

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
Волгоградский государственный медицинский университет  
кафедра фтизиопульмонологии

**СОВРЕМЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ  
ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ**

**учебное пособие**

2-е издание, переработанное и дополненное

Волгоград–2017

УДК 616-002.5-07

ББК 55.4

Т 39

Утверждено и рекомендовано к изданию ЦМС Волгоградского государственного медицинского университета

**Авторы:**

Сотрудники кафедры фтизиопульмонологии ВолгГМУ

О.Н. Барканова – зав. кафедрой, кандидат медицинских наук

А.С. Борзенко – доктор медицинских наук, профессор

С.Г. Гагарина – кандидат медицинских наук, доцент

А.А. Калуженина – кандидат медицинских наук, ассистент

Н.Л. Попкова – кандидат медицинских наук, доцент

**Рецензенты:**

зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией,  
тропической медициной, д. м. н., профессор Е. А. Иоанниди;

зав. кафедрой детских инфекционных болезней,  
д. м. н., профессор Л. В. Крамарь

**Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких:**  
учебное пособие / О.Н. Барканова, А.С. Борзенко, С.Г. Гагарина, А.А. Калуженина, Н.Л. Попкова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Волгоград, ВолгГМУ, 2017. – 93 с.

Второе издание учебного пособия (первое вышло в 2014 г.) переработано и дополнено новыми материалами в связи требованиями нового ФГОС РФ, утвержденного Министерства образования и науки Российской Федерации.

В предлагаемом учебном пособии рассматриваются вопросы классификации лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и механизмов ее формирования. Представлены современные методы диагностики лекарственной устойчивости. Значительное место занимают вопросы клиники, лечения и профилактики лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

Учебное пособие предназначено для ординаторов, аспирантов, обучающихся по специальности «фтизиатрия».

Волгоградский государственный медицинский университет, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Список сокращений                                                                                               | 4  |
| Введение                                                                                                        | 5  |
| 1. Классификация лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза                                            | 6  |
| 2. Механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам | 9  |
| 3. Микробиологическая диагностика лекарственной устойчивости                                                    | 16 |
| 4. Клинические проявления                                                                                       | 24 |
| 5. Лечение                                                                                                      | 29 |
| 5.1. Гигиенодиетический режим                                                                                   | 29 |
| 5.2. Химиотерапия                                                                                               | 32 |
| 5.3. Патогенетическое лечение                                                                                   | 72 |
| 5.4. Коллапсотерапия                                                                                            | 78 |
| 5.5. Хирургическое лечение                                                                                      | 80 |
| 6. Профилактика                                                                                                 | 84 |
| Тестовые задания для самоконтроля знаний                                                                        | 88 |
| Рекомендуемая литература                                                                                        | 92 |
| Эталоны ответов на тестовые задания                                                                             | 93 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|           |                                           |
|-----------|-------------------------------------------|
| БЦЖ       | бацилла Кальметта-Герена                  |
| ВИЧ       | вирус иммунодефицита человека             |
| ВК        | врачебная комиссия                        |
| ВОЗ       | Всемирная организация здравоохранения     |
| ДНК       | дезоксирибонуклеиновая кислота            |
| КЭК       | контрольно-экспертная комиссия            |
| МБТ       | микобактерия туберкулеза                  |
| МГМ       | молекулярно-генетические методы           |
| МЛУ       | множественная лекарственная устойчивость  |
| НАД       | никотинамидадениндинуклеотид              |
| ПАСК      | пара-аминосалициловая кислота             |
| ПЦР       | полимеразная цепная реакция               |
| ППД-Л     | очищенный туберкулин Линниковой           |
| РНК       | рибонуклеиновая кислота                   |
| ТЛЧ       | тест лекарственной чувствительности       |
| ФВД       | функция внешнего дыхания                  |
| ФГА       | фитогемагглютинин                         |
| ХОБЛ      | хроническая обструктивная болезнь легких  |
| ШЛУ       | широкая лекарственная устойчивость        |
| Amx       | амоксциллин с клавулановой кислотой       |
| Am        | амикацин                                  |
| Cm        | капреомицин                               |
| CD 4+     | T-лимфоциты хелперы                       |
| CD 8+     | T-лимфоциты супрессоры                    |
| Cs        | циклосерин                                |
| Clr       | klarитромицин                             |
| Cfz       | клоfazимин                                |
| DOTS      | Directly Observed Treatment, Short-course |
| E         | этамбутол                                 |
| Fq        | препараты из группы фторхинолонов         |
| H         | изониазид                                 |
| Imp       | имипенем с циластатином                   |
| Km        | канамицин                                 |
| Lzd       | линезолид                                 |
| Lfx       | вофлоксацин                               |
| Mp        | опенем                                    |
| Mfx       | моксифлоксацин                            |
| Pas       | пара-аминосалициловая кислота             |
| Pto (Eto) | протионамид (этионамид)                   |
| R         | рифампицин                                |
| Rb        | рифабутин                                 |
| S         | стрептомицин                              |
| Trd       | теризидон                                 |
| Z         | пиразинамид                               |

