 1 мл 1% р-ра никотиновой кислоты; пенициллин по 6 млн ЕД/сут. Через 6 ч после поступления больного в отделение был проведён 6-часовой гемодиализ (всего 3 раза). На третьи сутки было назначено 5 сеансов лазерного облучения крови. Через 20 дней больной был выписан из токсикологического отделения в удовлетворительном состоянии. **Противопоказания** включают индивидуальную непереносимость изониазида (лекарственную лихорадку или артриты), эпилепсию, склонность к судорожным припадкам, полиомиелит в анамнезе, ранее возникавшие токсические гепатиты во время приёма изониазида, острую печёночную недостаточность любой этиологии, выраженный атеросклероз.

ГИНК в дозах, превышающих 10 мг/кг, противопоказан при беременности, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни 2-3 стадии, ЛСН III степени, бронхиальной астме, псориазе и экземе в стадии обострения, хронической почечной недостаточности, остром гепатите и циррозе печени.

Формы выпуска. Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,3 г, 10% р-р для внутривенного и внутримышечного введений (25 мг/мл) в ампулах по 2 мл. Нидразид выпускают в растворе (100 мг/мл). Отпуск препаратов ГИНК без рецепта запрещён.

Дозы. Препараты ГИНК чаще принимают ежедневно, а также в интермиттирующем режиме - через день или 2 раза в неделю.

- **Изониазид** назначают обычно внутрь после еды в дозе 10 мг/кг (до 15 мг/кг), но ВОЗ допускает 5 мг/кг (взрослым 300 мг/сут) при ежедневном и 15 мг/кг при приёме 2-3 раза в неделю (не более 750 мг/сут). Длительность курса не ограничена. Внутримышечное введение 10% р-ра изониазида показано во всех случаях лечения туберкулёза, но особенно - при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, уклонении больных от приёма внутрь и контролируемой специфической терапии на амбулаторном этапе.

При *экспресс-внутривенном введении* применяют дозу 15 мг/кг и через 30 мин *в/м* вводят 4 мл пиридоксина (частота побочных реакций при *экспресс-внутривенном введении* достигает 29%, а при внутривенном

капельном введении - 35%), Растворяют ГИНК только в воде для инъекций. Обычно *в/в* капельно вводят 0,2% р-р изониазида из расчёта 10-15 мг/кг.

Изониазид назначают также в виде ингаляций, эндолюмбально (до 2,5 мг/кг), внутривенно, внутрикавернозно, внутрибрюшинно. При внутрикавернозном введении преимущество отдают инсуффляции сухого вещества, поскольку минимальное время экспозиции препарата должно быть не менее 1,5 ч.

• **Метазид, фтивазид, салюзид.** К препаратам группы ГИНК относят метазид (Methazidum, доза 20 мг/кг/сут) и фтивазид (Phthivazidum с характерным запахом ванили, доза 30-40 мг/кг/сут) в таблетках по 0,5 г. Максимальная суточная доза для фтивазида и метазида - 2 г. Существует также салюзид растворимый (Saluzidum solubile) в виде 5% р-ра для введения *п/к*, *в/м*, *в/в*, эндолюмбально, в аэрозоле и эндобронхиально.

Дети. Детям назначают 5-10 мг/кг/сут. При тяжёлых процессах дозу увеличивают до 10-15 мг/кг, но не более 0,5 г/сут. Руководства США рекомендуют 10-20 мг/кг, но также не более 0,5 г/сут.

Беременность. По мнению экспертов ВОЗ, при беременности изониазид можно применять при 6-месячном курсе комплексного лечения. В то же время из литературы известно, что при использовании ГИНК в 1 триместре беременности происходит учащение случаев грубых аномалий развития плода (анэнцефалия, пороки сердца, гидроцефалия, эктопия мочевого пузыря, заращение анального отверстия, гипоспадия, спинномозговые грыжи, расщепление позвонков, косолапость), гемиплегии, замедления психомоторного развития, судорожного синдрома. Известно, что препарат проникает через плацентарный барьер, попадает в материнское молоко, где его концентрация сопоставима с таковой в плазме крови.

Взаимодействие с другими препаратами

1. Пиридоксин. Стандарты Минздрава РФ (1998 г.) по лечению больных туберкулёзом органов дыхания предусматривают обязательное назначение пиридоксина 60-ЮЮмг/сут всем больным, получающим изониазид (независимо от пути введения ГИНК). Международные рекомендации при применении 0,3 г/сут не требуют назначения этого витамина лицам без гиповитаминоза, диспротеинемии и алкоголизма, но при прерывистой терапии назначают 15 мг/кг ГИНК в сочетании с 10 мг пиридоксина.

2. ПАСК тормозит развитие резистентности к изониазиду, замедляет скорость ацетилирования, конкурирует с изониазидом за N-ацетилтрансферазу печени, метаболизирующую эти препараты, что приводит к увеличению концентрации ГИНК в крови.

3. Стрептомицин. При совместном приёме изониазида и стрептомицина их выделение с мочой замедляется. В результате концентрация препаратов в крови повышается, что способствует возникновению нейротоксических побочных эффектов.

4. Глюкокортикоиды Известно, что изониазид снижает эффективность экзогенных кортикостероидов, уменьшая их содержание в крови. Глюкокортикоиды, особенно преднизолон, могут ускорять печёночный метаболизм и/или экскрецию изониазида, приводя к уменьшению концентрации в плазме и снижению терапевтической эффективности этого препарата ГИНК, особенно у пациентов с быстрым типом ацетилирования. При одновременном назначении с кортикостероидами дозу изониазида необходимо увеличить. В то же время сочетание дексаметазона с изониазидом повышает вероятность нарушений психики.

5. Антациды существенно ухудшают всасывание ГИНК, снижают эффект.

6. Сульфаниламиды усиливают побочные эффекты ГИНК (при крайней необходимости назначения сульфаниламидов снижают дозу изониазида).

7. Препараты, влияющие на ЦНС. Изониазид усиливает действие трициклических антидепрессантов. Он повышает концентрацию фенитоина и карбамазепина в плазме крови вследствие угнетения их метаболизма в печени. Усиливается также угнетающее действие барбитуратов на ЦНС.

8. Противосудорожные средства в сочетании с изониазидом чаще приводят к интоксикации, особенно у медленных ингибиторов ГИНК.

9. Препараты, понижающие содержание сахара в крови, менее эффективны при одновременном приёме изониазида.

10. Сочетание с адrenomиметиками приводит к потенцированию эффекта последних. **Препараты раувольфии** также усиливают эффект ГИНК за счёт снижения скорости его инактивации. ГИНК усиливает антихолинергическое **действие М-холиноблокаторов** (вероятно потенцирование эффектов атропина, атровента, препаратов красавки).

11. Употребление алкоголя во время лечения изониазидом увеличивает риск возникновения гепатита. Нельзя назначать препараты ГИНК одновременно с тетурамом, поскольку могут развиваться нарушения движений и поведения.

Коммерческие синонимы. Андразид, динакрин, **изониазид ("Акрихин", "Дарница", "Медтех", "Мосхимфармпрепараты", Тюменский ХФЗ, Sanavita, Wave International)**, изоницид, никазид, пелазид, римицид, рип-3 тибизид, тубазид, тибинекс (Themis Chemicals), зоназид, INH CIBA. ИНХ (Sanavita), Nidrazid injection (Apothecon), Rifater (Marion Merrel Dow), Isoniazid (Duramed), а также Metaniazid, Мунех, Niazid, Stanozide, Pelazid, Rimicid, Rimifon, Tebos, Uniad, Zindon и еще несколько сотен синонимов.

Другие препараты группы ГИНК: метазид ("Акрихин"; синонимы Methilen-bis-INH, Ro 2-4969), опиनाзид (салиозид в виде 5% раствора, "Мосхимфармпрепараты"; синонимы Carboxyverazid, Opinazid), фтивазид ("Акрихин", Тюменский ХФЗ; синонимы Isovin, Vanizid, Vanillaberon).

II. РИФАМИЦИНЫ

Рифамицины - группа антибиотиков, образуемых при биосинтезе лучистого гриба *Streptomyces mediterranei*, выделенных в 1957 г. Рифамицины (А, В, С, D и др.), полученные из культуральной жидкости продуцента, обладали разными свойствами.

11/1. РИФАМПИЦИН

Рифампицин - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, синтезированный в 1963 г., производное рифампицина SV (продукт *Streptomyces mediterranei*). Представляет кирпично-красное или оранжевое вещество с суммарной формулой $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, и молекулярной массой 822,95. Хорошо растворим в метаноле, этилацетате, хлороформе и других органических растворителях. Растворимость в воде уменьшается при щелочном рН и возрастает при кислотном.

Фармакодинамика. Рифампицин подавляет активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы в чувствительной к нему бактерии. Взаимодействуя с РНК-полимеразой микроба, антибиотик не угнетает активность этого вещества у млекопитающих. Особенно сильно он действует на быстро размножающиеся, расположенные внеклеточно микроорганизмы, но активен и в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей. В очагах поражения рифампицин создаёт концентрацию, почти в 100 раз превышающую МИК для *M. tuberculosis*.

Фармакокинетика. Рифампицин хорошо всасывается из ЖКТ. При приёме вместе с пищей усваивается хуже. Если препарат принят натощак, концентрация становится максимальной через 2 ч, если после еды - через 4 ч. После абсорбции рифампицин довольно быстро накапливается в жёлчи. Через 6 ч в жёлчи оказывается почти вся принятая доза в деацетилированной форме. Метаболит рифампицина сохраняет антибактериальную активность. Рифампицин на 60-90% связывается с белком, растворяется в липидах. Большая часть несвязанного препарата не ионизирована и потому легко диффундирует в ткани, значительное количество поступает в СМЖ. Рифампицин способен накапливаться в лёгочной ткани и длительно сохранять концентрацию в кавернах (через 12 ч после приёма 0,45 г препарата его содержание в стенке каверны составляет 1,8 мкг/г). Интенсивное проникновение препарата в слюну, мочу и слезы приводит к их красному окрашиванию (возможна необратимая окраска глазных контактных линз). Максимальная концентрация в среднем составляет 10 мкг/мл (от 4 до 32 мкг/мл), время полувыведения колеблется в пределах 3-5 ч. При внутривенном введении (300-600 мг в течение 30 мин) его концентрация в плазме достигает 9-17 мкг/мл. При повторном приёме скорость выведения рифампицина увеличивается (период полувыведения уменьшается до 2,5 ч). Бактериостатический индекс препарата от 20 до 120, а бактериостатическая активность составляет 0,1-1,0 мкг/мл. До 15% препарата выводится с мочой в неизменённом виде. После прекращения приёма препарата его обнаруживают в жёлчи и моче ещё в течение 60 ч.

Дети. У детей (от 6 мес. до 5 лет) приём рифампицина в виде сиропа создаёт концентрацию в крови около 11 мкг/мл, а период полувыведения составляет примерно 3 ч. Внутривенное введение приводит к концентрации препарата в сыворотке крови до 26 мкг/мл.

Побочные эффекты

- **Возможно развитие токсических гепатитов.** Фильтрация через печень и концентрация в жёлчи создают предпосылки для токсических гепатитов. Необходим регулярный биохимический контроль функции печени с определением содержания трансаминаз и исследованием обмена жёлчных пигментов. Незначительная реакция со стороны печени не служит показанием к отмене рифампицина. Известно, что этот антибиотик нарушает захват печенью и экскрецию билирубина, поэтому в первые 2-3 недели его применения концентрация в плазме как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина может увеличиваться. Известны единичные случаи лекарственного гепатита с летальным исходом. Доказана возможность лекарственной гепатопротекции при нарушениях функции печени: назначают эссенциале, карсил, легален, липотропные вещества (метионин) и т.п. При жировом гепатозе показаны ноотропил (пирацетам) и рибоксин. Гипоальбуминемия увеличивает риск поражения печени за счёт повышенного содержания несвязанного рифампицина. Снижение объёмного кровотока печени, вызванное длительным приёмом рифампицина, может быть скорректировано приёмом 15% р-ра димефосфона (150 мг/кг/сут). Отмечены редкие случаи порфирии во время лечения рифампицином.

- В экспериментах на животных показан потенциальный **канцерогенный эффект** высоких доз этого антибиотика.

- Сигнал к прекращению лечения рифампицином - **тромбоцитопения**, тесно связанная с циркулирующими антителами - иммуноглобулинами, фиксирующими комплемент на тромбоцитах в присутствии рифампицина. Также существуют описания острой гемолитической анемии, развившейся через 2-3 ч после приёма рифампицина.

- **Возможны анафилактические реакции, лейкопения, тромбоз глубоких вен.** К редким осложнениям при использовании рифампицина относят лейкопению, нарушения менструального цикла. Очень редко встречаются некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, нарушения зрения, герпетические реакции. Рифампицин относят к потенциально нефротоксичным антибиотикам. Его нефротоксичность чаще отмечали у больных, имевших длительное ограничение в приёме жидкости.

- **Гриппоподобный синдром.** При интермиттирующем назначении рифампицина возможны гриппоподобный синдром (1%), или так называемая *лекарственная температура*, кожный синдром (жжение и/или зуд с сыпью или без неё, чаще на лице и голове, покраснение глаз, слезотечение), абдоминальный синдром (боли, тошнота, диарея), реже встречаются респираторный синдром, ещё реже - пурпуру и почечную недостаточность. При появлении гриппоподобного синдрома рифампицин целесообразно заменить рифабутином.

- Повторное применение рифампицина после перерыва в лечении может вызвать серьёзные **иммунологические реакции** с повреждением почек или развитием тромбоцитопении. При приёме этого препарата после недельного перерыва был отмечен аллергический шок,

- При внутривенном введении рифампицина выход препарата за пределы вены сопровождается раздражением и воспалением.

Передозировка и отравления: Необходимо учитывать, что специфического антидота нет. Клиника может проявляться угнетением нервной системы вплоть до сопора, но чаще - тошнотой и рвотой. В течение нескольких часов может развиваться увеличение печени, быстро возрастают содержание билирубина крови и активность трансаминаз. Облегчить состояние можно промыванием желудка в течение первых часов после приёма, усиленным диурезом. Возможен гемодиализ. У лиц с ранее интактной печенью нормализация состояния происходит в течение 72 ч.

Противопоказания к назначению рифампицина: желтуха, недавно перенесённый (менее 1-го года) инфекционный гепатит, лактация, выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к рифамицинам, I триместр беременности, конец III триместра.

Формы выпуска. Выпускают в капсулах по 150 и 300 мг, таблетках в облатке по 450 и 600 мг, а также для внутривенного введения 300 мг сухого вещества с ампулой, содержащей 300 мг растворителя, 600 мг сухого вещества с 10 мл растворителя, для детей существует 2% сироп во флаконах по 50 мл (20 мг/мл). Рифампицин входит в состав комбинированных противотуберкулёзных препаратов, например рифамата (Marion Merrel Dow), содержащего 300 мг рифампицина и 150 мг изониазида.

Дозы. Рекомендуемые расчётные дозы при лечении туберкулёза 9-10 мг/кг/сут, обычно 450-600 мг/сут однократно утром за 30-60 мин до завтрака (или через 2 ч после завтрака; приём жирной пищи снижает

концентрацию рифампицина в крови) ежедневно или 3 раза в неделю. Препарат используют только в комбинации с изониазидом и другими туберкулостатиками. Длительность приёма не ограничена (6-9 мес.). При почечной недостаточности доза до 600 мг не требует коррекции.

Внутривенный раствор рифампицина готовят в день инъекции. Лиофилизированный антибиотик смешивают с 10 мл стерильной воды для инъекций и полностью растворяют. Полученный раствор содержит 60 мг препарата в 1 мл и может храниться до 24 ч при комнатной температуре. Непосредственно перед инфузией раствор разводят до 100 мл (время инфузии 30 мин) или до 500 мл (время инфузии 3 ч). Эти растворы годны к использованию в течение 4 ч (позднее может начаться преципитация антибиотика).

Внутрикавернозно Фармакологическим Комитетом РФ (по данным на начало 1998 г.) разрешено введение только раствора рифогала (ICN Galenika), тогда как на рифампицин ("Ферейн") такого разрешения не получено.

Дети. Суточная доза рифампицина для новорождённых - 5-10 мг/кг (на 2-3 приёма). Новорождённым необходимо вводить витамин К для предупреждения кровотечений. Детям препарат назначают из расчёта 10-20 мг/кг, но не более 600 мг/сут.

Беременность. Эксперты ВОЗ допускают применение рифампицина в комплексном 6-месячном курсе терапии туберкулёза, хотя в отечественной литературе беременность рассматривают как противопоказание (особенно I триместр и конец III триместра). В общей практике применение этого антибиотика при беременности противопоказано, его относят к категории С*, поскольку доказано его проникновение через плацентарный барьер. Концентрация рифампицина в сыворотке крови пуповины плода составляет 30% его содержания в крови беременной. Высокие дозы антибиотика обладают тератогенным эффектом. В экспериментах на крысах доказано эмбриотоксическое действие этого антибиотика. По данным Российского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, рифампицин может ускорять метастазирование опухолей. Применение рифампицина в последние недели перед родами может вызвать послеродовое кровотечение (показано превентивное применение витамина К).

*По классификации Food and Drug Administration (Комитет по контролю за лекарственными веществами и пищевыми добавками, США), лекарственные средства по степени опасности (тератогенность) для развития плода разделены на категории А, В, С, D, Х. Категория А (например, хлорид калия) и В (например, инсулин): эффекты на плод неизвестны ни в экспериментах на животных, ни из клинической практики; категория С (например, изониазид): эффекты на плод известны из экспериментов на животных, но не из клинической практики; категория D (например, диазепам): существует потенциальный тератогенный риск, но эффект лекарства на беременную женщину обычно перевешивает этот риск; категория Х (например, изотретиноин): препарат безусловно противопоказан при беременности и при желании забеременеть.

Взаимодействие с другими препаратами

- Рифампицин увеличивает активность микросомальных ферментов печени, чем существенно изменяет фармакокинетику ряда лекарственных препаратов - глюкокортикоидов, барбитуратов, пероральных контрацептивов (что, в частности, требует применения дополнительных негормональных средств), фениитоина, хинидина, препаратов наперстянки, пероральных гипогликемических средств и непрямых антикоагулянтов, что снижает их эффективность и требует увеличения доз. В присутствии рифампицина снижается эффект сердечных гликозидов. Биотрансформация теофиллина ускоряется, поэтому легко происходит его передозировка. Применение лескола, препарата, снижающего содержание холестерина крови, на фоне лечения рифампицином снижает его биодоступность почти на 50%.
- Сочетание рифампицина с препаратами ГИНК увеличивает гепатотоксичность. При назначении классического сочетания (изониазид, рифампицин и пиразинамид) отмечены случаи молниеносного гепатита. При обследовании больного, получающего рифампицин, нельзя использовать пробу с нагрузкой бромсульфохлоралем, поскольку антибиотик конкурентно угнетает выведение бромсульфохлорала. Рифампицин может замедлять выведение контрастных средств, применяемых при рентгенологической диагностике патологии желчевыводящей системы.
- Рифампицин эффективно сочетается с аминогликозидами, левомицетином, метронидазолом, пиразинамидом, эритромицином, этамбутолом. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (гидросиликат алюминия), следует назначать не ранее чем через 8 ч после приёма рифампицина, поскольку происходит нарушение всасывания последнего и снижение его концентрации в крови. В то же время комбинированный приём рифампицина и ПАСК увеличивает свободную (не связанную с белками) фракцию первого почти в 2 раза.

- При использовании рифампицина в сочетании с сульфаниламидами или цефалоспоридами происходит взаимное ослабление антибактериального эффекта, хотя известно, что бисептол способен замедлять развитие устойчивости микобактерий к рифампицину. Согласно стандартам, принятым Минздравом РФ в 1998 г., сочетание рифампицина с офлоксацином (таривидом) и ломефлоксацином (максаквином) недопустимо, хотя этот вопрос нельзя считать до конца изученным. В то же время есть данные об успешном сочетании рифампицина и ципрофлоксацина.

Рифампицин входит в состав препарата рифатер (изониазид 50 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг). При его приёме максимальная концентрация рифампицина на 18% ниже, чем при отдельном приёме препаратов (PDR). Рифампицин входит также в состав препарата рифинаг (150/300 мг рифампицина + 100/150 мг изониазида).

Коммерческие синонимы: бенемидин (Polfa), Р-Цин (Lupin), римактан (Ciba-Geigy), рифадин, рифамат (Marion Merrel Dow), рифампицин (Ферейн, Sanavita, Mesco Pharmaceuticals) рифалепицин, рифамор (ICN Galenika), рифогал (ICN Galenika), рифтан (Hemofarm), тибинил (M.J. Pharmaceuticals), тибидин (Themis Chemicals LTD), тубоцин.

11/2. РИФАБУТИН (МИКОБУТИН)

Микобутин - коммерческое название антимикобактериального препарата рифабутин ($C_{46}H_{62}N_4O_{11}$).

Микробиология. Главная особенность рифабутин - его активность в отношении комплекса микроорганизмов *M. avium* и *M. intracellulare*, хотя его активность в отношении *M. tuberculosis*, а также кишечной палочки и ряда других микроорганизмов также несомненна.

Фармакодинамика. Рифабутин ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу у чувствительных к нему возбудителей. Взаимодействуя с РНК-полимеразой микроба, рифабутин не угнетает её в клетках организма млекопитающих.

Фармакокинетика. Рифабутин хорошо всасывается из ЖКТ, при приёме 300 мг достигает максимальной концентрации в плазме (около 375 нг/мл) через 3,3 ч. Затем происходит снижение концентрации. $T_{1/2}$ больше, чем у рифампицина, и составляет приблизительно 45 ч (от 16 до 69 ч). Благодаря высокой липофильности рифабутин обладает способностью к внутриклеточному проникновению. В ткани лёгкого концентрация рифабутин в 6,5 раз превышает его содержание в крови. Около 85% препарата связывается с белками плазмы. У здоровых людей средний общий клиренс рифабутин после приёма однократной дозы составляет 0,69 л/ч/кг. Около 30% препарата выводится с калом, с мочой - менее 10% в неизменённом виде и 53% в виде метаболитов.

Области применения. Основными клиническими показаниями к применению рифабутин служат туберкулёз и микобактериозы у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

Профилактическое назначение. Рифабутин рекомендуют в качестве средства предупреждения генерализации инфекции, вызванной комплексом *M. avium*. Так, в Италии рифабутин - единственный препарат, разрешённый для профилактики инфекции внутриклеточного комплекса *M. avium*. Клинически доказано, что этот препарат (в сравнении с плацебо) предупреждает бактериемию (комплекс *M. avium*) у больных СПИДом, уменьшает такие симптомы, как лихорадка, ночные поты, снижение массы тела, боль в животе, анемия и дисфункция ЖКТ. Однако влияние рифабутин на выживаемость больных СПИДом недостоверно. Больным активным туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией превентивная терапия одним рифабутином не показана, им необходимо проводить комплексную химиотерапию. Монотерапия в этом случае приводит к устойчивости как к рифабутину, так и к рифампицину. Эффективность рифабутин для химиопрофилактики инфицирования *M. tuberculosis* не доказана, поэтому назначают изониазид.

Побочные эффекты. Больные хорошо переносят рифабутин. В сравнительном исследовании 16% пациентов, получавших этот препарат, прервали лечение вследствие побочных реакций, тогда как среди получавших плацебо - 8%. Наиболее частые причины: сыпь (4%), изменения со стороны ЖКТ (3%) и нейтропения (2%). Рифабутин окрашивает в тёмно-оранжевый цвет мочу, кал, слюну, мокроту, слезы и кожу, необратимо окрашивает контактные линзы.

Передозировка и отравления. Следует тщательно промыть желудок. Ни гемодиализ, ни форсированный диурез существенно не усиливает выведение рифабутин из организма. Показана симптоматическая терапия.

Противопоказание - непереносимость этого препарата или других рифамицинов.

Формы выпуска. Выпускают в капсулах по 150мг рифабутина, по 100 капсул в бутылочке. Выдача препарата без рецептов запрещена.

Дозы. Рекомендуемые расчётные дозы при лечении туберкулёза 300 мг на 1 приём, при плохой переносимости - 150 мг 2 раза/сут с пищей. При почечной недостаточности доза не требует коррекции.

Дети. Эффективность использования рифабутина для профилактики бактериемии, вызванной комплексом *M. avium*, пока не установлена, однако есть опыт применения препарата у ВИЧ-инфицированных детей. В педиатрической практике рифабутин можно смешивать с яблочным соком. Средняя доза для детей до 1 года 15-25 мг/кг, для подростков 14-16 лет - 4 мг/кг.

Беременность. Препарат относят к категории В. Тератогенность рифабутина не доказана. Применения рифабутина у беременных должно быть оправдано ожидаемым от него эффектом. Специальных исследований проникновения препарата в молоко матери не проводилось.

Взаимодействие с другими препаратами. Рифабутин снижает концентрацию противовирусного препарата зидовудина (ZDV). Как и рифампицин, рифабутин способен менять скорость метаболизма в печени многих препаратов, чем снижает их эффективность (антикоагулянты, кортикостероиды, циклоспорины, сердечные гликозиды, пероральные контрацептивы и препараты, уменьшающие содержание сахара в крови, хинидин, ненаркотические и наркотические анальгетики). В отличие от рифампицина, рифабутин не влияет на ацетилирование изониазида. **Коммерческие синонимы:** рифабутин (Pharmacia Adria).

III. СРЕПТОМИЦИН

Стрептомицина сульфат (*Streptomycinum sulfas*) - антибиотик широкого спектра, продуцируемый *Actinomyces globisporus streptomycini (griseus)*, белый горьковатый порошок. Его эмпирическая формула $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$. Стрептомицин открыл в 1943 г. S.A. Waksman (*Селман Ваксман*, Нобелевская премия 1952 г. "за открытие стрептомицина - первого эффективного противотуберкулёзного препарата"). В России исследования фармакологических свойств антибиотика были проведены в 50-60-х годах.

Микробиология. В клинических исследованиях и *in vitro* стрептомицин проявлял высокую активность против *M. tuberculosis*. Как и другие аминогликозиды, он наиболее активен в отношении грамотрицательной флоры.

Фармакодинамика. Стрептомицин - бактерицидный антибиотик, вмешивается в процессы синтеза белка бактериальной клеткой, связанные с 30S субъединицей рибосом. Хороший эффект препарат даёт в активную фазу заболевания, снимает инфильтрацию. Не показан при инкапсулированных процессах, т.к. стимулирует склерозирование тканей. Уже в 60-х годах отмечали малую эффективность стрептомицина при процессах с большими морфологическими изменениями в лёгких и большим количеством рубцовой ткани. Стрептомицин не способен проникать через клеточную стенку, через мозговые оболочки и плевру при условии, что в ткани нет воспалительных изменений. Активен в отношении быстро размножающихся микобактерий, расположенных внеклеточно, быстро проникает во внеклеточные компоненты большинства тканей и достигает бактерицидной концентрации в туберкулёзных кавернах.

Фармакокинетика. Препарат практически не всасывается из ЖКТ, поэтому его вводят *в/м*. Концентрация в крови становится максимальной через 1 ч после инъекции. Период полувыведения обычно составляет от 2-3 до 6 ч; он больше у новорождённых и престарелых, а также при почечной недостаточности. До 50% стрептомицина связывается с белками. Комплекс препарат-белок неактивен. Концентрация стрептомицина в сыворотке крови перед последующей инъекцией не должна превышать 4 мкг/мл. При введении терапевтических доз стрептомицина в крови создаётся концентрация 25-50 мкг/мл. Бактериостатический индекс препарата 30-40, а бактериостатическая активность - 1,0 мкг/мл. Микробиологически значимые концентрации препарата создаются практически везде, за исключением мозга. Существенное количество стрептомицина попадает в плевральную жидкость и полости в лёгких. Проникновение его в казеозные очаги невелико, малоперспективно его применение при выраженном фиброзе лёгочной ткани. В СМЖ попадает небольшое количество препарата, увеличивающееся при воспалении мозговых оболочек. До 80% стрептомицина выводится с мочой в неизменённом виде в течение 24 ч.

Побочные эффекты при введении стрептомицина отмечают в 8-27% случаев. Иногда вскоре после инъекции отмечают преходящие и не очень выраженные онемение вокруг рта и парестезии. Стрептомицин поражает VIII пару черепных нервов (ототоксичен), вызывает аллергические реакции (сыпь, лихорадку, анафилактический шок), при длительном применении угнетает иммунитет. Препарат назначают с осторожностью при почечной недостаточности. При появлении аллергических реакций (особенно в первые

дни или недели приёма) препарат необходимо немедленно отменить. В дальнейшем возможна десенсибилизация. Среди аллергических реакций отмечают эксфолиативный дерматит, крапивницу, ангионевротический отёк, многоформную экссудативную эритему, макулопапулёзный дерматит, эозинофилию, сывороточную болезнь и даже органоспецифическое поражение плевры. К редким побочным реакциям относят гемолитическую и апластическую анемию, агранулоцитоз, тромбоцитопению и люпоидные (волчанкоподобные) реакции.

Стрептомицин способен влиять на паренхиматозные органы, вызывая токсические реакции со стороны печени и почек. Нефротоксичность отличает стрептомицин от других туберкулостатиков. При длительном применении возможны развитие сетчатого фиброза лёгкого и ухудшение функции внешнего дыхания. Есть данные, что при длительном введении стрептомицина в организме уменьшается содержание витаминов, особенно рибофлавина и никотиновой кислоты.

Следует помнить, что стрептомицина сульфат содержит метабисульфит натрия, способный вызывать анафилактические и астмоподобные состояния.

Передозировка и отравления. Показаны гемодиализ и симптоматическая терапия. Специфического антидота не существует.

Противопоказания включают гиперчувствительность к препарату и другим аминогликозидам, поражение слухового нерва, вестибулярные нарушения, *myasthenia gravis*, облитерирующий эндартериит, тяжёлую почечную недостаточность. Эксперты ВОЗ не рекомендуют назначение стрептомицина детям ввиду болезненности инъекций и риска нарушения слуха. Работникам здравоохранения, делающим инъекции стрептомицина, рекомендуют работать в защитных перчатках для предотвращения развития аллергического дерматита.

Фармацевтические руководства США считают препарат недостаточно безопасным, требуют предупреждения об этом больного, тщательного контроля за функцией почек и аудиометрии.

Формы выпуска. Сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 и 1 г для внутримышечного введения. Ампулы по 2,5 мл, содержащие 1 г вещества (400 мг/мл). Рекомендуемый режим хранения - 2-8 °С.

