

РАБОЧАЯ ГРУППА ВЫСОКОГО УРОВНЯ  
ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ТЕМАТИЧЕСКАЯ РАБОЧАЯ ГРУППА  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА

# **ДИАГНОСТИКА И ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Пособие для врачей

Москва  
2003

ДИАГНОСТИКА И ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.  
Пособие для врачей. - М.: «Медицина и жизнь». 2003. - 48 с.

Данное пособие подготовлено и издано при финансовой поддержке Министерства по делам международного развития Великобритании (ОРЮ) и ВОЗ.

- © Всемирная организация здравоохранения. 2003
- © Коллектив авторов. 2003
- © Оформление: Издательство «Медицина и жизнь». 2003

Вес ирана **автором** кшппены Ни одна **часть лого** издании не может быть занесена и память компьютера, либо воспроизведена **любым способом** беч **предварительного** письменного ра (решения и шателн.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>АННОТАЦИЯ</b> .....	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>6</b>
<b>1. ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ</b> .....	<b>7</b>
II АКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ .....	9
1.2. ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ОБРАЩЕНИИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ .....	11
1.3. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА .....	13
1.4. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА .....	14
1.4.1. Микробиологические исследования .....	14
1.4.2. Инструментальные методы исследования и морфологическая диагностика .....	21
1.4.3. Лучевые исследования .....	25
1.4.4. Туберкулинодиагностика .....	28
1.4.5. Иммунологические и молекулярно-биологические исследования .....	30
<b>2. ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ</b> .....	<b>33</b>
2.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ .....	33
2.2. ОСНОВЫ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА .....	34
2.3. СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ И ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ .....	35
2.4. КОРРЕКЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ .....	41
2.5. ОРГАНИЗАЦИЯ И УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ .....	42
2.6. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ .....	44
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>47</b>

## АННОТАЦИЯ

В пособии изложены основные принципы диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, разработанные тематической рабочей группой «Диагностика, лечение и туберкулез с лекарственной устойчивостью», созданной по решению Рабочей группы высокого уровня по туберкулезу в Российской Федерации.

При разработке пособия авторы опирались на постановление Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» и концепцию Национальной программы противотуберкулезной помощи населению. В то же время был широко использован международный опыт, предложения ВОЗ и международных экспертов.

В пособии приведены схемы действий персонала лечебно-профилактических учреждений общей лечебной и специализированной противотуберкулезной сети по выявлению больных туберкулезом органов дыхания и подтверждению диагноза. Изложены принципы формирования групп населения с повышенным риском заболевания туберкулезом. Дана краткая характеристика методов исследования, применяемых для выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания. Представлены принципы современной этиотропной терапии туберкулеза, требования к обследованию больных в ходе химиотерапии, правила регистрации результатов курса лечения с использованием рекомендуемых ВОЗ стандартных определений.

Пособие под редакцией академика РАМН, главного фтизиатра Минздрава России, директора НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова **М.И. Перельмана** подготовил коллектив авторов:

проф. **В.Ю. Мишин**, заведующий кафедрой туберкулеза Московского государственного медико-стоматологического университета, главный научный сотрудник Центрального НИИ туберкулеза РАМН;

д.м.н. **СЕ. Борисов**, заместитель директора НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова по научной работе;

проф. **Г.Б. Соколова**, заведующая отделом по разработке новых терапевтических режимов лечения туберкулеза НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова;

проф. **В.А. Аксенова**, заведующая лабораторией по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова, главный фтизиопедиатр Минздрава России;

к.м.н. **И.А. Васильева**, ведущий научный сотрудник Центрального НИИ туберкулеза РАМН;

проф. **И.Р. Дорожкова**, заведующая микробиологической лабораторией НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова;

д.б.н. **С.Г. Сафонова**, главный специалист Медицинского управления ГУИН Минюста России;

**СВ. Сидорова**, главный фтизиатр Медицинского управления ГУИН Минюста России.

В работе над пособием также приняли участие проф. **И.П. Соловьева**, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии кафедры патологической анатомии ММА имени И.М. Сеченова и проф. **М.А. Владимирский**, заведующий сектором молекулярной диагностики туберкулеза НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова.

В подготовке включенных в пособие материалов приняли активное участие консультант ВОЗ, д-р **М. Киммерлинг** (Алабамский Университет, г. Бирмингем, штат Алабама, США), координатор программ ВОЗ по туберкулезу в России д-р **В. Якубовяк** и менеджер программ ВОЗ по туберкулезу в России **К.Ю. Малахов**

Коллектив авторов приносит благодарность участвовавшим в обсуждении положенных в основу данного пособия документов проф. **Р. Залескису**, д-ру **П. Фармеру**, д-ру **Дж. Киму**, д-ру **Т. Фрейдену** и д-ру **П. Цигельскому**

В пособии использованы материалы документов, разработанных в ходе подготовки нового приказа Минздрава России «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»:

- Инструкции по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза (проф. **И.Р. Дорожкова**, к.м.н. **Г.В. Евгущенко**, к.б.н. **И.М. Медведева**, к.м.н. **С.А. Попов**).

- Инструкции по применению туберкулиновых проб (проф. **В.А. Аксенова**, проф. **Д.Т. Леви**)

**Пособие предназначено для врачей всех специальностей.**

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия XX века в России наблюдалось постепенное ухудшение качества диагностики и снижение эффективности лечения больных туберкулезом. Причиной этого, помимо объективных трудностей своевременного распознавания туберкулеза (рост числа больных с осложненным и прогрессирующим течением, атипичной клинико-рентгенологической картиной), явилась и потеря настороженности в отношении туберкулеза, утрата четких методических основ выявления и диагностики туберкулеза, разработанных отечественной фтизиатрической школой.

Неблагоприятные изменения эпидемической обстановки по туберкулезу, последовавшие за коренными социальными и экономическими изменениями в нашей стране, потребовали пересмотра многих принципов организации противотуберкулезной помощи населению России. Стало ясно, что необходима коррекция тактики выявления и диагностики больных туберкулезом, внедрение экономически и социально эффективных методик и принципов, получивших признание во всем мире. При этом должна быть последовательно проведена адаптация международного опыта к современным российским условиям.

Эта задача возложена на Рабочую группу Высокого уровня по туберкулезу в Российской Федерации, сопредседателями которой являются первый заместитель министра здравоохранения Российской Федерации *А.И. Вялков* и специальный представитель генерального директора ВОЗ в России д-р *М. Виенонен*.

Опыт работы тематической экспертной группы «Диагностика, лечение и туберкулез с лекарственной устойчивостью» (председатель - проф. В.Ю. Мишин) показал, что для скорейшего распространения результатов работы группы и формирования среди российских специалистов единой позиции следует объединить материалы по различным вопросам выявления, диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Авторы сочли необходимым включить в настоящее пособие те сведения о выявлении и диагностике туберкулеза органов дыхания, которые должен знать и использовать в повседневной работе каждый практикующий врач, вне зависимости от его специальности и места работы. Включенные в пособие сведения об этиотропном лечении туберкулеза органов дыхания представляют собой основу для построения плана лечения каждого больного и будут полезны не только фтизиатрам, но и врачам лечебно-профилактических учреждений общей сети и иным специалистам, участвующим в оказании медицинской помощи больным туберкулезом.

# 1. ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Целью мероприятий по выявлению туберкулеза является максимально возможное выявление лиц с подозрительными в отношении туберкулеза клиническими и/или рентгенологическими симптомами. В дальнейшем они должны быть обследованы для подтверждения или исключения диагноза туберкулеза.

Порядок и сроки медицинских осмотров населения России (включая граждан Российской Федерации, иностранных граждан и лиц без гражданства) в целях выявления туберкулеза установлены Постановлением Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». В соответствии с этим постановлением и Концепцией Национальной программы противотуберкулезной помощи населению России [5], выявление туберкулеза проводят в массовом, групповом и индивидуальном порядке в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, работы, службы, учебы или содержания в следственных изоляторах и исправительных учреждениях. Население подлежит профилактическим медицинским осмотрам в целях выявления туберкулеза не реже одного раза в 2 года. Минздрав России имеет право изменить сроки проведения медицинских осмотров отдельных групп населения по эпидемическим показаниям.

При осмотрах населения в целях выявления туберкулеза используются методы, методики и технологии, утверждаемые Минздравом России.

## **Основными методами выявления туберкулеза являются:**

- бактериологическая диагностика;
- лучевая диагностика;
- туберкулинодиагностика.

Эти методы, по отдельности или в комбинации, применяются у разных групп населения: *туберкулинодиагностика* - у детей и подростков; *флюорографические обследования* - у лиц старше 15 лет; *бактериологические, рентгенологические обследования, туберкулинодиагностика* - у лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом, а также у обращающихся в поликлиники и поступающих в стационар на лечение с симптомами заболевания, подозрительными на туберкулез. Туберкулез поражает различные органы и системы, поэтому для диагностики внелегочного туберкулеза применяются специальные методы обследования в зависимости от локализации заболевания [4].

Лечащий врач в течение трех дней с момента выявления у обследуемого признаков, указывающих на возможное заболевание туберкулезом, должен направить его в специализированное противотуберкулезное учреждение для завершения обследования с целью подтверждения или исключения диагноза туберкулеза.

В общем виде схема действий при выявлении и установлении диагноза туберкулеза органов дыхания у взрослых пациентов представлен на *рис. 1*

Рис. 1





## 1.1. АКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

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

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

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

В современных условиях приоритетным признано активное выявление туберкулеза среди тех групп населения, где наиболее часто выявляется туберкулез, - в так называемых **группах повышенного риска заболевания туберкулезом**. При этом могут быть использованы все имеющиеся методы выявления туберкулеза.

### *ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ*

Повышенный риск заболевания туберкулезом может быть обусловлен причинами медицинского характера, быть следствием образа жизни или привычек индивидуума, социальных условий или эпидемических обстоятельств. Во многих случаях имеет место сочетание нескольких факторов, однако целесообразно выделить три основных группы повышенного риска.

**1. Социальная группа** (лица БОМЖ, беженцы, мигранты, лишенные свободы и освободившиеся из учреждений Министерства юстиции, лица, проживающие в приютах, ночлежках, интернатах для престарелых, пациенты наркологических и психиатрических учреждений и т.д.).

**2. Медицинская группа** (пациенты с профессиональными пылевыми заболеваниями легких, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, в том числе оперированные, лица, получающие кортикостероидную, цитостатическую или лучевую терапию, ВИЧ-инфицированные и лица с определяемыми рентгенологически посттуберкулезными изменениями).

**3. Контакты** с больными активным туберкулезом людьми и животными. Контакты могут различаться по интенсивности и длительности, быть связанными с профессиональной деятельностью, совместным проживанием или работой. В России существует классификация контактов в зависимости от их эпидемической опасности [8].

Особую группу составляют лица, у которых развитие туберкулеза представляет повышенную эпидемическую опасность. Это так называемые **«декретированные»** или **«обязательные контингенты»**, в число которых входят работники детских и коммунальных учреждений, предприятий общественного питания, продуктовых магазинов, общественного транспорта. Все они подлежат регулярным медицинским обследованиям на инфекционные заболевания, включая туберкулез, что контролируется центрами Госсанэпиднадзора.