## **ВВЕДЕНИЕ**

В соответствии с ФГОС ВО по специальности «фтизиатрия» (квалификация /степень/: «врач-фтизиатр»), утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от «25» августа 2014 г. № 1094, при освоении данного учебного пособия у ординаторов должны быть сформированы следующие профессиональные компетенции.

### Профилактическая деятельность:

- готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);
- готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-статистического анализа информации о показателях здоровья взрослых и подростков (ПК-4);

### Диагностическая деятельность:

- готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5);

### Лечебная деятельность:

- готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании фтизиатрической медицинской помощи (ПК-6);

### Реабилитационная деятельность:

- готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (ПК-8).

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ

По определению экспертов ВОЗ, лекарственно-устойчивый туберкулез – это случай туберкулеза легких с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к одному и более противотуберкулезным препаратам.

Выделяются следующие виды лекарственной чувствительности МБТ:

- 1) чувствительность сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам;
- 2) монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату;
- 3) полирезистентность – устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина;
- 4) множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- 5) пред-широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (пред-ШЛУ МБТ) – это вид устойчивости, при которой определяется устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- 6) обширная или широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и инъекционным препаратам (канамицин, амикацин или капреомицин), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- 7) тотальная лекарственная устойчивость – устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам.

Эффективность химиотерапии среди больных с МЛУ МБТ зависит от устойчивости МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов. Лекарственная устойчивость МБТ к резервным препаратам резко снижает эффективность лечения, ухудшает прогноз.

Больные с МЛУ возбудителя подразделяются на две группы:

- 1) 1-я группа – МЛУ МБТ к основным препаратам, в том числе и к сочетанию изониазида, рифампицина с другими основными препаратами;
- 2) 2-я группа – МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов, в том числе к сочетанию изониазида, рифампицина с резервными препаратами.

У больных первой группы имеется резерв использования противотуберкулезных препаратов и клинический прогноз среди них лучше. У больных второй группы отсутствует резерв противотуберкулезных препаратов и, следовательно, эффективность терапии крайне низкая.

Выделяется первичная (экзогенная) лекарственная резистентность МБТ (резистентность, определяемая у пациентов, принимавших противотуберкулезные препараты менее 1 месяца), когда больной заразился лекарственно-резистентным штаммом МБТ. Рост первичной лекарственной устойчивости является показателем напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

Вторичная (приобретенная или эндогенная) лекарственная резистентность МБТ – это устойчивость, развившаяся в процессе химиотерапии. Такие больные выделяли в начале лечения чувствительные МБТ, ставшие резистентными на фоне приема противотуберкулезных препаратов. Вторичная лекарственная устойчивость характеризует неэффективность проводимой химиотерапии.

При истинной лекарственной устойчивости одна МБТ устойчива к нескольким препаратам. Истинная резистентность выявляется у постоянных бактериовыделителей (преимущественно у лиц пожилого и старческого

возраста с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких). Чаще наблюдается ложная резистентность, когда одни МБТ устойчивы к одним препаратам, а другие – к другим.

Выделяется бактериологическая и клиническая устойчивость, которые не всегда совпадают. При нарушении дренажа бронха о наличии лекарственной устойчивости можно предположить по отсутствию эффекта при адекватной химиотерапии.

В клинической практике необходимо помнить о существовании полной перекрестной лекарственной устойчивости МБТ между:

- 1) канамицином и амикацином;
- 2) этионамидом и протионамидом;
- 3) рифампицином и рифабутином;
- 4) фторхинолоны имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. Некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций при устойчивости к офлоксацину.

При устойчивости к изониазиду с мутацией в гене *inhA* возможна устойчивость к тиамидам.

## 2. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Для микобактерий туберкулеза характерна лекарственная устойчивость. Выделяется три группы механизмов, обуславливающих лекарственную резистентность:

- 1) барьерный механизм (изменение проницаемости клеточной стенки и мембран);
- 2) разложение или инаktivация препарата ферментами (например,  $\beta$ -лактамаза);
- 3) модификация мишени антибактериального средства, происходящая благодаря изменению нуклеотидной последовательности соответствующих генов и, как следствие, изменению метаболизма.