Дозы. Перед назначением стрептомицина обязательны аудиометрия и оценка клубочковой фильтрации почек. Оптимальным считают внутримышечный путь введения (препарат растворяют в дистиллированной воде для инъекций, растворе хлорида натрия или новокаине), т.к. при приёме внутрь он плохо всасывается. В то же время стрептомицин можно вводить ингаляционно и внутритрахеально (при отсутствии гиперчувствительности и аллергии!). Обычно стрептомицин назначают *в/м* из расчёта 15 мг/кг массы тела 1 раз/сут или (во фтизиатрии) 2-3 раза в неделю. Оптимально вводить препарат примерно в 11 ч утра. Взрослым вводят 1 г 1 раз/сут под контролем состояния слуха, лимит длительности применения 3-4 мес. в странах СНГ, до 2 мес. по критериям ВОЗ и российским стандартам лечения туберкулёза (1998). При хронической почечной недостаточности, у больных пожилого и старческого возраста суточную дозу снижают до 7,5 мг/кг. Активность вскрытого флакона препарата сохраняется в течение 48 ч при комнатной температуре и до 14 дней при хранении в холодильнике.

Дети. Детям и подросткам в странах СНГ стрептомицин назначают из расчёта 15-20 мг/кг/сут, но не более 0,5 г детям и 0,75 г подросткам. В странах Европы его не рекомендуют назначать детям до 13 лет.

Беременность. Стрептомицин относят к категории D, то есть при беременности его назначать нельзя, т.к. он проникает через плаценту и поражает почки и слуховой анализатор плода. В крови плода концентрация препарата бывает почти такой же, как и в крови беременной. Получающей стрептомицин. В экспериментах на животных при введении беременным самкам стрептомицина сульфата (250 мг/кг) возникали множественные аномалии развития плода, нарушения развития сетчатки, коры мозга, гидроцефалия, дефекты конечностей.

Взаимодействие с другими препаратами

Стрептомицин нельзя сочетать с другими ото- и нефротоксичными лекарствами, к которым относят аминогликозиды (канамицин, неомицин, гентамицин, амикацин и др.), амфотерицин В, ванкомицин, цефалоспорины, этакриновую кислоту, циклоспорин, цисплатин, фуросемид, маннит.

Активность стрептомицина снижается в присутствии ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и диаминов.

Угнетающее действие стрептомицина на нервно-мышечную передачу (вплоть до остановки дыхания) усиливают дипразин, новокаиномид, производные фенотиазина, сульфат хинидина, средства для наркоза

(фторотан, эфир), ганглиоблокаторы и миорелаксанты. Этот эффект ослабляется антихолинэстеразными веществами и препаратами кальция.

Окисление стрептомицина (фармацевтическая несовместимость) происходит при одновременном введении с кислотами, щелочами, витамином B₁, глюкозой, тиосульфатом натрия. Стрептомицин ослабляет эффекты гепарина, кордиамина, кофеина.

Доказана способность стрептомицина связываться с гепарином при их одновременном использовании в терапевтических концентрациях. **Коммерческие синонимы:** диплостреп, сервистреп, стрептолин, стрептомицина сульфат ("Красфарма"; "Ферейн"; Sanavita; Roerig), стризин, стризолин, эндостреп, Streptomycine Sulfate.

IV. КАНАМИЦИН

Канамицина сульфат (*Kanamycinum sulfas*) - антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, выделенный *Умегава (Umezawa H.)* в 1957 г. Он продуцируется *Actinomyces kanamyceticus* и оказывает бактерицидное действие. Суммарная эмпирическая формула канамицина C₁₈H₃₆N₄O₁₁.

Микробиология. Препарат с выраженным эффектом в отношении *M. tuberculosis* (МИК=0,5-2 мкг/мл). Бактериостатический индекс канамицина для микобактерий равен 10, а бактериостатическая активность составляет 2,0 мкг/мл.

Фармакодинамика. Канамицин, как и стрептомицин, связываясь с 30S субъединицами рибосом, приводит к образованию неактивных моносом и нарушению синтеза белка. В кислой среде активность небольшая. Эффективен в отношении быстро размножающихся микобактерий, расположенных внеклеточно.

Фармакокинетика. При внутримышечном введении терапевтических доз канамицина в крови создаётся концентрация 20 мкг/мл. Препарат проникает в лёгкие, плевральную жидкость; в СМЖ канамицин не обнаруживают. Выводится почками в течение 24-48 ч.

Побочные эффекты. Ототоксичен, нефротоксичен, вызывает аллергию, микрогематурию, альбуминурию. Лимит применения при лечении туберкулёза составляет 3-4 мес. Для защиты от побочного действия назначают пантотенат кальция, АТФ.

Противопоказания включают индивидуальную непереносимость препарата, нарушения слуха и вестибулярные расстройства, нарушения функции почек.

Формы выпуска. Флаконы с сухим веществом для инъекций по 0,5 и 1,0 г, 5% р-р (1 мл - 0,05 г) для инъекций по 5 мл (0,25 г) в ампулах; таблетки по 0,125 и 0,25 г (канамицина моносульфат) и капсулы по 0,5 г.

Дозы. Перед назначением обязательны аудиометрия и оценка клубочковой фильтрации почек.

Для лечения туберкулёза применяют канамицина сульфат для внутримышечного введения по 1 г 1 раз/сут ежедневно в 11 ч утра (высшая суточная доза 2 г). При хронической почечной недостаточности, а также больным пожилого и старческого возраста суточную дозу снижают до 7,5 мг/кг.

При внутривенном введении суточная доза у взрослых составляет 15 мг/кг; вводят препарат *в/в* капельно в течение 30 мин 2-3 раза/сут с интервалами 8-12 ч. Максимальная суточная доза 1,5 г. При длительном применении канамицина абсолютно необходим постоянный контроль за содержанием препарата в сыворотке крови (пиковая концентрация препарата в крови 15-30 мкг/мл, средняя постоянная концентрация <5-10 мкг/мл).

При приёме внутрь канамицин назначают из расчёта 150-250 мг/кг/сут. Суточную дозу делят на 4 равных приёма, принимают через 6 ч. Максимальная доза внутрь 4 г/сут.

Дети. Детям старше 1 мес. канамицин вводят *в/в* капельно или *в/м* из расчёта 15-30 мг/кг/сут (дозу делят на 3 и вводят через равные интервалы времени). Максимальная суточная доза - 1,5 г. **Беременность.** Применение препарата противопоказано. **Взаимодействие с другими препаратами.** Не рекомендуют назначать одновременно со стрептомицином, мономицином, неомицином, гентамицином, флоримицином, амикацином ввиду суммирования побочных эффектов. Клинически доказана способность канамицина связываться с гепарином при их одновременном использовании в терапевтических дозах.

Коммерческие синонимы: канамицина сульфат ("Мосхимфармпрепараты"; "Октябрь"; "Ферейн"), кантрекс, канацин, каноксин, резистомицин ("Bayer"), япамицин, а также Archimicina, Cristalomicina, Kanacet, Kantrim, Negakan, Tokomicina, Visiokan и десятки других.

V. ФЛОРИМИЦИНА СУЛЬФАТ

Флоримицина сульфат (*Florimycinum sulfas*) - антибиотик широкого спектра действия, порошок или пористая масса с горьковатым вкусом, хорошо растворяется в воде. Флоримицином принято называть препарат, выделенный в 1965г. Л. С. Ивановой и соавторами в Советском Союзе из *Actinomyces floridae*. Оригинальным считают антибиотик **виомицин**, продуцируемый *Actinomyces floridae* (выделен из почвы во Флориде), *Streptomyces puniceus* и *Str. vinaceus*. Суммарная эмпирическая формула виомицина $C_{25}H_{43}N_{13}O_{10}$.

Микробиология. Флоримицин активен против кислотоустойчивых палочек, их рост *in vitro* угнетается при концентрации 2,5-15 мкг/мл (*M. tuberculosis*, *M. phlei*, *M. smegmatis*). Чувствительность к флоримицину *M. bovis* несколько ниже, чем микобактерий туберкулеза. На *M. tuberculosis*, расположенные внутриклеточно, действует слабо.

Фармакодинамика. По туберкулостатическим свойствам близок к канамицину, но менее эффективен, чем стрептомицин. Флоримицин тормозит биосинтез белка бактериальной клеткой. Активен в отношении быстро размножающихся микобактерий, расположенных внеклеточно.

Побочные эффекты. Флоримицин ототоксичен, нефротоксичен, аллерген. При сравнительном анализе всех туберкулостатиков этот антибиотик лидирует по частоте побочных эффектов (44,4%), среди них преобладают аллергические явления. При ухудшении слуха препарат тотчас отменяют. При применении флоримицина могут возникать головные боли, аллергический дерматит, возможно появление белка в моче. При нейротоксических и аллергических проявлениях назначают пантотенат кальция.

Передозировка и отравления. Необходимо проведение симптоматической терапии и гемодиализа. Специфического антидота нет. Пантотеновая кислота ослабляет токсическое действие флоримицина.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, поражение VIII пары черепных нервов и нарушения функции почек.

Формы выпуска. Выпускается во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

Дозы. Перед назначением обязательны аудиометрия и оценка клубочковой фильтрации почек. Раствор готовят непосредственно перед применением и хранят не более суток. Вводят медленно, глубоко в мышцу, при приеме *per os* в кишечнике не всасывается. Суточная доза для взрослых 1,0 г. Детям назначают только при крайней необходимости с осторожностью (15-20 мг/кг). Флоримицин вводят 6 дней подряд, затем на 1 день делают перерыв. Длительность лечения не должна превышать 3 мес.

Детям применять не рекомендуют. При беременности препарат противопоказан.

Взаимодействие с другими препаратами. Флоримицин нельзя сочетать со стрептомицином, канамицином, неомицином, мономицином, гентамицином и другими ототоксичными препаратами. В клинике доказана способность флоримицина связываться с гепарином при их одновременном использовании в терапевтических концентрациях.

Коммерческие синонимы: виомицин, винактан, виоцин, вионактан, а также Celiomycin, Tuberactinomycin B, Vinacetin A.

VI. ЦИКЛОСЕРИН

Циклосерин (*Cycloserinum*) - антибиотик широкого спектра действия, D-4-амино 3-изоксазолидон, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus*, выделили в 1955 г. Р. Харнд (*R. Harned*) и соавторы. Его суммарная эмпирическая формула $C_3H_6N_2O_2$. Кристаллический, гигроскопичный, хорошо растворимый в воде порошок белого цвета с молекулярной массой 102,09. Раствор стабилен только при щелочном pH, в нейтральной и кислой средах циклосерин быстро разрушается.

Микробиология. Эффект циклосерина обусловлен угнетением синтеза стенки бактериальной клетки. В отношении *M. tuberculosis* МИК составляет 5-20мкг/мл, для *Corynebacterium diphtheriae (gravis)* и *Corynebacterium pseudodiphthericum* - 6,25мкг/мл, для *Micrococcus pyogenes* - 6,25-50 мкг/мл. Для стрептококков МИК составляет 50-200 мкг/мл, для кишечной палочки - 100 мкг/мл, для сальмонелл - 100-400 мкг/мл. Устойчивость к циклосерину развивается медленно.

Фармакодинамика. Циклосерин слабо действует на неделящиеся *M. tuberculosis*. Бактериостатический индекс препарата равен 3, а бактериостатическая активность составляет 5,0 мкг/мл.

Фармакокинетика. Циклосерин быстро всасывается из ЖКТ, равномерно распределяется в различных жидкостях человеческого организма, проникает в СМЖ, но уступает стрептомицину по активности. В высокой концентрации его обнаруживают в лёгочной ткани и лимфатических узлах. Концентрации в крови 25-30 мкг/мл можно достичь при приёме 250 мг 2 раза/сут. Пик концентрации в крови возникает через 2-4 ч и сохраняется до 8 ч. Примерно 65% принятой дозы выводится с мочой в течение 72 ч (в кале не обнаруживают). Концентрация антибиотика в моче доходит до 380 мкг/мл. Период полувыведения циклосерина составляет 12 ч.

Побочные эффекты. Наиболее вероятны нервно-психические расстройства, усиливающиеся при перегревании пациента и психическом напряжении. Возможны эпилептиформные припадки, судороги, тремор, острые психозы, головокружение, дезориентация с потерей памяти, раздражительность, агрессивность, парестезии, гиперрефлексия. Для предупреждения назначают глутаминовую (0,5 г 3-4 раза/сут) и никотиновую кислоты, АТФ, пиридоксин, седативные средства. В первые дни приёма циклосерина у больных распространённым туберкулёзом отмечали повышение температуры тела, что связывали как с реакцией *Яриша-Херксхаймера* (реакция бактериолиза или "терапевтический шок"), так и с прямым действием препарата на центр терморегуляции. Известно также гипогликемическое действие циклосерина. Токсический эффект препарата чётко коррелирует с его концентрацией в крови. Аллергия чаще проявляется кожной сыпью.

Передозировка и отравления (приём взрослым более 1 г). Необходимо промыть желудок, ввести пиридоксин. Препарат выводится из организма при гемодиализе.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, эпилепсия, депрессия и психозы, тяжёлая почечная недостаточность и алкоголизм.

Формы выпуска. Капсулы и таблетки по 250 мг.

Дозы. Назначают только внутрь по 0,25 г 2-3 раза/день (но не более 1 г/сут) непосредственно перед едой. В амбулаторной практике циклосерин назначают с осторожностью, после проверки его переносимости в стационаре.

Дети. Препарат назначают из расчёта 10-20 мг/кг, но не более 0,75 г. В первые 5-7 дней дозу постепенно повышают до расчётной. Для лечения детей младшего возраста препарат не применяют.

Беременность. Препарат противопоказан (категория С), поскольку доказано его повреждающее действие на плод. Концентрация циклосерина в сыворотке крови пуповины находится в пределах 30-100% его содержания в крови беременной. Концентрация циклосерина в материнском молоке также близка к содержанию в плазме.

Сочетание с другими препаратами. Известно, что применение этионамида потенцирует нейротоксическое действие циклосерина. По той же причине нельзя назначать этот препарат одновременно с внутривенным введением изониазида. Во время лечения циклосерином недопустимо употребление алкоголя, увеличивающего нейротоксичность и риск эпилептических припадков.

Коммерческие синонимы: клозин, оксамицин, ориентомицин, серомицин (Lilly), тизомицин, цикломицин, Р.А.94.

VII. ЭТАМБУТОЛ

Этамбутол (*Ethambutolum*) - синтетическое производное 1,2-этандиамина, существующее в трёх пространственных формах; из них антимикобактериальной активностью обладает только декстра-изомер. Суммарная эмпирическая формула - C₈H₂₀N₂N₂O₂. С 1952г. в клинике используют этамбутола гидрохлорид.

Микробиология. Этамбутол - облигатный туберкулостатик. МИК для *M. tuberculosis* и *M. bovis* составляет 1-5 мкг/мл, эта же концентрация эффективна в отношении *M. kansasii*. *M. avium* и *M. xenopei* требуют более

высокой концентрации. Перекрёстной устойчивости с этамбутолом у других туберкулостатиков не установлено. Пороговой концентрацией для определения чувствительности к этамбутолу считают 8 мкг/мл и ниже.

Фармакодинамика. Бактериостатический индекс препарата от 2 до 5, а бактериостатическая активность составляет 1-5 мкг/мл. Препарат активен только в отношении размножающихся микобактерий, расположенных вне- и внутриклеточно, тормозит развитие резистентности к другим препаратам. Его активность направлена против факторов, имеющих отношение к размножению *M. tuberculosis*, в частности - синтеза РНК. Кроме того, этот туберкулостатик образует хелаты с двухвалентными металлами. Связывая ионы магния, он способен нарушать структуры рибосом и биосинтез белка. Этамбутол быстро поглощается микобактерией, его внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает таковую в среде. Антибактериальный эффект в отношении *M. tuberculosis* наступает через 1-2 дня.

Фармакокинетика. Этамбутол быстро всасывается из ЖКТ, в плазме концентрация становится максимальной через 2-4 ч (2-5 мкг/мл), период полураспада в плазме составляет 3-4 ч, связывается с белком менее 10%. При приёме в терапевтических дозах в крови создаётся концентрация 10 мкг/мл. Препарат долго циркулирует в крови за счёт депонирования в эритроцитах (транспорт кислорода не нарушает). Выводится почками как в неизменённом виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%), около 20% в неизменённом виде выделяется с калом. Через 24 ч после приёма последней дозы этамбутола его концентрация в крови становится неопределяемой (при нормальной функции почек). Эффекта кумуляции препарата не отмечено, за исключением случаев тяжёлой почечной недостаточности.

Побочные эффекты

- **В начале лечения** возможно усиление кашля с увеличением количества мокроты.
- При назначении этамбутола из расчёта 25 мг/кг 1 раз в месяц *необходим контроль за остротой зрения и цветоощущением* с фиксацией в истории болезни или амбулаторной карте. При этом проводят тщательное тестирование каждого глаза и контроль бинокулярного зрения, поскольку возможно одностороннее поражение. При приёме этамбутола отмечали ограничение полей зрения, образование скотом, цветовую слепоту на красный и зелёный цвета. При нарушениях такого рода препарат отменяют, т.к. он вызывает дозозависимый ретробульбарный неврит зрительного нерва (до 2% случаев). Эти явления обычно проходят после отмены этамбутола в течение 2-8 нед., но зарегистрированы случаи, когда восстановление зрения происходило в течение года, а в единичных наблюдениях было необратимым. Особенно долго восстанавливается цветовое зрение.
- 2,4% осложнений могут составлять *неврологические расстройства* - головная боль, парестезии, учащение эпилептических припадков. Преходящие *диспептические расстройства* отмечают в 9,5% случаев приёма препарата. При применении этамбутола возможно *обострение подагры* или развитие гиперурикемии, поскольку препарат уменьшает почечный клиренс уратов. Встречаются описания анафилактикоидных реакций. С осторожностью применяют этамбутол при хронической почечной недостаточности. Иногда может развиваться неврит периферических нервов. При приёме этамбутола известны также *бронхоспастические реакции*, встречающиеся в 2,3% случаев. **Передозировка и отравления.** Специфического антидота не существует. После приёма таблеток необходимо в кратчайший срок провести промывание желудка и начать симптоматическую терапию.

Противопоказания к назначению этамбутола: неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, повышенная чувствительность к препарату. Не назначают этамбутол маленьким детям (обычно до 2 лет), а также во всех случаях, когда проверить состояние зрения невозможно (крайняя тяжесть состояния, психические расстройства). В некоторых руководствах европейских стран и США препарат не рекомендуют применять детям младше 13 лет.

Формы выпуска. Таблетки по 100, 200, 400, 600 и 800 мг. Дозы. Перед назначением обязательно проверяют остроту зрения, поля зрения и цветоощущение. Назначают из расчёта 15-25 мг/кг, взрослым обычно 1,2 г (3 таблетки по 0,4 г) 1 раз/сут утром после завтрака. Это положение не обязательно соблюдать, поскольку приём пищи существенно не меняет всасывания препарата. В российских стандартах лечения туберкулёза (1998г.) оптимальным временем приёма этамбутола считают 17 ч 30 мин, до еды, что обеспечивает повышение его концентрации в крови в 1,5 раза (в сравнении с приёмом после еды). Эксперты ВОЗ рекомендуют первые 2 мес. использовать дозу 25 мг/кг, а затем - 15 мг/кг ежедневно или 40 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат применяют только при комплексной терапии (в монотерапии не используют). При почечной недостаточности необходимо снижение дозы.

Дети. Детям назначают из расчёта 15 мг/кг/сут. Безопасность препарата для детей младше 13 лет не доказана.

Беременность. Препарат не рекомендован к применению, поскольку в экспериментах на животных показана возможность его влияния на плод (энцефалопатия, патология спинного мозга и позвоночника, монофтальмия, заячья губа, расщепление нёба).

Взаимодействие с другими препаратами. При одновременном назначении с препаратами ГИНК этамбутол замедляет развитие устойчивости *M. tuberculosis* к последним. Не рекомендуют одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма, их лучше назначать через день. Не следует одновременно назначать, этамбутол и другие препараты, оказывающие нейротоксическое действие

Коммерческие синонимы: диамбутол, комбутол (Lupin), миамбутол (Lederie), микобутол (Cadila), П.Д.Тол (Panacea Biotec), сервамбутол, темибутол (Themis Chemicals LTD), тубетол, этамбутол (Ipca; Wave International; Sanavita), а также Afimocil, Ambutol, Clobutol, Farmabutol, Olbutam, Themibutol, Tubetol и некоторые другие.

VIII. ЭТИОНАМИД И ПРОТИОНАМИД

Этионамид (*Ethionamidum*) и **протионамид** (*Prothionamidum*) - туберкулостатические и противолепрозные синтетические препараты-гомологи, тиоамиды производных изоникотиновой кислоты, применяемые с 1962 г. Суммарная эмпирическая формула этионамида - C₁₀H₂₄N₂S, а протионамида - C₉H₁₂N₂S.

Микробиология. Облигатные туберкулостатики с равной антимикобактериальной активностью. Есть данные о применении этионамида при лечении лепры.

Фармакодинамика. Бактериостатический индекс препаратов равен 5, а бактериостатическая активность составляет 1-2мкг/мл. Этионамид усиливает фагоцитоз в очаге туберкулёзного воспаления, однако в процессе лечения туберкулостатическая активность препарата снижается. Препараты достаточно активны в отношении быстро и медленно размножающихся микобактерий, расположенных вне- и внутриклеточно, сохраняют эффективность в кислой среде, тормозят развитие резистентности к другим препаратам.

Фармакокинетика. При приёме терапевтических доз этионамида в крови создаётся концентрация 5-10 мкг/мл. Препараты называют *проникающими* за их способность проникать в полости и инкапсулированные образования. Через 3 ч после приёма этионамида его концентрация в казеозе составляет 69%, а в каверне-75% концентрации в сыворотке крови.

Побочные эффекты. При приёме этих туберкулостатиков возможны диспептические явления, гепатотоксичность, нейротоксичность, кожные высыпания, реже - нарушения со стороны ЦНС (бессонница, возбуждение). Больные отмечают металлический привкус во рту, ухудшение аппетита, тошноту, жидкий стул и снижение массы тела. При лечении этими препаратами необходим ежемесячный контроль печёночных трансаминаз в плазме крови пациента. Актуальны мероприятия, направленные на защиту ЖКТ, - назначают препараты висмута, обволакивающие средства, никотиновую кислоту, никотинамид. Для предупреждения периферических невритов назначают пиридоксин. Переносимость улучшается, если во время еды больным давать разведённую соляную кислоту или желудочный сок, а при гиперхилии - экстракт белладонны. При применении в свечах возможно раздражение прямой кишки. В редких случаях возникают психические нарушения и нарушения менструального цикла.

Передозировка и отравления. Необходимо промыть желудок (при приёме препарата внутрь). Специфических антидотов не существует, проводят симптоматическую терапию.

Противопоказания: беременность, повышенная чувствительность к препарату. Протионамид противопоказан также при остром гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, циррозе печени, остром гепатите и других заболеваниях печени в фазе обострения. Этионамид не назначают детям до 14 лет.

Формы выпуска. Этионамид и протионамид выпускаются в драже и таблетках по 0,25 г, в свечах. Также существует этионамида гидрохлорид для внутривенных инъекций.

Дозы. Перед назначением необходим контроль функции печени и состояния ЖКТ. Для монотерапии препараты используют только в комбинации с другими туберкулостатиками. Взрослым назначают по 0,25 г 3 раза/день после еды (10-20 мг/кг). Обычно начинают наращивать дозу постепенно: сначала 0,25 г 1 раз/сут, через 5 дней - 2 раза, ещё через 5 дней - 3 раза/сут. Этионамид можно вводить *в/в* капельно на 5% р-ре глюкозы или в смеси изотонического раствора хлорида натрия (400-500 мл) с 1,5 мл 5% р-ра гидрокарбоната натрия.

Дети. Протионамид назначают из расчёта 20-25 мг/кг/сут. Этионамид не назначают до 14 лет.

Беременность. Препараты противопоказаны. В экспериментах на животных доказано, что в высоких дозах этионамид обладает тератогенным эффектом.

Взаимодействие с другими препаратами. При сочетании этих препаратов с циклосерином было отмечено учащение судорог. В сочетании с изониазидом и рифампицином они увеличивают вероятность токсического поражения печени. Одновременно этионамид и протионамид не назначают, т.к. описана перекрёстная устойчивость возбудителей. Также отмечена перекрёстная устойчивость к этионамиду и тиаоацетазону. При проведении лечения этионамидом или протионамидом одновременно с пипразинамидом следует учитывать опасность усиления побочных явлений со стороны ЖКТ.

Коммерческие синонимы этионамида: амидазин, иридозин, тионид, миобид (Panacea Biotec), низотин, региницид (Themis Chemicals LTD), этионамид (Gedeon Richter), Atina, Amidazin, Bayer 5312, ETH, Ethimide Ethinamin, Etimid, ETP, Fatoliamid, Iridocin, Isothin, Iticide, Nicotion Nizotin, Regenicid, Rigenicid, Sertinon, Teberus, 1314 TH, Tiomid, Trecator SC (Wyeth-Ayerst Laboratories), Tuberoson.

Коммерческие синонимы протионамида: тревентикс, Ektebin Entelohl, Kochamid, Peteha, Pronicid (Themis Chemicals LTD), Protiomide Protion, Protionamid, Protionizina, 9778 R.P., Tebeform, 1321 TH, Trevintix Tuberamin, Tuborex, Tubermide.

IX. ПИРАЗИНАМИД

Пипразинамид (*Pyrazinamidum*) -амид пипразинкарбоновой кислоты, синтетический туберкулостатик, применяемый с 1952 г. Это белый кристаллический порошок, растворимый в воде при нагревании. Его суммарная эмпирическая формула $C_5H_5N_3O$, молекулярная масса 123,11.

Микробиология. Облигатный туберкулостатик, в больших дозах бактерициден. *In vitro* и *in vivo* было показано, что он активен только в слабокислой среде. Первичную устойчивость *M. tuberculosis* к этому препарату выявляют редко. При монотерапии к пипразинамиду быстро развивается устойчивость.

Фармакодинамика. Пипразинамид эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микобактерий (в отношении кислой внутриклеточной среде макрофага). Препарат хорошо проникает в инкапсулированные очаги и не утрачивает активности в кислой среде казеозных масс и очагах острого воспаления. *Проникающий* препарат.

Фармакокинетика. Пипразинамид быстро всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани и жидкости организма. При менингите концентрация в СМЖ сопоставима с таковой в сыворотке. Около 10% препарата связывается с белками. В плазме крови концентрация достигает пика через 2-3 ч после приёма и составляет 30-50 мкг/мл при дозировке из расчёта 20-25 мг/кг.

У пациентов с нормальными функциями почек и печени период полураспада пипразинамида составляет около 10ч. При нарушении функций этих органов период полувыведения увеличивается. Метаболизм происходит преимущественно в печени, где пипразинамид гидролизуется до главного метаболита - пипразиновой кислоты. Около 70% продуктов метаболизма в течение 24 ч выводятся с мочой, преимущественно посредством клубочковой фильтрации.

Области применения. В Европе и США пипразинамид входит в тройку основных противотуберкулёзных препаратов (с изониазидом и рифампицином) и считается особенно эффективным в течение первых 2 мес. лечения, С внедрением пипразинамида связано сокращение средней продолжительности лечения туберкулёза в США с 20 до 8 мес. Своё *второе рождение* он пережил в 1975-78 гг., когда был доказан его бактерицидный эффект в отношении внутриклеточно расположенных и медленно растущих микобактерий.

Побочные эффекты

- **Гиперурикемия.** Основной побочной реакцией считают гиперурикемию, сопровождающуюся артралгией (особенно плечевого сустава) и миалгией. Чаще *суставной синдром* возникает при ежедневном приёме, нежели при перемежающемся режиме лечения. В отличие от подагры при этом происходит поражение как крупных, так и мелких суставов. Гиперурикемия обусловлена действием основного метаболита пипразинамида - пипразинкарбоновой кислоты, подавляющей канальцевую секрецию мочевой кислоты. Симптоматическое лечение ацетилсалициловой кислотой обычно бывает достаточным, и прерывать применение пипразинамида приходится редко. Гиперурикемию также можно уменьшить назначением препаратов кортикотропина.

- **Гепатотоксические реакции** пиразинамида не превышают 2% и зависят от дозы препарата. Ранее, при использовании доз 40-50 мг/кг, гепатит развивался часто, но при дозе 20-30 мг/кг/сут это происходит достаточно редко.

- **Разные эффекты.** Отмечали и аллергические реакции. Возможны также лекарственная лихорадка, порфирия, дизурия. У некоторых больных отмечено увеличение содержания сахара в крови, что требует осторожности при назначении препарата больным сахарным диабетом. В единичных случаях были описаны изменения периферической крови: тромбоцитопения и сидеробластическая анемия с эритроидной гиперплазией, вакуолизацией эритроцитов и повышением концентрации железа в сыворотке крови.

- Бытовавшее в прежние годы мнение о высокой токсичности пиразинамида было связано, вероятно, с тем, что его применяли в комбинации с этионамидом и циклосерином на поздних этапах лечения.

Передозировка и отравления. Специфического антидота для пиразинамида не существует. Опыт в этом вопросе невелик. Рекомендованы срочное промывание желудка, наблюдение, постоянный контроль за функцией печени и поддерживающая терапия. Эффективен гемодиализ.

Противопоказания: ранее установленная гиперчувствительность к препарату, тяжёлые заболевания печени, подагра.

Формы выпуска. Таблетки по 400, 500 и 750 мг.

Дозы. Перед назначением пиразинамида в историю болезни заносят Данные о концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и результаты биохимических исследований функции печени. Суточная доза для взрослых составляет 1,5-2,0 г, 25-30 мг/кг/сут ежедневно (50 мг/кг 3 раза в неделю или 90 мг/кг 1 раз в неделю, но не более 3 г/сут). Обычно дозу делили на 2-3 приёма, в последних рекомендациях преимущество отдается однократному приему, В базисных стандартах Минздрава РФ (1998 г.) пиразинамид принимают из расчёта 30 мг/кг через день в 10 ч утра после еды; **быстрым ацетиляторам** изониазида рекомендуют ежедневный приём в дозе 25 мг/кг.

Длительность приёма одновременно с другими антибактериальными препаратами 2-6 мес. и более. Для ВИЧ-инфицированных пациентов этот срок существенно больше. Для лиц старше 65 лет начальную дозу уменьшают и усиленно контролируют функции печени и почек. Препарат запрещён к отпуску без рецепта.

Дети. Назначают из расчёта 10-20 мг/кг, отмечена хорошая переносимость препарата.

Беременность. Эксперты ВОЗ допускают возможность применения пиразинамида (рекомендации для стран *третьего мира*). В экспериментах на животных даже при применении очень высоких доз не выявили канцерогенного действия пиразинамида. В то же время были обнаружены хромосомные aberrации в культуре лимфоцитов человека. Достоверно не доказана безопасность препарата для плода, при беременности его назначают только при крайней необходимости. В грудное молоко проникает в небольшом количестве.