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

**Обследованию два раза в год подлежат следующие группы населения:**

- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву;
- работники родильных домов (отделений);
- лица, находящиеся в тесном бытовом или профессиональном контакте с источниками туберкулезной инфекции;
- лица, снятые с диспансерного учета в лечебно-профилактических специализированных противотуберкулезных учреждениях в связи с выздоровлением - в течение первых трех лет после снятия с учета;
- лица, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения в легких в течение первых трех лет с момента выявления заболевания;
- ВИЧ-инфицированные;
- пациенты, состоящие на диспансерном учете в наркологических и психиатрических учреждениях;
- лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений - в течение первых двух лет после освобождения;
- подследственные, содержащиеся в следственных изоляторах, и осужденные, содержащиеся в исправительных учреждениях.

**Обследованию один раз в год подлежат следующие группы населения:**

- больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- больные сахарным диабетом;
- лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию;
- лица, принадлежащие к социальным группам высокого риска заболевания туберкулезом:
  - лица без определенного места жительства;
  - мигранты, беженцы, вынужденные переселенцы;

- проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания и учреждениях социальной помощи для лиц без определенного места жительства и занятий;

- лица, работающие:

- в учреждениях социального обслуживания для детей и подростков;

- в лечебно-профилактических, санаторно-курортных, образовательных оздоровительных и спортивных учреждениях для детей и подростков.

**Внеочередным медицинским осмотрам в целях выявления туберкулеза подлежат:**

- лица, проживающие совместно с беременными женщинами и новорожденными;

- граждане, призываемые на военную службу или поступающие на военную службу по контракту;

- лица, у которых диагноз ВИЧ-инфекция установлен впервые.

Обследование групп риска проводится учреждениями общей лечебной сети [2]. Планирование, организацию и учет медицинских осмотров в целях выявления туберкулеза обеспечивают руководители лечебно-профилактических учреждений по данным индивидуального учета населения. Уточнение контингентов, подлежащих обследованию, осуществляют сотрудники учреждений общей лечебной сети и санитарно-эпидемиологического надзора.

Организационно-методическими центрами по обследованию групп риска являются противотуберкулезные диспансеры, контролирующая организация, качество и выполнение плана обследования.

## **1.2. ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ОБРАЩЕНИИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ**

Одним из приоритетных направлений в системе противотуберкулезных мероприятий в современных условиях является выявление туберкулеза в учреждениях общей лечебно-профилактической сети среди лиц, обратившихся за медицинской помощью.

**Обследованию подлежат пациенты:**

- с симптомами воспалительного бронхо-легочного заболевания (респираторная симптоматика):

- с наличием продолжительного кашля (более 2-3 недель) с выделением мокроты;

- с кровохарканьем и легочным кровотечением;

- с болями в грудной клетке, связанными с дыханием;

- с сохраняющимися более 2-3 нед. интоксикационными симптомами:

- повышение температуры;

- слабость;

- повышенная потливость, особенно ночная;

- потеря веса и др.

В условиях лечебно-диагностического учреждения общей лечебной сети проводят клиническое обследование (изучение жалоб, анамнеза, физикальное исследование), трехкратное микроскопическое исследование мокроты (при ее наличии) на кислотоустойчивые микобактерии с окраской по Цилю-Нельсену, а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки в доступном для учреждения объеме (применение рентгеноскопии в этих целях запрещено).

Большинство пациентов с заразными формами туберкулеза имеет симптомы заболевания, поэтому микроскопическое исследование мокроты у людей, обращающихся в медицинские учреждения с подозрительными на туберкулез жалобами, является наиболее быстрым способом выявления эпидемически опасных больных [14,17,19].

Первую и вторую пробы мокроты берут в присутствии медицинского работника в день обращения пациента (с промежутком 1,5-2 ч), затем ему выделяют посуду для сбора утренней мокроты перед вторым посещением врача.

Если больному трудно добраться до лечебного учреждения или его состояние неудовлетворительное, пациента можно госпитализировать для обследования на 2-3 дня. В отдаленных населенных пунктах следует обучить фельдшеров или других медицинских работников правильному сбору и консервации мокроты и быстро доставлять ее в ближайшую клинично-диагностическую лабораторию; можно также обучить персонал приготовлению, высушиванию и фиксации мазков мокроты на месте с последующей доставкой в ближайшую лабораторию для окрашивания и исследования.

В терапевтических, пульмонологических и прочих стационарах общей лечебной сети, куда поступают больные с острыми воспалительными заболеваниями органов дыхания, микроскопия мазков мокроты, окрашенных по Цилю-Нельсену, является обязательным компонентом обследования.

Если кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены ни в одном из трех исследованных мазков мокроты, но имеются клинические признаки воспаления и рентгенологически в легких определяют инфильтративные изменения, проводят тест-терапию антибиотиками широкого спектра действия длительностью до двух недель. Запрещается применять препараты, обладающие противотуберкулезной активностью (стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, рифампицин, микобутин, группа фторхинолонов и др.). При неэффективности антибактериальной терапии больной должен быть направлен в противотуберкулезное учреждение.

При наличии необходимого оснащения в учреждениях общей лечебной сети, в первую очередь в терапевтических и пульмонологических стационарах, для морфологического, цитологического и микробиологического подтверждения диагноза туберкулеза должны применяться инструментальные методы исследования.

При положительных или сомнительных результатах обследования в учреждениях общей лечебной сети больного направляют в противотуберкулезное учреждение для подтверждения или исключения диагноза туберкулеза более совершенными методами диагностического исследования [2].

### 1.3. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА

Диагноз туберкулеза представляет собой сложную систему определений и на длительное время определяет судьбу больного (см. табл. 1). Это обуславливает комплексность обследования больного, поскольку даже самый информативный метод исследования не дает ответа сразу на все вопросы.

Диагноз туберкулеза должен быть подтвержден в противотуберкулезном учреждении на основании дополнительного обследования, которое должно включать микробиологические, лучевые, а при необходимости инструментальные, молекулярно-биологические и иммунологические методики. Каждый метод диагностики туберкулеза имеет ограничения организационного, медицинского, экономического и психологического характера, поэтому выделение какого-либо из них в качестве основного может увести из поля зрения врача значительную часть больных, у которых этот метод заведомо неэффективен. Это обусловлено самой природой туберкулеза - заболевания со сложным патогенезом и полиморфными проявлениями, проходящего несколько стадий развития.

Таблица 1

#### Компоненты современного диагноза туберкулеза

Нозологический диагноз

Клиническая форма, фаза процесса

Локализация и протяженность процесса

Контагиозность больного (выделение *M.tuberculosis*)

Свойства возбудителя (лекарственная чувствительность)

Осложнения туберкулеза

История заболевания (сведения о предшествующем лечении)

Функциональные расстройства

Сопутствующие заболевания

Комиссия врачей лечебно-профилактического специализированного противотуберкулезного учреждения подтверждает диагноз - туберкулез и принимает решение о необходимости диспансерного наблюдения за больным туберкулезом. О принятом решении больной информируется письменно в трехдневный срок со дня постановки на учет [2].

**Микробиологическое исследование** в противотуберкулезном учреждении должно включать трехкратное микроскопическое исследование *осадка* мокроты (или иного доступного диагностического материала) на кислотоустойчивые микобактерии и культуральное исследование каждой порции мокроты, включая определение чувствительности выделенной культуры *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

Проводимое для подтверждения диагноза туберкулеза и его детализации **лучевое исследование** должно определить локализацию и протяженность туберкулезного процесса в пораженном органе, наличие деструктивных изменений и выявить осложнения заболевания, имеющие значение для тактики ведения больного. Обязательным является проведение рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковых проекциях и томография легочной ткани и средостения (в зависимости от характера выявленных изменений - ведущего рентгенологического синдрома).

Если кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены ни в одном из исследованных образцов диагностического материала, а рентгенологически определяются изменения сходные с туберкулезными, для морфологической, цитологической и микробиологической верификации диагноза должно быть применены **инструментальные методы исследования**.

При наличии клинико-рентгенологических симптомов, сходных с неспецифическим воспалительным заболеванием, возможно проведение тест-терапии антибиотиками широкого спектра действия (длительностью до двух недель). При этом запрещается применять препараты, обладающие противотуберкулезной активностью (стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, рифампицин, микобутин, группа фторхинолонов и др.). В случае отсутствия эффекта от проводимой антибактериальной терапии проводят инструментальное исследование с взятием материала пораженного участка для морфологического, цитологического и микробиологического подтверждения диагноза.

Пробное лечение противотуберкулезными препаратами (тест-терапия, диагностика *ex juvantibus*) может быть применено для подтверждения диагноза туберкулеза в исключительных случаях.

При отсутствии бактериологического, цитологического или морфологического подтверждения диагноза, но при характерной для туберкулеза органов дыхания клинико-рентгенологической картине, следует начать противотуберкулезную терапию до получения результата культурального исследования диагностического материала. В случае отсутствия роста культуры *M. tuberculosis* вопрос о дальнейшей тактике ведения больного решается комиссионно, с участием представителей вышестоящего лечебного учреждения.

## **1.4. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА**

### **1.4.1. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Микробиологические исследования направлены на обнаружение и определение свойств возбудителя заболевания.

Наиболее быстрый, простой и недорогой метод выявления кислотоустойчивых микобактерии - **микроскопическое исследование** диагностического материала, которое должно проводиться при подозрениях на туберкулез во всех случаях. Однако даже при использовании самой совершенной техники обнару-

жить кислотоустойчивые микобактерии методом световой микроскопии можно только при наличии в 1 мл исследуемого материала не менее 5-10 тыс. микробных клеток, что наблюдается только у больных с далеко зашедшими формами процесса. Кроме того, микроскопическое исследование не позволяет отличить микобактерии комплекса *M.tuberculosis* (возбудители туберкулеза) от нетуберкулезных («атипичных») микобактерии - возбудителей микобактериозов. Поэтому доаверный *микробиологический диагноз* туберкулеза устанавливают при комплексном исследовании, которое включает микроскопическое исследование мазка осадка диагностического материала, культуральное исследование (посев), дифференциацию выделенной культуры кислотоустойчивых микобактерии и доказательство ее принадлежности к *M. tuberculosis*.

**Метод посева** или **культуральный метод** более чувствителен и позволяет выявить *M.tuberculosis* при наличии в исследуемом материале всего нескольких десятков жизнеспособных клеток. Важным преимуществом метода является возможность получения культуры возбудителя, которая может быть идентифицирована и изучена в отношении лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств. Однако широкое применение метода ограничивают техническая сложность и дороговизна, а также медленное размножение *M.tuberculosis*, что не дает возможности оперативно использовать полученные результаты в клинике.

Опыт фтизиатров всего мира доказал, что «золотым стандартом» диагностики туберкулеза является *сочетание культурального и микроскопического методов исследования*, которые остаются актуальными, несмотря на появление большого числа альтернативных методов [12].