Микобактерии туберкулеза обладают природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам (например, к  $\beta$ -лактамам, макролидам и тетрациклинам), что указывает на их высокоразвитую метаболическую систему и неспецифические механизмы устойчивости.

Лекарственная устойчивость развивается под воздействием неадекватной химиотерапии в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ. Подобные мутации встречаются и у природных штаммов МБТ до их контакта с противотуберкулезными препаратами. Вероятность возникновения спонтанных мутаций у природных штаммов МБТ, приводящих к развитию лекарственной устойчивости, низкая и составляет  $10^{-6}$  для изониазида и стрептомицина, ПАСК;  $10^{-8}$  для рифампицина;  $10^{-4}$  для этамбутола;  $10^{-3}$  для пиразинамида, протионамида (этионамида), циклосерина, капреомицина. Вероятность развития резистентности одновременно к изониазиду и рифампицину составляет  $2,56 \cdot 10^{-10}$ . В каверне обнаруживается  $10^{8-11}$  МБТ, и там имеются мутанты, устойчивые ко всем противотуберкулезным препаратам. При проведении рациональной химиотерапии эти мутанты практического значения не имеют.

В инфильтрате до 2 см в диаметре без распада находится от 100 до 1000 МБТ. При этом на 100 чувствительных МБТ имеется 2-3 устойчивых мутанта. В инфильтрате более 2 см в диаметре с распадом находится до 100 млн. МБТ. При этом на 100 млн. чувствительных МБТ имеется 20-40 тысяч мутантов, устойчивых к противотуберкулезным препаратам. При поражении легких по типу казеозной пневмонии имеется 100 млрд. и более МБТ. При этом на 100 млрд. чувствительных МБТ может быть до 2-4 млн. мутантов.

Клиническая картина лекарственно-устойчивого туберкулеза появляется, когда популяция лекарственно-устойчивых МБТ значительно превосходит популяцию микобактерий, чувствительных к противотуберкулезным препаратам. Размножение лекарственно-устойчивых мутантов наблюдается при неадекватной терапии и монотерапии. При лечении туберкулезного процесса одним эффективным препаратом происходит уничтожение МБТ, чувствительных к данному препарату. В то же самое время отдельные резистентные МБТ продолжают делиться и накапливаться, эта часть бактериальной популяции увеличивается. При этом основными механизмами в формировании резистентности МБТ являются селекция и адаптация, т.е. естественный отбор и привыкание мутантов МБТ к противотуберкулезным препаратам, что при длительном воздействии приводит к изменению генома МБТ. Через несколько недель подобного лечения резистентные МБТ вызывают появление клинической картины лекарственно-устойчивого туберкулеза. При смене препарата наблюдается селекция МБТ, устойчивых как к первому, так и ко второму препарату.

Описывается так же хромосомная и плазмидная формы лекарственной устойчивости МБТ, когда лекарственные средства выступают в роли мутагенного фактора. При этом лекарственная устойчивость хромосомной природы вызывается изменениями рибосомно-матричной системы МБТ, а внехромосомная (плазмидная) – связана с одним из видов эписом (R-фактором). Данный вид устойчивости доминантно наследуется всеми последующими поколениями МБТ.

Накопление мутаций, приводящих к лекарственной устойчивости к отдельным препаратам, является основной причиной развития МЛУ-туберкулеза (устойчивость к изониазиду и рифампицину в любых комбинациях). Устойчивость к одному рифампицину встречается редко. Наиболее часто она ассоциирована с устойчивостью к изониазиду, что делает рифампицин маркером МЛУ-туберкулеза.

Существует несколько способов, которыми мутация может вызвать лекарственную устойчивость. Классический механизм – мутация гена, кодирующего мишень препарата, как правило – фермент, ингибирование которого вызывает токсические эффекты препарата. Обычно эти мутации снижают способность препарата связываться с мишенью. Мутации другого типа не изменяют мишень препарата, а просто увеличивают ее экспрессию, так что мишени становится больше, чем может ингибировать имеющееся количество препарата. Некоторые препараты (изониазид и пиразинамид) попадают в бактерию в виде про-лекарств, и для активации им требуется катализ бактериальным ферментом. Поэтому любая мутация активатора, прекращающая образование активной формы препарата, будет эффективным механизмом устойчивости. Мутации, снижающие накопление препаратов бактерией, также могут вызывать устойчивость. Это может произойти путем уменьшения либо скорости, с которой препарат проникает в бактерию, либо скорости удаления препарата из клетки. Наконец, устойчивость может наступать в результате химической трансформации и инактивации препарата.