Взаимодействие с другими препаратами. Метионин, цианокобаламин, глюкозу назначают для уменьшения токсического действия пиразинамида. В сочетании с изониазидом и рифампицином происходит потенцирование противотуберкулёзного действия. Пиразинамид входит в состав препарата рифатер (изониазид 50 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг). Сочетанное применение пиразинамида с офлоксацином (таривидом) приводит к усилению бактерицидного действия последнего и целесообразно при полирезистентности. Аналогичное потенцирование отмечено для максаквина (ломефлоксацина).

Коммерческие синонимы: П-зайд (Cadila), П.Т.Б. (Amoun), пизина (Lupin), пиразинамид (Ipca; KRKA; Sanavita; Wave International), тизамид (ХЕ "тизамид") (Orion Pharma International), трикокк (Themis Chemicals), PZA CIBA, Aldinamid, Diazinamid, Eprazin, Farmizina, Isopyratsin, МК-56, Novamid, Piralidina, Piraside, Pyracinamide, Pyrazinamide tablets (Lederle Standard Products), Pyrfat, Pyramide, Pyran, PZA, T 165, Tebrazid, Tisamid, Tubersan, Unipyranamide, Zinamide, Zoipir.

Х. НАТРИЯ ПАРААМИНОСАЛИЦИЛАТ

ПАСК-натрий (а также **парааминосалициловая кислота**, *Acidum para-aminosalicylicum*, 4-амино-2-оксибензоат натрия или натриевая соль парааминосалициловой кислоты) - хорошо растворимый в воде и плохо растворимый в спирте белый или розовато-желтоватый порошок с эмпирической формулой C₇H₇NO₃. Препарат был синтезирован в 1943 г., но применяют его с 1946 г.

Микробиология. Кислота и её соли - облигатные туберкулостатики. МИК для *M. tuberculosis* находится в пределах 0,5-8 мкг/мл. На *M. avium* ПАСК не действует,

Фармакодинамика. Препарат слабо влияет на внутриклеточно расположенные микобактерии туберкулёза. Бактериостатический индекс препарата достигает 40, а бактериостатическая активность составляет 1-5 мкг/мл. Механизм действия ПАСК связывают с угнетением синтеза фолиевой кислоты и/или подавлением образования микобактина - компонента микобактериальной стенки, что приводит к уменьшению захвата железа *M. tuberculosis*. ПАСК тормозит развитие устойчивости к изониазиду и стрептомицину.

Фармакокинетика. При приёме внутрь в терапевтических дозах ПАСК хорошо всасывается, в крови создаётся концентрация от 40 до 200 мкг/мл. Около 80% препарата уже через 10 ч выводится с мочой. В СМЖ препарат проникает только при воспалении мозговых оболочек. Однако в кислой среде желудка около 10% ПАСК декарбоксилируется с образованием р-аминофенола, известного своей гепатотоксичностью. 80% ПАСК выводится с мочой посредством клубочковой фильтрации, причём более 50% - в ацетилированной форме.

Область применения - лечение туберкулёза. В настоящее время препарат применяют редко, когда выявлена непереносимость или устойчивость в отношении других препаратов. Монотерапия ПАСК не допускается.

Побочные эффекты. ПАСК раздражает ЖКТ, вызывает потерю аппетита, тошноту, диспепсию, боли в животе, аллергические реакции (сыпь, синдром *Лёффлера*, эксфолиативный дерматит и др.). Во время лечения ПАСК отмечены развитие агранулоцитоза, снижение концентрации калия плазмы и pH, увеличение протромбинового времени и активности трансаминаз печени. Целесообразно систематически проводить лабораторный контроль функции почек и печени (лекарственный гепатит отмечен в 0,5% случаев). При появлении признаков гепатита ПАСК заменяют этамбутолом. В больших дозах ПАСК обладает антигипотиреоидным действием, при длительном применении возможно развитие выраженного гипотиреоидизма. Кристаллурия может быть скорректирована диетой (поддержание нейтральной или щелочной реакции мочи). Канцерогенного действия препарата в экспериментах на различных животных обнаружено не было.

Передозировка и отравления. Показаны срочное промывание желудка и симптоматическая терапия.

Противопоказания: выраженная патология почек и печени, амилоидоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, сердечная декомпенсация и индивидуальная непереносимость препарата.

Внутривенное введение ПАСК-На противопоказано при гепатитах, нефрозонофритах, гипотиреоидизме, сердечно-сосудистой недостаточности II-III степени, выраженном атеросклерозе, тромбозах, нарушениях свёртываемости крови.

Формы выпуска. ПАСК выпускают в порошках, гранулах, таблетках (0,5 г). Существует также 3% водный раствор ПАСК-На для внутривенных инъекций. Кальциевая соль ПАСК - **бепаск** практически не растворим в воде, отщепление ПАСК в кишечнике происходит медленнее. Больные переносят бепаск лучше, чем ПАСК, однако в настоящее время его также применяют редко. В США используют препарат **па-сер** - гранулированную пролонгированную форму ПАСК.

Дозы

- ПАСК назначают из расчёта 2 г на 10 кг массы тела на 3 приёма.

Иногда препарат выпускают в гранулах (1 чайная ложка вмещает 6 г гранул, что соответствует 2 г ПАСК).

Во времена широкого использования ПАСК обязательным условием был его приём с молоком, щелочной минеральной водой и даже 0,5-2% р-ром чайной соды. Пасер (США) принимают с кислыми соками (апельсиновым, яблочным, томатным).

- При первом внутривенном применении 3% водный раствор ПАСК-На вводят капельно, не более 250 мл. В дальнейшем объём доводят до 500 мл и назначают 5-6 инфузий в неделю.
- При туберкулёзной эмпиеме в свежих случаях в плевральную полость вводят 5-10%, а в хронических - 10-20% водный раствор ПАСК в количестве 20-40 мл после предварительной эвакуации экссудата. Растворы ПАСК нельзя греть, поскольку препарат может разрушиться.

Дети. Возрастных ограничений нет. Дозу рассчитывают так же, как для взрослых, но не более 10 г/сут.

Беременность. Раньше препарат применяли в сочетании с другими туберкулостатиками. В то же время в экспериментах на крысах была доказана способность ПАСК нарушать развитие костей черепа. Препарат умеренно проникает в молоко кормящей женщины. При концентрации в крови 70 мкг/мл его содержание в молоке только 1 мкг/мл. **Взаимодействие с другими препаратами**

ПАСК нарушает всасывание рифампицина, эритромицина, линкомицина; эти препараты назначают с интервалом в 8 ч. Причина нарушения всасывания - ингредиенты лекарственной формы ПАСК (антациды), а не сам препарат. Так гранулы пасер не меняют

всасывания указанных выше антибиотиков.

ПАСК может ослаблять антибактериальные эффекты стрептомицина, канамицина, мономицина.

У *быстрых ацетиляторов* ПАСК замедляет процесс ацетилирования ГИНК на 20%. В то же время у больных, получавших эти два препарата, было отмечено увеличение частоты хромосомных aberrаций.

Инсулин усиливает туберкулостатическое влияние ПАСК, а эстрогены, барбитураты и сульфаниламиды, уменьшающие содержание сахара в крови, его ослабляют.

ПАСК уменьшает коагулирующий эффект препаратов кальция.

Сочетание ПАСК и витамина В12 приводит к нарушению усвоения последнего почти на 55%, вследствие чего возможно развитие анемии.

У некоторых пациентов после приёма ПАСК отмечали уменьшение концентрации дигоксина в крови на 40%,

Коммерческие синонимы: аминацил, аминопар, памисил, пара-пас, парасал, ПАСК {ХЕ "ПАСК"} ("Татхимфармпрепараты"), тебаминал, вофapas. Acipas, Aminox "Hoechst", Bactilan, Depas, Enteropas, Ital PAS, Na-PAS, Natrium pasalicylicum, Oripas, PAC, Pasalate, Sodiopas, Sif-Pas, Tubopas, Vaco-Pas, Wofapas, Paser (Jacobus Pharmaceutical) - гранулы пролонгированного действия.

XI. ТИОАЦЕТАЗОН

Тиоацетазон (*Thioacetazonum*) - тиосемикарбазон пара-ацетаминобензальдегида - был открыт в Германии под названием "контебен" в 1946 г.

- В Институте туберкулёза АМН СССР был изучен, а затем и внедрён отечественный аналог - **тибон**. Светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, горький на вкус, не растворяется в воде, плохо растворяется в спирте; тиоацетазон не разрушается в условиях тропического климата. Суммарная эмпирическая формула - $C_{10}H_{12}N_4OS$.

- **Солютизон** (*Soluthizonum*, тибон растворимый) - жёлто-зелёный кристаллический порошок, используемый для приготовления аэрозолей и 1-2% р-ров для интратрахеального введения. Растворы готовят непосредственно перед употреблением, стерилизацию нагреванием не производят вследствие разложения препарата при высокой температуре. Вводят солютизон гортанным шприцем в количестве 2-5 мл на введение. При появлении раздражения дыхательных путей, кашля препарат отменяют на несколько дней или используют только 1 % р-р. **Микробиология.** Синтетический туберкулостатик, эффективный и при лепре. *In vitro* тиоацетазон в отношении микобактерии туберкулёза имеет МИК, равную 0,5-1,0 мкг/мл. Известно, что к тиоацетазону устойчива *M. africanum*, встречающаяся в Западной Африке.

Фармакодинамика. Тиоацетазон может образовывать комплексные соли с медью, на чём и основана гипотеза о механизме антибактериального действия препарата. Малые дозы препарата усиливают фагоцитарную способность как нейтрофилов, так и моноцитов.

Фармакокинетика. Тиоацетазон удовлетворительно абсорбируется из ЖКТ и пригоден для приёма *per os*. Примерно 1/3 принятой дозы элиминируется с мочой в неизменном виде, а остальное количество метаболизируется. Период полувыведения препарата составляет 13 ч.

Область применения ограничена. Тиоацетазон назначают при устойчивости к другим препаратам. Также он входит в схемы лечения для стран с низким уровнем финансирования здравоохранения, поскольку его считают самым дешёвым из всех туберкулостатиков. Монотерапия тиоацетазоном недопустима, при туберкулёзном менингите его не применяют. Эксперты ВОЗ не рекомендуют назначать этот препарат при

подозрении на ВИЧ-инфицирование. Главным образом тиацетазон показан при туберкулёзе слизистых и серозных оболочек, лимфаденитах, скрофулодерме, специфических свищах.

Побочные эффекты. При лечении тиацетазоном необходим контроль функции печени, почек и состояния периферической крови. Он токсичен, может вызывать гепатиты, альбуминурию, тромбоцитопению, агранулоцитоз, гемолитическую анемию, дерматиты (вплоть до эксфолиативного дерматита, или синдрома *Стивенса-Джонсона*). В странах Азии при использовании этого туберкулостатика чаще отмечают расстройства со стороны ЖКТ, тогда как население стран Восточной Африки переносит его хорошо. Отмечены также затуманенное виденье предметов, конъюнктивит и головокружение. На частоту возникновения побочных эффектов тиацетазона существенное влияние оказывают такие факторы окружающей среды как питание, физическая активность и воздействие солнечных лучей, а также генетические факторы. Следует отметить, что применение витаминов группы В и антигистаминных препаратов не защищает от побочного действия тиацетазона.

Ингаляции солютизона иногда вызывают раздражение дыхательных путей, кашель. При этом делают перерыв в ингаляциях на несколько дней. Если при возобновлении ингаляции картина повторяется или появляются другие симптомы непереносимости, солютизон отменяют.

Передозировка и отравления. Необходимо срочно промыть желудок, затем назначить дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Противопоказания: заболевания печени, почек, органов кроветворения, сахарный диабет. В США этот препарат не применяют.

Формы выпуска. Таблетки тиацетазона светло-жёлтого цвета по 0,025 и 0,05 г в упаковке по 100 таблеток. Солютизон (тибон растворимый) выпускают в порошках по 1,0 г и в виде 2% р-ра в ампулах по 2 мл (10 штук в упаковке).

Дозы

- **Тиацетазон** назначают по 0,05 г 3 раза/день внутрь после еды, его обязательно запивают стаканом воды (суточная доза 2-2,5 мг/кг, для детей - 0,5-1 мг/кг, но не более 0,05 г). Для лечения эмпием применяют 1% взвесь.

- **Солютизон** ингалируют взрослым в виде 0,1-0,2% р-ра (детям только 0,1%) в течение 7-12 мин 1-2 раза ежедневно в течение 1-2 мес. Тот же раствор вводят интратрахеально и внутрибронхиально по 2-5 мл на введение. Растворы готовят непосредственно перед употреблением, подогревая их до 30 °С.

Дети. Тиацетазон назначают по 0,0005-0,001 г/кг/сут (но не более 0,05 г).

Взаимодействие с другими препаратами

1. Нецелесообразно назначать тиацетазон одновременно с этионамидом и протионамидом из-за перекрёстной лекарственной устойчивости.
2. Препарат несовместим с противолепрозным препаратом диафенилсульфоном.
3. Тиацетазон не рекомендуют применять совместно с амидопирином и барбитуратами.
4. В то же время в рекомендациях ВОЗ для развивающихся стран по сей день существуют схемы комбинированной терапии тиацетазоном (150 мг) с изониазидом (300 мг) в одной таблетке (она в 10 раз дешевле, чем комбинация изониазид + ПАСК при равной эффективности по данным мадрасского испытания).

Коммерческие синонимы: амитиозон, витазон, тибон, контебен, паразон, тебетин, тизон, тубигал. Aktivon, Ambathizonum, Bekathion. Diasan, Neotibil, Onivizon, Thiacetazon(e), "Thiosemicarbazon", Tibon. Tubercazon, Tubin и десятки других.

К туберкулостатикам относят также капреомицин, отсутствующий в международной классификации туберкулостатиков, тем не менее на практике его применяют, особенно при полирезистентности *M. tuberculosis*. В схемы последних лет включён также аминогликозид амикацин.

XII. КАПРЕОМИЦИНА СУЛЬФАТ

Капреомицина сульфат (Capostat, Eli Lilly) - антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*, представляет комплекс из 4-х микробиологически активных компонентов. Был открыт в 1960г. Препарат растворим в воде, однако плохо всасывается из ЖКТ. Эмпирическая формула $C_{24-25}H_{47-49}N_{13-14}O_{9-10}$.

Микробиология. Капреомицина сульфат оказывает сильное бактериостатическое действие. Его МИК *in vitro* в отношении *M. tuberculosis* составляет 0,5-16 мкг/мл. Действие капреомицина сульфата на *M. bovis* несколько слабее, чем на *M. tuberculosis*.

Фармакодинамика. Капреомицина сульфат почти исключительно влияет на микобактерии. Он подавляет синтез белка бактериальной клетки. Эффект препарата распространяется на внутриклеточно расположенные микобактерии.

Фармакокинетика. В плазме крови концентрация препарата достигает пика через 1-2 ч после инъекции, после этого его можно выявить в течение 24 ч. Выводится капастат преимущественно почками в неизменном виде. При нормальной функции почек кумуляции препарата отмечено не было.

Области применения. Капреомицина сульфат используют исключительно при лечении туберкулёза. Существует мнение, что капреомицина сульфат менее токсичен, чем виомицин и канамицин, при равной с ними эффективности; возможно, в будущем капреомицина сульфат заменит их. Присутствует в перечне препаратов, применяемых для лечения туберкулёза в Италии.

Побочные эффекты: нефротоксичность (до 36%), ототоксичность, гепатотоксичность, лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия, аллергические реакции; боль и уплотнение в месте инъекции.

Передозировка и отравления. Возникают головокружение, нарушение слуха, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, паралич дыхательных мышц, нарушения функции почек. Показаны промывание желудка, приём активированного угля, контроль кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и дыхательной функции (вплоть до применения ИВЛ), введение достаточного количества жидкости, а при почечной недостаточности - гемодиализ.

Противопоказания: детский возраст, беременность и индивидуальная непереносимость.

Формы выпуска. Сухое вещество для внутримышечных инъекций во флаконах по 1,0 г.

Дозы. Предназначен только для внутримышечного применения. Капастат разводят в 2 мл физиологического раствора для инъекций и вводят глубоко в мышцу по 1 г/сут ежедневно (но не более 20 мг/кг/сут) в течение 2-3 мес., затем 2-3 раза в неделю до 12 мес. При патологии почек соблюдают осторожность, увеличивают интервалы между инъекциями.

Взаимодействие с другими препаратами. Назначение капреомицина сульфата нежелательно одновременно с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, стрептомицином, канамицином, виомицином вследствие суммирования их нефро- и ототоксических эффектов. Блокада нервно-мышечной передачи, вызванная этим препаратом, может усиливаться при применении эфирного наркоза и блокироваться неостигмином.

Коммерческие синонимы: Caprocin(a), Capromycin, L 29275, Ogostal.

XIII. АМИКАЦИН

Амикацин (*Amikacin*) - полусинтетический антибиотик из группы аминогликозидов второго поколения широкого спектра действия. Получен в 1972 г. группой японских исследователей. Используют сульфат амикацина, имеющий суммарную формулу $C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 2H_2SO_4$ и молекулярную массу 781,75.

Микробиология. Амикацин оказывает бактерицидное действие. Его МИК *in vitro* в отношении *E. coli* составляет 2 мкг/мл, *S. aureus* - 3,2 мкг/мл. Активен в отношении многих грамотрицательных возбудителей, включая штаммы, устойчивые к гентамицину, канамицину, тобрамицину, и некоторых представителей грамположительной патогенной флоры, в т.ч. устойчивых к метициллину. Сотрудники Центрального НИИ туберкулёза РАМН (1997) и Российского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ рекомендуют амикацин для комплексного лечения хронических форм туберкулёза.

Фармакокинетика. Препарат вводят *в/м* или *в/в*. При внутримышечном введении всасывается быстро и через 1 ч достигает максимальной концентрации в плазме крови (12-21 мкг/мл при введении 250-500 мг

препарата). 10% амикацина связывается с белками крови. Антибиотик достигает терапевтической концентрации в лёгких, бронхиальном секрете, моче, жёлчи, костной ткани, миокарде, интерстициальной и синовиальной жидкостях. В СМЖ проникает плохо (до 20%), но при менингите - до 50%. Амикацин проходит плацентарный барьер и создаёт опасную для плода концентрацию в амниотической жидкости. Этот антибиотик выводится преимущественно посредством клубочковой фильтрации. Период полувыведения с мочой составляет 2-3 ч.

Области применения. Рекомендован для лечения тяжёлых инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными возбудителями. В последние годы его всё чаще применяют для лечения туберкулёза.

Побочные эффекты. Среди новых аминогликозидов амикацин наиболее токсичен. Отмечены нефротоксичность (олигурия, протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность), снижение слуха, вестибулярные нарушения, тошнота, рвота, аллергические реакции, реже - артериальная гипотензия, суперинфекция устойчивыми к препарату микроорганизмами,

Передозировка и отравления. Перитонеальный диализ и гемодиализ могут быть эффективны для элиминации амикацина из крови. У новорождённых не менее эффективна заместительная трансфузия.

Противопоказания: острая почечная недостаточность и повышенная чувствительность к амикацину. Описаны перекрёстные аллергические реакции с другими аминогликозидами.

Формы выпуска. Р-р для инъекций по 2мл (100мг и 500мг) в ампулах по 10 штук.

Дозы и способ введения определяют индивидуально (*в/м, в/в* струйно или капельно). Обычная суточная доза для взрослых с нормальной функцией почек составляет 15-22,5 мг/кг *в/в* или *в/м* с интервалом введения 8 ч. Вводят *в/в* капельно в течение 30-60 мин. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,5 г. Обычно назначают дозу 10-15 мг/кг/сут на 2-3 введения. Во время применения препарата необходимо следить, чтобы больной пил достаточно жидкости. При почечной недостаточности дозу снижают. Подбирают дозу, равную клиренсу креатинина (КК), то есть при КК=40мг/мл назначают 40% расчётной суточной дозы. Начиная с 60 мг/мл, амикацин вводят 1 раз/сут, с 40 мг/мл - 2 раза/сут, с 10 мг/мл - 1 раз в 3 суток.

При приготовлении внутривенных растворов для инфузий амикацин стабилен в течение 24 ч в концентрации 0,25-5 мг/мл в составах, содержащих 5% декстрозы или 5% декстрозы и 0,2% (или 0,45%) хлорида натрия, или 0,9% хлорида натрия. Амикацин нельзя вводить в смеси с какими-либо другими препаратами.

Беременность. Противопоказан (категория D). В период лактации назначение амикацина может быть причиной прекращения грудного вскармливания. Влияние амикацина на мутагенез, канцерогенез и фертильность не изучено.

Взаимодействие с другими препаратами. Амикацин нельзя назначать с другими нефротоксичными и ототоксичными препаратами. Одновременное применение амикацина с пенициллинами и цефалоспорины расширяет спектр антибактериального действия, но повышает риск токсических эффектов. Цефалоспорины в большей степени увеличивают нефротоксичность амикацина. При смешивании *in vitro* β -лактамов антибиотиков с амикацином происходила частичная инактивация антибиотиков. При использовании амикацина одновременно с петлевыми диуретиками (например, фуросемидом) риск токсических реакций также возрастает.

Коммерческие синонимы: амикацин (ICN Galenika, Pharmachim Holding, Elkins-Sinn, Apothecon), амикин (Bristol-Myers Squibb), амикозит ("Эджзаджибаши", Турция), ликацин (Lisapharma), микин (Dee Pharma), селемицин (Medochemie), а также Biklin, Briclin.

XIV. КОМБИНИРОВАННЫЕ ТУБЕРКУЛОСТАТИКИ

К применению в практике ВОЗ рекомендованы **комбинированные препараты**. В отечественной практике опыт их применения невелик. Их использование наиболее обосновано при амбулаторном лечении и для терапии плохо сотрудничающих больных, высказывающих опасение или недоверие к большому количеству таблеток.

1. Рифампицин + изониазид в виде таблеток, содержащих 150 мг + 100 мг и 300 мг + 150 мг соответственно. Оба препарата применяют в 6- и 8-недельных схемах химиотерапии.

Синонимы: римактацид, рифанаг 150 и рифанаг 300, Rifamat ("Marion Merrel Dow"), Tibinex - 150 мг + 100 мг и 450 мг + 300 мг соответственно ("Themis Chemicals LTD").

Рифанаг широко используют для лечения туберкулёза за рубежом (в России его применяли в Ивановской области). Для профилактики туберкулёза препарат не назначают. Противопоказан при патологии печени, индивидуальной непереносимости изониазида и/или рифампицина, не рекомендуют при тяжёлой почечной недостаточности. Всю дозу желателно принимать однократно утром на голодный желудок.

2. Тиоацетазон + изониазид в виде таблеток 50 мг + 100 мг и 150 мг + 300 мг.

3. Рифампицин + изониазид + пиразинамид в виде таблеток по 120 мг + 50 мг + 300 мг, Rifater ("Marion Merrel Dow"), и 150 мг + 100 мг + 350 мг соответственно, Tricox ("Themis Chemicals LTD"). Существуют также сочетания 150 мг + 75 мг + 400 мг и 150 мг + 150 мг + 500 мг. В НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова проведено изучение трикокса, давшее хорошие клинические результаты при максимальном удобстве для медицинского персонала. Рифатер показан в начальной фазе лечения. Его следует принимать ежедневно в течение первых 2 мес можно вместе с этамбутолом или стрептомицином. Препарат принимают в суточной дозе однократно за 1-2 ч до еды. К сожалению, в эксперименте на животных рифатер обнаружил тератогенный эффект, что исключает его применение в I триместре беременности.

4. Этамбутол + изониазид в виде таблеток по 400 мг этамбутола и 150 мг изониазида. Препарат применяют только в фазу поддерживающей терапии, он непригоден для интермиттирующего лечения.

XV. ФТОРХИНОЛОНЫ

В последние годы во фтизиатрии появилась надежда на прогресс в этиотропной терапии, связанная с **фторхинолонами**. В учебниках и справочниках последних лет ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин относят к противотуберкулёзным препаратам.

XV/1. ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Ципрофлоксацин - 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7(1-пи-перазинил)-3-хинолин-карбоксильная кислота, суммарная эмпирическая формула $C_{17}H_{18}FN_3HCl \cdot H_2O$. Разработан фирмой Bayer AG, первые публикации по препарату появились в 1982 г. Препарат имеет низкую токсичность при $LD_{50} = 5$ г/кг массы тела.

Микробиология. МИК для *M. tuberculosis* составляет 0,25-4 мкг/мл. Препарат умеренно эффективен в отношении *M. bovis* (1 мкг/мл), *M. kansasii* (0,5), *M. fortuitum* (0,125). Для сравнения изониазид требует 0,015 мкг/мл.

Фармакодинамика. Ципрофлоксацин оказывает бактерицидное действие на микробную клетку как в период покоя, так и в период роста. По механизму действия он - ингибитор ДНК-гиразы, Устойчивость к нему проявляется в результате мутаций, происходящих с частотой 10^{-8} - 10^{-12} . Известно, что ципрофлоксацин способен активировать преимущественно гуморальный иммунитет. Влияние его на активацию фагоцитоза умеренно.

Фармакокинетика. При пероральном приёме Ципрофлоксацин хорошо всасывается, концентрации в сыворотке достигает пика через 1-2 ч. При приёме 0,5 г она составляет 2 мкг/мл, при приёме 0,75 г - 4-5 мкг/мл. При внутривенном введении период полувыведения составляет 3,2 ч, при приёме внутрь - 3-4 ч. Общий клиренс препарата у взрослых составляет 678 мл/мин. Ципрофлоксацин хорошо проникает и накапливается в лёгких (310% концентрации в плазме), мокроте (95%), почках (1010%), моче (20000%), секрете простаты (до 450%), жёлчи (9730%), миндалинах (180%), костях (78%). У здоровых людей проникновение ципрофлоксацина в СМЖ не превышает 20%, при гнойном менингите - до 92%, при вирусном - только 26,6%. Препарат попадает в молоко кормящей матери в концентрации, достаточной для того, чтобы быть опасной для ребёнка.

Области применения. Ципрофлоксацин рекомендован для включения в качестве 3-го, 4-го или 5-го препарата при лечении туберкулёза (в комбинации с другими противотуберкулёзными средствами).

Больным СПИДом при поражении *M. avium* показано включение ципрофлоксацина в комплексную антибактериальную терапию, хотя эффективность такого лечения пока недостаточно высока.

Побочные эффекты препарата не превышают 8% случаев при дозе 500-1000 мг/сут.

Чаще всего возникают тошнота, рвота и диарея (в 60% случаев страдает ЖКТ), на следующем месте по частоте нарушения со стороны ЦНС: головная боль, тревожность, ночные кошмары (0,4-14,4%), сыпь, зуд, крапивница (12,7%).

В высоких дозах Ципрофлоксацин может быть нефротоксичным (при очень высоких дозах в осадке мочи обнаруживают кристаллы), иногда возникает тахикардия. Вероятность кристаллурии практически нивелируется, если пациент в течение суток увеличивает объём принимаемой жидкости.

Ципрофлоксацин может вызывать нарушения зрения, хотя в экспериментах на животных, получавших Ципрофлоксацин в течение 6 мес. патологии хрусталика не выявлено.

У молодых людей возможно поражение суставов (накопление препарата в хрящевой ткани). В связи с этим во время приёма ципрофлоксацина необходимо исключить нагрузки на опорные суставы.

При длительном приёме ципрофлоксацина необходим контроль функции почек, печени и гемопоэза. Мутагенные и тератогенные эффекты препарата не доказаны.

Ципрофлоксацин может вызывать фотодерматиты при длительном пребывании на прямом солнечном свете.

Как и многие другие антибиотики, этот фторхинолон может вызывать псевдомембранозный колит. Лечение антибактериальными препаратами приводит к изменению нормальной флоры кишечника и может способствовать росту клостридий. Исследования показывают, что токсин, вырабатываемый *Clostridium difficile*, - одна из основных причин псевдомембранозного колита.

Противопоказания. Ципрофлоксацин противопоказан лицам старческого возраста, а также страдающим эпилепсией и поражениями ЦНС при гиперчувствительности к препарату. Не рекомендуют приём препарата при вождении автомобиля и работе, связанной с концентрацией внимания и необходимостью быстрой реакции. Возникновение фотодерматита, появление сыпи или других аллергических реакций после приёма первой таблетки - показания к отмене препарата.

Формы выпуска. Таблетки по 0,25, 0,5 и 0,75 г. Р-ры для инфузий во флаконах по 50мл (0,1 г препарата) и 100мл (0,2 г препарата), растворы для инъекций в ампулах (1 мл - 0,01 г), растворы для инфузий (1 мл - 0,002 г, 1 мл - 0,1 г) во флаконах. Глазные капли (1 мл - 0,003 г препарата), глазная мазь (1 г - 0,003 г препарата).

Дозы. Таблетки глотают, не разжёвывая, запивая стаканом воды, Приём таблетки вместе с пищей часто снижает терапевтическую активность ципрофлоксацина. Оптimalен приём таблетки через 2 ч после еды. При туберкулёзе рекомендуют приём 2 раза/день по 500 мг или 2 внутривенных вливания по 200мг (30-60 мин на каждое вливание). Длительность применения ципрофлоксацина при туберкулёзе до 4 мес. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин обычную дозу назначают один раз/день или делят её на два приёма.

Беременность. При беременности и кормлении ципрофлоксацин противопоказан.

Дети. Раньше до 15 лет применение ципрофлоксацина было ограничено ввиду возможного повреждения суставных хрящей. В последнее время это ограничение оспаривается, хотя фармакологические руководства развитых стран подчёркивают, что безопасность ципрофлоксацина для лиц моложе 18 лет пока не доказана.

Взаимодействие с другими препаратами

Цинк, железо, кальций, алюминий, магний (в т.ч. антациды, содержащие алюминий и магний) ухудшают абсорбцию ципрофлоксацина при приёме внутрь, снижают его концентрацию на 24-62%. К железо- и цинксодержащим препаратам относят современные мультивитаминные комплексы. Ципрофлоксацин принимают за 4 ч до или после их приёма.

Рифампицин увеличивает клиренс ципрофлоксацина, их совместное применение может ослаблять антибактериальное действие, хотя эти положения требуют дальнейшего изучения (при туберкулёзе не доказано).

β-Лактамные антибиотики, аминогликозиды, цефалоспорины, макролиды можно применять в комбинации с хинолонами (целесообразны контроль функции печени и назначение гепатопротекторов). Установлен синергизм пенициллинов и хинолонов в отношении синегнойной палочки.

Циметидин, ранитидин, метронидазол, клиндамицин, глибенкламид не взаимодействуют с ципрофлоксацином.

Эффект варфарина может усиливаться при приёме ципрофлоксацина, но в меньшей степени, чем при приёме других хинолонов.

В сочетании с алкоголем ципрофлоксацин снижает способность к концентрации внимания.