Повышение результативности классических методов микробиологического исследования возможно за счет совершенствования методов подготовки материала, применения новых красителей, модификации систем культивирования и регистрации роста микобактерии.

#### *ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*

##### ***Сбор диагностического материала***

Результат исследования на *M.tuberculosis* во многом зависит от правильного сбора материала. Необходимо не только предохранить исследуемый материал от загрязнения распространенными в окружающей среде кислотоустойчивыми микобактериями, но и предотвратить загрязнение окружающей среды инфицированным материалом.

Материал для исследования на кислотоустойчивые микобактерии собирают в стерильные флаконы с плотно завинчивающимися или герметически закрывающимися крышками объемом 20-50 мл и с широким горлышком (не менее 35 мм в диаметре), чтобы пациент мог легко

сплевывать мокроту внутрь флакона, не загрязняя его наружную поверхность. Флаконы должны быть прозрачными, чтобы, не открывая крышку, можно было оценить количество и качество собранной пробы. Используют флаконы одноразового применения, либо простерилизованные, тщательно вымытые и повторно простерилизованные толстостенные флаконы из темного стекла (карманные плевательницы).

Для исследования на туберкулез органов дыхания основной материал составляют мокрота и другие виды отделяемого трахеобронхиального дерева: отделяемое дыхательных путей после аэрозольных ингаляций, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярные смывы, материал, получаемый при бронхоскопии, промывные воды желудка (преимущественно у детей).

**Мокрота.** У больных, выделяющих мокроту в достаточном количестве, для исследования собирают ее утреннюю порцию. Оптимальный объем пробы составляет 3-5 мл, хотя допустимо исследование и меньших порций. В связи с очень высоким риском воздушно-капельного распространения инфекции в момент откашливания больным мокроты собирать ее необходимо в специальном отдельном помещении, хорошо вентилируемом и оснащем бактерицидной лампой и средствами дезинфекции, либо на открытом воздухе.

Сбор мокроты проводят в присутствии и при непосредственном участии среднего медицинского персонала, строго соблюдая следующие правила:

1. Больной должен знать причины исследования и необходимость откашливать содержимое глубоких отделов дыхательных путей, что достигается после нескольких глубоких вдохов. Необходимо, чтобы больной предварительно почистил зубы и прополоскал рот кипяченой водой, что удаляет основную часть микрофлоры ротовой полости и остатки пищи.

2. Участвующий в сборе мокроты медицинский работник в маске, резиновых перчатках и резиновом фартуке, находясь за спиной больного, открывает стерильный флакон и передает больному только его донную часть.

3. Больной должен держать флакон как можно ближе к губам и сразу же сплевывать в него мокроту по мере ее откашливания.

4. По завершении сбора мокроты медицинский работник должен оценить ее количество и качество. Наличие в образце мокроты слизистых или слизистогнойных комочков гораздо важнее количества собранной мокроты. Флакон с порцией мокроты достаточного объема и качества тщательно закрывают, маркируют и помещают в специальную тару для транспортировки в лабораторию. Категорически запрещается заворачивать флакон в бланк направления.

Если больной не выделяет мокроту или выделяет ее только эпизодически и в скудном количестве, то накануне вечером и рано утром в день сбора мокроты следует дать больному отхаркивающее средство или применить ингаляции, провоцирующие усиление секреции бронхов, кашель и отделение мокроты.

Для **аэрозольных ингаляций** используют портативные или стационарные аэрозольные ингаляторы. В течение 10-15 мин ингалируют



30-60 мл смеси (на 1 л стерильной дистиллированной воды 150 г NaCl и 10 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), подогретой до 42-45°C. Сразу после ингаляции усиливается саливация, поэтому больной должен в первые минуты сплюнуть слюну в лоток с 5% раствором хлорамина и только после этого собрать материал для исследования.

Собранный материал не подлежит консервации и мазки из него следует готовить в день взятия материала. Ингаляция вызывает выделение водянистого секрета, напоминающего слюну, поэтому в направлении и на флаконе с материалом необходимо обязательно указать, что материал получен после ингаляции (чтобы его по ошибке не выбросили как непригодный для исследования).

Гиперсекреция бронхов у большинства больных сохраняется еще несколько часов после аэрозольной ингаляции, поэтому следует в течение суток после ингаляции собрать мокроту для второго исследования.

При отсутствии мокроты, невозможности проведения аэрозольной ингаляции или ее безуспешности исследуют промывные воды бронхов или желудка.

**Промывные воды бронхов** собирает врач-отоларинголог, вводя больному несколько раз во время вдоха шприцем в трахею 5-7 мл стерильного изотонического раствора NaCl. При этом получают секрет из глубоких отделов бронхиального дерева. Больным с выраженным глоточным рефлексом процедуру проводят после анестезии надгортанника, гортани и задней стенки глотки.

Ценным материалом для исследования при отсутствии мокроты являются **аспираты** из трахеи и бронхов, **бронхоальвеолярная лаважная жидкость**, а также материалы катетер- и браш-биопсии, получаемые при бронхоскопии.

**Промывные воды желудка** исследуют преимущественно у детей младшего возраста, которые плохо откашливают мокроту и часто заглатывают ее. Материал берут зондом натошак (не менее чем 12 часов спустя после предыдущего приема пищи), предварительно дав больному выпить 100-150 мл раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , приготовленного на стерильной дистиллированной воде (для нейтрализации желудочного содержимого и исключения возможности попадания в желудок кислотоустойчивых сапрофитов, содержащихся в водопроводной воде). Результативность метода повышается при получении промывных вод желудка через 30 мин после аэрозольной ингаляции, что особенно полезно у больных с подавленным кашлевым рефлексом.

### ***Хранение и транспортировка диагностического материала***

Если в учреждении не проводят микроскопические исследования на выявление кислотоустойчивых микобактерий, диагностический материал должен быть централизованно доставлен в лабораторию как можно быстрее (до момента отправления флаконы с материалом хранят в опечатываемом и запирающемся холодильнике). Каждая проба материала должна быть снабжена соответствующей этикеткой, а вся партия - сопроводительным бланком.

## **МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КИСЛОТОУСТОЙЧИВЫХ МИКОБАКТЕРИИ**

Для микроскопического исследования мазок приготавливают непосредственно из необработанного диагностического материала или осадка жидкого материала (*метод прямой микроскопии*), либо из материала, подготовленного путем гомогенизации, обеззараживания и центрифугирования (*метод микроскопии мазка из осадка*). Метод микроскопии мазка из осадка более информативен, поскольку обеспечивает обогащение материала за счет освобождения микробов из окружающей их слизи и их осаждения при центрифугировании.

При подозрении на туберкулез органов дыхания необходимо исследовать не менее трех проб мокроты, поскольку результативность микроскопической диагностики повышается при исследовании второго мазка на 10-14%, а при исследовании третьего мазка - еще на 5-8%.

Отрицательный результат микроскопического исследования не исключает диагноз туберкулеза, так как в мокроте большинства больных содержится меньше микобактерии, чем может выявить микроскопия.

**Микроскопия мазка, окрашенного по методу Циля-Нельсена**, является наиболее распространенным методом выявления кислотоустойчивых микобактерии. Приготовление мазка включает *фиксацию, окраску фуксином* (при нагревании и действии карболовой кислоты краситель проникает в микробную клетку, особенно в клеточную стенку), *обесцвечивание* (в 25% растворе  $H_2SO_4$  или 3% растворе солянокислого спирта *обесцвечивается* краситель, проникший в структуры, не обладающие достаточной кислотоустойчивостью), *контрастирующую окраску* (метиленовым синим для придания препарату контрастности).

Окрашенные по Цилю-Нельсену мазки исследуют с помощью светового микроскопа (бинокулярного или оснащенного бинокулярной насадкой). Кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (1-10 мкм в длину и 0,2-0,6 мкм в ширину) видны обычно в виде тонких изящных палочек (иногда изогнутых или извитых) малиново-красного цвета, содержащих различное количество гранул. Они располагаются по одиночке, парами или в виде групп и хорошо выделяются на голубом фоне препарата (*см. рис. 2*). Характерным считается расположение бактериальных клеток в виде римской цифры «V». Внутри микробных клеток можно обнаружить более интенсивно окрашенные участки, что делает их похожими на «бусы» (слабо окрашенные участки видны в виде «полос»).

При выявлении измененных форм возбудителя (скопления кислотоустойчивых зерен, округлые, L-трансформированные или ветвистые мицелиеподобные структуры) положительный ответ об обнаружении кислотоустойчивых микроорганизмов должен быть подтвержден дополнительными методами исследования, иначе результат должен быть расценен как отрицательный.

Различную степень кислотоустойчивой окраски можно наблюдать и у других микроорганизмов (*Rhodococcus*, *Nocardia*, *Legionella*, цисты *Cryptosporidium* и *Isospora*), которые могут иметь различные формы - от длинных палочек до кокковых форм с различной интенсивностью окрашивания. Быстрорастущие микобактерии могут отличаться по степени кислотоустойчивой окраски, при частичной ее потере они приобретают фиолетово-малиновый цвет.

Количество обнаруженных при микроскопии кислотоустойчивых микобактерий является важным показателем степени эпидемической опасности больного и тяжести заболевания. Поэтому результат исследования должен быть не только качественным, но и содержать количественную оценку. При использовании объектива 90х или 100х и окуляра 7х-10х (общее увеличение = 630х-1000х) используется следующая градация результатов световой микроскопии:

- единичные в препарате	Точное число
- единичные микобактерии в поле зрения	+
- умеренное количество микобактерии	++
- значительное количество микобактерии	+++

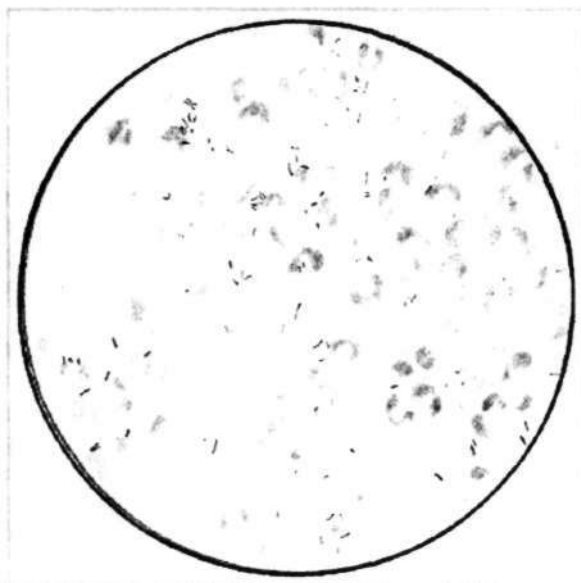
**Рис.2**

***M. tuberculosis* в мокроте, окраска по Цилю-Нельсену**

(по Многотомному руководству по туберкулезу. Том 1.

Общие проблемы туберкулеза.