К настоящему времени изучены практически все гены МБТ, контролирующие лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда (таблица 1).

Таблица 1 – Мишени действия противотуберкулезных препаратов и процент возникновения мутаций лекарственной резистентности у *M.tuberculosis*

| Препарат     | Механизм действия                                   | Ген   | Генетический продукт         | Частота мутаций % |
|--------------|-----------------------------------------------------|-------|------------------------------|-------------------|
| Рифампицин   | Ингибирует синтез нуклеиновых кислот (транскрипции) | rpo-B | В-субъединица РНК-полимеразы | 95                |
| Изониазид    | Ингибирует синтез клеточной стенки                  | katG  | Каталаза-пероксидаза         | 40-60             |
|              |                                                     | inhA  | Еноил-ацил-редуктаза         | 20-34             |
|              |                                                     | kasA  | Кетоацил-протеин синтетаза   | 14                |
|              |                                                     | ahpC  | Алкил-гидропероксидаза       | 10-15             |
| Стрептомицин | Ингибирует синтез протеинов                         | rpsL  | Рибосомальный протеин S12    | 52-59             |
|              |                                                     | rrs   | 16S рибосомальная РНК        | 8-21              |
| Этамбутол    | Ингибирует синтез клеточной стенки                  | embB  | Арабинозил-трансфераза       | 50-65             |
| Фторхинолоны | Ингибирует синтез нуклеиновых кислот (репликация)   | gyrA  | Субъединица ДНК-гиразы       | 75-95             |
| Пиразинамид  | Переходит в активную форму                          | rncA  | Пиразинамидаза               | 70-97             |
| Этионамид    |                                                     | inhA  | Еноил-ацил-редуктаза         | 70                |

Рифампицин обладает высокой бактерицидной активностью по отношению к МБТ. Он легко проникает через клеточную стенку. После проникновения в МБТ рифампицин связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и блокирует процесс транскрипции, тормозит жизнедеятельность МБТ.  $\beta$ -субъединица РНК-полимеразы МБТ закодирована в гене rpoB. В 97% лекарственная устойчивость к рифампицину обусловлена мутациями в этом гене. Все они происходят на небольшом участке,

состоящем из 27 кодонов. Мутации в отдельных кодонах различны по своему значению. Так, при мутациях в кодонах 526 и 531 обнаруживают высокий уровень устойчивости к рифампицину и рифабутину. Мутации в кодонах 511, 516, 518 и 522 приводят к низкому уровню устойчивости к рифампицину при сохранении чувствительности к рифабутину. Редко устойчивость к рифампицину связана с мутациями в других участках гена *rpoB*.

Изониазид обладает высокой активностью за счет наличия нескольких мишеней у МБТ к нему. Одной из мишеней изониазида является синтез миколитических кислот и их производных. Изолирован ген *inhA*, отвечающий за продукцию миколитических кислот, которые используют никотинамидадениндинуклеотид (НАД) как кофактор. Изониазид или его метаболит блокирует синтез миколитических кислот у чувствительных штаммов МБТ, что приводит к их гибели. Мутации в гене *inhA* МБТ не позволяют изониазиду вмешиваться в синтез миколитических кислот, что влечет за собой лекарственную устойчивость. Кроме того, действие изониазида опосредовано гемсодержащим ферментом, каталазой-пероксидазой. Ген *katG* отвечает за функционирование данного фермента. Токсичность изониазида по отношению к МБТ обусловлена реакцией перекисного окисления липидов, катализатором которой является каталаза-пероксидаза. Фермент осуществляет элиминацию перекиси водорода, который накапливается в клетке во время окислительных процессов, связанных с дыханием. Большинство штаммов МБТ, содержащих мутации в гене *inhA* и не содержащих мутаций в гене *katG*, имеют низкий уровень резистентности к изониазиду. В тоже время у штаммов, содержащих полную делецию гена *katG*, уровень устойчивости к изониазиду значительно выше.

Лекарственная устойчивость к стрептомицину развивается в результате мутаций в генах, кодирующих строение субъединиц хромосом. Стрептомицин нарушает синтез белка в клетке МБТ за счет связывания с 16S компонентом рибосомальной РНК, вызывая нарушение чтения генетического кода и угнетение процесса трансляции. Миссенс-мутации в *rpsL*-гене,

который кодирует рибосомальный белок S12, является доминирующим механизмом развития лекарственной резистентности к стрептомицину. Менее значимой мишенью является ген *rps*, кодирующий 16S-компонент рибосомальной РНК.