Пробенецид (бенемид, средство для лечения гиперурикемии) ингибирует выведение ципрофлоксацина почками. Раствор фторхинолона для внутривенного введения нельзя смешивать с растворами, имеющими pH более 7.

Ципрофлоксацин при приёме внутрь снижает скорость метаболизма теофиллина на 20-30%, уменьшает клиренс кофеина на 33-38%, что усиливает влияние этих препаратов на ЦНС. При одновременном назначении ципрофлоксацина и теофиллина отмечали серьёзные и даже фатальные осложнения: остановку сердца, эпилептиформные припадки и дыхательную недостаточность (единичные случаи).

Коммерческие синонимы: ципробай (Bayer), афеноксин (Faran Laboratories), ифиципро (Unique), квинтор (Torrent), медоциприн (Medochemie), неофлоксин (Beximco), сифлокс (Eczacibasi), цепрова (Lupin), ципринол (KRKA), ципроквин (Korgran), ципромед-(Promed Exports), ципропан (Panacea Biotec), ципросан (Rusan Pharma; Sun pharmaceutical), ципрофлоксацин (Promed Exports; Wave International; Mesco Pharmaceuticals; Мосхимфармпрепараты), ципроцинал (Zdravle), цитерал (Alkaloid), цифлоцин (Deva Holding), цифран (Ranbaxy), Cipro (Miles Inc. Pharmaceutical) и другие.

XV/2. ОФЛОКСАЦИН

Офлоксацин-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пипера-зинил)-7Н-пиридо-[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота, суммарная формула $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, молекулярная масса 361,7. Бледно-жёлтые или беловатые кристаллы либо кристаллический порошок с горьким вкусом, без запаха. Хорошо растворим в ледяной уксусной кислоте, умеренно растворим в хлороформе, слегка растворим в воде, метаноле, этаноле и ацетоне. Препарат создан в 1983 г. LD⁵⁰ для обезьян составляет 500-1000 мг/кг при пероральном приёме.

Микробиология. Для *M. tuberculosis* МИК офлоксацина составляет 0,5-1 мкг/мл, для сравнения у рифампицина - 0,125-0,25 мкг/мл.

Фармакодинамика. Офлоксацин обладает быстрым бактерицидным действием за счёт подавления ДНК-гиразы. В результате ДНК не подвергается сверхспирализации, что приводит к изменению её пространственного расположения в бактериальной клетке. Антибактериальная активность офлоксацина снижается в кислой среде.

Фармакокинетика. Препарат всасывается более чем на 90%; пик концентрации наступает через 0,5-2 ч после приёма внутрь; период полувыведения составляет 6 ч. Офлоксацин отлично диффундирует в ткани, более 90% выводится в активной форме почками, менее 2% - в виде метаболитов (дезметилофлоксацин и М-оксид-офлоксацин). С белками связывается не более 10% препарата. Соотношение концентраций лёгкое/сыворотка составляет 3,2, мокрота/сыворотка и экссудат/сыворотка - 1,0, простата/сыворотка - 2,5, почки/сыворотка - 2, кость/ сыворотка - 0,9, жёлчь/сыворотка - 3,5, мышцы/сыворотка - 1,3, кожа/сыворотка - 1,1. У здоровых проникновение офлоксацина в СМЖ не превышает 45% содержания в крови, при гнойном менингите - до 28%, при лимфоцитарном - 44% (до 75%). В грудном молоке концентрация офлоксацина близка к концентрации в плазме крови.

Побочные эффекты (до 3%). Возможны аллергия и кожные реакции, связанные с пребыванием на солнце. В период лечения офлоксацином больные не должны подвергаться ультрафиолетовому облучению. Редко, но могут быть нарушения со стороны ЦНС (головные боли, головокружение, нарушения мышечной координации) и ЖКТ (редко - псевдомембранозный колит, поддающийся терапии ванкомицином). Не исключено временное увеличение содержания ферментов печени и билирубина в сыворотке крови. Возможны боли в суставах, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия. В экспериментах на крысах высокие дозы офлоксацина оказывали повреждающее влияние на плод.

Противопоказания: гиперчувствительность к офлоксацину или другим хинолонам, возраст моложе 15 лет, беременность и кормление грудью. При заболеваниях, сопровождающихся судорожным синдромом, необходима достаточная противосудорожная терапия.

Формы выпуска. Таблетки без облатки по 100 и 200 мг, а также покрытые плёнкой по 200 мг. Раствор для инфузий по 100 мл во флаконах (0,2 г активного препарата, в 1 мл - 2 мг офлоксацина). Окуфлокс - 0,3% р-р для применения в офтальмологии.

Дозы. В связи с высокой антибактериальной активностью и длительным периодом полувыведения офлоксацин назначают 2 раза/сут с 12-часовым интервалом. Принимают офлоксацин натощак, таблетку не жуют, а целиком глотают, запивая водой. В течение дня также рекомендуют обильное питьё. Во время еды офлоксацин принимать не следует. Препарат не назначают более чем на 2 мес. При туберкулёзе рекомендуют не менее 500 мг/сут на 2 приёма.

Дети, беременность. Во время беременности и кормления, а также при лечении детей и подростков (до 15 лет) офлоксацин применять не рекомендуют. Безопасность препарата не доказана для лиц в возрасте до 18 лет.

Взаимодействие с другими препаратами

В отличие от других хинолонов, не снижает клиренс кофеина и только на 9-13% повышает концентрацию теофиллина в крови. Даже при внутривенном введении офлоксацина тяжёлых токсических эффектов теофиллина зарегистрировано не было.

При одновременном приёме препарата с минеральными антацидами, железо- и цинксодержащими препаратами (*в т.ч.* мультивитаминами) эффективность офлоксацина снижается.

Применение офлоксацина одновременно с противодиабетическими средствами требует контроля за содержанием сахара (гипогликемическая реакция).

Есть данные об усилении антикоагулянтного эффекта варфарина и его производных.

Совместное применение офлоксацина с нестероидными противовоспалительными средствами может усиливать токсическое действие на ЦНС.

Одновременное назначение офлоксацина и рифампицина не рекомендовано.

Сочетанное применение пиперазида с офлоксацином (таривидом) приводит к усилению бактерицидного действия последнего и целесообразно при полирезистентности.

Коммерческие синонимы: таривид (Hoechst; Jugoremedija), киролл (Amoun), заноцин (Ranbaxy), менефлокс (Mustafa Nevzat), окуфлокс (Allergan Inc.), офлоксацин (Wave International), синфлокс (Menon Pharma), флоксин (McNeil Pharmaceutical).

XV/3. ЛОМЕФЛОКСАЦИН

Ломефлоксацин - дифторированный фторхинолон, разработан фирмой Searle под названием Махакин (ломефлоксацин гидрохлорид). Первые публикации по нему появились в 1985 г. Суммарная эмпирическая формула $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3HCl$, молекулярная масса 387,8.

Микробиология. В отношении микобактерии туберкулёза ломефлоксацин требует МИК 2 мкг/мл (изониазид 0,015), для бактерицидного действия - 8 мкг/мл (изониазид - 0,125). *In vitro* выраженный бактерицидный эффект ломефлоксацина в культуре лёгочной ткани, инфицированной микобактерией туберкулёза, наблюдали через 72 ч непрерывного воздействия.

Фармакодинамика. Ломефлоксацин ингибирует активность ДНК-гиразы. Подавление роста многих бактерий на 99% наблюдали через 2 ч после начала воздействия на них препаратом. Кроме того, ломефлоксацин блокирует развитие факторов вирулентности, таких как нуклеаза и а-токсин.

Фармакокинетика. Ломефлоксацин хорошо всасывается из ЖКТ (95-98%). После приёма внутрь 100-800 мг препарата максимальная концентрация в крови здорового человека возникает через 44-98 мин и достигает 1,11-7,46 мкг/мл. Биодоступность ломефлоксацина при приёме внутрь приближается к 100%. Период его полувыведения составляет 7-8 ч, общий клиренс - 219-273 мл/мин. Скорость инактивации ломефлоксацина сравнима со скоростью ацетилирования изониазида. Основной путь элиминации - почки, при нормальной функции выводятся с мочой около 65% принятого внутрь препарата в неизменном виде; с фекалиями выделяется около 9% препарата. 10-20% ломефлоксацина связывается с сывороточными белками,

преимущественно с альбумином. Ломефлоксацин хорошо проникает в эритроциты, где его концентрация в 2 раза выше, чем в плазме. Отношение концентрации препарата в тканях или жидкостях к содержанию в плазме крови для слизистой оболочки бронхов составляет 2-3, для альвеолярных макрофагов - 20, для сегментоядерных нейтрофилов - 4-8, для мочи - 125, для простаты - 2, для семенной жидкости - 1,1, для костной ткани - 0,7. Цирроз печени не влияет на скорость выведения ломефлоксацина. В то же время клиренс креатинина тесно коррелирует с клиренсом этого фторхинолона.

Области применения. Ломефлоксацин рекомендован в качестве 4-го или 5-го препарата в комплексном лечении туберкулёза, при наличии устойчивости (полнорезистентности) к туберкулостатикам, а также при прогрессировании туберкулёза на фоне традиционного лечения. Применение ломефлоксацина по 400 мг 2 раза/сут в течение 28 дней в качестве 4-го или 5-го препарата приводило к положительной клинической, лабораторной и рентгенологической динамике у больных туберкулёзом лёгких.

Побочные эффекты не превышают 10%. Чаще всего (3,9%) наблюдают нарушения со стороны ЖКТ в виде тошноты и диспепсии. Возможна фотосенсибилизация. Во время лечения и несколько дней после него необходимо запретить больным загорать даже в тени, за оконным стеклом или под искусственным источником ультрафиолетового облучения. При возникновении фотодерматита приём ломефлоксацина тотчас прекращают. Отмечены нарушения со стороны ЦНС (2,3%) в виде головной боли, головокружения, в единичных случаях судороги; возможно повышение содержания АЛТ и АСТ. Среди лиц, получавших ломефлоксацин, суперинфекция возникала не более чем в 3% случаев. У лиц пожилого возраста учащения побочных реакций отмечено не было. Канцерогенность и мутагенность в экспериментах на животных отмечали только при высоких дозах препарата, не применяемых в клинике.

Противопоказания. Ломефлоксацин противопоказан лицам с гиперчувствительностью к фторхинолонам. В экспериментах на молодых животных было отмечено повреждение хрящей опорных суставов (эрозия и другие признаки артропатии). Больной должен быть предупреждён о недопустимости физических нагрузок в период приёма ломефлоксацина. Появление аллергических реакций после приёма первой дозы - показание к отмене препарата.

Передозировка и отравления. Промывают желудок, проводят хорошую гидратацию и симптоматическую терапию. Диализ удаляет не более 3% препарата.

Формы выпуска. Таблетки, содержащие 400 мг активного вещества.

Дозы. Препарат назначают обычно 2 раза/сут. При пониженной кислотности желудка целесообразно запивать таблетки кислыми растворами. Приёмы препарата и пищи никак между собой не связаны. При нарушениях функции печени (но сохранении функции почек) дозу не меняют. Во фтизиатрии есть опыт применения ломефлоксацина в течение 1-3 мес. по 400 мг 2 раза/сут. Доза для взрослых и детей старше 15 лет при туберкулёзе составляет 800 мг/сут на 2 приёма в течение первого месяца, затем по 400 мг 1 раз/день.

Дети, беременность. При беременности и кормлении грудью, а также детям и молодым людям до 15-18 лет ломефлоксацин противопоказан. Данных о проникновении ломефлоксацина в грудное молоко в литературе нет. В экспериментах на животных высокие дозы ломефлоксацина оказывали повреждающее действие на плод.

Взаимодействие с другими препаратами

Сочетание ломефлоксацина с р-лактамами антибиотиками сопровождается синергизмом в плане антибактериального эффекта, у некоторых бактерий происходит блокирование синтеза р-лактамазы.

Применение ломефлоксацина вместе с метронидазолом аддитивно и синергично в отношении большинства анаэробов.

Ломефлоксацин не рекомендуют назначать вместе с рифампицином.

Совместное назначение ломефлоксацина с пипразинамидом усиливает туберкулостатический эффект.

Ломефлоксацин минимально тормозит выведение теофиллина и кофеина в сравнении с другими хинолонами.

Применение ломефлоксацина вместе с антацидами, содержащими магний и алюминий, замедляет и уменьшает всасывание антибиотика. В то же время приём антацида маалокса более чем за 2 ч до применения ломефлоксацина не снижает терапевтической концентрации антибиотика в крови ниже минимально значимой,

Пробенецид замедляет выведение ломефлоксацина.

Коммерческие синонимы: лوماдей (Dr.Reddy's Laboratories), максаквин (Searle).

XVI. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины считают перспективными в комплексном лечении туберкулёза. *In vitro* установлена противотуберкулёзная активность цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим, цефоперазон, цефменоксим, латамоксеф, цефиксим, цефетамет, цефподоксим). В клинике была показана эффективность сочетания цефотаксима с изониазидом и рифампицином, особенно на ранних стадиях лечения. Цефалоспорины в комбинации с туберкулостатиками применяют только для лечения неспецифической лёгочной патологии, возникшей на фоне туберкулёза. Такие препараты, как зиннат и верцеф, переносятся хорошо и приводили к ремиссии ХНЗЛ в течение 10 дней лечения.

Отмечено, что включение в химиотерапию цефалоспорина лоризона снижает частоту развития полирезистентности к туберкулостатикам.

XVII. МАКРОЛИДЫ

Макролиды - препараты, обладающие антибактериальной активностью, изученной при различных микобактериозах. Однако при исследованиях *in vitro* была доказана зависимость эффекта макролидов от pH - эти препараты эффективны только в нейтральной и щелочной средах. Их влияние на микобактерии наиболее вероятно внутри макрофага, но в очаге туберкулёзного воспаления, вызванного *M. tuberculosis*, их действие должно быть слабее. В то же время доказана способность кларитромицина к синергизму при лечении изониазидом и рифампином. Среди макролидов наиболее безопасен ровамицин (спирамицин). Однако он может быть рекомендован только для лечения сопутствующей инфекции у больных туберкулёзом, поскольку практически не взаимодействует с другими препаратами, не имеет перекрёстной устойчивости с антибиотиками других групп, не вызывает аллергии у больных, не переносящих пенициллины и цефалоспорины. Обычная дозировка ровамицина 3 млн ЕД 2-3 раза/день в течение 5-10 дней. Это единственный макролид, применение которого допустимо при беременности, также он не взаимодействует с другими препаратами. Мы располагаем собственным опытом применения ровамицина как в виде внутривенных инъекций, так и в виде таблеток при возникновении пневмоний у больных туберкулёзом. Неспецифический процесс был купирован без каких-либо побочных эффектов в течение 7-10 дней.

Кларитромицин (фромилид, клацид) рекомендован для лечения бактериемии, вызванной *M. avium* у больных СПИДом в дозе 1 г 2 раза/сут в течение 6 мес. и более. Даже монотерапия кларитромицином прекращала бацилловыделение у большинства больных с инфекцией, вызванной *M. avium*, на фоне СПИДа и без него. Клинические исследования показали аналогичный эффект рокситромицина (рулида) и азитромицина (сумамеда). Быстро растущие микобактерии (*M. fortuitum*, *M. chelonae*) чувствительны к эритромицину и кларитромицину.

Принципы химиотерапии туберкулёза

Приступая к химиотерапии туберкулёза, врач должен понимать, какую ответственность он берёт на себя, назначая на длительное время приём препаратов, способных нарушать нормальную функцию органов и систем, и принять все меры, чтобы уменьшить вероятность побочных реакций. До начала лечения необходимо полностью реализовать диагностические возможности своего лечебного учреждения, дабы свести к минимуму случаи проведения пробного противотуберкулёзного лечения. Наиболее надёжный критерий - микробиологическое подтверждение диагноза при исследовании мокроты, бронхиальных смывов, промывных вод желудка, мочи, биоптата или операционного материала. Если врач назначит правильное лечение туберкулёза, а больной чётко выполнит его рекомендации, выздоровление наступит непременно. Исключение составляют больные с выраженной устойчивостью микобактерии к назначенным препаратам.

Трудно лучше сформулировать цели лечения туберкулёза, чем это сделали Дж. Крофтон и соавторы (1996): *"Излечить больных с наименьшим изменением их привычного образа жизни, предотвратить летальный исход у тяжелобольных, предотвратить обширные поражения лёгких с последующими осложнениями, предотвратить рецидив болезни, предотвратить развитие лекарственно устойчивых штаммов туберкулёзных бацилл (приобретённая резистентность), защитить членов семьи и общество от инфекции"*.

Важнейшие условия проведения химиотерапии

- достоверность того факта, что пациент действительно принимает лекарства, а не выбрасывает и не продаёт их;
- качество назначенных препаратов (надёжность фирмы-производителя). **Компоненты рациональной химиотерапии**
- **Комплексность лечения** состоит в применении не менее 4-х препаратов в начале лечения всех больных с бацилловыделением в связи с риском формирования устойчивости *M. tuberculosis*.
- **Комбинированность лечения** - сочетание этиотропного лечения с патогенетической, симптоматической и иммуномодулирующей терапией, коллапсотерапией, а также с назначением средств коррекции осложнений туберкулёза - бронхолитиков, гемостатических средств и т.д. Хирургические методы применяют по показаниям. Следует подчеркнуть, что комбинированному лечению особое значение придать в России и других странах СНГ, тогда как в странах Западной Европы и в США ограничиваются комплексной химиотерапией.
- **Непрерывность.** Перерывы в лечении при активном процессе ведут к формированию устойчивости возбудителя. Интермиттирующую методику, внедрённую в 1964-1966 гг., считают непрерывной (через день, 2-3 раза в неделю). Особенно нежелательны перерывы в лечении рифампицином.
- **Длительность.** Под краткосрочным курсом для больных вторичным туберкулёзом лёгких с 1972 г, подразумевают 6-месячный курс лечения. При необходимости продолжительность лечения составляет несколько лет. Лечение схемами "изониазид/рифампицин/пиразинамид" короче 6 мес. или "изониазид/рифампицин" короче 9 мес. следует считать неадекватным. Неоднозначно мнение о длительности нетрудоспособности пациента. Отечественное законодательство допускает продление больничного листа вновь выявленным пациентам до 12 мес. При обзоре зарубежных работ можно сделать вывод, что при своевременном выявлении для бацилловыделителей этот срок составляет не более 3 мес., а для пациентов без бацилловыделения и осложнений - до 3 нед.
- **Индивидуальный** подход. Разные препараты более эффективны в разные фазы течения болезни; необходим подбор согласно чувствительности возбудителя, переносимости лекарств больным, сопутствующей патологии и возрасту. Следует считаться с социальными факторами, искать подход к больному, не отказывать ему в лечении, если он категорически против госпитализации (важна лишь изоляция детей, беременных и кормящих женщин), необходимо развивать работу дневных стационаров, стационаров на дому, амбулаторное лечение. Известно, что при использовании 3-х препаратов и более через 2 нед. контролируемой терапии больной не представляет эпидемиологической опасности и может лечиться в амбулаторных условиях. Согласно рекомендациям ВОЗ, больных с отрицательными мазками на туберкулёз можно не госпитализировать.
- **Этапность лечения.** Как правило, последовательность лечения следующая: стационар (или дневной стационар) - санаторий - амбулаторное лечение - диспансерное наблюдение с противорецидивными курсами. Это обеспечивает преемственность во фтизиатрической службе. За рубежом с 1956 г. существенное место занимает амбулаторное лечение больных. Длительный отрыв от семьи, привычного окружения, соблюдение режима больницы отрицательно сказываются на моральном и социальном облике пациента, в 21% случаев приводят к распаду семьи. Большинство сравнительных исследований в Российской Федерации, выполненных в 90-е годы XX столетия, свидетельствуют о высокой эффективности амбулаторного лечения при меньшей частоте побочного действия препаратов и экономии средств. В рекомендациях III съезда фтизиатров (1997 г.) пребывание в стационаре вновь выявленных бацилловыделителей сокращено до 3 мес., бацилловыделителей с рецидивом - до 4 мес., вновь выявленных пациентов без выделения микобактерий - до 2 мес.
- **Контролируемость химиотерапии** - приём препаратов в присутствии персонала (в исключительных случаях - контроль концентрации препарата в моче или преимущественно парентеральное введение). Известно, что до 50% неудач в лечении связано с недисциплинированностью пациентов. В то же время при хорошем сотрудничестве медицинских работников и пациента не следует оскорблять больного недоверием. Американские исследователи также указывают на необходимость использования этого метода (DOT - directly observed therapy).
- *Качество противотуберкулёзной работы за рубежом* определяется доступностью и достаточным количеством препаратов, обеспечением бесплатного проезда в ПТД и обратно, удобством для больных клинических процедур по времени и продолжительности, хорошим контактом между персоналом и больными, полной информированностью пациента о тяжести заболевания, необходимости лечения и возможных исходах, поощрением наиболее дисциплинированных больных. Так, в Гарлеме (Нью-Йорк) программа контролируемой терапии базировалась на развитии духовной близости между персоналом и больным, сопровождалась мощной социальной поддержкой больных, включавшей в себя купоны на питание, принадлежности туалета и одежду.

Такой действенный подход к контролируемой терапии американские врачи сравнивают с уходом за автомобилем. Если регулярно менять масляный фильтр, двигатель прослужит долго, и мы серьёзно сэкономим на покупке нового автомобиля (реклама гласит: "*Вы можете не заплатить сегодня, но позже вы всё равно заплатите!*"). Экономия на подготовке персонала, отсутствие государственной поддержки в реализации противотуберкулёзных программ, подмена сотрудничества персонал-больной административными угрозами неизбежно приводят к росту расходов на борьбу с туберкулёзом.

- С 1972 г. (до широкого применения рифампицина и этамбутола) противотуберкулёзные препараты делили на два ряда, что и определяло последовательность их применения. Впервые выявленным больным назначали только препараты 1-го ряда (основные): изониазид, стрептомицин и ПАСК. Препараты 2-го ряда именовали резервными и применяли спустя 4-6 мес. химиотерапии препаратами 1-го ряда. Рифампицин и этамбутол именовали новыми препаратами и вновь выявленным больным не назначали.

- Три состояния микобактерий в организме. При проведении химиотерапии важно знать, что у больного туберкулёзом микобактерии находятся в трёх состояниях - метаболически активные внеклеточно расположенные, относительно неактивные внутриклеточно расположенные и локализованные в казеозных массах. Только рифампицин бактерициден во всех трёх состояниях, и схемы с этим препаратом не требуют длительных курсов, тогда как другие препараты, ориентированные на метаболически активных микобактерий, требуют длительного применения для достижения стерилизации. Изониазид и стрептомицин бактерицидны в отношении внеклеточных метаболически активных особей. В отношении внутриклеточно локализованных микобактерий изониазид и пипразинамид бактерицидны, тогда как стрептомицин неэффективен. Согласно данным клинических испытаний, пипразинамид наиболее целесообразно назначать в первые 2 мес. химиотерапии. Этамбутол - только бактериостатик.

Рекомендации Комиссии Международного союза борьбы с туберкулёзом и заболеваниями лёгких разделяют противотуберкулёзные препараты следующим образом:

- По бактерицидному действию, определяемому как способность быстро убивать большое количество активно метаболизирующих *M. tuberculosis*. Наиболее активный бактерицидный препарат - изониазид, далее следуют "рифампицин-стрептомицин-пипразинамид".

- По стерилизующему действию, т.е. способности убивать особые популяции медленно или периодически метаболизирующих и *полуспящих M. tuberculosis*. Таким стерилизующим действием обладают только рифампицин и пипразинамид. Они способны убивать *M. tuberculosis*, пережившие бактерицидное действие изониазида.

- По способности предотвращать возникновение приобретённой лекарственной устойчивости путём подавления резистентности мутантов, имеющих в любой бактериальной популяции. Здесь ведущие препараты - изониазид и рифампицин, несколько слабее стрептомицин и этамбутол, значительно слабее пипразинамид.

- По пригодности для использования в интермиттирующих схемах специфической терапии. С этой целью наиболее приемлемы изониазид, рифампицин, стрептомицин, пипразинамид, этамбутол.

- На ранних сроках лечения туберкулёза **лечение разделяют на два этапа:**

- Интенсивная насыщенная терапия, направленная на размножающуюся бактериальную популяцию, уменьшение количества бактерий.

- Менее интенсивная терапия, направленная на оставшуюся бактериальную популяцию, особенно на внутриклеточные и персистирующие формы. **Рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения**

ВОЗ в 1993 г. предложила руководящие принципы лечения туберкулёза для национальных программ. Этот документ разделяет больных по приоритетности и характеру лечения на **4 категории.**

- **Категория I.** Больные с впервые выявленным лёгочным туберкулёзом (новые случаи) с положительными результатами исследования мазков и с тяжёлыми формами туберкулёза. Лечение проводят интенсивно: первые 2 мес. - 4 препарата, затем ещё 4-6 мес. - 2 препарата.

- **Категория II.** Лица с рецидивом туберкулёза и те, у кого лечение не дало ожидаемого эффекта (положительный мазок мокроты). 2-3 мес. - 4-5 препаратов, затем 5 мес. - 3 препарата.

● **Категория III.** Больные, страдающие лёгочным туберкулёзом с ограниченным поражением паренхимы и имеющие отрицательные мазки мокроты, а также больные с внелёгочным туберкулёзом (не отнесённые к категории I). 2 мес. - 3 препарата, затем 2-6 мес. - 2 препарата.

● **Категория IV.** Больные хроническим туберкулёзом лёгких. Рекомендуют назначать изониазид для пожизненного приёма в надежде, что это будет способствовать снижению их контагиозности и сведёт к минимуму риск передачи лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis*.

Воспринимая со всей серьёзностью рекомендации ВОЗ по первым трём категориям, трудно согласиться с категорией IV, в настоящее время требующей огромного внимания к лечению как туберкулёза, так и сопутствующей патологии и осложнений. Рекомендации ВОЗ представляются негуманными по отношению к больному, хотя и экономически обоснованными. При отсутствии учреждений типа *хостисов* (богаделен) больные IV категории нередко оказываются вообще без средств к существованию и без крыши над головой. Поэтому стационарное лечение для многих из них остаётся единственным возможным путём выживания, а для здравоохранения - единственным способом их изоляции от населения, хотя с точки зрения экономики это требует огромных затрат на отдельно взятого больного.

В 1997 г. эта точка зрения была пересмотрена, было принято, что при лечении больных с хроническими формами туберкулёза, а также детей и подростков необходим индивидуальный подход. Стали шире применять амбулаторные методы лечения, особого внимания среди них заслуживает дневной стационар, когда пациент днём лечится в ПТД, а остальное время находится дома в привычной для него обстановке.

Рекомендации Центрального института туберкулёза. Наиболее чётко отражают современное воззрение на химиотерапию туберкулёза схемы, рекомендованные Центральным институтом туберкулёза РАМН в 1997 г. (табл. 10-1). Для сравнения приведены схемы, принятые в США и рекомендованные экспертами ВОЗ (табл. 10-2, 10-3).

Табл. 10-1. Схемы химиотерапии больных туберкулёзом, рекомендованные центральным НИИ туберкулёза РАМН в 1997г.

Категории больных	1-й этап лечения	2-й этап лечения
	Интенсивная химиотерапия, подавление размножающейся популяции, уменьшение её количества	Менее интенсивная химиотерапия, воздействие на оставшуюся бактериальную популяцию (внутриклеточную или персистирующую)
1-я категория Новый случай бациллярной формы туберкулёза Тяжёлый случай абациллярной формы туберкулёза Тяжёлый случай внелёгочного туберкулёза	2 HRZE 2 H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ 2HRZS	4HR 4H ₃ R ₃ 6 HE
2-я категория Продолжение бактериовыделения после лечения; рецидив	2 HRZES++1 HRZE	5HRE
Другие случаи повторного лечения (бацилловыделение, лечение после перерыва)	H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃	5 H ₃ R ₃ E ₃
3-я категория Абациллярная форма туберкулёза (нетяжёлая) Внелёгочный туберкулёз (нетяжёлый)	2HRZ 2 H ₃ R ₃ Z ₃	6 HE 6 HE
4-я категория	3AZPEO	5PZEO

Хронические формы туберкулёза лёгких		
--------------------------------------	--	--

Н - изониазид, R - рифампицин, Z - пиразинамид, Е - этамбутол, S - стрептомицин, Р - протионамид (этионамид), О - офлоксацин (либо ципрофлоксацин, ломефлоксацин), А - амикацин. Индекс - количество приёмов в неделю. Цифра, предшествующая формуле, - длительность приёма в месяцах.

Табл. 10-2. Рекомендуемые дозы для начального этапа лечения туберкулёза у детей и взрослых, **принятые Американским Торакальным Обществом (ATS) в США (PDR, 1995)**

Препараты	Ежедневный приём		Максимальная суточная доза		Приём 2 раза в неделю	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
Изониазид	10-20 мг/кг	5 мг/кг	300мг	300мг	20-40 мг/кг	15 мг/кг
Рифампицин	10-20 мг/кг	10 мг/кг	600мг	600мг	10-20 мг/кг	10 мг/кг
Стрептомицин	20-40 мг/кг	15 мг/кг	1 г	1 г*	25-30 мг/кг	25-30 мг/кг
Этамбутол	15-25 мг/кг	15-25 мг/кг	2,5 г	2,5 г	50 мг/кг	50 мг/кг

* - для лиц старше 60 лет суточная доза стрептомицина не превышает 750мг (10 мг/кг).

Табл. 10-3. Количество таблеток для ежедневного приёма вновь выявленными взрослыми больными при 8-месячном курсе лечения (ВОЗ, 1996)

Месяц лечения	Препараты	Масса тела 25-39 кг	Масса тела 40-55 кг	Масса тела более 55 кг
1-2-ой месяц Интенсивная фаза	[RH] Рифадин 0.15 г + изониазид 0,1 г (комбинация)	2	3	4
	Пиразинамид 0,4 г	2	3	4
	Этамбутол 0,4 г	1,5	2	3
3-8 месяц Фаза продолжения	[ТН] Тиоацетазон 0,05 г + Изониазид 0,1 г (комбинация)	2	-	-
	[ТН] Тиоацетазон 0,15 г + изониазид 0.3 г (комбинация)	-	1	1

Н - изониазид. R - рифампицин. Т - Тиоацетазон

Причины рецидивов. Наиболее вероятная причина рецидива у пациента, получавшего лечение ранее, - **устойчивость к препаратам**, поэтому оценку чувствительности микобактерий к химиопрепаратам следует проводить обязательно и тщательно. У трети больных с рецидивами после адекватно проведённой

химиотерапии туберкулёз вызван резистентными возбудителями. Если же пациент принимал препараты нерегулярно или режим лечения был неадекватным процессу, вероятность резистентности составляет 2:3.