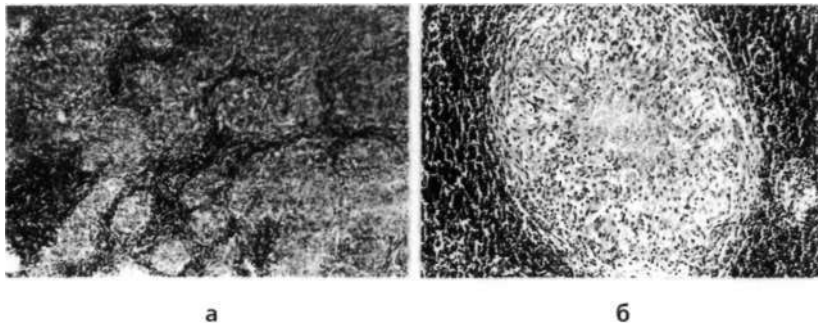
Под ред. В.Л. Эйниса, А.И. Струкова. - М.: Медгиз, 1959).



**Рис.3**

**Морфологические изменения при туберкулезе  
(биоптат шейного лимфатического узла):**

- а - нечетко очерченные, разновеликие, сливающиеся между собой эпителиоидноклеточные гранулемы (увеличение 160х);
- б - эпителиоидно-гигантоклеточная гранулема с казеозным некрозом в центре (увеличение 200х)



Люминесцентная микроскопия основана на том, что специальные красители (аурамин, родамин и др.) связываются с воскоподобными структурами *M.tuberculosis* и окрашенные клетки при ультрафиолетовом облучении определенного спектра начинают светиться оранжевым или ярко-красным светом на черном или темно-зеленом фоне. Образующийся за счет свечения ореол увеличивает видимые размеры клеток, поэтому люминесцентную микроскопию можно проводить при увеличении 250х-450х, что увеличивает поле зрения и существенно сокращает время, необходимое для просмотра мазка. Поиск микобактерий облегчается также значительная резкость и контрастность картины, что особенно ценно при исследовании олигобациллярного материала. По чувствительности люминесцентная микроскопия, особенно в сочетании с методом обогащения диагностического материала (микроскопия осадка), незначительно уступает методу посева, но применение ее целесообразно в лабораториях, выполняющих большое число исследований (50 и более ежедневно).

При количественной интерпретации результатов следует учитывать, что поле зрения люминесцентного микроскопа значительно больше по площади, чем у светового микроскопа.

Во всех сомнительных случаях мазок, окрашенный люминесцентными красителями, следует исследовать повторно, перекрасив его по Цилю-Нельсену.

## **МЕТОД ПОСЕВА ИЛИ КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ *M. tuberculosis***

Достоверно подтвердить туберкулезную природу заболевания и изучить биологические свойства выделенного можно только при выделении культуры *M. tuberculosis*. Культуральное исследование следует проводить во всех случаях подозрения на туберкулез, используя не менее двух разных по составу питательные среды (в России распространен набор из двух плотных яичных сред: Левенштейна - Йенсена и Финна-П). Жидкие питательные среды используют для нейтрализации pH посевного материала, при изучении лекарственной чувствительности и т.д. (в России чаще используется среда Шольниковой).

При исследовании на плотных питательных средах ответ о выделении кислотоустойчивых микобактерий дают при появлении характерных колоний не ранее 3-4 недель инкубации и только после подтверждения кислотоустойчивости выделенного микроорганизма при микроскопии окрашенного по Цилю-Нельсену мазка из выросших колоний. Величина КОЕ (число колониеобразующих единиц) высчитывается как среднее из числа колоний, выросших на всех пробирках. Интенсивность роста обозначают следующим образом:

+	1-20 КОЕ	«скудное» бактериовыделение;
++	21-100 КОЕ	«умеренное» бактериовыделение;
+++	> 100 КОЕ	«обильное» бактериовыделение.

Затем изучают биологические свойства выросшей культуры, ее идентифицируют и определяют принадлежность к комплексу *M. tuberculosis*, а также определяют чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

В качестве методов, альтернативных классическому культуральному исследованию, возможно использование автоматизированных и полуавтоматизированных систем ускоренной культуральной диагностики: ВАСТЕС, MGIT (ручная и автоматическая), MB/VacT. Все они используют жидкие питательные среды и различаются по способу индикации роста микобактерий [6].

### **1.4.2. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

Развитие патологической анатомии позволило еще в XIX веке выделить варианты тканевых реакций и создать учение о туберкулезном воспалении. Диагностика туберкулеза на основании изучения тканевого материала остается и сейчас одними из наиболее надежных методов [16, 18].

Возможности морфологической диагностики используются в России недостаточно. Помимо слабой технической оснащенности многих противотуберкулезных учреждений, отсутствия квалифицированных цитологов и патоморфологов, распространению биопсийных методик

препятствует настороженное отношение к их применению в диагностике туберкулеза. Нередко не только больные, но и врачи предпочитают длительное пробное лечение по поводу предполагаемого туберкулеза с непредсказуемым результатом проведению эндоскопических и хирургических манипуляций, позволяющих в большинстве случаев быстро и достоверно установить диагноз.

Для обследования больных с предположительным диагнозом туберкулеза органов дыхания и в учреждениях общей лечебной сети, и противотуберкулезной службы в настоящее время при необходимости обязательно должны использоваться эндоскопические и хирургические методы получения материала для цито- и/или гистологического и микробиологического исследования.

### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ведущее значение в инструментальной диагностике туберкулеза принадлежит эндоскопическим исследованиям.

**Бронхоскопическое обследование** обязательно для больных с любым патологическим процессом в легочной ткани и/или внутригрудных лимфатических узлах, что обусловлено как ценностью визуального осмотра, так и возможностью проведения в ходе исследования различных биопсий.

Показанием к *прямой биопсии* скисыванием или соскобом является патологический процесс (бугорки, бляшки, инфильтраты) в трахее и бронхах I-III порядка.

*Катетер-биопсия* - катетеризация мелких бронхов с аспирацией материала для цитологического, гистологического и микробиологического исследований; ее проводят при округлых образованиях в легочной ткани, полостях, инфильтратах, реже - при диссеминациях. Информативность метода невысока (25-30%).

*Браш-биопсия* (щеточная) выполняется в аналогичных случаях с помощью управляемой нейлоновой или капроновой щеточки через канал фибробронхоскопа и позволяет получить материал высокого качества для цитологического исследования. Биопсии следует подвергать наиболее дистально расположенные бронхи.

*Трансбронхиальную пункцию внутригрудных лимфатических узлов* через стенку трахеи или бронхов проводят прямой, снабженной мандреном иглой длиной 50-55 см, имеющей над рабочей частью ограничительную шайбу на расстоянии 2-2,5 см. Эффективность метода зависит от степени гиперплазии лимфатических узлов средостения (чем больше их размеры, тем результативнее пункция) и в целом составляет несколько более 50%.

*Трансбронхиальную биопсию легких* проводятся при помощи щипцов из стандартного набора инструментов через фибробронхоскоп под местной анестезией с одной стороны (чтобы избежать опасности двустороннего пневмоторакса). Процедура проходит под контролем ощущений больного.

Для полноценного морфологического исследования необходимо не менее четырех биоптатов. Эффективность метода достигает 80-85%.

**Медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов средостения** - безопасный, надежный и эффективный метод, диагностическая эффективность которого составляет более 90%, а количество осложнений - не более 2%. Исследование производят с помощью ларингоскопа (специальные медиастиноскопы мало распространены в России), под интубационным наркозом.

**Медиастиноплевроскопия** позволяет биопсировать как лимфатические узлы средостения, так и легочную ткань, но сложнее в техническом отношении.

**Торакоскопическое** исследование с биопсией легкого и плевры сочетает высокую информативность и сравнительно малую инвазивность. Возможно использование торакоскопа или фибробронхоскопа, но наибольшие возможности дает использование современных видеоэндоскопических комплексов. Биопсия измененных участков париетальной и висцеральной плевры проводится скисыванием щипцами с коагуляцией дефекта в легком диатермокоагулятором. При биопсии легкого с помощью щипцов из стандартного набора инструментов можно получить биоптат объемом до 10 мм<sup>3</sup>, а при использовании электрохирургической петли типа «овал» или «серп» - 3-9 см<sup>3</sup>. Эффективность метода при этом превышает 90%.

Несмотря на высокую результативность эндоскопических методов исследования, в диагностике туберкулеза сохраняют значение и хирургические методики биопсии, что связано с описываемыми ниже пределами морфологического метода исследования.

**Парастеральная медиастинотомия** имеет некоторые преимущества перед медиастиноскопией (лучше обзор, имеется возможность иссечения кусочка легочной ткани, надежнее гемостаз и проч.), однако более травматична.

**Открытая биопсия легкого** является высокоэффективным методом диагностики и заключается в иссечении кусочка легочной ткани при небольшой по протяженности межреберной торакотомии. Но помимо несомненных достоинств (диагностическая эффективность не менее 95%), открытая биопсия имеет и недостатки. Выполняемая под интубационным наркозом, она приводит к усилению рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания, что повышает риск вмешательства. Отмечается и довольно высокое (до 5% и более) число осложнений (длительное накопление в плевральной полости экссудата, развитие пневмоторакса, гемоторакса и проч.).

**Трансторакальную биопсию** проводят при локализации патологических изменений в наружных (кортикальных) отделах легкого с помощью обычных тонких игл (аспирационная биопсия), либо более толстых игл специальной конструкции, позволяющих получить образцы

легочной ткани и плевры не только для цитологического, но и для гистологического исследования (трепанационная или пункционная биопсия). Эффективность метода во многом зависит от характера изменений, их локализации, квалификации хирурга и патоморфолога. Значительно повышает результативность исследования выполнение биопсии под контролем ультразвукового исследования или компьютерной томографии.

Обязательным методом исследования при наличии у больного жидкости в плевральной полости является **плевральная пункция**.

При диагностике туберкулеза органов дыхания могут производиться также биопсии иных органов (периферических лимфатических узлов, кожи, мягких тканей и др.).

### **ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА**

Туберкулез является хроническим инфекционным гранулематозным заболеванием с полиморфными тканевыми и клиническими проявлениями. В основе тканевой патологии, на которой основана морфологическая диагностика, лежит формирование условно «специфичной» гранулемы. В состав гранулемы входят расположенные «частоколом» эпителиоидные клетки, субпопуляции лимфоцитов, немногочисленные плазматиты и многоядерные гигантские клетки Лангханса. Центральная часть гранулемы может подвергаться особой разновидности некротизации - казеозному некрозу (см. рис. 3).

На основе гранулематозной тканевой реакции в органах и тканях при туберкулезе возникают милиарные бугорки, разновеликие очаги, каверны, язвы, свищи, экссудаты. Характер воспаления при этом всегда смешанный - экссудативно-продуктивный или некротический. Преобладание типа тканевой реакции определяется фазой процесса. При заживлении очагов поражения отмечаются фибротизация, кальцификация и частичное рассасывание. При прогрессировании нарастают экссудативно-деструктивные изменения. Тканевая патология при туберкулезе может носить неспецифический характер и проявляться слабой лейкоцитарной инфильтрацией в формирующихся очагах поражения, появлением интерстициальных диффузно-очаговых скоплений лимфоцитов и макрофагов, развитием гиперпластических процессов в кроветворной ткани, фибриноидных изменений соединительной ткани, диспротеиноза (амилоидоз), обозначаемых как параспецифические.