Не определен механизм действия этамбутола на клеточном и молекулярном уровне. Согласно одной из первых гипотез, этамбутол связывается с клеточной стенкой. В последующих работах выяснилось, что данный препарат угнетает синтез арабиногалактанов. Последним был описан метаболический путь угнетения конверсии глюкозы в моносахариды, используемые при синтезе полисахаридов клеточной стенки – арабиногалактана, арабиноманнана и пептидогликана. У 60% штаммов МБТ, резистентных к этамбутолу, наблюдается изменение в аминокислотном составе в положении 306 гена *embCAB*, который кодирует фермент арабинозилтрансферазу.

Наименее изучены молекулярные механизмы развития лекарственной устойчивости к пипразинамиду. Штаммы МБТ, чувствительные к пипразинамиду, продуцируют энзимпипразимидазу, который трансформирует пипразинамид в пипразиновую кислоту – более активный компонент. Действие пипразиновой кислоты заключается в снижении уровня pH ниже лимита толерантности мишени препарата. У резистентных штаммов МБТ отмечается значительное снижение уровня пипразимидазы в связи с мутациями в гене *pcpA*. *M. bovis* обладает природной устойчивостью к пипразинамиду, благодаря специфической точечной мутации в 169-м кодоне.

Фторхинолоны угнетают синтез ДНК в результате связывания с бактериальной топоизомеразой II. Установлены мутации в *gyrA*-гене, которые наблюдаются у штаммов МБТ, устойчивых к фторхинолонам. Ген *gyrA* кодирует ДНК-гиразу. При развитии лекарственной устойчивости к фторхинолонам в гене *gyrA* происходит замена аланина на валин. Лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам развивается редко и довольно медленно.

Известны два механизма развития устойчивости к этионамиду: нарушение синтеза миколитических кислот (енол-АСР-редуктаза) и изменение соотношения НАД/НАДФ в клетке МБТ (НАДФ-дегидрогеназа), закодированные в генах *inhA* и *ndh*. Резистентность к циклосерину обусловлена нарушением синтеза клеточной стенки (D-аланинрацемаза) вследствие мутации в гене *alrA*.

Этионамид и изониазид обладают кросс-резистентностью – состоянием, при котором наблюдается генетически обусловленная лекарственная устойчивость к нескольким препаратам одновременно. Резистентность к этионамиду наблюдается у больных туберкулезом, никогда не получавших этионамид, если МБТ, выделенные у данных больных, устойчивы к изониазиду. Кросс-резистентность характерна для рифампицина, рифабутина и других производных рифампицина В.

Кросс-резистентность к стрептомицину, канамицину и амикацину обусловлена нарушением связывания препаратов с 30S субъединицей рибосомы и угнетением синтеза белка. Резистентность к данным препаратам объясняется снижением способности препаратов проникать через клеточную стенку, снижением связывающей способности с рибосомами или аминогликозидмодифицирующим ферментом.

В последние годы отмечен большой прогресс в понимании молекулярных основ лекарственной резистентности микобактерий к противотуберкулезным препаратам, но многие аспекты развития устойчивости остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

### **3. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ**

Микробиологические исследования имеют огромное значение в выявлении, диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза, выборе рациональной схемы химиотерапии, контроле диспансерных контингентов, а также в определении путей передачи возбудителя.

Для повышения эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом используются ускоренные бактериологические методы выявления МБТ, что позволяет в ранние сроки повести коррекцию химиотерапии.

Все методы определения чувствительности делятся на две группы: фенотипические и генетические (генотипические). Различие между ними состоит в выявлении устойчивости к противотуберкулезным препаратам на основе генетической природы такой устойчивости либо независимо от нее.

Фенотипические методы подразделяются в свою очередь на две подгруппы:

- 1) основанные на культивировании;
- 2) направленные на выявление определенных маркеров изменений в метаболизме возбудителя.

Наиболее привычными для лабораторий являются культуральные (фенотипические) методы, основанные на выявлении задержки роста МБТ в присутствии антибактериального препарата. Такой тест проводится на плотных или жидких питательных средах.

Резистентность конкретного штамма МБТ выражается той максимальной концентрацией противотуберкулезного препарата (количество микрограмм в 1 мл питательной среды), при которой еще наблюдается размножение МБТ (по числу колоний при посеве на плотные питательные среды). Границей, или критерием резистентности МБТ, являются наиболее низкие концентрации препарата в питательной среде, выраженные в миллиграммах на 1 мл, при которых уже размножаются резистентные особи.