- **Лечение больных с устойчивой флорой** должно включать 4 препарата, причём 2 из них он не должен был получать ранее. Следует применять как можно больше новых препаратов. Сразу после получения результатов исследования микобактерий на чувствительность следует внести коррекцию в назначения. Изониазид обычно из схем не исключают, даже при наличии устойчивости к нему. В целом всех больных с рецидивами должен вести внимательный врач, имеющий опыт работы с такими больными.

- **Первичная лекарственная устойчивость** часто выявляется при наличии контакта пациента с больным, имеющим устойчивую к препаратам флору, либо у пациентов из регионов или контингентов с большой распространённостью полирезистентности.

- Следует напомнить, что этионамид индуцирует полную перекрёстную резистентность к протионамиду. В то же время штаммы, устойчивые к стрептомицину, сохраняют чувствительность к канамицину и амикацину. Резистентность к канамицину вызывает полную перекрёстную устойчивость к амикацину. В последнее время всё больше данных о перекрёстной устойчивости микобактерий к фторхинолонам. **Основные принципы лечения полирезистентных форм туберкулёза:**

применение препаратов второго ряда (не следует сохранять в резерве);

назначение препаратов, не получаемых пациентом ранее;

коррекция химиотерапии после очередного определения чувствительности микобактерий;

схема лечения на начальном этапе должна включать 4-5 препаратов;

желательно, чтобы в схему лечения входили инъекционный аминогликозид и пиперазид (бактерицидная активность). Пока нет результатов оценки чувствительности возбудителя, лекарственную терапию назначают, исходя из предшествующего лечения. Среди иммигрантов наиболее часто встречаются устойчивость к изониазиду. Однако в этом случае лечение начинают с изониазида, рифампицина, пиперазида и этамбутола. Один из этих препаратов можно отменить после определения чувствительности. Четвёртым препаратом может быть фторхинолон. Существует мнение, что пятым препаратом необходимо назначать стрептомицин, циклосерин или этионамид.

Серьёзной проблемой стала децентрализация закупок антибактериальных препаратов. Известно, что **чем** больше объём закупок, тем ниже стоимость одной упаковки препарата. По оценкам экспертов **Фонда Сороса**, стоимость препаратов для проведения курса лечения туберкулёза составляет \$11-50, а в России эта сумма достигает \$120.

Хирургическое лечение полирезистентных форм туберкулёза показано при сохранении чувствительности только к 2-3 слабым туберкулостатикам. После хирургического вмешательства химиотерапию продолжают не менее 18 мес.

Завершая эту беседу, ещё раз напомним, что **химиотерапия - основа лечения** и залог успеха и безопасности методов, о которых речь пойдёт дальше.

Патогенетическая терапия и хирургические методы лечения

В странах Европы и США практически все рекомендации по лечению туберкулёза исчерпываются схемами химиотерапии. От методов стимуляции туберкулёзного процесса там отказались в 70-х годах нашего столетия. К хирургическим методам врачи Швейцарии, Бельгии, Великобритании относятся с осторожностью.

Патогенетическая терапия больных туберкулёзом органов дыхания *зависит от формы и фазы процесса.*

I. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нестероидные противовоспалительные препараты. При высокой активности туберкулёзного процесса с преобладанием экссудации целесообразно уменьшение активности воспаления и ограничение зоны инфильтрации, для чего можно назначить нестероидные противовоспалительные препараты - аспирин по 0,5 г 2 раза/день, бутадион по 0,15 г 3 раза/день в течение 1-1,5 мес., индометацин (метиндол) по 0,025 г 3 раза/день в течение 2 мес. и др. Нельзя забывать, что эти препараты обладают местным раздражающим действием на слизистую оболочку ЖКТ, могут привести к острому гепатоцеллюлярному некрозу и таким изменениям картины крови, как агранулоцитоз и тромбоцитопения. Известна также *аналгетическая нефропатия*, вызванная длительным приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. Важно, чтобы применение этой группы патогенетических средств не привело вследствие побочных эффектов к ограничению приёма туберкулостатиков *per os*. Ибупрофен, особенно в небольших дозах, меньше влияет на ЖКТ, чем другие препараты этого класса и аспирин. В общей практике хорошо себя зарекомендовали доналгин и нифлурил-УПСА в капсулах, содержащих по 250 мг нифлуминовой кислоты, возможно применение диклофенака и мовалиса.

Этимизол - негормональный противовоспалительный препарат, увеличивающий содержание глюкокортикоидов в крови, назначают по 0,1 г 3 раза/день в течение 2-3 мес. Более эффективным считают его внутримышечное введение в виде 1,5% р-ра по 2 мл 2 раза/день в течение 30-60 дней. Противопоказан при повышенной нервной возбудимости, неврастении, тиреотоксикозе.

Амбен - ингибитор протеаз и антикининовый препарат (по 0,25 г 3 раза/день в течение 2-4 мес.). У пожилых людей хороший противовоспалительный и антикининовый эффекты даёт **продектин** (пармидин, ангинин) при приёме внутрь по 0,25-0,5 г 3 раза/день в течение 2 мес.

Димефосфон. Противовоспалительным действием обладает отечественный препарат димефосфон, назначаемый в виде 15% водного раствора из расчёта 50 мг/кг массы тела 3 раза/день в течение 4-6 нед.

Глюкокортикоиды

В аннотациях практически ко всем системным глюкокортикостероидам туберкулёз можно встретить в разделе *противопоказания*. Тем не менее не одно десятилетие их назначают больным с активным туберкулёзом на фоне контролируемой химиотерапии.

Применение глюкокортикостероидов в лечении туберкулёза может преследовать, как минимум, **три цели**.

1. Во-первых, больным с острым процессом (милиарным туберкулёзом или казеозной пневмонией) можно назначить глюкокортикоиды в большой дозе (например, 60-100 мг преднизолона) на несколько дней *для предупреждения или снятия токсических и аллергических явлений*. В этот период их сочетают с иммуномодуляторами - препаратами вилочковой железы, левамизолом, димефосфоном, ксимедоном.
2. Во-вторых, возможна 4-8-недельная терапия гормонами в умеренной дозе *для снятия воспалительной реакции*. Курс преднизолона начинают с 20-25 мг/сут с постепенным снижением дозы на 5 мг в неделю, что предупреждает *синдром отмены*. В этом режиме применение стероидов пролонгированного действия нежелательно.
3. В-третьих, *гиперхроникам* с тяжёлым волнообразным течением показано длительное применение преднизолона в дозе 5 мг в качестве заместительной терапии, поскольку у этой категории больных отмечают гипопункцию коры надпочечников. Нельзя забывать и о том, что глюкокортикоиды угнетают клеточный иммунитет. В общей практике известно, что у больных, не получавших лечение, с латентным туберкулёзным процессом применение преднизолона приводит к *стероидному туберкулёзу*. Следовательно, при включении этих гормонов в комплексное лечение туберкулёза необходимо строго следить за приёмом этиотропных препаратов, а в общей практике больным с остаточными посттуберкулёзными изменениями при использовании иммунодепрессантов показано, как минимум, назначение изониазида.

В нынешней эпидемиологической ситуации перед назначением иммунодепрессантов в высоких дозах или длительным курсом необходимо тщательно собрать фтизиатрический анамнез и провести контрольную рентгенографию органов грудной клетки (или флюорографию).

В руководстве Международного союза по борьбе с туберкулёзом в 1996 г. были сформулированы **показания к применению кортикостероидных препаратов при туберкулёзе**.

- Тяжёлые аллергические реакции на туберкулостатики или другие препараты.

- Плевральный, перикардальный или перитонеальный выпот.
- Туберкулёз глаз, гортани, сужение мочеточников при туберкулёзе почек - для уменьшения образования рубцовой ткани.
- Тяжёлые случаи туберкулёзного менингита.
- Крайне тяжёлое течение туберкулёза лёгких.
- Недостаточность коры надпочечников (болезнь *Аддисона*) - заместительная терапия.

В том же руководстве указано, что рекомендуемая доза в лёгких случаях составляет 10 мг/сут в течение 4-6 нед. с последующим снижением и отменой, в тяжёлых случаях и при туберкулёзном менингите в качестве начальной дозы назначают 60-80 мг преднизолона с последующим снижением. Для больных, получающих рифампицин, доза кортикостероидов должна быть увеличена на 50% в первые 3-4 недели. Доза преднизолона для детей составляет 1-3 мг/кг и также зависит от тяжести состояния.

Инсулин. Антигистаминное, противовоспалительное действие с улучшением обменных процессов оказывает инсулин при введении *л/к* по 5-8 ЕД 1 раз/день перед обедом в течение 1-1,5 мес. Известно его положительное влияние на Т-лимфоцитарную систему и тканевую проницаемость. На фоне применения инсулина отмечена лучшая переносимость туберкулоstaticов. Целесообразно применение инсулина в период назначения глюкокортикоидов, тормозящих действие эндогенного инсулина. Подкожное введение 6-8 ЕД инсулина за 30 мин до еды показано больным с плохим аппетитом и выраженным снижением массы тела.

Гепарин. С 1980-х годов применяют гепарин по 1 мл (5 тыс. ЕД) *в/м* через день в течение 1-3 мес. в качестве противовоспалительного, десенсибилизирующего, дезинтоксикационного средства (при минимальном изменении свёртываемости). Суточная доза гепарина может быть 10-20 тыс. ЕД *в/м* в течение 10 дней и более, но при этом обязателен контроль свёртываемости крови.

II. ИММУНОТЕРАПИЯ

Человек обладает высокой естественной резистентностью к туберкулёзу с существенными индивидуальными вариациями. При изучении близнецов было показано, что одновременно туберкулёз чаще встречают в монозиготных парах, чем в гетерозиготных. Попытка связать восприимчивость к туберкулёзу с HLA-фенотипом дала противоречивые данные. Связь восприимчивости к туберкулёзу с расой также не была убедительной. Как ранее уже говорилось, существенное влияние на вероятность возникновения туберкулёза у человека оказывают возраст и питание. В момент заболевания, как правило, происходит какое-то нарушение этой резистентности или потеря специфического иммунитета.

Значимость иммунитета при туберкулёзе может быть проиллюстрирована следующими фактами. При локальном первичном инфицировании в течение первой недели 50% макрофагов содержит микобактерии туберкулёза, при повторном инфицировании большинство бактерий быстро разрушается, микобактерию туберкулёза содержит только 3% макрофагов. Этот возбудитель - факультативный внутриклеточный паразит и в организме преимущественно находится в фагосомах макрофагов. Это обусловлено ещё и тем, что микобактерия туберкулёза синтезирует фермент, ингибирующий слияние фагосомы с лизосомами. Доминирующие иммунные клетки при туберкулёзе - Т-лимфоциты, а наиболее распространённая патология - нарушение межклеточных взаимосвязей за счёт расстройств Т-регуляторных влияний и цитокинового звена. Т-клетки, пролиферирующие в ответ на специфические антигены микобактерии, секретируют лимфокины, активирующие макрофаги к выполнению защитных функций.

Пассивная и активная иммунотерапия. При заболеваниях органов дыхания широко применяют методы пассивной и активной иммунотерапии. Пассивная иммунотерапия базируется на препаратах, восполняющих недостаток гуморального иммунитета. Для этой цели применяют нативную свежемороженную плазму, гипериммунную стафилококковую плазму, человеческий Ig (гамма-глобулин) и др. При лечении туберкулёза применение этих средств актуально при тяжёлой суперинфекции у ослабленных больных.

Лабораторные критерии иммунной недостаточности: содержание CO3⁺ лимфоцитов ниже 50%, уровень реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином ниже 50%, соотношение CD4⁺/CD8⁺ менее 1,3. В практике врача широкого профиля можно ориентироваться как на клинические признаки, так и на наличие лимфопении.

Препараты вилочковой железы. При туберкулиновой гипо- и анергии, объективной картине снижения клеточного иммунитета целесообразно применение препаратов вилочковой железы в качестве

заместительной терапии. Препараты эти не иммуногенны, по иммунологическим свойствам их относят к иммуномодуляторам. В эту группу входят тималин (5-20 мг ежедневно в течение 4-10 суток), тактивин (100мкг/сут 5 дней подряд), тимпентин. К синтетическим иммуномодуляторам относят декарис (левамизол по 2,5 мг/кг 2 дня, затем 1-дневный перерыв; курс лечения 30 суток; в последнее время эффективность левамизола оспаривают). Средняя продолжительность курса иммуномодуляторов при туберкулёзе - 1 месяц. Приём иммуномодуляторов считают более эффективным в вечернее время.

Димефосфон, ксимедон, диуцифон. Эти препараты созданы Казанской школой химиков и фармакологов.

- **Димефосфон** относят к средствам, регулирующим метаболические процессы в организме. В клинике туберкулёза димефосфон применяют около 10 лет. Препарат эффективен при приёме внутрь в виде 15% водного раствора из расчёта 150мг/кг/сут (на 3 приёма), а также при внутривенном введении 5% р-ра. Курс лечения (на фоне этиотропной комплексной терапии) составляет 10-30 дней. Препарат можно сочетать с бронхолитиками - атровентом, адренилином, эфедрином, эуфиллином, беротеком; при этом не происходит снижения их эффекта, возможно его потенцирование.

- С недавнего времени во фтизиатрии используют **диуцифон** (300 мг/ кг/сут 1-2 нед.). В общей пульмонологии курс лечения диуцифоном состоит из 8 внутримышечных инъекций по 100-150мг препарата. При эндобронхиальном применении 0,1% р-р диуцифона вводят по 10 мл ежедневно в течение 2-6 дней. Внутрь препарат назначают в течение 5 дней 3 раза/сут после еды в дозе 0,3-0,6 г/сут.

- **Ксимедон** назначают по 0,5 г 3-4 раза/день в течение 1,5-2 мес., что позволяет усилить реакции клеточного иммунитета и репарацию лёгочной ткани.

Пиримидиновые основания. К негормональным анаболическим препаратам относят пиримидиновые основания. По своей структуре они родственны ДНК и РНК, стимулируют синтез нуклеиновых кислот и белков, улучшают функцию надпочечников, положительно влияют на фагоцитарную активность и кроветворение. Достаточно давно применяют метилурацил (по 1 г 3 раза/день в течение 2 мес.) и пентоксил (0,3 г 2-3 раза/день).

Анаболики. Определённый стимулирующий эффект на клеточный иммунитет оказывают анаболики неробол, ретаболил и аналоги; они улучшают аппетит, способствуют восстановлению массы тела, способствуют исчезновению туберкулёзной интоксикации. Назначение средств этой группы противопоказано беременным и кормящим матерям, а также больным острым гепатитом и раком предстательной железы.

Плазмозаменяющие растворы (гемодез, реополиглюкин, желатиноль) также положительно влияют на иммунитет. Биогенный стимулятор, приготовленный из плазмы человеческой крови, - **плазмол**, его назначают по 1 мл л/к ежедневно или через день, 30 инъекций на курс. Хороший эффект оказывает свежезамороженная плазма (криоплазма).

Применяют также взвесь плаценты, экстракт алоэ, комплексные препараты витаминов.

Витамин Е (α -ТФЛ Σ \square \square), вводимый в/м или внутрь по 100-600 мг/сут в течение 2 мес., - регулятор перекисного окисления липидов и антиоксидант. Антиоксидантом считают **гипосульфит** (тиосульфат) **натрия** (по 10 мл 30% р-ра, 40 инъекций на курс), оказывающий также антиоксическое, противовоспалительное и десенсибилизирующее действия. Усиление интенсивности обменных процессов, стимуляция факторов неспецифической реактивности и митотической активности наблюдают при приёме нуклеината натрия по 0,2 г 3 раза/день в течение 1 мес. **Кортикостероиды и иммуномодуляторы.** Примером сочетанного применения кортикостероидов и иммуномодуляторов на фоне химиотерапии больного с выраженной интоксикацией, распространённой инфильтрацией, токсическими и аллергическими реакциями может быть следующая схема: утро - 0,6 г изониазида, 0,45 г рифампицина, 1 г стрептомицина, 10 мг преднизолона; обед - 10 мг преднизолона; 22 ч - 1 мл тактивина л/к.

III. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

В доступной зарубежной литературе нет рекомендаций по стимуляции туберкулёзного процесса; более того, применение туберкулина в лечебных целях, равно как и другие способы активации процесса, были прекращены в 70-х годах XX столетия. Тем **не** менее врач общей практики не должен удивляться, когда фтизиатры применяют эти методы на фоне контролируемой химиотерапии, поскольку в России их продолжают широко использовать.

Стимулирующая терапия требует высочайшей степени доверия между больным и врачом, поскольку её применение ухудшает самочувствие больного, а самовольное прерывание лечения в эту фазу приводит к

тяжелейшим случаям распространённого туберкулёза вплоть до генерализации. Перед применением этого метода необходимо получить от больного информированное согласие, уведомив его о том, что стимуляция нередко приводит к увеличению сроков лечения. **Провоспалительная терапия у больных с лекарственной устойчивостью и плохой переносимостью противотуберкулёзных препаратов противопоказана.** Последний факт настораживает в связи с неуклонным ростом первичной устойчивости микобактерий, отмечаемым в последнее десятилетие, то есть растёт риск возникновения неуправляемого обострения.

Туберкулинотерапия. В патогенетической терапии многие годы применяют подкожное введение туберкулина. Механизмы действия этого препарата многообразны и сводятся к усилению лимфообращения, расширению капилляров в зоне поражения, повышению проницаемости их стенки, усилению фагоцитарной функции ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к лучшему проникновению лекарственных препаратов в очаг поражения и стимулирует процессы репарации.

Пирогенал, продигиозан, гумизоль. Применение пирогенала, продигиозана и гумизола также оказывает стимулирующее действие. Имунная реакция, развивающаяся в результате введения бактериальных липополисахаридов, в какой-то мере сходна со специфическим ответом на вакцины. В обоих случаях происходит связывание клеточных рецепторов антигеном или митогеном, что способствует пролиферации лимфоцитов, а также стимулирует синтез и секрецию Ig, повышает факторы неспецифической резистентности и клеточный иммунитет.

- **Пирогенал**-липополисахарид, выделенный из непатогенного штамма синегнойной палочки. Известно, что он способствует активизации гипофизарно-надпочечниковой и ретикулоэндотелиальной систем. Вводят *в/м* по 25-50 минимальных пирогенных доз (МПД) через день, увеличивая дозу на 25-50 МПД вплоть до 1000 МПД. Введение в дозе, вызвавшей пирогенную реакцию, повторяют 3-5 раз. Пирогенная реакция возникает через 3-4 ч и самостоятельно проходит через 12-14 ч. Критерием действия считают температуру 37,5 °С. Обычно делают 20-25 инъекций.

Повышение содержания IgM - **показание к прекращению лечения.**

Применение этого **препарата противопоказано** в остром периоде всех форм туберкулёза при выраженных инфильтративных изменениях, крупных туберкулёмах, хронических деструктивных процессах, циррозе, ЛСН II-III степени, кровохарканье, сахарном диабете, гипертонической болезни II-III стадии.

Больным без бактериовыделения для рассасывания ограниченных участков казеоза, а также при деструктивных изменениях для стимуляции репаративных процессов в течение 2 мес. показано через день внутримышечное введение пирогенала, начиная с 100 ЕД с увеличением дозы на 100 ЕД/день до 1800-2000 ЕД, в сочетании с ежедневным приёмом 0,1 г витамина Е или внутривенным введением 10 мл 30% р-ра тиосульфата натрия.

- **Продигиозан** - липополисахарид, полученный из непатогенных бактерий *B. prodigiosum*, - вводят *в/м* по 1-2 мл (50-100 мкг) 1 раз в неделю при курсе в 3-4 инъекции. Пирогенные реакции на этот препарат возникают редко. Сходным действием обладает препарат, полученный из лечебной грязи, - **гумизоль** Довольно сильно стимулирует туберкулёзное воспаление **витамин D** в больших дозах - по 100-200 тыс. ЕД в 2 приёма на чёрном хлебе в течение 1,5-2 мес.

Стимуляция процесса противопоказана при планировании хирургического лечения.

Лидаза. После ликвидации острых явлений при замедленной динамике процесса и туберкулёмах показано назначение лидазы - препарата гиалуронидазы, обеспечивающего метаболический распад гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота - *цементирующее* вещество соединительной ткани. Гиалуронидаза снижает вязкость гиалуроновой кислоты, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкости в межклеточных пространствах. Взрослым препарат вводят через день по 64 ЕД *в/м*, содержимое ампулы растворяют в 1 мл 0,5% р-ра новокаина. Курс состоит из 30 инъекций, через 1-1,5 мес. возможно проведение повторного курса.

Террилитин - препарат, обладающий протеолитическим действием, продукт жизнедеятельности плесневого гриба *Aspergillus terricola*. Террилитин представляет собой пористую массу или порошок. При патологии органов дыхания его применяют в виде ингаляций и электрофореза. Выпускают во флаконах по 200 ПЕ (протеолитических единиц). Для ингаляции содержимое флакона растворяют в 5-8 мл воды или изотонического раствора хлорида натрия (по 2 мл на ингаляцию 1-2 раза/сут в течение 3-5 дней).

IV. КОЛЛАПСОТЕРАПИЯ

Коллапсотерапия - один из старейших методов лечения туберкулёза, не потерявший актуальности как в России, так и в Великобритании. Коллапсотерапия - введение воздуха в грудную (искусственный пневмоторакс, ИП) или брюшную (искусственный пневмоперитонеум) полости. Для этого разработан специальный аппарат из двух склянок, соединённых по принципу сообщающихся сосудов, водного манометра, трубок и иглы. Лечебный пневмоторакс для лечения больного туберкулёзом лёгких впервые наложил итальянский врач *Фор-ланини* в 1882 г.

Показания к коллапсотерапии

- ограниченные деструктивные формы лёгочного туберкулёза, если после 2-3 мес. химиотерапии нет закрытия каверн или убедительной положительной динамики;

- кавернозный и ограниченный диссеминированный туберкулёз в фазе

распада;

- по экстренным показаниям введение воздуха в грудную или брюшную полость проводят при лёгочном кровотечении.

Искусственный пневмоторакс

Техника ИП. Для наложения ИП больного укладывают на здоровый бок, иглой делают прокол грудной стенки обычно в IV-VI межреберье в подмышечной области (либо место определяют рентгенологически и физикально). Иглу вводят по верхнему краю нижележащего ребра, что исключает повреждение межрёберных сосудов. Для наложения ИП пользуются аппаратами, сконструированными по принципу сообщающихся сосудов, соединённых водным манометром. Место нахождения иглы оценивают по показаниям манометра. О проникновении иглы в плевральную полость свидетельствует устойчивое отрицательное давление, меняющееся на вдохе и выдохе. Небольшие колебания давления около нуля указывают на попадание иглы в ткань лёгкого. При медленном и неуклонном нарастании положительного давления наиболее вероятно попадание иглы в кровеносный сосуд, что требует экстренного удаления иглы. Введение воздуха безболезненно, однако оно должно быть постепенным, небольшими порциями (50-100 см³) с последующей проверкой показаний манометра. При первичном наложении ИП вводят не более 250-350 см³ газа. Повторные введения воздуха проводят через 5-10 дней, его объём контролируют рентгенологически. Длительность лечения ИП может составлять от 4 нед. до 6-12 мес. в зависимости от скорости рубцевания каверны, объём вводимого воздуха обычно составляет 400-500 мл.

Противопоказания к ИП:

большие и гигантские каверны;

каверны, расположенные в цирротических участках лёгкого;

каверны с наклоном к **раздуванию**;

каверны с уровнем жидкости;

выраженные плевральные наложения;

грубые рубцы в лёгком, связанные с плеврой;

возраст больных старше 55 лет при наличии эмфиземы, пневмосклероза, гипертонической болезни или склероза коронарных сосудов.

Искусственный пневмоперитонеум

Пневмоперитонеум - искусственное введение в брюшную полость газа (кислорода, воздуха или углекислого газа), выполняют с помощью специального аппарата (например, аппарата, производимого заводом "Красногвардеец"). Процедуру проводят в обстановке полной стерильности. Место прокола брюшной стенки иглой - нижний левый квадрант живота у латерального края прямой мышцы, на уровне или на 3-4 см ниже

пупка. В момент вкола пациента просят надуть живот и быстро вводят иглу с мандреном. Затем вынимают мандрен, проверяют проходимость иглы и отсутствие крови в ней. Аппарат переключают на манометр - в брюшной полости давление приближается к атмосферному. После введения 25-30 мл газа появляются колебания давления, на вдохе положительные (+1 см водного столба), на выдохе отрицательные (-2,5 см водного столба). Газ рекомендуют вводить медленно (100-200 мл в минуту). Сначала вводят 300-500 мл газа, а через 10-15 дней - 600-800 мл. Газ располагается над диафрагмой, оттесняя вниз печень, желудок и селезёнку, что отчётливо определяется при рентгенологическом исследовании. По окончании введения нужного количества газа иглу извлекают, место пункции смазывают йодом и закрывают стерильной наклейкой (но не лейкопластырем, т.к. он виден на рентгенограммах).

V. ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Ультразвук и индуктотермия

Показания:

очаговый, инфильтративный и ограниченный диссеминированный туберкулёз лёгких;

туберкулёма с деструкцией после рассасывания инфильтрации;

кавернозный туберкулёз в случае недостаточной эффективности предшествующей терапии;

торпидное течение и склонность к отграничению процесса.

Комплексный эффект состоит в усилении диффузионных процессов (проникновение антибактериального препарата), повышении неспецифической реактивности, потенцировании рассасывания, улучшении бронхиальной проходимости (у больных с *блокированными* кавернами), стимуляции заживления. В то же время возможны общие и очаговые реакции.

Ультразвук противопоказан в период обострения, при выраженной интоксикации, при распространённом фиброзно-кавернозном туберкулёзе лёгких, кровохарканье. Мнение о целесообразности стимуляции ультразвуком туберкулём противоречиво.

Электрофорез. Различают внутриорганный электрофорез (*в/в* или *в/м* вводят антибактериальный препарат, на пике концентрации подключают гальванический ток в проекции очага) и тканевой. При тканевом электрофорезе важно знать, с какого электрода подавать лекарственные вещества. С катода (-) подают аминокaproновую и аскорбиновую кислоты, гидрокортизон, ПАСК, теofilлин; с анода (+) - атропин, витамин B1, димедрол, хлорид кальция, стрептомицин, туберкулин. Электрофорез можно назначить в любую фазу процесса, но не рекомендуют при ЛСН II-III степени, кровохарканье, лёгочном кровотечении, повышенной чувствительности к электрическому току.

УВЧ-терапия (импульсное электрическое поле, частота 27-40 мГц). Этот метод можно применять с первых дней специфического лечения при экссудативном типе воспаления и для лечения сопутствующих туберкулёзу заболеваний.

Аэрозольтерапия показана большинству больных туберкулёзом органов дыхания. Различают компрессионные, ультразвуковые и дозирующие ручные ингаляторы. Воздействие может быть этиотропным (например, солютон), бронхолитическим (растворы атропента, беродуала, но не эуфиллин, быстро разрушающийся в бронхах), противовоспалительным, муколитическим, либо провоцирующим - облепхающим и усиливающим отхождение мокроты, необходимой для лабораторных исследований (150 г NaCl и 10 г NaHCO₃ в 1 л воды).

Лазерная терапия. В последние годы всё чаще появляются рекомендации по применению лазеров при замедлении положительной динамики на фоне химиотерапии туберкулёза.

Показания:

туберкулёмы с перифокальной инфильтрацией;

кавернозный туберкулёз лёгких с перикавитарным воспалением и свежими *очагами-отсевами*;

фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации;

воспаление механического шва лёгочной ткани в послеоперационном периоде;

послеоперационная пневмония;

нагноение послеоперационной раны.

Лазеротерапия действует как на фокус поражения, так и на рефлексогенные зоны. Наружное лазерное воздействие осуществляют с трёх полей в рентгенологической проекции патологического процесса в лёгком при частоте следования импульсов 80 Гц и экспозиции 4 минуты на каждое поле. Курс лечения состоит из 18-20 сеансов.

При присоединении к туберкулёзу неспецифического эндобронхита показана трансbronхиальная терапия гелий-неоновым лазером, для лечения гнойного эндобронхита применяют эндобронхиальное облучение слизистой оболочки расфокусированным лучом CO₂-лазера. Для лечения фиброзных стенозов трахеи и крупных бронхов показана реканализация излучением высокоэнергетического неодимового-АИГ лазера с мощностью 50 Вт (например, на установке "Радуга"). Ультрафиолетовый лазер используют для облучения крови.

Физиотерапевтические методы, оказывающие провоцирующее действие на туберкулёзный процесс, опасны для больных с устойчивостью к туберкулостатикам и плохой их переносимости.

Массаж необходим больному с обструктивным типом нарушений вентиляции, когда трудно отходит мокрота. Необходимо объяснить пациенту технику откашливания и научить волевому ограничению дыхания. Пациент не должен допускать *верхнего*, непродуктивного, *лающего*, кашля. Наоборот, он должен периодически откашливаться с помощью глубокого форсированного выдоха, изгоняя мокроту из дистальных отделов лёгких. Лучше это делать на фоне действия бронхолитика и муколитика, например, атровент + бромгексин + бронхikum (можно использовать и другие муколитики - амброксола гидрохлорид, М-ацетилцистеин). Ни в коем случае нельзя назначать одновременно муколитики и противокашлевые средства (бронхолитин, либексин, кодеин и др.). Перед процедурой больному следует выпить 400-600 мл горячего чая (лучше с травами или травяной лечебный чай), что также будет способствовать облегчению откашливания мокроты. При этом надо найти положение оптимального отхождения мокроты (позиционный дренаж). Близкие больного должны не реже 2-х раз/день помогать ему откашливаться следующим образом. Больной ложится на жёсткую поверхность, громко поёт гласные звуки, а в это время помощник проводит частое поколачивание по спине рёбрами ладоней. Можно использовать и полный набор приёмов массажа в следующем соотношении: поглаживание - 10%, растирание и разминание - по 25%, вибрация - 40%. Длительность процедуры 15 мин. По окончании процедуры важно хорошо откашляться.

VI. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение туберкулёза применяют во всех странах мира, но отношение к хирургическому лечению туберкулёза органов дыхания неоднозначно. Часто терапевты ставят вопрос о хирургическом лечении, когда исчерпан терапевтический потенциал. Однако при крупных туберкулёмах операция - равнозначная альтернатива стимулирующему лечению. Опыт отечественной торакальной хирургии показал, что при казеозной пневмонии радикальная операция может быть выполнена через 2 нед. после начала химиотерапии. В Испании в 1997 г. хирургия лёгочного туберкулёза оставалась одним из методов выбора в лечении таких осложнений, как пневмоторакс, эмпиема, гиперплазия медиастинальных лимфатических узлов и др. Хирургические центры в Турции также имеют опыт успешного абациллирования больных с лёгочным туберкулёзом.

Новые перспективы хирургического лечения и активной диагностики открыла **эндохирургия** - манипуляции, проводимые при торакоцентезе без обширного рассечения грудной клетки. Этот метод нередко заменяет диагностическую торакотомия.