Установление диагноза туберкулеза, как правило, не вызывает трудностей при оценке аутопсийного и операционных материалов, когда имеется возможность сопоставления макро- и микроскопических изменений, а также своевременного подключения микробиологических методов исследования (выделение *M. tuberculosis* из патологического материала всегда считалось наиболее достоверным диагностическим критерием).



Диагностическая эффективность исследований биопсийного материала, главным образом получаемого при эндоскопических исследованиях, значительно ниже. Основной причиной этого является малый объем биоптата, исключающий возможность макроскопической оценки изменений и расширение спектра методик исследования.

Поэтапный анализ очагов гранулематозного воспаления направлен на установление его этиологической сущности и включает:

- определение типа гранулем на основании специфичности их гистоструктуры (при невозможности подключения дополнительных методов исследования на этом этапе патолог дает только описательное заключение);
- проведение клиничко-анатомических сопоставлений (при этом строится диагностический симптомокомплекс и формируется предварительный диагноз);
- использование дополнительных методов исследования для уточнения природы гранулематозного заболевания (проводится дифференциальная диагностика).

Основная трудность в постановке морфологического диагноза туберкулеза состоит в том, что ни один из структурных элементов казеифицирующей эпителиоидно-гигантоклеточной гранулемы не является строго специфичным и с большим или меньшим постоянством наблюдается более чем при 70 гранулематозных болезнях.

На этапе предположительного диагноза туберкулеза необходимо принимать во внимание особенности органопатологии, поскольку ряд локализаций туберкулеза имеет особенности дифференциального спектра. Так, при поражении легких дифференциальную диагностику проводят с пневмокониозами, микозами, саркоидозом, новообразованиями. При патологии лимфатических узлов - с инфекциями (нетуберкулезные микобактериозы, бруцеллез, туляремия, иерсиниоз, хламидиоз), саркоидозом, саркоидной реакцией при опухолях, лимфомой Леннерта и т.д. Проявления туберкулезного воспаления (обычно в виде немногочисленных гранулем) в тканевом материале у детей и подростков могут быть следствием длящегося годами вакцинного процесса.

Следует отметить, что параспецифические реакции при туберкулезе не имеют черт «специфичности», что ведет к многочисленным клиническим ошибкам. Поэтому морфологическое исследование при туберкулезе не может рассматриваться как «решающее» в отрыве от клиничко-рентгенологических и микробиологических исследований.

### **1.4.3. ЛУЧЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Появление и внедрение в конце XIX века в клиническую практику рентгенологических методов обследования, позволивших визуализировать аруктурные изменения в пораженных органах, открыло новую эпоху в диагностике туберкулеза. Была разработана детальная скиалогическая симптоматика туберкулеза всех локализаций, выделены его формы, прослежено течение заболевания, раз-

работаны приемы дифференциальной диагностики. У нескольких поколений врачей само понятие выявления и диагностики туберкулеза было неотделимо от рентгенологических методик обследования.

По мере снижения распространенности туберкулеза и увеличения удельного веса иных заболеваний органов дыхания выявились пределы рентгенологических методов диагностики туберкулеза. Рентгенологические методы позволяют хорошо выявить и детализировать структурные изменения в пораженном органе, но определяемые скиалогические признаки не могут однозначно определить этиологию процесса.

В последнее десятилетие XX века рентгенологическая диагностика явилась поводом для многочисленных критических выступлений. Как недостатки метода в основном упоминались дороговизна и возможный вред, наносимый здоровью обследуемых. По мере развития медицинских технологий многие методики рентгенологической диагностики вовсе сошли со сцены или значительно уступили свои позиции (рентгеноскопия, рентгенокимография, зонография, бронхография и т.д.); повсеместно используются в настоящее время рентгенография и томография. Однако наглядность и быстрота получения результатов исследования, широкое распространение стандартных методик исследования и техники позволили рентгенологическим методам удержать одно из ведущих мест в выявлении и диагностике туберкулеза<sup>1</sup>.

Для выявления лиц с подозрительными на туберкулез органов дыхания изменениями при массовых обследованиях населения используют **флюорографию** (фотографирование изображения с рентгеновского экрана на фотопленку). В зависимости от аппарата получают кадры размером 70х70 или 100х100 мм. Метод обладает высокой производительностью, однако имеет ряд технических ограничений (в частности, недостаточно четко отображает патологические образования небольших размеров). Поэтому точное установление диагноза туберкулеза на его основании невозможно.

Принципиально новые возможности открывает развитие цифровой лучевой техники, позволяющей получить изображение высокого качества и значительно снизить лучевую нагрузку. Преимуществом **цифровой флюорографии** перед традиционной пленочной является широкий динамический диапазон и высокая контрастная чувствительность, а также возможность компьютерной обработки изображения, что позволяет надежно выявлять даже незначительные изменения в биологических тканях различной плотности. Все это достигается при снижении лучевой нагрузки на пациента в 10 и более раз по сравнению со стандартной пленочной флюорографией и в 2-3 раза в сравнении с крупно-форматной рентгенографией. Эффективность метода определяется быстротой получения изображения (несколько секунд), полным отсут-

<sup>1</sup> Для разработки рекомендаций по применению лучевых методов для своевременного выявления и диагностики больных туберкулезом в современных российских условиях по решению Рабочей Группы Высокого Уровня по туберкулезу в Российской Федерации создана тематическая рабочая группа экспертов, которая начала работу в середине 2002 г. под председательством члена-корреспондента РАМН С. К. Тернового.

ствием брака изображения (при пленочной флюорографии - 8-15%), исключением использования дорогостоящей фотопленки, фотолабораторного оборудования и реактивов, надежностью архивации результатов.

**Рентгенография**, проводимая в различных проекциях, является основным первичным лучевым методом подтверждения диагноза туберкулеза органов дыхания. Метод при соблюдении технических требований отличается высокой степенью стандартизации, позволяет наглядно и быстро представлять и надежно архивировать результаты исследования. Достоинством является и относительная дешевизна исследования при высокой информативности. У части больных метод обеспечивает получение информации, достаточной для установления диагноза. Для уточнения характера выявленных при рентгенографии изменений применяется **томография** - получение послойных отображений легочной ткани и органов средостения, что позволяет уточнить структуру патологических изменений.

На основании рентгенографических и томографических данных сформировано представление о «ведущем рентгенологическом синдроме», в пределах которого осуществляется дифференциальная диагностика различных клинических форм туберкулеза органов дыхания. Эти же методы служат для определения динамики туберкулезных изменений на фоне лечения, и их результаты служат в качестве одного из критериев эффективности курса терапии (рассасывание инфильтрации, закрытие полости распада).

Быстрое развитие **компьютерной томографии** (сейчас функционируют аппараты уже пятого поколения) позволяет говорить о новом этапе рентгенологической диагностики туберкулеза всех локализаций [9]. Метод позволяет без увеличения лучевой нагрузки установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса. При этом технология спирального сканирования позволяет строить трехмерные изображения исследуемых структур, включая «скрытые» для классической рентгенологии зоны. Имеется возможность с высокой степенью разрешения достоверно определить плотность патологических изменений и избежать эффекта суммации. Внедрение рентгеновской компьютерной томографии привело к изменению диагностического алгоритма: при исследовании легких ограничиваются прямой рентгенограммой и рентгеновской компьютерной томографией грудной клетки. Бесспорно, метод займет достойное место в диагностике туберкулеза, но его распространение в России сдерживается чисто экономическими обстоятельствами.

**Магнитно-резонансная томография** не позволяет визуализировать легочную паренхиму, поэтому ее роль в диагностике туберкулеза органов дыхания невелика. Применение метода показано при необходимости четко дифференцировать сосудистые структуры, патологические изменения в средостении, плевре, при диагностике округлых образований.

**Рентгеноскопия** не используется при выявлении и диагностике туберкулеза органов дыхания. Однако возможность полипозиционного и многопроекционного исследования, проводимого в непосредственном контакте с больным, позволили ей сохранить значение дополнительного метода, особенно при подозрениях на наличие жидкости или воздуха в плевральной полости. Внедрение электронно-оптических преобразователей, видеозаписывающих устройства позволило снизить лучевую нагрузку, поэтому метод достаточно широко используется как вспомогательный при проведении пункционных и эндоскопических биопсий, а также для функциональной оценки органов дыхания.

Использование для визуализации структурных изменений при туберкулезе органов дыхания радиоизотопных методов, а также ультразвукового излучения в настоящее время не нашло признания в качестве самостоятельного подхода к нозологической диагностике туберкулеза. Область их применения ограничена, в основном, определением функциональных расстройств (для первой группы методик) и вспомогательными контрольными функциями (для второй).

#### 1.4.4. ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

Туберкулинодиагностика позволяет определить специфическую сенсибилизацию организма к *M. tuberculosis*. Туберкулиновые препараты - препараты из антигенов *M. tuberculosis* или их культуральных фильтратов, обработанных различными способами.

**Массовую туберкулинодиагностику** проводят для выявления у детей и подростков начальных и локальных форм туберкулеза. С этой целью наблюдают за динамикой поствакцинной аллергии и выявляют первичное инфицирование («вираж» туберкулиновых реакций), а также определяют гиперергические и усиливающиеся реакции у ранее инфицированных туберкулезом лиц. При этом используется только внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении.

Для выявления туберкулеза проба Манту с 2 **ТЕ** ставится ежегодно всем вакцинированным против туберкулеза детям с 12-месячного возраста и подросткам, независимо от предыдущего результата (за исключением пациентов с аллергическими и кожными заболеваниями в фазе обострения, хроническими инфекционными и соматическими заболеваниями в фазе обострения, эпилепсией, ревматизмом в острой и подострой фазах). Ежегодно туберкулинодиагностика должна охватывать 90-95% детского и подросткового населения.

Направлению в противотуберкулезное учреждение с целью дополнительного обследования подлежат пациенты:

- с подозрением на «вираж» туберкулиновых проб;

- с усиливающейся чувствительностью к туберкулину;
- с гиперергической чувствительностью к туберкулину.

Туберкулинодиагностику в **группах риска** заболевания туберкулезом проводят 2 раза в год в учреждениях общей лечебной сети у лиц:

- находящихся в тесном контакте с больными туберкулезом;
- страдающих сахарным диабетом, язвенной болезнью, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, тонзиллитом, субфебрилитетом неясной этиологии;
- страдающих болезнями крови, диффузными заболеваниями соединительной ткани, а также получающих кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию;
- ВИЧ-инфицированных;
- не прошедших противотуберкулезную вакцинацию.

В приютах, центрах временной изоляции несовершеннолетних правонарушителей, приемниках-распределителей и других учреждениях для детей и подростков из социальных групп риска, не имеющих медицинской документации, проба Манту с 2 ТЕ проводится при поступлении в учреждение и далее два раза в год в течение двух лет при непрерывном медицинском наблюдении с последующим переходом на ежегодную туберкулинодиагностику.