Критерии лекарственной устойчивости МБТ установлены при клинико-лабораторных исследованиях стандартных концентраций антибактериальных препаратов, которые называют предельными. Для изониазида это – 1 мкг/мл, рифампицина – 4 мкг/мл, стрептомицина – 10 мкг/мл, этамбутола – 2 мкг/мл, канамицина – 30 мкг/мл, амикацина – 8 мкг/мл, протионамида и этионамида – 30 мкг/мл, офлоксацина – 5 мкг/мл, циклосерина – 30 мкг/мл, пипразинамида – 100 мкг/мл.

Исследование лекарственной резистентности МБТ проводится по прямому и непрямому методу исследования мокроты при посеве на плотные питательные среды, к которым добавляют стандартные концентрации противотуберкулезных препаратов. Это метод абсолютных концентраций. Культура МБТ считается резистентной к той или иной концентрации противотуберкулезного препарата, которая содержится в пробирке, если в пробирке со средой выросло более 20 колоний. Определение устойчивости МБТ к пипразинамиду осуществляется на специально приготовленной яичной среде с pH 5,5-5,6.

При массивном бактериовыделении (положительный результат микроскопии мазка мокроты или другого патологического материала) проводится прямое определение чувствительности МБТ непосредственно из мокроты. Массивность микобактериальной популяции при микроскопии оценивается по двум степеням:

- 1) скудное бактериовыделение, когда в мазке обнаруживаются от 1 до 9 МБТ в 100 полях зрения;
- 2) массивное (обильное) – от 10 до 100 МБТ в 100 полях зрения.

При прямом методе исследования результаты определения чувствительности МБТ к противотуберкулезному препарату учитываются на 21-28-й день. Для прямого определения лекарственной чувствительности применяется также метод глубинного посева и метод культивирования в жидких питательных средах. Результаты в этом случае получаются на 12-15-

й день. Прямое определение чувствительности МБТ позволяет получить только ориентировочные данные.

Метод абсолютных концентраций на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена используется в качестве унифицированного метода определения лекарственной чувствительности МБТ. Этот метод достаточно точен и позволяет исследовать диагностический материал, содержащий любое количество МБТ, поскольку для определения лекарственной чувствительности используются штаммы, предварительно выделенные на плотных питательных средах. Вначале производится посев мокроты или любого другого заразного материала, полученного от больного, на твердые питательные среды и получают чистую культуру МБТ, при этом сроки выделения МБТ на питательных средах составляют не менее 1-1,5 месяца. Количественная оценка бактериовыделения методом посева производится по трем степеням:

- 1) 1-я степень – скудное, когда на плотных питательных средах вырастает от 1 до 20 колоний;
- 2) 2-я степень – умеренное, когда на плотных питательных средах вырастает от 21 до 100 колоний;
- 3) 3-я степень – обильное, когда обнаруживается рост более 100 колоний.

Полученная культура МБТ пересеивается на питательные среды, содержащие антибактериальные препараты. Результаты определения резистентности указанным методом получаются через 2-2,5 месяца после забора материала. Коррекция химиотерапии носит отсроченный характер.

Для сокращения времени культуральной диагностики туберкулеза применяются автоматизированные системы BACTEC-460 и BACTEC MGIT-960 («Becton Dickinson»), ESP II («Trek Diagnostic System»), MB/BacT/Alert («BioMerieux»), позволяющие выявить МБТ в диагностическом материале в течение 10-20 дней и определить лекарственную чувствительность возбудителя за 2 недели. Указанные системы осуществляют постоянный компьютерный мониторинг состояния бактериальной популяции в

обогащенной жидкой питательной среде Мидлбрук 7Н9 и сигнализируют о размножении минимального числа микроорганизмов. Критерием устойчивости является рост более 1% микобактерий (для пиразинамида – 10%) в присутствии критических концентраций.

Основным компонентом системы MB/BacT является пробирка MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) с флюоресцентным индикатором роста (трис-4,7-дифенил-1,10-фенантролина рутениум – хлорид-пентагидрат), который заключен под силиконом на дне пробирки и погашен высокими концентрациями кислорода, растворенного в среде. Размножающаяся микробная популяция поглощает кислород, высвобождая флюоресцентный компонент, который начинает светиться при ультрафиолетовом облучении.