Хирургическое вмешательство рекомендуют в следующих случаях (Международный Союз по борьбе с туберкулёзом):

сохраняющееся бацилловыделение, несмотря на проводимую химиотерапию;

лекарственно-устойчивые формы туберкулёза;

периодически возникающее кровохарканье из открытой каверны или бронхоэктазов после излечения туберкулёза;

синдром сдавления медиастинальными лимфатическими узлами;
туберкулёзная эмпиема, не рассосавшаяся при химиотерапии;
округлое образование в лёгком, если нет полной уверенности, что это туберкулёма.

Показания к хирургическому вмешательству при туберкулёзе лёгких

По жизненным показаниям:

профузные лёгочные кровотечения (консультация хирурга);
напряжённый клапанный пневмоторакс;
прогрессирующий односторонний туберкулёз.

Абсолютные показания (при операбельности, определяемой степенью нарушения функции внешнего дыхания и изменениями ЭКГ):

фиброзно-кавернозный туберкулёз
односторонний
двухсторонний (не более 2-х долей);
цирротический туберкулёз;
кавернозный туберкулёз;
казеома;
рецидивирующее кровохарканье;
рецидивирующий пневмоторакс;
хроническая эмпиема плевры;
панцирный плеврит;
синдромы сдавления при первичном туберкулёзе.

Прямые показания:

туберкулёма;
очаговый туберкулёз с распадом и бактериовыделением (у пациентов, относимых к декретированной группе);
санированные каверны;
метатуберкулёзный цирроз.

Диагностические операции (торакотомия, биопсия):

диссеминация неясной этиологии;
округлая тень в лёгком;
плеврит неясной этиологии;

гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов неясной этиологии.

Типы и объёмы операции на органах грудной клетки

Резекция лёгкого

экономная резекция лёгкого

сегмент- и бисегментэктомия

лоб- и билобэктомия

пульмонэктомия

плевропульмонэктомия.

Плеврэктомия, декортикация лёгкого.

Кавернотомия.

Биопсия лёгкого.

Биопсия внутригрудных лимфатических узлов.

Торакоскопическое вмешательство.

Противопоказания к хирургическому лечению - впервые выявленные первичные формы туберкулёза на ранних этапах лечения, когда операционная травма может оказаться фатальной, стимулирующей активизацию и генерализацию туберкулёзного процесса. Нецелесообразно хирургическое лечение при туберкулиновой анергии, подтверждённой иммунологически доказанным снижением Т-клеточного звена иммунитета. Противопоказанием считают все виды тяжёлой функциональной недостаточности (дыхательной, сердечной, почечной, печёночной и т.п.), инфаркт миокарда и вирусные гепатиты, перенесённые менее 8 мес назад, распространённый амилоидоз внутренних органов, болезни крови. Не рекомендуют хирургическое вмешательство в течение 2-3 мес после использования стимулирующих методов лечения ввиду высокого риска послеоперационной вспышки туберкулёза.

VII. ПЛЕВРАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

Дренирование плевральной полости - самый распространённый и эффективный способ лечения поражений плевры при туберкулёзе. Плевральную пункцию проводят с диагностической целью для подтверждения наличия патологического содержимого в плевральной полости и направления его на бактериологическое, цитологическое и биохимическое исследования. С лечебной целью проводят эвакуацию содержимого плевральной полости и введение лекарственных препаратов.

Техника проведения

Иглы. Для проведения плевральной пункции используют длинные иглы (8-10 см) среднего калибра (более 1 мм) с острым срезом и канюли к ним. Игла соединяется со шприцем посредством крана, пластмассовой или резиновой трубки. При больших свободных выпотах пункцию осуществляют в VII-VIII межреберье по задней подмышечной линии, а при осумкованных место пункции определяют рентгенологически.

Процедура. Пункцию проводят в процедурном кабинете или перевязочной. Возможна премедикация. Врач работает в маске, предварительно обрабатывает руки и надевает перчатки.

- В месте вкола проводят местную анестезию межреберья.
- Место вкола обрабатывают спиртовым раствором йода.
- Указательным пальцем левой руки нащупывают верхний край нижнего (в заданном межреберье) ребра и по нему, точно над ребром, по его краю (чтобы не поранить межрёберные сосуды и нервы) иглой с одетой на

неё трубкой, зажатой зажимом, или иглой, насаженной на шприц (чтобы не произошло вхождения воздуха в плевральную полость), коротким движением прокалывают кожу, клетчатку, межрёберные мышцы и париетальный листок плевры. Попадание в плевральную полость ощущается как *провал* иглы.

- К наружному концу трубки присоединяют шприц, первые порции содержимого отправляют на анализ, а затем, присоединив трубку к отсасывающему аппарату и сняв зажим, начинают эвакуировать экссудат. Большое количество жидкости следует удалять медленно во избежание быстрого смещения органов средостения.

- Важно на всех этапах процедуры максимально соблюдать герметичность. Затем иглу быстро извлекают, обрабатывают место пункции спиртовым раствором йода и заклеивают стерильной наклейкой.

Дренаж. После диагностической плевральной пункции при необходимости постоянного удаления содержимого устанавливают дренажную силиконовую трубку с внутренним диаметром не менее 4 мм. Для установки дренажа используют троакар - стальной остроконечный стилет с просветом внутри. Он предназначен для прокола грудной клетки и проведения через него дренажной трубки. Обычно трубку герметично закрепляют в грудной стенке, чем обеспечивают закрытое дренирование, которое может быть пассивным и активным.

Питание и другие методы лечения

I. ДИЕТА

Задачи диетотерапии:

- обеспечение организма полноценным питанием в условиях распада белков, ухудшения обмена жиров и углеводов, усиленного расхода витаминов и минеральных веществ;
- повышение защитных сил организма, направленных против инфекции и интоксикации;
- нормализация обмена веществ;
- восстановление тканей, поражённых туберкулёзной инфекцией.

Всем перечисленным требованиям отвечает диета № 11. В диете должно быть не менее 100-110 г белка, а в период выздоровления - 120-140 г (60% - животного происхождения). Нельзя перегружать диету жирами, т.к. они могут снизить аппетит. Углеводы дают в физиологических количествах (400-500 г). При обострении и постельном режиме достаточно 2500-2600 ккал/день (10,4-11,9 МДж), при полупостельном режиме - 2700-2900 ккал (11,3-12,2 МДж), при затихании обострения - 3300-3600 ккал (13,8-15,1 МДж). Более высокую энергетическую ценность рациона не считают полезной, быстрая и большая прибавка массы тела может не улучшить, а ухудшить состояние больного. В период острого течения процесса целесообразно питание 6 раз/день малыми порциями. Из диеты исключают очень жирные сорта мяса и птицы, бараний, говяжий и кулинарные жиры, острые и жирные соусы, торты и пирожные, содержащие большое количество крема. При туберкулёзе, осложнённом экссудативным плевритом, резко ограничивают содержание поваренной соли до 3,5 г и воды, запрещают блюда, усиливающие жажду.

II. ЛЕЧЕНИЕ КУМЫСОМ

Кумыс - продукт брожения кобыльего молока, содержащий белки в легко усваиваемой расщеплённой форме, большое количество витамина С, алкоголь в количестве 1-3%, угольную и молочную кислоты и др. Первое медицинское сообщение о кумысе на русском языке было сделано в 1834г. профессором *Спасским*, затем в 1835г. *С. О. Яроцким*. Первое кумысолечебное заведение было открыто 1858г. недалеко от Самары врачом *Н. В. Постниковым*. Научно обоснованное лечение кумысом с полным комплексом санаторно-диетического режима было начато в России в 1920г. Будучи высококачественным питательным продуктом, кумыс одновременно оказывает благоприятное действие на функции ЖКТ (особенно при пониженной кислотности желудка), повышает аппетит, положительно влияет на обмен веществ. Применение кумыса снижает явления лекарственной непереносимости у больных туберкулёзом, после применения кумыса больные легче переносят операции по поводу туберкулёза. В то же время **противопоказания** к лечению кумысом включают острые формы туберкулёза (милиарный туберкулёз, казеозную пневмонию), далеко зашедшие формы туберкулёза лёгких с обширным распространением и множественным распадом в фазе обострения и наличием СЛН, частые кровохарканья и кровотечения, плеврит в острой фазе и ряд других состояний.

III. ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

Витамины - препараты, назначаемые практически каждым врачом. Однако это далеко не безобидные биологически активные соединения, вступающие в лекарственные взаимодействия и меняющие активность, в частности, антибактериальных препаратов. Три из них - тиамин, пиридоксин и аскорбиновую кислоту - встречают в назначениях фтизиатров наиболее часто. Между пиридоксином, с одной стороны, и изониазидом, этионамидом и циклосерином, с другой, отмечен антагонизм.

В то же время на фоне химиотерапии отмечают угнетение бактериального синтеза и всасывания витаминов группы В в кишечнике. Типичная клиническая картина витаминной недостаточности проявляется редко, однако может способствовать токсическому влиянию химиопрепаратов на нервную систему, печень, миокард, кожу и слизистые оболочки. Длительность применения и назначение одновременно с другими лекарственными средствами требуют акцентировать внимание на переносимости и лекарственном взаимодействии витаминов.

III/1. ТИАМИН (ВИТАМИН В₁)

Формы выпуска. Выпускают в виде раствора тиамина хлорида для внутримышечных и внутривенных инъекций (1 мл содержит 0,05 г активного вещества) и в виде таблеток тиамина бромидом, содержащих 2,58 г тиамина.

Механизм действия. В организме человека тиамин фосфорилируется и превращается в кофермент кокарбоксилазу (дифосфат тиамина), участвующий во многих ферментативных реакциях и необходимый для углеводного, белкового и жирового обмена, а также для проведения нервного возбуждения.

Способы введения. Витамин В₁ вводят глубоко в мышцу или *в/в* капельно 1 раз/сут в дозе 0,025-0,05 мг (0,5-1,0 мл) или принимают внутрь 2,58-6,45 мг (при выраженном дефиците - до 12,9 мг на 3 приёма). Процесс всасывания витамина В₁ в кишечнике насыщаемый, то есть применение дозы выше 10-12 мг не имеет смысла. Назначение тиамина кормящей женщине не увеличивает его содержания в молоке.

Побочные эффекты

- Возможны потливость, тахикардия, аллергические реакции в виде крапивницы, кожного зуда и анафилактического шока (редко).
- Быстрое внутривенное введение витамина В, может нарушить сокращение дыхательных мышц, вызвать гипотензию и аритмию,
- Также важно знать, что экспериментально доказано тератогенное действие тиамина. У 20% крыс после введения больших доз витамина появилось потомство с аномалиями скелета.

Лекарственное взаимодействие

- Тиамин и кокарбоксилазу нельзя растворять вместе с лазиксом (фуросемидом), бензилпенициллином, пиридоксином, цианокобаламином, АТФ, аскорбиновой кислотой, В частности, цианокобаламин (витамин В) инактивируется в присутствии продуктов расщепления тиамина и потенцирует аллергические реакции. В растворах, содержащих сульфиты, полностью распадается сам тиамин. Одновременное парентеральное введение препаратов тиамина с пиридоксином затрудняет превращение тиамина в активную форму.
- Большие дозы тиамина приводят к ускорению выведения с мочой рибофлавина (витамина В₂). Рибофлавин необходим для перехода пиридоксина (витамина В₆) в его активную форму - пиридоксальфосфат.
- При длительном введении в больших дозах тиамин несовместим с витаминами РР и С.
- Тиамин извращает влияние на сосуды α-адреноблокаторов, снижает длительность анальгезирующего действия наркотических анальгетиков, ослабляет снотворный эффект барбитуратов, снижает миорелаксацию, вызванную дитилином, ослабляет действие питуитрина на миоэлектрик.

III/2. ПИРИДОКСИН (ВИТАМИН В₆)

Формы выпуска. Выпускают в виде таблеток пиридоксина гидрохлорида по 0,002, 0,01 и 0,04 г, а также в виде раствора для инъекций по 1 мл (0,01 и 0,05 г активного вещества).

Механизм действия. Витамин необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот, способствует нормализации липидного обмена.

Способы введения. Витамин В6 можно вводить *п/к, в/м и в/в*, принимать *per os*. Его профилактическая доза 40 мг/сут, лечебная (при не достаточности) - 80 мг 4 раза/сут. К препарату возможны повышенная чувствительность и аллергические реакции.

Побочные эффекты

Гипервитаминоз В6 сопровождается нарушением обмена веществ, проявляющимся накоплением молочной кислоты в миокарде, мышцах, печени и почках с одновременным снижением в них содержания гликогена.

При гипервитаминозе, продолжающемся более 1-го месяца, у животных отмечают очаговое облысение, снижение сопротивляемости организма к инфекциям.

Длительное введение лечебных доз пиридоксина угнетает активность противосвёртывающей системы крови.

Лекарственное взаимодействие

Дефицит этого витамина в организме вызывает длительный приём пенициллина; пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены; препаратов ГИНК и циклосерина.

При отравлении ГИНК пиридоксин условно считают антидотом.

Циклосерин считают антагонистом пиридоксина. Пиридоксин показан для устранения неврологических расстройств, вызванных этим антибиотиком.

Витамин устраняет побочные эффекты трициклических антидепрессантов, связанные с их антихолинергической активностью (сухость во рту, задержка мочи и др.), предупреждает поражение нервной системы, вызванное приёмом изониазида (вследствие угнетения процесса образования пиридоксальфосфата).

Этот витамин предупреждает офтальмологические осложнения, возникающие при длительном применении препаратов левомецетина резорбтивного действия (синтомицина, хлорамфеникола).

Большие дозы витамина В снижают концентрацию в крови барбитуратов, дифенина.

Не рекомендуют одновременное применение витамина В6 с витамином В вследствие замедления превращения тиамин в его активную форму.

III/3. АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА (ВИТАМИН С)

Формы выпуска. Выпускают в виде таблеток по 0,5 г, шипучих таблеток, растворов для инъекций (1 мл - 0,1 г активного вещества).

Механизм действия. Витамин С участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводном обмене, процессах свёртываемости крови, регенерации тканей, образовании стероидных гормонов, повышает сопротивляемость организма и уменьшает проницаемость сосудов. Препарат эффективен при воспалительных заболеваниях лёгких, поскольку он способен *тушить* внеклеточные окислительные процессы, особенно при повреждении свободными радикалами лёгочной ткани.

Способы введения. Назначают по 0,5-1,0 г 1-2 раза/сут. Свежие фруктовые и овощные соки, щелочное питьё нарушают его всасывание.

Побочные эффекты

Приём витамина С может вызывать аллергические реакции. Гипервитаминоз С проявляется прооксидантным эффектом, нарушением всасывания витамина В₁₂, подавлением секреции инсулина.

В опытах на животных доказано, что в больших дозах аскорбиновая кислота вызывает различные нарушения в половой сфере, следствием чего бывают выкидыши и мертворождения. Отмечены случаи прерывания беременности у женщин.

Длительный приём витамина С в терапевтических дозах имеет достаточно серьёзные последствия.

Отмечают резкое снижение проницаемости капилляров и гистогематических барьеров, что ухудшает перфузию органов и тканей, нарушает функцию зрения вследствие нарушения обмена жидкости в передней камере глаза.

После длительного приёма аскорбиновой кислоты в большом количестве организм становится чувствительным даже к небольшой её недостаточности - вплоть до острого авитаминоза С. **Лекарственное взаимодействие**

Витамин С снижает эффективность антикоагулянтов.

Салицилаты, сульфаниламиды, барбитураты и атропин ускоряют выведение аскорбиновой кислоты почками. Сочетание с салицилатами и сульфаниламидами увеличивает риск кристаллурии, выведение сульфаниламидов почками замедляется.

Препараты, содержащие железо, медь, кобальт, серебро и тяжёлые металлы, усиливают разрушение этого витамина.

В присутствии аскорбиновой кислоты замедляется инактивация адреналина, норадреналина и инсулина.

Эуфиллин ослабляет эффекты витамина С.

Аскорбиновая кислота подавляет сосудорасширяющее действие нитрита натрия, повышает его токсичность, уменьшает угнетение пролиферации клеток, вызванное применением стероидов,

Под влиянием пероральных контрацептивов концентрация витамина С в крови снижается.

Витамин увеличивает общий клиренс этилового спирта, повышает активность алкогольдегидрогеназы; уменьшает реакцию организма на алкоголь на фоне действия тетурама, не уменьшая концентрации ацетальдегида в крови

Аскорбиновую кислоту нельзя вводить в одной смеси с анальгином и мононуклеотидом рибофлавина.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) и витамин С рекомендуют применять с интервалом не менее 2 ч, поскольку происходит инактивация цианокобаламина.

Недостаток аскорбиновой кислоты сопровождается снижением сопротивляемости к инфекциям. Однако длительное применение этого витамина в повышенных дозах, особенно с профилактической целью, трудно признать оправданным. Следует относиться к нему как к лекарству, а не как к безобидному пищевому продукту.

III/4. ДРУГИЕ ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

На фоне антибиотикотерапии увеличивается потребность не в одном витамине, а в их комплексе. Нельзя забывать, что современные (особенно импортные) поливитаминные препараты относят к железо- и цинксодержащим препаратам. Эти металлы способны нарушать биодоступность многих антибиотиков, что требует их приёма в различное время с максимально возможным интервалом времени. Каждый из поливитаминных препаратов имеет определённые показания к применению, в соответствии с ними подобраны ингредиенты и их дозы.

Среди отечественных препаратов во время антибактериальной терапии рекомендуют препараты **"Гексавит"**, **"Декамевит"**, **"Рибовит"**, содержащие ретинол, тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин и аскорбиновую кислоту ("Декамевит" включает ещё цианокобаламин, рутин и другие витамины). В период реконвалесценции после инфекций назначают "Ревит" и "Ренивит". В то же время "Ундевит" и "Квадевит" нормализует обмен веществ у пожилых людей, "Гендевит" - у беременных и кормящих женщин, "Гептавит" применяют при поражениях кожи, глаз и псориазе.

При лечении больных туберкулёзом достаточно давно используют мёд, прополис и другие продукты пчеловодства. Республиканский научно-производственный центр "Семруг" (Татарстан) выпускает оригинальный препарат "Винибис". Таблетки "Винибис" зарегистрированы в Российской Федерации 25.02.98г. (№98/53/5). Основное действующее вещество этой лекарственной формы - перга, продукт жизнедеятельности пчёл, содержащий активные компоненты растительного и животного (пчелиного) происхождения. Таблетки содержат также сахар-рафинад, пищевой сорбит и натуральный мёд (табл **12-1**).

Табл. 12-1. Состав среднесуточной дозы препарата "Винибис" (4г препарата)

ВИТАМИНЫ		МИКРОЭЛЕМЕНТЫ		АМИНОКИСЛОТЫ	
Витамин А	200 МЕ	Фосфор	24мг	Аргинин	200мг
Витамин b1	33 мкг	Калий	44 мг	Изолейцин	204мг
Витамин B2	71 мкг	Кальций	45 мг	Лейцин	252 мг
Витамин B3	76 мкг	Натрий	1,6 мг	Лизин	260 мг
Витамин B6	22 мкг	Магний	14 мг	Метионин	84 мг
Витамин B12	5 мкг	Медь	0,06 мг	Фенилаланин	164 мг
Фолиевая кислота	24 мкг	Железо	10мг	Треонин	128мг
Витамин С	70 мкг	Марганец	5,6 мг	Валин	232мг
Витамин D	64 мкг	Сера	40мг	Гистидин	112 мг
Витамин PP	15 мкг	Хлор	3,2 мг	Триптофан	56 мг
Биотин (H)	2,4 мкг	Кремний	5 мг	Ещё 9 аминокислот	
Витамин E	3,6 мг	Ещё 16 микроэлементов		Ещё более 40 ферментов	
Витамин P	2,4 мг				

Этот препарат практически не токсичен (4-й класс) и рекомендован в качестве общеукрепляющего средства при астенических, иммунодефицитных состояниях, анемии и гиповитаминозах. Ему свойственны адаптогенное действие и способность повышать сопротивляемость организма к инфекциям. "Винибис" назначают также в период выздоровления после перенесённых инфекционных заболеваний и оперативных вмешательств, при повышенных физических и эмоциональных нагрузках.

"Винибис" выпускают в виде таблеток по 0,65 г в банках по 100 таблеток, таблетки светло-коричневого цвета с коричневыми и тёмно-коричневыми вкраплениями. Рекомендуют принимать по 2 таблетки 3-4 раза/день натощак. Таблетки следует разжёвывать, они сладкие и приятные на вкус. Курс лечения составляет 10-30 дней. При необходимости приём препарата повторяют через 2-3 мес.

IV. ФИТОТЕРАПИЯ

Народная медицина рекомендует многие лекарственные растения для лечения туберкулёза. К сожалению, овладев мощной химиотерапией, мы начинаем утрачивать эти рецепты, не всегда удаётся найти способ приготовления лекарства из растения и схему его применения. Некоторые из растений, применение которых в лечении туберкулёза встретилось в научной литературе, приведены ниже.

Аир (*Acorus calamy L.*) - многолетнее травянистое, болотное или береговое растение из семейства ароидных. Корневище, используемое в лечении, выкапывают осенью или в начале зимы. Применяют как отхаркивающее, противовоспалительное средство; в то же время лекарство, приготовленное из этого растения, усиливает желудочную секрецию и аппетит, оказывает противорвотное действие. Настой и отвар готовят из расчёта 8-10 г на 1 литр воды. Принимают по 150 мл перед едой 3 раза/ день. Применяли при цинге и *золотухе* (туберкулёзе лимфатических узлов). Настойку аира готовят из расчёта 20 г корневища на 100 г спирта и настаивают 8 дней в тёплом месте. Принимают по 20 капель 3 раза/ день.

Алоэ древовидное (*Aloe arborescens mill.*) - вечнозелёное суккулентное растение из семейства лилейных. Используют сок алоэ. Выпаренный, сгущённый и затвердевший сок называют сабуром. Свежий сок алоэ в чистом виде (8-10 капель 3-4 раза/день) и в смеси с мёдом и салом издавна применяли при туберкулёзе. Он обладает бактерицидным и бактериостатическим действием, общеукрепляющим и тонизирующим эффектами. Сабур рекомендуют для лечения туберкулёза в китайской медицине. Не следует забывать о слабительном действии этого растения.

Алтей лекарственный (*Althaea officinalis L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства мальвовых. Для приготовления лекарства используют боковые, не одревесневшие корни, собираемые в марте-апреле или сентябре-октябре. Алтей обладает отхаркивающим, противовоспалительным, противокашлевым действием. Особенно показан в детской практике. Применяют холодный настой, отвар, горячий настой. Входит в состав грудных сборов и чаев. Холодный настой готовят из расчёта 6,5 г изрезанного корня на 100 мл воды комнатной температуры. Настаивают 1 ч и пьют по 1 столовой ложке каждые 2 ч.

Анис обыкновенный (*Anisum vulgare gaertn.*) - однолетнее травянистое растение из семейства зонтичных, используют зрелые плоды. Настой из семян - анисовый чай - обладает отхаркивающим, жаропонижающим и спазмолитическим действием. Настой из плодов аниса готовят из расчёта: 1 чайная ложка плодов на 1 стакан кипятка. Настаивают 20 мин, процеживают и принимают по 1/4 стакана 4 раза/день. Входит в состав капель нашатырно-анисовых. Анисовое масло применяют по 1-5 капель.

Багульник болотный (*Ledum palustre L.*) - вечнозелёный кустарник семейства вересковых. Используют смесь небольших побегов вместе с листьями и небольшим количеством плодов. 5% настой травы багульника применяют как отхаркивающее и противокашлевое средство. Также рекомендуют 1 столовую ложку измельчённой травы багульника залить стаканом кипятка и кипятить ещё 5 мин, затем настоять до остывания и принимать по 1 столовой ложке 3-4 раза/день. Известны препараты "Ледин" и "Гвайазулен". Растение ядовито.

Базилик мятолистный, или камфорный (*Ocimum mentifolium hochst*) - многолетний полукустарник из семейства губоцветных. Используют надземную не одревесневшую часть растения. Содержит эфирное масло, содержащее до 80% камфоры. Настой готовят из 5 г травы на 400 мл кипятка.

Девясил высокий (*Inula helenium l.*) - многолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. Используют корневища с корнями, собираемые в октябре или апреле-мае. Обладает отхаркивающим и бактерицидным эффектами. Применяют в виде чая, экстракта, отвара, холодного настоя, спиртового настоя. Отвар корневища готовят из расчёта 1 столовая ложка на 1 стакан кипятка, кипятят 10-15 мин и принимают по столовой ложке каждые 2 ч.

Донник лекарственный (*Melilotus officinalis L. desr.*) - двухлетнее травянистое растение из семейства бобовых. Используют облиственные верхушки травы с цветками, собранные в начальный период цветения. Содержит кумарин, мелилотин, эфирное масло. Настой и отвар травы применяют для усиления секреции бронхов, как отхаркивающее средство. В больших дозах может вызвать головную боль. Известно кровоостанавливающее действие.

Дурнишник обыкновенный (*Xanthium strumarium l.*) - однолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. Используют облиственные верхушки цветущего растения в период цветения. Все части растения богаты йодом и пигментами, листья содержат аскорбиновую кислоту. Сок свежей травы используют для лечения *золотухи* и астмы. Отвар и чай также применяют при *золотухе*. Семена курят при туберкулёзе гортани.

Душица обыкновенная (*Origanum vulgare L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства губоцветных. Используют облиственные верхушки травы с цветками, собранные в начальный период цветения. В траве обнаружены эфирное масло и аскорбиновая кислота. Обладает отхаркивающим, потогонным действием, усиливает секрецию бронхиальных желез, несколько улучшает аппетит. Применяют в виде настоя, входит в состав многих сборов. Наружно применяют при *золотухе*. Входит в состав сбора для ванн.

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства зверобойных. Используют облиственные верхушки травы с цветками, собранные в начальный период цветения. Растение ядовито, известны случаи отравления домашнего скота и лошадей. Содержит много активных веществ, обладает бактерицидным, кровоостанавливающим действием. Отвар из зверобоя применяют при туберкулёзе лёгких с кровохарканьем. Применяют также настои и настойки. Известно вяжущее и желчегонное действие. Настой готовят из расчёта 3 столовые ложки на 250 мл кипятка. Настаивают 2 ч и принимают по 1/3 стакана 3 раза/день.

Ипекакуана обыкновенная (*Cephaelis Ipecacuanha willd.*) - вечнозелёный кустарник семейства мареновых. Применяют корни ипекакуаны, заготовленные в хорошую погоду. В слабой концентрации вызывает усиление секреции бронхиальных желез и возбуждение мерцательного эпителия дыхательных путей. В больших дозах вызывает рвоту. Настой корня готовят из расчёта 0,5 г на 180 мл воды. Хранить можно до 2 дней. Настойку на 70% спирте готовят из расчёта 1:10, разовая доза 15 капель, суточная - 30 капель. Сироп ипекакуаны готовят смешением настойки с сахарным сиропом из расчёта 1:10, на приём взрослым 2-4 г.

Иссоп лекарственный (*Hyssopus officinalis L.*) - многолетнее травянистое растение или полукустарник из семейства губоцветных. Содержит эфирное масло, содержащее различные терпены, флавоноиды и другие вещества. Используют побеги, собранные в начале цветения. Применяют при кашле, а при туберкулёзе лёгких - для уменьшения потоотделения. Готовят отвар, чай. Для наружного применения используют 1% спиртовой раствор. Входит в состав ликёра "шартрез".

Истод сибирский (*Polygala sibirica L.*) - многолетнее травянистое растение семейства истодовых. Используют корни, заготовленные осенью. Сапонины истода сибирского усиливают секрецию слюнных и бронхиальных желез, разжижают мокроту, понижают поверхностное натяжение веществ, вызывая ценообразование, стимулируют деятельность реснитчатого эпителия, возбуждают кашлевой центр. Отвар готовят из расчёта 1:30. кипятят 30 мин, 10 мин охлаждают и процеживают. Принимают по 1 столовой ложке 3-4 раза/день.

Клевер луговой (*Trifolium pratense L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства бобовых, используют соцветия с верхушечными листьями, собираемые во время цветения. Отвар клевера применяют как отхаркивающее, антисептическое и мочегонное средство.

Клюква четырёхлепестная (*Oxycoccus quadripetalis gilib.*) - вечнозелёный, стелющийся мелкий полукустарник из семейства брусничных. Используют зрелые плоды, собираемые после наступления морозов. Служит универсальным витаминным средством при лихорадочных и инфекционных состояниях. Используют ягоды, а также сироп, морс, кисель, сочетание клюквы с мёдом.

Коровяк скипетровидный (*Verbascum thapsiforme schr.*), или медвежье ухо - двухлетнее травянистое растение из семейства норичниковых. Используют венчики, собираемые в начале распускания. Настой коровяка применяют как отхаркивающее и кровоостанавливающее средство при туберкулёзе лёгких и бронхите. Для этого 15-20 г цветков заваривают 200 мл кипятка, через 20 мин процеживают и принимают 3 раза/день.

Крапива двудомная (*Urtica dioica L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства крапивных. Используют листья, собранные во время цветения. Отвар из крапивы, настой и жидкий экстракт усиливают основной обмен, обладают кровоостанавливающим действием, показаны больным туберкулёзом, страдающим диареей.

Мать-и-мачеха обыкновенная (*Tussilago farfara L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. Используют цветочные корзинки, которые собирают в начале цветения, и листья, собранные в июне. Растение обладает противовоспалительным, спазмолитическим, потогонным, отхаркивающим и усиливающим секрецию бронхиальных желез действием. Сок из листьев и корней применяют при туберкулёзе как потогонное средство. Используют отвары, сухой порошок листьев, экстракт с сиропом. Настой готовят из расчёта 1 столовая ложка на 1 стакан кипятка, настаивают 30 мин и принимают по 1 столовой ложке 4-6 раз/день. 'Мать-и-мачеха входит в состав многих сборов.

Мачок жёлтый (*Glaucium flavum crantz.*), или глауциум жёлтый - травянистое растение семейства маковых. Из него был получен противокашлевой препарат глауцин (глаувент), применяемый в практической пульмонологии и фтизиатрии.

Медуница лекарственная (*Pulmonaria officinulis L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства бурачниковых. Используют листья и наземную часть во время цветения. Настой медуницы рекомендован при лечении туберкулёза, кровохарканья и других воспалительных заболеваний дыхательных путей, поскольку медунице присущи противовоспалительные, вяжущие и кровоостанавливающие свойства. Наружно используют при *золотухе*.

Пармелия (лишайник) (*Parmelia vagans L.*) - многолетнее растение из семейства пармелиевых, представляет собой симбиоз двух организмов, один из которых относят к группе грибов, другой - к зелёным водорослям. Используют слоевище, собранное в конце апреля или в мае. Применяют пармелию для лечения туберкулёза в виде отвара с молоком и как быстро действующее кровоостанавливающее средство. Во многих странах во время голода пармелия была пищевым продуктом.