Детям и подросткам из социальных групп риска (включая мигрантов и беженцев), имеющим медицинскую документацию, при зачислении в детские и подростковые коллективы туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ проводится, если после предыдущей пробы прошло более 6 мес., с последующей постановкой один раз в год при регулярном медицинском наблюдении.

Все дети и подростки из социальных групп риска, имеющие выраженную реакцию на туберкулин (папула размером 15 мм и более) должны быть обследованы в противотуберкулезных диспансерах.

**Индивидуальная туберкулинодиагностика** служит для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза, дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии к туберкулину, определения активности туберкулеза; оценки эффективности противотуберкулезного лечения. Она применяется не только у детей и подростков, но и у взрослых больных. Вследствие высокого инфицирования *M. tuberculosis* населения России значение туберкулинодиагностики как метода выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у взрослых невелико, но она успешно применяется при диагностике ряда внелегочных локализаций туберкулеза [4].

При индивидуальной туберкулинодиагностике, кроме пробы Манту с 2 ТЕ, проводят внутрикожные пробы с разведениями туберкулина, накожную градуированную пробу Пирке, пробу с подкожным введением туберкулина

(проба Коха), определение туберкулинового титра и др. Для этих проб используют сухой очищенный туберкулин, и проводить их можно только в противотуберкулезных учреждениях.

### **ПОСТАНОВКА И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА ПРОВЫ МАНТУ**

Пробу Манту ставит по назначению врача специально обученная в противотуберкулезном диспансере медицинская сестра, имеющая ежегодно подтверждаемый допуск к проведению туберкулинодиагностики. Методическое руководство проведением пробы Манту осуществляет врач-педиатр противотуберкулезного учреждения, либо, при его отсутствии, районный педиатр совместно с участковым врачом-фтизиатром.

Пробу Манту проводят на внутренней поверхности предплечья: правое и левое предплечье чередуется. Рекомендуется проводить пробу в одно и то же время года, преимущественно осенью.

Результат пробы Манту через 72 часа оценивает врач или специально обученная медсестра. Прозрачной линейкой фабричного изготовления измеряют поперечный (по отношению к оси предплечья) размер инфильтрата (папулы) в миллиметрах. При отсутствии инфильтрата измеряется гиперемия.

Реакция считается:

- **отрицательной** при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии или при наличии уколочной реакции (0-1 мм);
- **сомнительной** при инфильтрате размером 2-4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата;
- **положительной** при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более.

*Слабоположительными* считаются реакции с размером инфильтрата 5-9 мм в диаметре, *средней интенсивности* - 10-14 мм, *выраженными* - 15-16 мм. *Гиперергическими* у детей и подростков считаются реакции с диаметром инфильтрата 17 мм и более, у взрослых - 21 мм и более, а также везикуло-некротические реакции независимо от размера инфильтрата, с лимфангиитом или без него. Усиливающейся реакцией на туберкулин считается увеличение инфильтрата на 6-10 мм и более по сравнению с предыдущей реакцией.

#### **1.4.5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Определение противотуберкулезных антител** для диагностики туберкулеза было начато еще в 20-е гг. XX века (лейкагглютинация, лейкоцитоллиз, пассивная гемагглютинация). С конца 70-х гг. развиваются методы иммуно-ферментного анализа (ИФА), широко распространенные в клинической практике (например, для диагностики вирусных гепатитов или ВИЧ-инфекции). В диагностике туберкулеза серологические методы, в том

числе ИФА, не оправдали всех возлагавшихся надежд, поскольку не удалось обнаружить специфичных антигенов *M. tuberculosis*, на которые у большинства больных вырабатываются соответствующие антитела. Существующие иммуноферментные тест-системы обладают специфичностью на уровне 90-94% (6-10% ложноположительных результатов у здоровых лиц или больных нетуберкулезными заболеваниями), тогда как чувствительность (число положительных результатов у больных активным туберкулезом) составляет, в среднем, около 70%. Поэтому говорить о самостоятельном значении данного метода для дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания пока не представляется возможным. Предложенные в последние годы для определения противотуберкулезных антител иммунохроматографические тесты хотя и отличаются простотой и быстротой выполнения, но обладают теми же недостатками, что и традиционный ИФА.

Для **определения антигенов *M. tuberculosis*** используются аффинно очищенные антисыворотки против микобактерий. Для определения антигенов в сыворотке крови необходимо диссоциировать иммунные комплексы, но в плевральной и в спинномозговой жидкости антигены можно определять методом непрямого твердофазового иммуноферментного анализа. Главной проблемой является получение антител, обеспечивающих достаточную специфичность и чувствительность исследования, особенно при непосредственном использовании клинического диагностического материала.

**Молекулярно-генетические методы** обнаружения *M. tuberculosis* основаны на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принцип метода состоит в циклическом повторении трех стадий реакции:

- 1) денатурации ДНК при нагревании;
- 2) гибридизации искусственно синтезированных олигонуклеотидов с фланговыми участками цепей амплифицируемого фрагмента ДНК (так называемых «праймеров» или «затравочных» фрагментов);
- 3) синтеза (достройки) цепи фрагмента ДНК с помощью термостабильной ДНК-полимеразы. Многократное удвоение цепей ДНК (30-40 циклов) позволяет в течение нескольких часов умножить (амплифицировать) специфический участок ДНК в геометрической прогрессии, а затем идентифицировать его (при электрофорезе в агарозном геле в присутствии красителя этидия бромид синтезированный фрагмент ДНК выявляется в виде светящейся под действием ультрафиолета полосы).

Высокая чувствительность (теоретически возможно определять единичные *M. tuberculosis* в образце) и быстрота проведения анализа (1-2 дня) чрезвычайно ценны для клинической практики. Метод эффективен в отношении возбудителей с высокой антигенной изменчивостью (в том числе L-форм), определение которых требует длительного культивирования и сложных

питательных сред. Однако метод не позволяет определять степень жизнеспособности выявляемых микобактерий.

Метод ПЦР перспективен для дифференциации *M.tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий (в том числе и после культивирования микобактерий, особенно на жидких питательных средах с использованием систем типа ВАСТЕС) и для быстрого определения лекарственной устойчивости. Штаммовая идентификация *M.tuberculosis* позволяет определять внутривидовые различия возбудителя туберкулеза и представляет интерес для эпидемиологических исследований и определения роли суперинфекции при рецидивах туберкулеза.

Проблема специфичности ПЦР в диагностике туберкулеза обусловлена высоким риском ложноположительных результатов, поскольку продукты амплификации (фрагменты ДНК) легко могут попасть в исследуемые образцы и служить матрицей для новых реакций. Это определяет очень жесткие требования к технологии проведения анализов, в том числе - отдельные помещения для каждой из трех стадий анализа. Проблема может быть решена за счет инактивации загрязняющих молекул специальными реагентами и совершенствования технологии подготовки клинических образцов (выделение ДНК на микропористых частицах стекла, иммуномагнитная сепарация микобактерий и проч.).

Использование методов, основанных на амплификации фрагментов генома микобактерий (ПЦР), допускается в России как дополнительный метод ускоренной дифференциальной диагностики туберкулеза при обязательном параллельном применении классических микробиологических методов [3, 5].

Молекулярно-генетические исследования могут проводиться в лабораториях краевых, областных и крупных городских противотуберкулезных учреждений, использующих утвержденные Минздравом России наборы реагентов (тест-системы) и имеющих лицензию на работу с микроорганизмами III-IV групп патогенности [7]. Технология проведения ПЦР приводится в описаниях и инструкциях по применению соответствующих наборов (тест-систем).



## 2. ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### 2.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Целью** лечения больных туберкулезом является ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса больных.

**Критериями** эффективности лечения больных туберкулезом являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями;
- регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

Лечение больных туберкулезом проводят комплексно. Оно включает химиотерапию (этиотропную противотуберкулезную терапию) и хирургическое лечение, а также патогенетическую терапию и лечение сопутствующих заболеваний.

**Химиотерапия** (этиотропная противотуберкулезная терапия) является основным компонентом лечения туберкулеза. Противотуберкулезная терапия обязательно должна быть комбинированной («полихимиотерапия»), то есть одновременно в течение достаточно длительного времени применяется несколько противотуберкулезных препаратов.

**Коллапсотерапия** (превмоперитонеум и искусственный пневмоторакс) являются одним из важных методов лечения больных деструктивным туберкулезом легких, особенно в случаях выделения ими *M. tuberculosis*, устойчивых к противотуберкулезным препаратам.

**Хирургическое лечение** больных туберкулезом органов дыхания проводится по показаниям как у впервые выявленных, так и страдающих хроническими формами туберкулеза больных. Эти показания определяются развитием осложнений туберкулеза, наличием лекарственно-устойчивых микобактерий, непереносимостью противотуберкулезных препаратов. Хирургическое лечение является важнейшим компонентом лечения хронических форм туберкулеза, не поддающихся обычному терапевтическому лечению.

**Патогенетическая терапия** оказывает противовоспалительное и антигипоксическое действие, предупреждает развитие токсико-аллергических эффектов противотуберкулезных препаратов, стимулирует репаративные процессы. Применение патогенетических средств должно соответствовать этапам течения туберкулезного процесса и фазам этиотропной противотуберкулезной терапии.

Содержание лечения определяется стандартами, которые представляют схемы лечения определенных групп больных с учетом формы и фазы туберку-

лезного процесса. В пределах стандартов проводят индивидуализацию лечебной тактики с учетом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности возбудителя, фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний. Такой принцип позволяет сочетать стандарт лечения болезни и индивидуальную тактику лечения больного.

## 2.2. ОСНОВЫ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Химиотерапия (этиотропная противотуберкулезная терапия) является основным компонентом лечения больных туберкулезом и заключается в применении лекарственных препаратов, подавляющих размножение *M.tuberculosis* (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект).

Эффективность химиотерапии определяется многими факторами, среди которых главными являются: массивность популяции *M.tuberculosis*, лекарственная чувствительность или устойчивость составляющих ее микобактерий, способность отдельных особей к быстрому размножению, уровень создаваемой концентрации и степень проникновения противотуберкулезных препаратов в участки поражения, способности препаратов действовать на вне- и внутриклеточные микобактерий, а также переносимость больным лекарств [11,13,15].

Популяция *M.tuberculosis* в очаге туберкулезного воспаления неоднородна и включает субпопуляции различающиеся по локализации (вне- и внутриклеточной), активности метаболизма, лекарственной устойчивости. Соотношение между субпопуляциями претерпевает в ходе химиотерапии существенные изменения, что должно быть учтено при ее планировании.

Химиотерапия туберкулеза должна быть начата в возможно ранние сроки после установления/подтверждения диагноза в противотуберкулезном учреждении и быть комбинированной (полихимиотерапия). Несколько противотуберкулезных препаратов применяют одновременно в течение достаточно длительного времени.

Курс химиотерапии [5,15] включает две фазы с разными задачами.

**Фаза интенсивной терапии** направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию *M.tuberculosis* с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшения инфильтративных и деструктивных изменений в органах. Фаза интенсивной терапии может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции.

**Фаза продолжения терапии** направлена на подавление сохраняющейся (персистирующей) популяции *M.tuberculosis*. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей больного.