Прибор ВАСТЕС-960 работает на основе принципов технологии MGIT: в нем инкубируются индикаторные пробирки после внесения диагностического материала, подвергаясь периодическому ультрафиолетовому тестированию. Максимальная одновременная загрузка прибора 960 пробирок. Контроль за внесенным в индикаторную пробирку материалом осуществляется встроенным в прибор компьютером. Жидкокристаллический дисплей и специальные индикаторы дают информацию о наличии положительных и отрицательных посевов. Ускоренный рост микобактерий и снижение контаминации обеспечиваются добавлением бульона 7Н9 жидкой питательной добавкой OADC и 5 лиофилизированными антибиотиками PANTA, которые вносят в индикаторную пробирку перед посевом. OADC содержит 4 питательных компонента: олеиновую кислоту, бычий сывороточный альбумин, декстрозу и каталазу. Смесь PANTA включает препараты, подавляющие жизнедеятельность грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, а также грибов (полимиксин В, амфотерицин В, налидиксовая кислота, триметоприм и азлоциллин). Прибор ВАСТЕС-960 оценивает пробирку как положительную, если количество живых микроорганизмов в ней достигло  $10^6$ - $10^7$  в 1 мл среды.

В другой полностью автоматизированной неинвазивной системе MB/VacT используется для выявления роста МБТ технология колориметрического детектирования углекислого газа, который накапливается в среде в результате метаболизма растущей культуры. Флакон MB/VacT снабжается придонным индикатором, реагирующим посветлением окраски на увеличение концентрации CO<sub>2</sub>, что сопровождается увеличением коэффициента отражения и регистрируется компьютером. Помимо бульона 7H9, в питательной среде содержится панкреатический перевар казеина, сывороточный альбумин и каталаза. Перед посевом в среду добавляется смесь из 5 лиофилизированных противомикробных препаратов и рекоституционной жидкости (твин-80, глицерин и амарант).

Автоматические системы имеют преимущества по сравнению с традиционными методами определения лекарственной чувствительности на плотных питательных средах:

- 1) сокращают сроки выявления микобактерий из диагностического материала в среднем до 10-20 дней;
- 2) сокращают сроки определения лекарственной чувствительности МБТ до 5-14 дней;
- 3) повышают высеваемость микобактерий из бактериоскопически отрицательного материала от больных туберкулезом.

К молекулярным фенотипическим относятся методы, основанные на способности антибактериального препарата задерживать специфические элементы метаболизма у чувствительных микобактерий. Некоторые из этих методов требуют предварительного выделения чистой культуры. К ним относятся методы обнаружения аденозинтрифосфата в качестве маркера выживания микобактерий в присутствии противотуберкулезного препарата. С необходимостью культивирования также связаны методы использования индикатора (например, синего Аламара), меняющего цвет среды из синего в розовый при восстановлении из исходной окисленной формы микобактериями, растущими в присутствии антибиотика, т.е. в случае

устойчивости. Культура нужна для дифференциации между чувствительными и устойчивыми, выживающими в присутствии антибиотика, бактериями по способности гидролизировать диацетат флюоресцеина, что приводит к флюоресценции, обнаруживаемой при поточной цитометрии.

Нитратредуктазный метод (основан на регистрации активности фермента МБТ – нитратредуктазы) позволяет получить результат исследования через 8-12 дней после посева культуры на среду Левенштейна-Йенсена с соответствующими антибактериальным препаратом. Определение чувствительности МБТ с помощью данного метода занимает более 30 дней.

Генотипические методы определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ основаны на изучении специфических участков генома микробной клетки и выявлении наличия или отсутствия определенных мутаций в генах, связанных с резистентностью к конкретным противотуберкулезным препаратам. При этом исследованию могут подвергаться как диагностический материал, так и выросшие культуры микроорганизмов.

Основным достоинством молекулярно-генетических методов (МГМ) является быстрое и достоверное выявление больных МЛУ-туберкулезом, так как они позволяют выявить лекарственную устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду, а также к важнейшим препаратам второго ряда, позволяя использовать разделение потоков больных и включать в режим лечения наиболее эффективные препараты.

Использование МГМ для определения лекарственной устойчивости является первоначальным этапом обследования больных и не исключает применение традиционных культуральных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя, т.к. молекулярно-генетические тест-системы определения лекарственной устойчивости в настоящее время разработаны не для всех противотуберкулезных препаратов.

Молекулярно-генетические тест-системы определения лекарственной

устойчивости микобактерий туберкулеза представлены тремя основными технологиями.

1. Гибридизационные технологии, основанные на гибридизации продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилизованными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип, или ДНК-стрип.

2. Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени.

3. «Картриджная» технология (выделение ДНК и амплификация идут автоматически в специальном картридже).

**Гибридизационные технологии.** Гибридизационные технологии позволяют в культуре с плотной или жидкой среды или непосредственно в мокроте, положительной по результатам микроскопического исследования, в течение 1-2 дней выявлять наиболее распространенные мутации в генах МБТ, связанных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину и некоторым противотуберкулезным препаратам второго ряда.