Паслён чёрный (*Solatum nigrum L.*) - однолетнее растение из семейства паслёновых. Используют созревшие плоды. Сок растения применяют при туберкулёзе, лихорадке. Следует помнить, что растение ядовито.

Первоцвет весенний (*Primula veris L.*) - многолетнее травянистое растение семейства первоцветных. В медицине используют корневище и корни, собранные осенью в начале увядания. Усиливает секрецию бронхиальных желез. Настой готовят из расчёта 4 г травы на 180 мл кипятка или 1 чайная ложка на 1 стакан, принимают по половине стакана 2 раза/день. Каждый день готовят новый настой.

Подорожник большой (*Planago major L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства подорожниковых. Используют листья, собранные в период цветения, и семена. Настой из листьев подорожника применяют при диарее туберкулёзного происхождения, кашле. Семена подорожника также используют при кровохарканье и диарее. Настой готовят из расчёта 1:15, принимают по 1 столовой ложке.

Полынь обыкновенная (*Artemisia vulgaris L.*), или чернобыльник - многолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. Используют облиственные верхушки, собираемые в начале цветения, и корень, который собирают осенью. При туберкулёзе применяют корень, настоянный на белом вине, как средство для повышения аппетита.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra L.*), или корень лакричника - многолетнее травянистое растение из семейства бобовых. Используют корни и подземные побеги. Солодка содержит тритерпеновый сапонин, глицирризин, флавоноиды и другие вещества. Применяют в качестве отхаркивающего средства. В тибетской медицине солодку рассматривают как противотуберкулёзное и противовоспалительное средство. Она входит в состав грудных сборов, грудного эликсира, её используют в пищевой промышленности. Применяют сок из корней, сироп, порошок, густой экстракт, отвар. Густой экстракт извлекают в условиях аптек 0,25% р-ром аммиака.

Сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*) - вечнозелёное хвойное растение из семейства сосновых. Используют почки и молодую хвою веток. Почки собирают ранней весной в стадии набухания. Почки сосны (настой и отвар) обладают отхаркивающим и дезинфицирующим действием. Они входят в состав грудных чаев. Отвар из почек сосны 1:10 применяют для ингаляций. Из сосновой смолы (живицы) получают скипидар, издавна применяемый для растираний при заболеваниях лёгких. Настойку зелёных шишек на спирту рекомендуют при туберкулёзе. Из пиненовой фракции скипидара получают терпингидрат. Известен препарат "Пиносол".

Сушеница топяная (*Gnaphalium uliginosum L.*) - однолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. Используют надземную часть растения, собранную в период цветения. В народной медицине сушеницу применяли при туберкулёзе в виде отвара (6-8 г на 100 мл кипятка, по 4 столовых ложки 4 раза/день до еды), экстракта и мази. Сушеница способствует процессам грануляции, эпителизации, заживлению.

Термопсис ланцетовидный (*Thermopsis lanceolata R.BR.*) - многолетнее травянистое растение из семейства бобовых. Используют надземную часть травы, собранную во время цветения, служит отхаркивающим средством. Настой готовят на водяной бане из расчёта 1 г на 200 мл воды в течение 15 мин, принимают по 1 столовой ложке 3-4 раза/день. Сухую траву и экстракт выпускают в таблетках.

Тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris*) - полукустарник семейства губоцветных. Используют траву тимьяна. Свойства и использование аналогичны чабрецу. Входит в состав препаратов "Бронхikum" - пастилки и ванны. См. чабрец.

Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. Содержит алкалоид ахиллеин, повышающий свёртываемость крови, и эфирное масло, содержащее хамазулен, обладающий противовоспалительным, антиаллергическим действием и ускоряющий заживление ран. Можно использовать для лечения больных с кровохарканьем и лёгочным кровотечением в виде отваров, настоев и экстрактов. При туберкулёзе рекомендуют свежий сок тысячелистника.

Фиалка полевая (*Viola arvensis*) - одно-двухлетнее растение из семейства фиалковых. Используют траву, содержащую флавоноиды. В народной медицине фиалку используют для лечения *золотухи*, туберкулёза, как средство, усиливающее секрецию бронхиальных желез, разжижающее мокроту, как противовоспалительное и *кровоочистительное* средство. 20 г травы заливают 200 мл холодной воды и кипятят 15 мин, затем настаивают 45 мин, отжимают остаток и добавляют ещё 200 мл воды. Принимают по 1 столовой ложке 3-4 раза/день. Траву можно добавлять в чай.

Хвоц полевой (*Equisetum arvense L.*) - многолетнее споровое растение, которое следует отличать от нелекарственных растений - хвоща лесного, лугового и топяного. Используют летние вегетативные зелёные побеги. Он рекомендован для лечения туберкулёза, как кровоостанавливающее и укрепляющее средство. Чай из хвоща готовят из расчёта 4 чайные ложки сухой травы на 2 стакана кипятка. Этот чай выпивают в течение дня. Отвар готовят за 30 мин в пропорции 1:10 (с учётом потери воды при кипячении) и принимают по 1 столовой ложке 3 раза/день. Не следует забывать и о мочегонном действии хвоща. Кровоостанавливающий эффект оказывает вино из хвоща: 15-20 г полевого хвоща настаивают в 1 л белого вина в течение нескольких недель. Принимают утром натощак по 100 мл.

Чабрец (*Thymus serpyllium L.*), или тимьян ползучий - очень низкий ползучий полукустарник семейства губоцветных. Используют цветущие облиственные веточки, собранные в начале цветения. В качестве отхаркивающего и противокашлевого средства применяют в виде отвара и жидкого экстракта. Настой готовят из расчёта 5 г травы на 250 мл кипятка. Чабрец входит в состав пертуссина. Можно использовать ванны с чабрецом (5 г на ванну). Не следует забывать о его противовоспалительном, противоспазмическом, противовоспалительном и успокаивающем действии. В больших дозах служит противоглистным средством.

Чистотел большой (*Chelidonium majus L.*) - многолетнее травянистое растение из семейства маковых. Используют надземную часть растения, собранную в начале цветения. Сок чистотела бактерицидно действует на микобактерию туберкулёза, потому его применяют при лечении туберкулёза кожи (сок или мазь из измельчённых листьев).

Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis L.*) - многолетний кустарник из семейства губоцветных, используют листья, собранные в период цветения. Применяют при ночных потах у больных туберкулёзом в виде водного настоя (5 г измельчённой травы заваривают 400 мл воды и принимают по 20-30 мл каждые 3-4 ч) или настойки - по 15 капель 3 раза/день. Используют также ингаляции из эфирного масла шалфея (1-2 г масла закапать в кипящую воду и вдыхать пары). Нельзя забывать, что шалфей прекращает лактацию у женщин.

Шиповник (*Rosa*) коричный, майский, собачий - сильно разветвлённые кустарники семейства розоцветных. Используют плоды в период их полной зрелости. Служит поливитаминным растением с преобладанием витамина С. Обладает также противовоспалительным действием, повышает сопротивляемость организма, способствует регенерации. Лучше его готовить так: 20 г плодов залить 500 мл кипятка (можно в термосе) и принимать по 100 мл за полчаса до еды 2 раза/сут. Срок хранения - 2 суток. Применяют также сироп шиповника.

Эвкалипт шариковый (*Eucalyptus globulus labill.*) - вечнозелёное дерево высотой до 70 м. Используют листья и добываемое из них эфирное масло. Оказывает бактерицидное (в 3 раза активнее карболовой кислоты), болеутоляющее, противохордачное и отхаркивающее действие. Используют настой, отвар, настойку, сироп и эфирное масло. Показаны ингаляции эфирного масла (1 г масла закапать в кипяток и вдыхать пары).

Эфедра двуколосковая (*Ephedra distachia L.*) - многолетний ветвистый вечнозелёный кустарник. Используют надземную часть (траву эфедры) в период цветения. Содержит эфедрин и аскорбиновую кислоту. Эфедра входит в состав лёгочных и астматических сборов. Оказывает противокашлевое, бронхолитическое, потогонное и уменьшающее количество мокроты средство.

Таким образом, наряду с воздействием на микобактерии туберкулёза можно повлиять и на течение процесса, повысить защитные силы, улучшить рассасывание и заживление.

Туберкулез и сопутствующие заболевания и состояния

Центр тяжести в отечественном здравоохранении смещается от стационарной к квалифицированной амбулаторной помощи. Если 10 лет назад больной туберкулёзом 6-10 мес. находился в стационаре и все его нефтизиатрические проблемы решали либо врачи ПТД, либо приглашённые консультанты, то теперь вполне реально больной может пробыть в стационаре всего 1-3 мес., а со всеми вопросами, не имеющими отношения к лечению туберкулёза, обратиться к участковому терапевту, семейному врачу или участковому педиатру.

1. ТУБЕРКУЛЁЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Этот вопрос волнует врачей давно. Бытовало мнение, что туберкулёз передаётся по наследству. Врождённый туберкулёз развивается, если во время беременности происходит внутриутробное заражение плода *M. tuberculosis* через пупочную вену и плаценту или в результате заглатывания плодом амниотической жидкости, содержащей микобактерии. Во всех случаях беременная бывает больна активным туберкулёзом. Если внутриутробного заражения не происходит, больная открытой формой лёгочного туберкулёза может родить здорового ребёнка.

Решение вопроса о сохранении беременности лежит как на женщине, так и на лечащем враче. Чаще проблемы возникают вследствие возможного влияния противотуберкулёзных препаратов на организм беременной и плода. Лечащий врач должен настаивать на прерывании беременности при фиброзно-кавернозном, хроническом диссеминированном или распространённом цирротическом туберкулёзе, осложнённом ЛСН; при вновь выявленном прогрессирующем туберкулёзе; сочетании туберкулёза с сахарным диабетом или другими хроническими заболеваниями. Повторно беременеть рекомендуют не ранее чем через 2-3 года.

30-40 лет тому назад для врача было постулатом, что больная туберкулёзом девушка не должна выходить замуж, женщина не должна беременеть, беременная не должна рожать, а родившая не должна кормить грудью. Во всём этом есть здравый смысл, и если есть возможность, лучше придерживаться этих постулатов, отложив вступление в брак и материнство до полного излечения. Существующие профилактические мероприятия направлены больше на ребёнка. Перед выпиской родильницы она и все жители квартиры, где будет находиться новорождённый, должны пройти флюорографию или рентгенографию органов грудной клетки.

Однако жизнь распорядится иначе. Пациентки нередко беременеют не покидая стационара или туберкулёзного санатория. Случается и так, что туберкулёз выявляют у уже беременной или кормящей женщины. С правовой и этической точки зрения нет никаких ограничений для вступления в брак мужчин и женщин, страдающих туберкулёзом. Более того, нередко семью образуют люди, нашедшие друг друга в противотуберкулёжном санатории.

Всё это требует как от фтизиатров, так и от акушеров-гинекологов знания проблем сочетания туберкулёза и беременности.

Беременность приводит к мобилизации всех резервов женского организма. Построение костной системы плода требует повышенного расхода кальция будущей матерью, происходит *деминеерализация*, способная привести к размягчению очагов *Гона* или кальцинатов в лимфатических узлах и активации латентного процесса - эндогенной реактивации. Особенно неблагоприятны первые 3 мес беременности; на них приходится 1/3 обострений, встречающихся в период беременности, родов и вскармливания. В этот период непроста и диагностика туберкулёза, поскольку инфекция может маскироваться признаками раннего токсикоза.

Диагностика туберкулёза в период беременности должна включать тщательное бактериологическое исследование - многократное бактериоскопическое исследование мокроты, посева. При скудности мокроты обязательны провоцирующие ингаляции. Рентгенологическое обследование должно быть щадящим. Нельзя применять рентгеноскопию и флюорографию. Показаны рентгенограммы на больших плёнках либо современная низкодозная цифровая рентгенография с использованием компьютеров (не путать с КТ!). Рентгентехник должен хорошо диафрагмировать пучок лучей на ограниченный участок грудной клетки, область живота и таза должна быть тщательно прикрыта просвинцованным резиновым фартуком. Наиболее неблагоприятны в период беременности первичные формы туберкулёза (включая экссудативный плеврит) и туберкулёз женских половых органов.

Беременность, возникшая у уже болеющей туберкулёзом женщины, может и благоприятно повлиять на течение заболевания. В литературе описаны случаи стабилизации и обратного течения процесса в этот период. Это связывают с тем, что гормональный фон у беременной имеет анаболическую направленность, диафрагма стоит высоко, как бы повторяя лечебное действие пневмоперитонеума. В последние недели беременности больная туберкулёзом может чувствовать себя даже лучше, чем до беременности. В то же время благополучие может быть мнимым, даже серьёзные обострения во второй половине беременности могут носить характер *холодной вспышки туберкулёза*, то есть протекать без лихорадки и выраженной интоксикации при обширных поражениях органов и систем.

Наибольшую опасность для здоровья и жизни больной женщины представляет послеродовой период. 2/3 всех обострений туберкулёза, встречающихся во время беременности, родов и вскармливания приходится на первое полугодие после родов. Травма во время родов, кровопотеря, очередная эндокринная перестройка, лактация, эмоциональный стресс и уход за ребёнком - всё это факторы риска ухудшения течения туберкулёза

и его генерализации. Без лечения вялотекущий процесс обостряется, локальные поражения могут привести к генерализованному поражению, отмечают выраженную интоксикацию и лихорадку.

Если женщина и члены её семьи твердо уверены в желании сохранить беременность на фоне туберкулёза, задача врача более не нервировать будущую мать, а сделать всё, чтобы сохранить ребёнка и женщину. Туберкулёз у беременных часто протекает неблагоприятно, ещё тяжелее тотчас после родов, поэтому нельзя откладывать начало химиотерапии. Химиопрофилактику изониазидом можно спланировать на послеродовой период.

Лечение туберкулёза у беременных отличается только тем, что нельзя назначать потенциально тератогенные и фетотоксичные туберкулостатики, включающие все аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, флоримицин, амикацин), этионамид и протионамид, циклосерин и тиоацетазон. Считают, что изониазид относительно безопасен для беременных. Этамбутол и рифампицин также пригодны в этой ситуации. Рифампицин должен быть обязательным компонентом лечения при диссеминации и обширных поражениях.

Глюкокортикоиды показаны только в исключительных случаях, для плановой патогенетической терапии их применять нельзя, равно как и методы стимулирующей терапии. До VI мес беременности возможны операции на лёгких.

После родов лечение может быть более интенсивным, особенно если женщина не кормит ребёнка грудью. В случае грудного вскармливания исключены аминогликозиды. Изониазид назначают вместе с пиридоксином. Если у больной деструктивный туберкулёз, в послеродовом периоде показано наложение пневмоперитонеума.

Противотуберкулёзные препараты в той или иной степени проникают в молоко матери и попадают в организм ребёнка. Если ребёнку была введена вакцина БЦЖ, эти препараты могут подавить штамм и не дать развиваться нестерильному иммунитету. В некоторых странах есть штаммы БЦЖ, устойчивые к изониазиду.

По мнению экспертов ВОЗ, дитя не следует отлучать от матери, за исключением случаев её безнадёжно тяжёлого состояния. Если у матери нет бацилловыделения, ребёнку показано введение вакцины БЦЖ. Если же мать выделяет микобактерии, сначала проводят туберкулиновую пробу, а при её отрицательном результате после введения БЦЖ рекомендуют исключить контакт ребёнка с матерью на 6 нед. её интенсивного лечения. Европейские врачи считают оптимальным грудное вскармливание в сочетании с химиотерапией матери. Ребёнку в этом случае проводится химиопрофилактика изониазидом в течение всего периода бактериовыделения у матери. БЦЖ вводят через 6-8 нед. после окончания химиопрофилактики, если ребёнок остался *туберкулинотрицательным*.

II. ТУБЕРКУЛЁЗ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

До открытия антибиотиков частота сочетания туберкулёза и сахарного диабета составляла 40-50% всех больных сахарным диабетом. В 80-е годы нашего столетия она уменьшилась до 8%. Но и в нынешнее время больные сахарным диабетом мужчины подвержены риску заболеть туберкулёзом в 3 раза больше, чем женщины. У больных туберкулёзом в 8-10 раз чаще, чем у остального населения, выявляют латентно текущий сахарный диабет. Туберкулёзный процесс и химиотерапия отрицательно влияют на функцию поджелудочной железы и чувствительность к инсулину тканей организма. При диабете, развившемся на фоне остаточных неактивных изменений, возможен рецидив болезни, но течение туберкулёза относительно благоприятно.

Формы заболевания. Среди больных сахарным диабетом преобладают вторичные формы туберкулёза - большие инфильтративные формы и фиброзно-кавернозный туберкулёз. Туберкулиновые пробы при этом редко бывают *пышными*, что соответствует подавленному состоянию иммунных реакций. Наиболее тяжёлое течение туберкулёза отмечают при сахарном диабете, развившемся в детском и юношеском возрасте или после психической травмы, более благоприятное - у лиц пожилого возраста.

Химиотерапия. Начальный этап химиотерапии вновь выявленного больного с сочетанием туберкулёза и сахарного диабета должен проходить в условиях стационара. У пациентов с такой сочетанной патологией чаще встречаются побочные реакции на туберкулостатики. Необходимо добиться стабилизации содержания сахара крови при одновременном применении противодиабетических и противотуберкулёзных препаратов (особенно рифампицина). Срок лечения надо увеличить до 12 мес. и более. Необходимо тщательно наблюдать за возможными признаками диабетической ангиопатии (контроль состояния сосудов глазного дна, реография конечностей и т.д.), а в случае её появления сразу начинать лечение (продектин, трентал, курантил, димефосфон и др.). При диабетической ретинопатии с особенной осторожностью применяют этамбутол.

Диабетическая нефропатия ограничивает применение аминогликозидов. Полиневропатия, также свойственная диабету, затрудняет терапию изониазидом и циклосерином. При развитии кетоацидоза противопоказано применение рифампицина.

Тяжелее протекает заболевание, возникшее первым. Туберкулёз, к которому присоединился сахарный диабет, характеризуется острым течением, обширностью поражения лёгких, склонностью к прогрессирующему течению. Сахарный диабет, начавшийся до туберкулёза, отличается более частыми комами, большей склонностью к развитию диабетических ангиопатии. Туберкулёз, развившийся на фоне диабета, характеризуется малыми симптомами, относительно медленно прогрессирует.

Проблема сочетанного течения этих двух заболеваний диктует необходимость систематического рентгено-флюорографического обследования больных сахарным диабетом. Больные сахарным диабетом с остаточными посттуберкулёзными изменениями подлежат обязательному контролю и наблюдению по VII группе диспансерного учёта.

Практика показывает, что успех лечения туберкулёза высок только при условии компенсации обменных нарушений. Известно, что инсулин благоприятно влияет на течение туберкулёзного процесса, поэтому в активную фазу целесообразно для лечения, направленного на уменьшение содержания сахара в крови, выбрать инсулин. Если в комплексном лечении применяют глюкокортикостероиды, концентрацию углеводов необходимо компенсировать увеличением дозы инсулина.

Отечественная медицина имеет позитивный опыт хирургического лечения туберкулёза у больных сахарным диабетом, однако длительность химиотерапии у пациентов с таким сочетанием существенно больше, чем без диабета.

III. ТУБЕРКУЛЕЗ И ХНЗЛ

Сочетание туберкулёза и ХНЗЛ существенно затрудняет диагностику и лечение, увеличивает вероятность инвалидизации пациентов. Известно, что рецидивы туберкулёза на фоне ХНЗЛ протекают торпидно и сопровождаются развитием выраженного фиброза. Частые обострения ХНЗЛ могут быть масками ранней фазы реактивации туберкулёза.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) - заболевание, характеризующееся хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов, ведущее к прогрессирующему нарушению лёгочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем. Его неотъемлемое свойство - прогрессирование процесса от обострения к обострению. Перестройка эпителия дыхательных путей у таких больных приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, то есть нарушению нормальной санации дыхательных путей. Это снижает естественную резистентность к аэрогенным инфекциям. Неспецифическая флора, - фактор прогрессирования ХОБ, приводящий к микробной сенсбилизации организма, снижающий иммунные силы. Характерный признак ХОБ - хронический кашель - приводит к позднему обращению пациента к фтизиатру. В большинстве случаев больные ХОБ - курильщики. Известно, что табачный дым воздействует не только на человека, но и на микобактерии, учащая случаи их мутаций с образованием форм, устойчивых к медикаментозным препаратам.

Течение туберкулёза у больных ХОБ протекает менее благоприятно и требует в порядке первичного обследования исследовать мокроту на наличие нетуберкулёзной микрофлоры с определением её устойчивости к антибиотикам, а также исследовать функцию внешнего дыхания (спирограмма и кривая поток-объём) с оценкой обратимости бронхообструктивного синдрома (тест-ингаляция бронхолитика при наличии обструкции).

Лечение

- Базисным бронхолитиком при лечении ХОБ с 1995 г. во всём мире признан ипратропиума бромид (атровент) в виде дозированного аэрозоля или раствора для ингаляций, проводимых 3-4 раза/день в течение нескольких месяцев. При тяжёлой обструкции рекомендуют беротек в ингаляциях по 2 дозы 3 раза/день, по мере улучшения бронхиальной проходимости лучше перейти на более безопасный атровент.
- Крайне тяжёлую обструкцию можно облегчить курсами ингаляционных стероидов в течение 1-2 мес. Предпочтение следует отдать ингакорту или фликсотиду. В этот период контроль за специфической химиотерапией должен быть особенно строгим. Одновременно необходимы адекватная муколитическая терапия: фитопрепарат "Бронхikum", бромгексин, амброксол, N-ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил) и обучение пациента рациональному отхаркиванию.

- Антибактериальные препараты лучше назначать, исходя из вида и чувствительности возбудителя. Среди антибиотиков широкого спектра действия сначала лучше использовать препараты пенициллинового ряда, аминопенициллины (особенно активированные, типа аугментина). Препаратами выбора считают макролиды, особенно новые - ровамицин, сумамед, фромилид (кларитромицин). Если назначают эритромицин, таблетки должны быть в облатках. Эффективны могут быть пневмотропные фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин).

- Больным туберкулёзом не следует назначать аминогликозиды широкого спектра действия и другие препараты с выраженным влиянием на VIII пару черепных нервов, нефро- и нейротоксичные препараты.

Бронхиальная астма. В соответствии с глобальной стратегией ВОЗ по бронхиальной астме (1995г.), эту нозологию определяют как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, связанное с гиперреактивностью бронхов, бронхиальной обструкцией и респираторными симптомами. Ведущую роль в воспалительной реакции играют эозинофилы. Бронхообструктивный синдром при астме обусловлен острым бронхоспазмом, отёком стенки бронха, формированием слизистых пробок и перестройкой стенки бронха. Решающее значение имеет атопия - предрасположенность к развитию IgE-зависимого ответа на воздействие факторов окружающей среды, аллергенов. Атопия - наиболее достоверный предрасполагающий к астме фактор.

Лечение больных с персистирующими формами бронхиальной астмы и туберкулёзом на начальном этапе лучше проводить в стационаре, поскольку назначение туберкулостатиков может изменить фармакокинетику бронхорасширяющих препаратов (теофиллина, стероидов) и потребовать коррекции доз. У этих больных выше вероятность формирования аллергических реакций на туберкулостатики и препараты патогенетического действия. В целом же химиотерапию туберкулёза проводят без особенностей, с акцентом на сотрудничество и контроль за приёмом препаратов при назначении стероидов.

Современный подход к лечению бронхиальной астмы строится на ступенчатой терапии, в соответствии с глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative For Asthma, GINA).

- **Первая ступень**, или интермиттирующая астма, проявляется симптомами реже 1 раза в неделю. Обострения заболевания короткие (от нескольких часов до нескольких дней), а ночные симптомы (приступы кашля, хрипов или одышки) 2 раза в месяц или реже. Характерны отсутствие симптомов и нормальная функция лёгких между обострениями. Пик объёмной скорости выдоха (ПОС) или объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) обычно не менее 80% от должных, а их суточные колебания не превышают 20%. **Лечение.** Препараты для экстренного оказания помощи - ингаляционные β 2-агонисты короткого действия, назначаемые только по необходимости. Некоторые больные с успехом используют атровент. Ингаляционные β 2-агонисты короткого действия или кромоны (интал, тайлед) рекомендуют перед нагрузкой.

- **Вторая ступень**, или лёгкая персистирующая астма, проявляет себя 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раза/день. Обострения заболевания могут нарушать активность и сон. Ночные симптомы астмы возникают чаще 2 раз в месяц. ПОС или ОФВ₁ < 80% должных, а суточные колебания находятся в пределах 20-30%. **Лечение.** Противовоспалительные препараты (кромоны или малые дозы ингаляционных стероидов) назначают курсами по несколько месяцев. Возможно добавление бронходилататоров пролонгированного действия (особенно при ночных симптомах) и атровента. Ингаляционные β 2-агонисты короткого действия пациент может использовать при необходимости, но частота их использования становится индикатором эффективности базисной противовоспалительной терапии.

- **Третья ступень**, или персистирующая астма средней тяжести, проявляет себя ежедневно. Обострения нарушают активность и сон. Ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю. Больные испытывают потребность в ежедневном приёме β 2-агонистов короткого действия. ПОС или ОФВ₁ в пределах 60-80% нормы, а их суточные колебания превышают 30%. **Лечение.** Больным необходима ежедневная превентивная терапия ингаляционными стероидами и бронходилататорами пролонгированного действия (особенно при ночных симптомах). Следует отметить наличие отечественного ингаляционного стероида будесонида. Применяют комбинированные бронхолитики (сочетание β 2-миметиков с кромоном - дитек, интал-плюс). Возможна постоянная терапия кромоном или пролонгированными формами теофиллина.

- **Четвёртая ступень**, или тяжёлая персистирующая астма, проявляется постоянной симптоматикой и частыми обострениями. Физическая активность ограничена проявлениями бронхиальной астмы. ПОС или ОФВ₁ < 60% нормы, а их суточные колебания превышают 30%. **Лечение.** Необходимо длительное превентивное лечение - курсы пероральных глюкокортикоидов с переходом на высокие дозы ингаляционных стероидов и бронхолитические препараты длительного действия. При тяжёлых приступах применяют внутривенные капельные инфузии эуфиллина. Уместно заметить, что соотношение доз между

таблетированными и инъекционными формами стероидов составляет 1:2-1:3, при переводе на приём внутрь дозы соответственно уменьшают ввиду более высокой концентрации в крови активного вещества.

Эмфизема формируется как вследствие бронхита и бронхиальной астмы, так и при хроническом течении туберкулёза. Адекватная терапия неспецифической и специфической патологии предупреждает и замедляет формирование пневмосклероза и эмфиземы, приводящих к формированию хронической лёгочной недостаточности и ЛСН. Тяжесть сопутствующих ХНЗЛ может стать серьёзной проблемой при выборе хирургической тактики лечения. При выраженной эмфиземе хирургический коллапс (торакопластика) не применяют.

Бактериологический контроль мокроты на наличие *M. tuberculosis* у больных с ХНЗЛ не менее 2 раз в год и рентгенологическое исследование в период обострения - надёжные методы раннего выявления туберкулёза в этой группе пациентов.

IV. ТУБЕРКУЛЁЗ И ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В крупных психиатрических стационарах обычно существует туберкулёзное отделение. Сочетание этих двух тяжёлых и социально значимых страданий взаимно отягощают друг друга. Общность этиологического фактора в настоящее время отрицают (были мнения о том, что шизофрению можно считать паратуберкулёзом). В то же время доказано, что нарушения функции центральной нервной системы сопровождаются снижением адаптации организма к окружающей среде и приводят к изменениям гомеостаза. Доказано, что среди психически больных людей туберкулёз встречается чаще, чем в общей популяции. Смертность от туберкулёза среди больных шизофренией существенно превышает таковую у остального населения. Причины такого положения вещей: снижение иммунобиологической реактивности вследствие болезненно изменённой высшей нервной деятельности, обусловленное психозом неполноценное питание или отказ от пищи, изменения гигиенических навыков, облегчающие инфицирование туберкулёзом. Известно, что у больных с сохранившейся способностью к труду туберкулёз протекает гораздо благоприятнее. В то же время встречаются отдельные случаи улучшения шизофренической симптоматики при обострении туберкулёза. В других случаях наблюдают полную деградацию личности при шизофрении на фоне развития туберкулёза. Приведённые факты требуют от врачей-психиатров фтизиатрической настороженности и организации регулярного флюорографического обследования психически больных.

Лечение туберкулёза у психически больных проводят в соответствии с современными принципами в психиатрических учреждениях. Эти больные должны получать и психотропную терапию, учитывая переносимость и сочетаемость лекарственных средств. Имеются данные, что препараты фенотиазинового ряда способны оказывать противовоспалительное действие, уменьшают кислородное голодание тканей, снижают температуру тела. При лечении больных с тяжёлой ЛСН нельзя забывать, что седативные препараты угнетают дыхательный центр. При противотуберкулёзной терапии обязательно назначают витамины, контролируют функции печени и почек.

V. ТУБЕРКУЛЕЗ И АЛКОГОЛИЗМ

Регулярный приём алкоголя не только нарушает гомеостаз организма, приводит к токсическим поражениям печени, мозга и поджелудочной железы, но и ведёт к деградации личности, снижению критики и, как правило, снижению уровня жизни. Всё это в сочетании с нередкими контактами с асоциальными личностями приводит к высокому риску заражения туберкулёзом. У ранее переболевших туберкулёзом людей при регулярном злоупотреблении алкоголем наблюдаются рецидивы процесса. Лица, страдающие хроническим алкоголизмом, часто уклоняются от профилактических осмотров. Алкоголик сам достаточно поздно обращается к врачу, поскольку недомогание, слабость, вегетативные расстройства он считает проявлением похмельного синдрома, а появление кашля объясняет себе курением. Туберкулиновая чувствительность у больных туберкулёзом и алкоголизмом может быть отрицательной или пониженной, что может быть следствием как прогрессирующего туберкулёза, так и алиментарных расстройств с гиповитаминозами и диспротеинемией. Всё это приводит к тому, что у больных туберкулёзом, злоупотребляющих алкоголем, как правило, выявляют распространённые деструктивные процессы, а алкоголизм препятствует проведению эффективного лечения. Вследствие этого происходит увеличение количества таких лиц в ПТД, особенно в группе с хроническими процессами. На учёт в психоневрологический диспансер попадают лица с тяжёлыми формами алкоголизма, тогда как истинная доля алкоголиков среди больных туберкулёзом остаётся фактически неизвестной.