Противотуберкулезные препараты подразделяют на две группы:

- *Препараты основного (первого) ряда:* изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их назначают в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм.

- *Препараты резервного (второго) ряда:* протионамид (этионамид), канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, рифабутин, ПАСК, ломефлоксацин, офлоксацин. Резервные препараты применяют под наблюдением в противотуберкулезном учреждении, в котором возможен централизованный контроль качества микробиологической диагностики и лечения туберкулеза [10].

**Режим химиотерапии** - комбинация и дозы противотуберкулезных препаратов, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения определяют в зависимости от группы<sup>1</sup>, к которой относится больной туберкулезом [5, 15].

**Группы больных** туберкулезом выделяют на основании трех критериев:

- эпидемическая опасность больного (микроскопическое исследование и посев мокроты или иного диагностического материала);
- сведения об истории заболевания (впервые установленный диагноз или ранее лечившийся больной);
- форма, распространенность, тяжесть туберкулезного процесса.

Одним из основных принципов химиотерапии является **непосредственный контроль медицинского персонала** за приемом противотуберкулезных препаратов [5, 15, 19]. Необходимо постоянное сотрудничество больного и медицинского персонала, формирование ответственного отношения к лечению со стороны взрослого больного и родителей ребенка.

### **2.3. СТАНДАРТНЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ И ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Лечение каждой группы больных осуществляют в соответствии с определенным стандартным режимом (см. табл. 2), что облегчает планирование, контроль и учет результатов химиотерапии.

**Химиотерапию в соответствии с режимом I** получают впервые диагностированные (ранее по поводу туберкулеза не лечившиеся):

- больные туберкулезом любой локализации с выделением кислотоустойчивых бактерий, обнаруженных при микроскопии мокроты или иного диагностического материала;

- больные распространенным туберкулезом легких (поражение более 2-х сегментов), внутригрудных лимфатических узлов (поражение более 2-х групп лимфатических узлов), плевры (обширный экссудативный или двусторонний плеврит), верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов даже при отрицательных результатах микроскопии мокроты;

<sup>1</sup> В переводах с английского материалов ВОЗ употребляется также термин «категория больного».

- больные с сочетанием активного внелегочного туберкулеза любой локализации и туберкулеза органов дыхания любой активности.

**Химиотерапию в соответствии с режимом На** получают больные, принимавшие ранее противотуберкулезные препараты в течение 1 мес. и более, но имеющие невысокий риск лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*:

- рецидивы туберкулеза любой локализации;
- туберкулез любой локализации при возобновлении лечения после перерыва длительностью 2 мес. и более при отсутствии микробиологических и клинико-рентгенологических признаков прогрессирования процесса.

**Химиотерапию в соответствии с режимом МБ** получают больные, имеющие высокий риск лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*:

- больные туберкулезом любой локализации, принимавшие ранее противотуберкулезные препараты в течение 1 мес. и более:
  - у которых лечение в соответствии со стандартными режимами (I, II, III), оказалось неэффективным (сохранилось или появилось бактериовыделение и/или отмечено рентгенологическое прогрессирование);
  - которые ранее получали неадекватную химиотерапию (неправильная комбинация препаратов, недостаточные дозы, принято менее 80% запланированных доз);
- больные туберкулезом любой локализации (в возрасте 12 лет и старше), даже если они не принимали ранее противотуберкулезные препараты:
  - при достоверном контакте с больными туберкулезом, выделяющими *M. tuberculosis*, устойчивые, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину одновременно;
  - при остро прогрессирующем туберкулезе.

**Химиотерапию в соответствии с режимом III** получают впервые диагностированные (ранее по поводу туберкулеза не лечившиеся):

- больные малыми формами туберкулеза легких (поражение 1-2 сегментов), внутригрудных лимфатических узлов (поражение 1-2 групп лимфатических узлов), ограниченным плевритом при отсутствии кислотоустойчивых бактерий при микроскопии мазка мокроты или иного диагностического материала.

**Химиотерапию в соответствии с режимом IV** получают:

- больные туберкулезом любой локализации, у которых были обнаружены *M. tuberculosis*, устойчивые, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину одновременно (так называемая «множественная лекарственная устойчивость»).

## Стандартные режимы химиотерапии

Режим	Фаза курса химиотерапии	
	интенсивная	продолжения
<b>I</b>	2 H R Z E/S	4 H R / 4 H <sub>3</sub> R, 6 H R* / 6 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> * 6 HE 6 H Z E* / 6 H <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> *
<b>IIa</b>	2 H R Z E S + 1 H R Z E	5 H R E / 5 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 6 H R E* / 6 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> *
<b>IIб</b>	3 H R Z E [Pt] [Cap] / [K] [Fq]	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий
<b>III</b>	2 H R Z E 2 H R Z / E*	4 H R / 4 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> 6 HE
<b>IV</b>	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность [Z E Pt Cap/K Fq] [Rb] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 6 мес.	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность fE Pt Fq] [Rb] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 12 мес.

**Примечания.**

\* При туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.

Сокращения: H - изониазид, R - рифампицин, Z - пиразинамид, E - этамбутол, S - стрептомицин, Rb - рифабутин, K - канамицин/амикацин, Pt - протионамид, Cap - капреомидин, Fq - препараты из группы фторхинолонов, Cs - циклосерин, PAS - ПАСК.

Возможные варианты режимов и включения в них отдельных препаратов указаны после знака «/». В квадратных скобках приведены режимы и препараты, назначение которых основывается на данных о лекарственной чувствительности микобактерий

## Первый (I) режим химиотерапии

В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: *изониазид*, *рифампицин*, *пиразинамид* и *стрептомицин* или *этамбутол*. Последний лучше назначать в регионах с частой устойчивостью *M. tuberculosis* к стрептомицину<sup>1</sup>. Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 мес. За этот срок больной должен принять 60 доз комбинации из четырех основных препаратов. В случае пропуска приема полных доз длительность фазы интенсивной терапии увеличивают до приема 60 доз.

Через 2 мес. от начала лечения вопрос о переходе ко второму этапу решает Клинико-экспертная комиссия (КЭК) на основании данных клинико-рентгенологического и микробиологического исследований.

При сохраняющемся после 2 мес. химиотерапии бактериовыделении (по микроскопии мокроты) фазу интенсивной терапии продолжают еще на 1 мес. (30 доз) до получения данных о лекарственной чувствительности возбудителя. В зависимости от результата проводят коррекцию химиотерапии и продолжают (по решению КЭК) фазу интенсивной терапии. При невозможности исследования лекарственной чувствительности и/или при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после 3 мес. химиотерапии больного направляют в вышестоящее учреждение для исследования лекарственной чувствительности и определения дальнейшей тактики ведения. В ожидании результатов лечение проводят в соответствии с фазой продолжения.

При тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации продолжительность фазы интенсивной терапии может быть увеличена по решению КЭК.

При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 мес. химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии.

В фазе продолжения терапии назначают два основных препарата - *изониазид* и *рифампицин* - в течение 4 мес. (при туберкулезе органов дыхания) или в течение 6 мес. (при внелегочном туберкулезе) ежедневно или в интермиттирующем<sup>2</sup> режиме (три раза в неделю). Другим режимом в фазе продолжения может быть ежедневный прием изониазида и этамбутола в течение 6 мес. При туберкулезном менингите у взрослых фаза продолжения лечения длится 8-12 мес.

Детям и подросткам в фазе продолжения лечения назначают в течение 6 мес. *изониазид* и *рифампицин* или *изониазид*, *пиразинамид* и *этамбутол* еже-

Этамбутол не применяют у больных туберкулезом глаз и у детей дошкольного возраста.

Интермиттирующий прием противотуберкулезных препаратов при всех режимах химиотерапии назначают больным при амбулаторном проведении фазы продолжения терапии, при хронической почечной и печеночной недостаточности, у больных с токсическими реакциями и неудовлетворительной переносимостью лечения, у больных преклонного возраста.

дневно или в интермиттирующем режиме (3 раза в неделю). Фаза продолжения может быть увеличена до 9 мес. у детей и подростков с генерализованным туберкулезом, туберкулезным менингитом при сохраняющейся более 6 мес. деарукции легочной ткани без бактериовыделения, а также у детей в возрасте до трех лет включительно. Эти больные в фазе продолжения могут получать три препарата: *изониазид, рифампицин и пиразинамид или этамбутол*.

### **Второй А (На) режим химиотерапии**

В фазе интенсивной терапии назначают пять основных препаратов: *изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин*. Через 2 мес. (60 принятых суточных доз) терапию продолжают четырьмя препаратами (*изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол*) в течение еще 1 мес. (30 доз). Общая длительность интенсивной фазы - не менее 3 мес. (90 суточных доз комбинации лекарств). В случае пропуска приема полных доз длительность интенсивной фазы увеличивают до приема 90 доз.

Через 3 мес. от начала терапии вопрос о переходе ко второму этапу лечения решает КЭК на основании данных клинико-рентгенологического и микробиологического исследования.

При сохранении бактериовыделения и невозможности исследования лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* и/или при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса через 3 мес. больного направляют в вышестоящее учреждение для исследования лекарственной чувствительности и определения дальнейшей тактики ведения. До получения результатов лечение проводят как в фазе продолжения.

При отрицательных результатах микроскопии мокроты через 3 мес. химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике приступают к фазе продолжения химиотерапии. К этому сроку, как правило, получают данные о лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*, которые могут потребовать коррекции химиотерапии.

При чувствительности *M.tuberculosis* к основным химиопрепаратам в фазу продолжения терапии еще в течение 5 мес. назначают изониазид, рифампицин и этамбутол ежедневно или в интермиттирующем режиме (три раза в неделю). Общая продолжительность терапии - 8 мес. Для детей и подростков фаза продолжения лечения составляет 6 мес, общая продолжительность курса химиотерапии - 9 мес.

### **Второй Б (Мб) режим химиотерапии**

В фазе интенсивной терапии в течение 3 мес. назначают комбинацию из четырех основных препаратов (*изониазид, рифампицин/рифабутин, пиразинамид, этамбутол*) и 2-3 резервных (в зависимости от данных о лекарственной устойчивости по региону).

Дальнейшее лечение корректируют на основании данных о лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* и проводят в соответствии с режимами Первым (I), Вторым А (IIa) или Четвертым (IV).

Данный режим лечения может быть использован в противотуберкулезных учреждениях, имеющих лабораторную службу с действующим механизмом контроля качества и возможностью определения лекарственной устойчивости к препаратам резерва.

### **Третий (III) режим химиотерапии**

В *фазе интенсивной терапии* назначают четыре основных препарата: *изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол*.

Детям назначают три основных препарата: *изониазид, рифампицин и пиразинамид или этамбутол* (последний не назначают детям дошкольного возраста). Интенсивную фазу продолжают 2 мес. За этот срок больной должен принять 60 доз комбинации из четырех (у детей - из трех) основных препаратов. В случае пропуска приема полных доз длительность фазы интенсивной терапии увеличивают до приема 60 доз.

Через 2 мес. от начала терапии вопрос о переходе ко второму этапу лечения решает КЭК на основании данных клинико-рентгенологического и микробиологического исследований.