Химиотерапия этих больных требует тщательного контроля. Они крайне плохо излечиваются в амбулаторных условиях, поскольку не способны регулярно принимать лекарственные препараты. В их лечении широко используют парентеральные методы введения. У людей, страдающих алкоголизмом, в процессе лечения чаще развиваются нейро- и гепатотоксические реакции на противотуберкулёзные препараты. Назначение витаминов В1, В12, В6 и С обязательно. Сухость кожи и *малиновый язык* у таких

пациентов выявляют дефицит витамина PP. Приём алкоголя в стационаре, нарушения режима и хулиганство нередко приводят к выписке больного, перерыву в лечении и дальнейшему прогрессированию процесса. Развитие современных методов ингаляционного обезболивания и лёгочной хирургии не исключают алкоголиков из списка пациентов в плане оперативного лечения. Тем не менее большинство больных с сочетанием туберкулёза и алкоголизма умирают от прогрессирования и осложнения специфического процесса в возрасте 40-49 лет.

VI. ТУБЕРКУЛЁЗ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Сочетание атеросклероза и гипертонической болезни с туберкулёзом лёгких встречаются примерно в 25% случаев. Гемодинамика таких пациентов находится в особенно неблагоприятном состоянии, венечные сосуды сердца страдают от атеросклеротического и токсико-аллергического факторов. У них в равной степени нарушаются функции как правого, так и левого желудочка, тогда как у пациентов с изолированной лёгочной патологией функция левого желудочка сердца начинает страдать в фазу декомпенсации *лёгочного сердца*. В исследованиях 80-х годов было показано, что системную артериальную гипертензию у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом встречаются примерно в 1,5 раза реже, чем при инфильтративном туберкулёзе. Частота пограничной и артериальной гипертензии у больных туберкулёзом оказалась меньше, чем при ХНЗЛ и хроническом холецистите. Это связывают с гипотензивным влиянием туберкулёзной интоксикации и высокой частотой снижения функции коры надпочечников при туберкулёзе.

Системная артериальная гипертензия в сочетании с туберкулёзом органов дыхания может быть главной причиной возникновения кровохарканья и лёгочного кровотечения. У таких больных гемостатическая терапия без адекватного снижения АД часто бывает неэффективной.

Больные старшего возраста с системной гипертензией могут плохо переносить внутривенные инъекции изониазида, а также лечение аминогликозидами.

Некоторые гипотензивные и антиаритмические препараты могут быть небезопасны при обструктивных нарушениях вентиляционной способности лёгких - препараты, содержащие производные раувольфии (резерпин, раунатин и др.) и особенно адrenoблокаторы.

VII. ТУБЕРКУЛЁЗ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Поражения ЖКТ способствуют снижению общей резистентности организма вследствие диетических ограничений, диспротеинемии, недостатка витаминов и микроэлементов. Среди больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки туберкулёз лёгких встречаются в 2 раза чаще, чем среди людей, не страдающих этой патологией. Резекция желудка увеличивает частоту реактивации туберкулёза и риск заболевания у инфицированных. Частота язвенной болезни среди больных туберкулёзом в 2-4 раза выше, чем среди здорового населения. Язвенная болезнь чаще предшествует туберкулёзу, чем развивается на его фоне. Если язвенная болезнь предшествует туберкулёзу, специфический процесс обычно протекает в виде локальных форм. Если язвенная болезнь развивается у больного туберкулёзом, специфический процесс протекает неблагоприятно, особенно при локализации язвы в желудке.

Большинство противотуберкулёзных препаратов назначают *per os*, многие из них обладают в той или иной степени раздражающим действием на ЖКТ. Такие больные не всегда переносят пиперазинид и рифампицин, но особенно плохо - ПАСК и этионамид. При язвенной болезни, особенно на высоте её обострения, предпочтение отдают внутримышечному, внутривенному, эндобронхиальному и ректальному введению. По излечении этим больным необходимо диспансерное наблюдение, а при наличии остаточных изменений - проведение химиопрофилактики рецидивов.

VIII. СИЛИКОТУБЕРКУЛЁЗ

Значительно чаще, чем в общей популяции, туберкулёз встречаются у больных силикозом и другими пневмокониозами. Наиболее часто с пневмокониозами сочетаются очаговый, диссеминированный туберкулёз и туберкулёма. Диагностика часто затруднена тем, что рентгенологические признаки пневмокониоза маскируют проявления туберкулёза. Выражено рентгенологическое сходство у туберкулёмы и силикомы (конгломерата силикотических узелков), а также у туберкулёзной каверны и распавшейся силикомы. Главный отличительный признак туберкулёзных изменений - их динамика в процессе химиотерапии. Иногда при силикотуберкулёзе ведущим клиническим признаком может быть нарастающая дыхательная недостаточность. Курс лечения больных с силикотуберкулёзом длиннее обычного.

В США больные силикозом, имеющие положительные туберкулиновые пробы, получают изониазид с профилактической целью, даже если нет никаких других поводов для назначения туберкулостатиков. При

этом химиопрофилактика изониазидом при силикозе имеет более низкую эффективность, чем у остальных людей.

IX. ТУБЕРКУЛЁЗ У БОЛЬНЫХ СПИДОМ

Туберкулёз - одна из главных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц. У больных, сначала инфицированных *M. tuberculosis*, а затем вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), риск развития туберкулёза составляет 5-10% в год. Если эти инфекции развиваются в обратном хронологическом порядке, их сочетание протекает более драматично: обычно более чем у 50% ВИЧ-инфицированных туберкулёз возникает в течение нескольких месяцев, сразу вслед за первичным инфицированием. По данным на 1997 г. на Украине уровень заболеваемости туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных почти в 5 раз превышает таковой среди обычного населения.

Исследования второй половины 90-х годов свидетельствуют о том, что в США 3-4% больных туберкулёзом ВИЧ-серопозитивны. В Нью Йорке 42% госпитализированных мужчин с туберкулёзом были ВИЧ серопозитивны, большинство из них были наркоманами, вводившими наркотики *в/в*. В Африке туберкулёз - единственная ведущая инфекция, осложняющая СПИД, в Уганде 66% пациентов, госпитализированных по поводу туберкулёза, были ВИЧ-серопозитивными. В Кот-д'Ивуаре (Берег Слоновой Кости) на аутопсии больных, умерших от СПИДа, в 40% случаев отмечен туберкулёз. Вероятность влияния ВИЧ-пандемии на заболеваемость туберкулёзом в регионах с высокой частотой туберкулёза вряд ли может быть преувеличена. Частота новых случаев туберкулёза в некоторых частях Африки (район Сахары) к концу двадцатого столетия может достичь 2000 на 100 тыс. населения.

ВИЧ разрушает лимфоциты и моноциты - главные клетки защиты, противостоящие туберкулёзной инфекции. Недостаточность противотуберкулёзного иммунитета проявляется рано, до существенного снижения количества CD4⁺-Т-лимфоцитов. У ВИЧ-инфицированных лиц без клинических проявлений СПИДа кожная туберкулиновая чувствительность может быть утрачена, хотя 2/3 ВИЧ-инфицированных пациентов, больных туберкулёзом, имеют положительные туберкулиновые пробы. Хотя туберкулёз может развиваться в любую фазу течения ВИЧ-инфекции, у лиц, инфицированных *M. tuberculosis*, именно он опережает на 1-3 мес. другие СПИД-ассоциированные условно-патогенные инфекции. Для ВИЧ-серопозитивных больных туберкулёзом типичное количество CD4⁺-Т-лимфоцитов находится в диапазоне от 150 до 200 клеток в 1 мл, хотя возможны значительные индивидуальные вариации.

До появления СПИДа более 80% случаев туберкулёза локализовались в лёгких. Однако до двух третей ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом имеют лёгочное и внелёгочное поражение, либо только внелёгочный туберкулёз. Примерно половина больных СПИДом имеют внелёгочные формы с туберкулёзным лимфаденитом преимущественно передних шейных лимфатических узлов. Среди больных СПИДом и лёгочным туберкулёзом около половины имеют атипичную рентгенологическую картину с диффузными нежными лёгочными инфильтратами, аденопатией корней и прикорневой инфильтрацией. Плевральный выпот - довольно частая находка. Некоторые больные СПИДом с микробиологически доказанным наличием микобактерий в мокроте могут иметь нормальную рентгенограмму органов грудной клетки.

У больных СПИДом часто выявляют другие микобактериозы. В США примерно у 50% больных диагностируют диссеминированный процесс, вызванный *M. avium*, развивающийся на поздних этапах течения СПИДа. В то же время в Африке (район Сахары) среди больных СПИДом практически не отмечено случаев поражения *M. avium*.

Этические и правовые особенности лечения туберкулеза

Больной фтизиатрического учреждения - особый пациент. Это не только больной, требующий медицинской помощи, но и инфекционный объект, представляющий опасность для своего окружения. Поэтому и подход к таким больным двоякий: как к пациенту лечебного учреждения, пользующемуся всеми правами человека и пациента, и как к объекту, требующему принятия противоэпидемических мер. В этой ситуации в РФ ныне действуют следующие основные нормативные документы: Конституция РФ, "Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан" (1993 г.), закон РСФСР "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (1991 г.).

Медико-социальную помощь лицам, страдающим социально значимыми заболеваниями, заболеваниями, представляющими опасность для окружающих (по перечню Правительства РФ), оказывают бесплатно, в специально предусмотренных лечебных учреждениях; за отдельными категориями сохраняют даже место работы на время нетрудоспособности и устанавливают льготы ("Основы законодательства РФ об охране

здоровья граждан", ст. 42). В России имеются туберкулёзные кабинеты, туберкулёзные отделения, больницы, госпитали, ПТД, дневные стационары, профилактории и санатории. Большую консультативную работу ведут сотрудники кафедр туберкулёза, фтизиатрии и фтизиопульмонологии медицинских университетов и академий. Сложные в плане лечения и диагностики больные могут получить помощь в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. *И.М. Сеченова* и Центральном НИИ туберкулёза РАМН.

Так, больной туберкулёзом имеет льготы по первоочередному предоставлению жилья (согласно постановлению ВС РСФСР), кроме того, у фтизиатрического пациента есть право во время лечения находиться на больничном листе в течение года для максимально эффективного лечения. В случае необходимости больному может быть дана II группа инвалидности для завершения лечения с переосвидетельствованием через год. Все этапы лечения для этих больных бесплатны, включая лекарственное обеспечение при проведении амбулаторного лечения и химиопрофилактики, санаторное лечение.

Для детей больных туберкулёзом и инфицированных, кроме больниц, существуют специализированные санаторные детские сады и ясли, санаторные школы, лесные школы. Кроме того, мать (родственник) больного ребёнка при госпитализации в стационар для ухода за ним имеет право на получение больничного листа на всё время пребывания в больнице (инструкция по выдаче больничных листов 1994 г.).

С 1995 г. на базе ряда санаториев для больных туберкулёзом взрослых открыты отделения для санаторного лечения медицинских работников, имеющих профессиональный контакт с больными туберкулёзом и представляющих группу повышенного риска по заболеванию туберкулёзом.

Кроме перечисленного, пациент туберкулёзного учреждения пользуется всеми правами человека и пациента, узаконенными в нашей стране Конституцией РФ и главным медицинским правовым документом - "Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан" (1993г.). Он имеет право на информацию о состоянии своего здоровья: в статье 31 чётко расшифровано, что каждый гражданин имеет право в доступной для него форме получить информацию о состоянии своего здоровья, включая сведения о результатах обследования, наличии заболевания, его диагнозе и прогнозе, методах лечения, связанном с ним риске, возможных результатах медицинского вмешательства, их последствиях и результатах проведённого лечения. Разумеется, в случае неблагоприятного прогноза информация должна быть сообщена больному, а если он не запретил, то и его родственникам или опекуну в максимально деликатной форме. Больной может непосредственно знакомиться со своей медицинской документацией и получать консультации по ней у других специалистов, по его желанию может получить копии медицинской документации. Этим чётко снимается вопрос о сокрытии врачом диагноза заболевания от больного, недомолвки по поводу предполагаемого лечения и возможных его результатах, а также часто встречающийся факт недоступности медицинской документации (в частности, истории болезни стационарного больного) для пациента. Выборочный опрос медицинских работников показал, что они не готовы предоставить документацию пациенту, а при таких попытках пытаются применить административные меры к больному. В этих ситуациях в случае юридического разбора всегда прав будет пациент.

Врач должен строить свои отношения с пациентом на основе взаимного доверия и взаимной ответственности, предпочитая всем прочим моделям взаимоотношений модель терапевтического сотрудничества. Он не должен обещать невыполнимого и обязан выполнять обещанное (этический кодекс Российского врача, 1994, ст. 9). Если пациент не достиг возраста 15 лет или является недееспособным, то все сведения о состоянии его здоровья в том же объёме должны быть предоставлены законным представителям пациента (опекуну, родителям). Единственная оговорка заключается в том, что эта информация не может быть предоставлена больному без его желания, насильно.

Информированное согласие на любое медицинское вмешательство (статья 32 "Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан") обязательно; исключения составляют только экстренные случаи, когда сам пациент не может выразить свою волю, тогда в его интересах решение принимает консилиум или лечащий (дежурный) врач. Например, если у больного туберкулёзом вследствие назначения стрептомицина резко снизился слух, а врач при назначении не получил на применение этого аминогликозида информированное согласие, пациент может подать на врача в суд. Пациент или его представитель всегда может отказаться от медицинского вмешательства (и это их право) или потребовать его приостановки. В этом случае врач обязан разъяснить им возможные последствия отказа, удостовериться, что пациент осознал эту информацию, и оформить отказ письменно, с подписями больного (или его представителя) и своей. Если речь идёт о малолетнем или недееспособном больном, то в случае отказа его представителя от медицинской помощи, необходимой для спасения жизни, медицинское учреждение может даже обратиться в суд для защиты интересов пациента.

Существуют, однако, исключения, когда возможно оказание медицинской помощи и без согласия пациента. Это касается лиц, страдающих заболеваниями, опасными для окружающих. В отношении этой категории больных действует закон РСФСР "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (1991 г.).

В отечественном этическом кодексе существует трактовка права пациента на получение медицинской помощи, не ограниченной посторонними влияниями, в частности: "...не может быть никаких ограничений права врача на выписку любых препаратов в назначении любого лечения, адекватного, с точки зрения врача, и не противоречащего современным медицинским стандартам. Если необходимый, с точки зрения врача, вид медицинской помощи в настоящий момент недоступен по каким-либо причинам, врач обязан известить об этом больного или его родственников, в обстановке "терапевтического сотрудничества" принять решение о дальнейшей лечебной тактике" (Этический кодекс Российского врача, 1994, ст. 10), Это один из аспектов реализации ответственности врача за ход лечебного процесса.

Непререкаемо право пациента на конфиденциальность - сохранение информации о факте обращения за медицинской помощью, состоянии здоровья, диагнозе заболевания и других сведений, полученных в результате обследования и лечения больного и составляющих врачебную тайну. Из этого положения есть исключения: в частности, врач имеет право и обязан в случае выявления инфекционного заболевания информировать госсанэпиднадзор (заполнение экстренного извещения) без согласия пациента. То же относится к выявлению массовых отравлений и поражений, случаев, когда есть основания подозревать, что вред здоровью нанесён в результате противоправных действий или по запросу соответствующих органов, проводящих расследование или судебное разбирательство. Обязательно информируют родителей несовершеннолетних детей и опекунов недееспособных больных. Смерть больного не освобождает медицинского работника от обязанности хранить медицинскую тайну.

В рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Совета международных медицинских ассоциаций (CIOMS) обращено особое внимание на проблему соблюдения морально-этических и правовых норм при организации и осуществлении противоэпидемических мероприятий. В этом вопросе постоянно имеется противоречие между интересами и правами пациента, с одной стороны, и интересами общества - с другой. В государствах с разным политическим строем - демократическим и тоталитарным - этот вопрос решают по-разному, В нашей стране во времена СССР существовал общественный (государственный) приоритет над личными интересами, в настоящее время в России правовые основы профилактической и противоэпидемической деятельности закреплены в Конституции РФ, "Основах законодательства РФ по охране здоровья граждан"(1993 г.), законах РФ "О защите прав потребителей" (1992 г.), "Об обжаловании в суд действий и решений, нарушающих права и свободы граждан" (1993 г.), законе РСФСР "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (1991 г.). Поскольку инфекционные болезни, в отличие от соматических, представляют опасность не только для конкретного человека, но и для его окружения, профилактика и противоэпидемические мероприятия должны быть направлены на обеспечение эпидемиологического благополучия общества. По отношению к антропонозным заболеваниям, когда больной человек является источником заражения для окружающих, этично и оправдано проведение вакцинопрофилактики или принудительной изоляции больного в медицинском учреждении или по месту жительства с ограничением его права на свободу передвижения с эпидемиологической точки зрения. В этом случае государство в лице службы госсанэпиднадзора выполняет полицейские функции, ограничивая права и свободы больного, что предусмотрено Конституцией РФ (статья 55), согласно которой права и свободы человека могут быть ограничены федеральным законом в той мере, в какой это необходимо в целях защиты основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны страны и безопасности государства. Безусловно, контингент больных туберкулёзом по своему составу неоднороден, поэтому опасность таких больных по отношению к окружающим различна. Наиболее опасны больные с постоянным бактериовыделением; их квартиру, дом, комнату в общежитии расценивают как очаг туберкулёзной инфекции, и в нём проводят все санитарно-профилактические мероприятия, а лиц, контактирующих с больным, ставят на учёт в ПТД для обследования и диспансерного наблюдения в группах риска. Тем не менее в РФ не существует законодательной основы для проведения принудительного лечения больных туберкулёзом, опасных в эпидемиологическом отношении, или их принудительной изоляции.

В "Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан" закреплено право каждого гражданина на отказ от медицинского вмешательства (статья 33), согласно которой этот гражданин должен быть информирован о последствиях такого отказа (оформляют в письменном виде, обязательно наличие подписей больного и медицинского работника). Так реализуется право гражданина на неприкосновенность его личности и свободу принятия решений в ситуациях, связанных с влиянием на здоровье, и ответственность за сделанный шаг. Одним из возможных последствий отказа от профилактических прививок может быть отстранение отказавшегося от выполнения профессиональных обязанностей (см. список "декретированных специальностей" Госсанэпиднадзора) или запрет на посещение детских дошкольных и школьных учреждений,

В "Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан" предусмотрены и такие случаи, когда медицинская помощь может быть оказана и без согласия гражданина (статья 34), если он страдает заболеваниями, представляющими опасность для окружающих, что регламентируется санитарным законодательством, т.е. законом РСФСР "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (1991 г.). К сожалению, (статья 24) этого закона недостаточно конкретна - она предусматривает медицинское наблюдение, а при необходимости лечение, обязательную госпитализацию и изоляцию (карантин) больных

инфекционными заболеваниями, не уточняя понятия "необходимость". В случае заболевания туберкулёзом трактовка этого положения двусмысленна, и до выхода закона о туберкулёзе (находящегося пока в стадии разработки) принуждение пациента к лечению невозможно даже в случае его абсолютной опасности для окружающих. В связи с выполнением обязательств по соблюдению прав человека правовым государством ныне не существует стационаров для принудительного лечения больных данной нозологии. Более конкретно в этом документе говорится об обязательной вакцинопрофилактике туберкулёза (наряду с полиомиелитом, дифтерией, коклюшем, корью и столбняком) и отстранении от работы носителей возбудителя инфекционных заболеваний в связи с особенностями производства, в котором они заняты. В случае активного туберкулёза - отстранение от работы с выплатой пособия по социальному страхованию, ограничение в занятиях трудовой деятельностью при неактивном туберкулёзе в ряде специальностей, определённых списками Госсанэпиднадзора (инструкция о проведении обязательных профилактических медицинских осмотров на туберкулёз и порядке допуска к работе в некоторых профессиях лиц, больных туберкулёзом).

Более чётко по вопросу взаимоотношения врача и пациента и праву пациента на независимость личности говорится в Этическом кодексе Российского врача (документ Ассоциации врачей России, 1994 г.): "Врач должен уважать честь и достоинство пациента... Врач должен оказывать медицинскую помощь в условиях минимально возможного стеснения свободы пациента, а в случаях, по медицинским показаниям требующих установления контроля за поведением пациента, строго ограничивать вмешательство рамками медицинской необходимости" (раздел 2, статья 8). Исходя из знания, что бацилловыделитель становится безопасным для окружающих максимум через 2 нед химиотерапии, должно определяться и максимальное время изоляции такого пациента, конечно, если нет других поводов для удлинения сроков его госпитализации (возникшие осложнения и др.), тем более что этический кодекс прямо указывает: "При возникновении конфликта интересов пациент-общество, пациент-семья и т.п. врач обязан отдать предпочтение интересам пациента, если только их реализация не причиняет прямого ущерба самому пациенту или его окружающим".

Знание этих законов, а также последнего Уголовного Кодекса РФ позволит врачам избежать ситуаций, в которых пациент предъявляет врачу обоснованные претензии к поведению и действиям. К сожалению, всё чаще возникают прецеденты, когда медицинский работник в этическом и правовом отношении действует безграмотно, за что ему приходится выплачивать немалые суммы на нанесённый моральный ущерб.

Заключение

Борьба с туберкулёзом пока остаётся насущной проблемой во многих государствах. Если в Советском Союзе специально выделяли огромные средства для контроля за этим заболеванием, то в нынешней России ведётся активный поиск технологий, сберегающих ресурсы. Мнение о том, как и куда идти, у отечественных учёных пока неоднозначно.

Всемирная Организация Здравоохранения имеет сложившийся взгляд на борьбу с туберкулёзом посредством оригинальных программ, основанных на широком использовании микроскопии мазков мокроты, окрашенных по *Цилю-Нильсену*, и проведении краткосрочной химиотерапии бактериовыделителей по принципу строго контролируемого лечения (DOTS). Технологии ВОЗ в России поддерживает *Фонд Сороса*, Нью-Йоркский институт здравоохранения. Стратегия DOTS уже действует в Ивановской области и в Республике Мари-Эл. Британская благотворительная организация "Мерлин" реализовала свой проект в Томской области. Организация "Врачи без границ" ведёт работу в Кемеровской области.

В России во многих регионах сохраняется старая структура этой службы, организаторы здравоохранения продолжают делать ставку на флюорографию, разрабатывают и внедряют (вопреки опыту всех других стран) новые типы флюорографических установок, хотя в гигиеническом плане они имеют несомненное преимущество, поскольку являются низкодозными. В то же время бактериоскопию мокроты у всех длительно кашляющих больных проводят либо некачественно, либо не проводят вовсе. Значительно осложнилась и проблема финансирования фтизиатрической службы. Всё это приводит к тому, что выявленные флюорографически пациенты не могут получить должного лечения. Обратитесь ещё раз к странице, где изложены основные положения ВОЗ о методике DOTS, вдумайтесь в эти слова.

Не вызывает сомнений, что в каждой стране должна быть единая Национальная программа по борьбе с туберкулёзом, финансируемая правительством. Все больные - имущие, неимущие, пребывающие в исправительных учреждениях - должны получать интенсивную химиотерапию. В противном случае формируется лекарственная устойчивость микобактерий, имущие слои начинают болеть *тюремным* туберкулёзом, а болезнь грозит стать неизлечимой.

Безусловно, борьба с туберкулёзом станет особенно успешной, если в стране появятся реальные программы социальной защиты граждан России, не станет безработных, бездомных и голодных.

Пока новая система борьбы с туберкулёзом в России окончательно не внедрена, врачи общего профиля и специалисты (особенно терапевты, педиатры, пульмонологи, урологи, гинекологи, травматологи, ортопеды и офтальмологи) должны проявлять фтизиатрическую настороженность и проводить дифференциально-диагностический поиск, включающий туберкулёз. Именно так решают этот вопрос в странах Северной Америки и Европы, где отсутствует фтизиатрическая служба, а туберкулёз находится под реальным контролем. Врач общей практики непременно должен увидеть клинические случаи туберкулёза, побывать в противотуберкулёзном учреждении, попробовать свои силы в диагностике этого коварного заболевания. Нельзя познать клинику только через призму литера туры. Это лишь начальная точка отсчёта, справочник на пути знаний. Французскому философу-гуманисту *Мишелю Монтеню* принадлежат замечательные слова, которыми хочется завершить эту книгу:

"Не представляю себе, как можно довольствоваться знаниями, полученными из вторых рук; хотя чужое знание может нас кое-чему научить, мудр бываешь лишь собственной мудростью".

АББРЕВИАТУРЫ

CD (от cluster of differentiation [*произносят как си ди*]) - кластер дифференцировки

DOTS (от Directly Observed Treatment Short-course) - новая технология выявления и лечения туберкулёза, предусматривающая строго контролируемое лечение относительно коротким курсом химиотерапии

Ig - иммуноглобулин

M. - *Mycobacterium* (например, *M. tuberculosis* - *Mycobacterium tuberculosis*)

PPD (от Purified Protein Derivative) - очищенный белковый дериват

PPD-S - очищенный стандартный туберкулин *Зейберта*

PPD-Л - очищенный туберкулин *М.А. Линниковой*

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АТК - альттуберкулин *Коха*

БК - бактерия *Коха*

БЦЖ (от BCG - *bacillus Calmette-Guerin*) - вакцина против туберкулёза, изобретённая *Кальметтом* и *Гереном*

в т.ч. - в том числе

в/в - внутривенно

в/м - внутримышечно

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких

ИП - искусственный пневмоторакс

ИФА - иммуноферментный анализ

КТ - компьютерная томография

ЛСН - лёгочно-сердечная недостаточность

МИК - минимальная ингибирующая концентрация

МКБ - Международная классификация болезней

МПД - минимальная пирогенная доза

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОФВ1 - объём форсированного выдоха за 1 секунду

л/к - подкожно

ПЕ - протеолитическая единица

ПОС - пик объёмной скорости выдоха

ПТД - противотуберкулёзный диспансер р-р - раствор

СМЖ - спинномозговая жидкость

СП - спонтанный пневмоторакс

ТЕ - туберкулиновая единица

ФАП - фельдшерско-акушерский пункт

ХНЗЛ - хроническое неспецифическое заболевание лёгких

ХОБ - хронический обструктивный бронхит

ЛИТЕРАТУРА

1. 2000 болезней. Справочник-путеводитель практикующего врача. - М.: *Гэотар Медицина* 1998. - 1300с.
2. Clinical Tuberculosis. - Ed. by P.D.O.Davies. - *Chapman & Hall Medical*, 1984.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine. - 14th edition. - New York: *McGraw-Hill*, 1998. - 2569 p.
4. Holmes C.B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998. - Vol. 2, №2. - P. 96-104.
5. Maher D. et al. Лечение туберкулёза: Рекомендации для национальных программ. Второе издание. - *World Health Organization*, 1998. - 77с.
6. Physicians' Desk Reference. - PDR, 49 Edition, Medical Economics Data Production Company at Montvale, 1995. - 2787 p.
7. Shulman S.T. et al. The biologic and clinical basis of infectious diseases. 5th ed. - *W.B. Saunders Company*, 1997. - P. 157-175.
8. Tuberculosis Guide for low income countries. - 4-th edition. - IUATLD, Paris, 1996. - 65 p.
9. Александрова А.В. Рентгенологическая диагностика туберкулёза органов дыхания. - М.: *Медицина*, 1983. - 192 с.
10. Богдельникова И.В., Перельман М.И. Антибактериальная терапия туберкулёза лёгких. - М.: *Универсум Паблшинг*, 1997, - 80с.

11. Васильев Н.А. фтизиопульмонология. - Курск: *ГУИПП "Курск "*, 1995. -240с.
12. Ковалева Н.Г. Лечение растениями: Очерки по фитотерапии. - М.: *Медицина*. 1972. - 351 с.
13. Крофтон Дж., Хорн Н., Миллер Ф. Клиника туберкулёза / Пер. с англ. - М.: *Медицина*, 1996. - 199 с.
14. Крофтон Дж., Шоле П., Маер Д. и др. Методические рекомендации по лечению резистентных форм туберкулёза. - ВОЗ., 1998. - 47 с.
15. Визель А.А., Яушев М.Ф., Фирсов О.В. Курс туберкулёза в вопросах и ответах. - Казань, КГМУ, 1996. - В 2-х частях. - 185 с.
16. Лазовские И. Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. - М.: *Медицина*, 1981. - 512 с.
17. Лечение туберкулёза: Руководящие принципы для национальных программ. - ВОЗ, Женева, 1994. - 46 с.
18. Миллер Ф.Дж. У. Туберкулёз у детей. Пер с англ. - М.: *Медицина*, 1984. -296с.
19. О совершенствовании противотуберкулёзной помощи населению Российской Федерации. - Приказ № 324 МЗМП РФ от 22 ноября 1995 г. -М., 1995.- 160с.
20. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. - М.: *Медицина*, 1996. -336с.
21. Приказ МЗ РФ № 33 от 2.02.1998 г. "Об утверждении стандартов (модели протоколов) лечения больных туберкулёзом". - М., 1998. - 109 с.
22. Рабухин А.Е. Туберкулёз органов дыханий у взрослых. - М.:*Медицина*. 1976. - 327с.
23. Рудой Н.М., Чубаков т.ч. Туберкулёз лёгких и алкоголизм. - М.:*Медицина*, 1985. - 176с.
24. Смирнов Г.А. Антибиотикотерапия в пульмонологии. - Л,, 1987. - 103 с.
25. Смирнов Г.А. Методы патогенетической терапии в пульмонологии: Методические рекомендации. - Казань, 1992. - 22с.
26. Смит Я. Вопросы и ответы в стратегии DOTS. - ВОЗ, 1997. - 21с.
27. Соколов В.А. Плевриты. - Екатеринбург: *Изд-во "Баско"*, 1998.- 240 с.
28. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: *АстраФармСервис*, 1998. - 1600с.
29. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: *Медицина*, 1981. - 528с.
30. Томан К. Туберкулёз: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. - Женева: ВОЗ, 1980. - 298 с.
31. Туберкулёз. / Под ред. Н.А. Васильева. - М.: *Медицина*, 1990.- 208 с.
32. Туберкулёз лёгких в сочетании с другими заболеваниями. / Под ред. Р. Раданова, Ст. Тодорова, София: *Медицина и физкультура*, 1974.- 263 с.
33. Туберкулёз органов дыхания: Руководство для врачей. / Под ред. А.Г. Хоменко. - М.: *Медицина*, 1988. - 576 с.
34. Туберкулёз у детей и подростков. / Под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. - Л.: *Медицина*, 1987. - 288 с.
35. Туберкулёз: Руководство для врачей. / Под ред. А.Г. Хоменко. - М.: *Медицина*, 1996. - 496 с.

36. Шестерина Р.В. и соавт. Химиотерапия туберкулёза легких: Методические рекомендации. - М.: *МЗ РСФСР*, 1982. - 37 с.
37. Химиотерапия туберкулёза лёгких. / Под ред. акад. А.Г. Хоменко - М: *Медицина*, 1980. - 280 с.
38. Шилова М.В., Гавриленко В.С. Справочник по противотуберкулёзной работе. - М.: *ГРАНТ*, 1998. - 544 с