При появлении бактериовыделения (по микроскопии мокроты) и/или в случае отрицательной клинико-рентгенологической динамики процесса после 2 мес. лечения необходимы определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и соответствующая коррекция химиотерапии. В ожидании результатов лечение не меняют в течение 1 мес. При невозможности исследования лекарственной чувствительности больного направляют в вышестоящее учреждение. Режим дальнейшего лечения определяют с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. У детей при замедленной положительной клинико-рентгенологической динамике процесса интенсивную фазу лечения можно продлить на 1 мес.

При положительной клинико-рентгенологической динамике и отсутствии микобактерий туберкулеза по данным микроскопии мокроты переходят к второму этапу лечения - *фазе продолжения*.

В фазе продолжения терапии назначают два основных препарата - *изониазид и рифампицин* - в течение 4 мес. ежедневно или в интермиттирующем режиме (три раза в неделю). Другим режимом в фазе продолжения может быть прием изониазида и этамбутола в течение 6 мес.

### **Четвертый (IV) режим химиотерапии**

В *фазе интенсивной терапии* подросткам и взрослым назначают комбинацию как минимум из пяти противотуберкулезных препаратов, например:



пиразинамид, препарат из группы фторхинолонов, канамицин/амикацин или капреомицин, протионамид/этионамид и этамбутол. Назначение препаратов резервного ряда зависит от данных исследования лекарственной чувствительности выделяемых больным *M. tuberculosis*, причем необходимо также учитывать данные о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* по региону.

При положительной клинико-рентгенологической динамике и отрицательных результатах культурального исследования мокроты после 6 мес. химиотерапии переходят к фазе продолжения.

В фазе продолжения назначают не менее трех препаратов из числа тех, чувствительность к которым сохранена. Длительность фазы продолжения - не менее 12 мес. Общую длительность курса химиотерапии определяют на основании микробиологического и клинико-рентгенологического обследования. Длительность возможного приема препаратов определяется существующими инструкциями Министерства здравоохранения.

Если через 6 мес. лечения сохраняется бактериовыделение, решение о дальнейшей тактике принимает КЭК с участием фтизиохирурга.

У детей химиотерапию резервными препаратами проводят только под наблюдением ведущих фтизиопедиатрических центров страны: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, НПО «Фтизиопульмонология» Минздрава Республики Якутия (Саха).

## 2.4. КОРРЕКЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

При выявлении в процессе лечения устойчивости *M. tuberculosis* к одному или нескольким противотуберкулезным препаратам необходима коррекция лечения.

- При прекращении бактериовыделения поданным микроскопии мокроты и положительной клинико-рентгенологической динамике через 3 мес. после начала лечения возможны следующие варианты фазы продолжения химиотерапии:

- при исходной устойчивости к изониазиду (в т.ч. в сочетании с устойчивостью к стрептомицину) фазу продолжения проводят рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом в течение 6 мес. или рифампицином и этамбутолом в течение 9 мес. Общая продолжительность курса химиотерапии - до 12 мес;

- при исходной устойчивости к рифампицину (в т.ч. в сочетании с устойчивостью к стрептомицину) фазу продолжения проводят изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом в течение 12 мес. или изониазидом и этамбутолом до 15 мес. Общая продолжительность курса химиотерапии - до 18 месяцев;

- при исходной устойчивости к этамбутолу (в т.ч. в сочетании с устойчивостью к стрептомицину) фазу продолжения проводят изониазидом

и рифампицином в течение 4-5 мес. Общая продолжительность курса химиотерапии - до 8 мес.

- При отсутствии клинико-рентгенологического улучшения и/или сохранении бактериовыделения поданным микроскопии мокроты через 3 мес. после начала лечения продлевается интенсивная фаза химиотерапии со следующими коррективами:

- при устойчивости к изониазиду (в том числе в сочетании с устойчивостью к стрептомицину), но сохранении чувствительности к рифампицину, вместо изониазида назначают два резервных препарата;

- при устойчивости к рифампицину (в том числе в сочетании с устойчивостью к стрептомицину), но сохранении чувствительности к изониазиду, вместо рифампицина назначают два резервных препарата.

- При выявлении лекарственной устойчивости одновременно к изониазиду и рифампицину лечение продолжают в соответствии с режимом IV.

При выявлении неустрашимых **побочных реакций** токсического характера на изониазид или рифампицин, но сохранении к ним чувствительности микобактерий туберкулеза, возможна замена препарата. Заменять препарат необходимо только на аналог, а не на другой противотуберкулезный препарат. Так, изониазид можно заменять фтивазидом, метазидом, а рифампицин - рифабутином.

В случае неустрашимых аллергических реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом изониазид, а также и рифампицин, заменяют на два резервных препарата.

## **2.5. ОРГАНИЗАЦИЯ И УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ**

Лечение больных туберкулезом проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность и эффективность лечения [5].

Весь курс лечения больных туберкулезом или его отдельные этапы можно проводить в стационаре с круглосуточным или только дневным пребыванием, в санатории, в амбулаторных условиях. Организационную форму лечения определяют с учетом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности больного, его материально-бытовых условий жизни, психологических особенностей, степени социальной адаптации и местных условий.

Независимо от организационной формы должны быть соблюдены требования к стандарту лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями при изменении организационной формы лечения.

Результат лечения оценивают с использованием всех критериев эффективности и оформляют соответствующую документацию. Контроль эффективности лечения осуществляет вышестоящее противотуберкулезное учреждение.

Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии необходим квартальный когортный анализ [15, 19] с использованием стандартных определений его результатов (см. табл. 3).

Таблица 3

Стандартные определения исхода курса химиотерапии

<b>Определение</b>	<b>Исход курса химиотерапии</b>
<i>Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически, рентгенологически и микробиологически</i>	Больной, выделявший <i>M.tuberculosis</i> до начала лечения, полностью прошел курс лечения, и у него при положительной клинико-рентгенологической динамике не менее чем двукратно подтверждено отсутствие бактериовыделения (на 5-ом месяце и в конце курса химиотерапии).
<i>Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически</i>	Больной с исходно отсутствовавшим бактериовыделением полностью прошел курс лечения, и у него отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика.
<i>Неэффективный курс химиотерапии</i>	У больного сохраняется или появляется бактериовыделение 5-ом месяце химиотерапии и позже. У больного с исходно отсутствовавшим бактериовыделением имеет место отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, потребовавшая изменения режима химиотерапии.
<i>Досрочное прекращение химиотерапии</i>	Больной прервал лечение на 2 месяца и более.
<i>Смерть</i>	Больной умер во время прохождения курса химиотерапии от любой причины.
<i>Больной выбыл из-под наблюдения</i>	Больной выбыл из-под наблюдения проводившего химиотерапию учреждения (в другую административную территорию или ведомство), и результат курса химиотерапии неизвестен.

## 2.6. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

**Обследование больных перед началом лечения имеет целью:**

- определение формы, распространенности и фазы процесса;
- определение бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя;
- выявление нарушений функции пораженного органа;
- выявление осложнений туберкулеза;
- выявление сопутствующих заболеваний и контроль их течения;
- выявление противопоказаний к лекарственным препаратам.

В обязательный комплекс обследования при всех локализациях туберкулеза перед началом лечения входят:

- сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;
- исследование мокроты (промывных вод бронхов) и иного доступного диагностического материала на *M.tuberculosis* (световая и люминесцентная микроскопия, посев на питательные среды с определением лекарственной чувствительности) не менее чем трехкратно;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;
- клинические анализы крови, мочи, кала;
- серологическое исследование на сифилис;
- исследование крови на антитела к ВИЧ;
- исследование крови на антитела к вирусам гепатита;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- общий белок крови и его фракции;
- определение содержания глюкозы/сахар крови;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста (перед назначением этамбутола);
- осмотр ЛОР-врача (перед назначением аминогликозидов).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования.

**Контрольные обследования** больных туберкулезом служат для определения динамики бактериовыделения и инволюции туберкулезного процесса, контроля эффективности курса лечения и его переносимости, а также для контроля сопутствующих заболеваний.

Обязательными компонентами контрольного лабораторного обследования при любой клинической форме туберкулеза органов дыхания являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения - 1 раз в 3 мес,

- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови: в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, в фазе продолжения - 1 раз в 3 мес,
- исследование диагностического материала на *M.tuberculosis* (прямая бактериоскопия, люминесцентная микроскопия и посев на питательные среды с определением лекарственной чувствительности). В интенсивной фазе лечения исследование производить не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения - в конце 2-го месяца (20-я неделя от начала лечения) и по завершении лечения;
- рентгенологические исследования органов грудной клетки, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в 2 мес, а также при решении вопроса о переходе к фазе продолжения химиотерапии и в конце фазы продолжения.

При развитии осложнений туберкулезного процесса или необходимости обсуждения показаний к хирургическому вмешательству до завершения курса химиотерапии показано внеочередное проведение всех необходимых исследований. Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции побочных эффектов лечения при необходимости привлекают консультантов-специалистов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.06.2001 г. ФЗ № 77 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».
3. Приказ Минздрава Российской Федерации № 64 от 21.02.2000 г. «О номенклатуре клинических лабораторных исследований».
4. Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза: Практическое руководство / Под ред. М.И. Перельмана, Ю.Н. Левашева. - М.: Медицина и жизнь, 2002, 60 с.
5. Концепция Национальной программы противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации // Пробл. туберкулеза, 2000, №3, с. 51-55.
6. Лабораторная диагностика туберкулеза / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. - М.: МНПЦБТ, 2001, 184 с.
7. Методические указания по детекции патогенной микрофлоры в клинических материалах, пищевых продуктах, объектах внешней среды и выполнению генетической идентификации клеток с помощью ПЦР. - М., 1996.
8. Организация и содержание противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза: Метод, указания. - СПб., 2001, 42 с.
9. Перельман М.И. Терновой С.К. Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких. - М.: Видар, 1998, 88 с.
10. Guidelines for Establishing DOTS-PLUS Pilot Projects for the Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). - Geneva, WHO, 2000, p. 96.
11. Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. - Geneva, WHO, 1997, p. 48.
12. Laboratory Services in Tuberculosis Control. - Geneva, WHO, 1998.
13. Reider H. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. - Paris, IUATLD, 2002, p. 252.

14. Reider H.L. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. - 1<sup>st</sup> ed. - Int Union Against Tuberculosis and Lung Disease. - Paris, 1999, p. 162.
15. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. - 2<sup>nd</sup> ed. - Geneva, WHO, 1997, p. 78.
16. Tuberculosis / ed. by R. Wilson: The European Resp. Monograph. V. 2. Monogr. 4. July 1997, p. 354.
17. Tuberculosis: A Comprehensive International Approach / ed. by LB. Reichman and E.S. Hershfield. - 2<sup>th</sup> ed., 2000, p. 898.
18. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections / ed. by D. Schlossberg. - 4<sup>th</sup> ed., 1999, p. 422.
19. Tuberculosis Handbook. - Geneva, WHO, 1998, p. 222. *WHO/TB/98.253*.