Данная группа методов основана на том, что амплифицированные в результате ПЦР целевые последовательности гибридизуются с зондами, нанесенными на соответствующую матрицу. По результатам гибридизации делается вывод о наличии мутаций, влекущих устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени. Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет определять мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к рифампицину и изониазиду. Преимуществом данного метода является отсутствие этапа гибридизации и оценка результатов в режиме реального времени, что позволяет снизить возможность кросс-контаминации образцов. Использование данного метода позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять мутации в генах *groB*, *KatG* и *inhA*, ассоциирующиеся с устойчивостью к рифампицину и изониазиду.

**Картриджная технология.** Использование этой системы позволяет

непосредственно из нативной мокроты в очень короткие сроки (в течение 2,5 часов) одновременно проводить выявление ДНК МБТ и с высокой достоверностью определять устойчивость МБТ к рифампицину. Метод прост в применении и обладает хорошими диагностическими характеристиками, позволяя получить своевременные и достоверные данные для клинического и эпидемиологического использования.

В современных клинических условиях используется сочетание молекулярных и бактериологических методов определения лекарственной чувствительности МБТ.

#### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Выделяются следующие группы лиц повышенного риска по формированию лекарственно-устойчивого туберкулеза:

- 1) лица, проживающие в регионах с уровнем первичной МЛУ МБТ более 5% и вторичной МЛУ – более 15%;
- 2) лица, имеющие контакт с больными, выделяющими лекарственно-устойчивые МБТ;
- 3) лица, содержащиеся в следственных изоляторах и осужденные в тюрьмах;
- 4) лица без определенного места жительства, мигранты;
- 5) лица, страдающие алкоголизмом и наркоманией;
- 6) лица, имеющие исходный иммунодефицит;
- 7) больные с перерывами в лечении, пациенты с рецидивами, хронические больные;
- 8) больные остропрогрессирующими формами туберкулеза (казеозная пневмония, милиарный туберкулез);
- 9) больные с массивным бактериовыделением, имеющие поражение двух и более долей легких с формированием больших и гигантских каверн в легких.

Туберкулезный процесс, вызванный резистентными штаммами МБТ, характеризуется более выраженной клинической симптоматикой, чем обусловленный чувствительными штаммами. Вирулентность резистентных штаммов МБТ значительно ослаблена. При этом отмечается торпидное течение деструктивного туберкулезного процесса, отсутствие диссеминации в другие органы. В легких преобладает картина кавернозно-цирротических изменений с наличием крупных каверн с фиброзными стенками и казеозным содержимым, с выраженными фиброзными изменениями легочной ткани по периферии каверны, очаговых изменений различной интенсивности и давности. Наблюдаются выраженные дистрофические изменения внутренних органов.

Выявляются следующие особенности тканевых и клеточных реакций при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких:

- 1) большая распространенность специфического и неспецифического воспаления в легочной ткани;
- 2) отставание темпов репарации очагов поражения, что обусловлено тотальным воспалением бронхов (специфическим и неспецифическим) с нарушением их дренажной функции;
- 3) формирование обширных инфильтратов;
- 4) выраженные реакции со стороны микроциркуляторного русла.

Феномен лекарственной резистентности МБТ имеет важное клиническое значение. Особенность клинической картины заболевания в значительной степени определяется иммунобиологическим состоянием организма. Наличие иммунодефицитного состояния при туберкулезе характеризуется тяжелым прогрессирующим течением основного процесса.

В клинической практике о начале формирования лекарственной устойчивости МБТ свидетельствует феномен «падения» и «подъема» выделения МБТ на фоне проведения химиотерапии. До начала лечения по микроскопии мокроты у больных определяется большое количество МБТ. После начала лечения оно начинает снижаться, и к 2 месяцам результат микроскопии становится отрицательным (феномен «падения»). Затем через несколько месяцев результат бактериоскопии мокроты становится положительным («подъем») в результате гибели чувствительных МБТ и увеличения количества лекарственно-устойчивых штаммов.

Данный феномен связан с индукцией нарастающей вторичной лекарственной устойчивости МБТ. Он встречается у больных с исходной устойчивостью МБТ, когда о ней до получения микробиологических данных по непрямому методу неизвестно. Лечение больных стандартной комбинацией усиливает формирование устойчивости МБТ к большому числу препаратов основного и резервного ряда (таблица 2).

Таблица 2 – Феномен индукции лекарственной устойчивости МБТ

| Исходная лекарственная устойчивость | Режим химиотерапии | Индукция лекарственной устойчивости |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| HS                                  | 2HREZ              | + E                                 |
| HSK                                 | 2HREZ              | + E Pa                              |
| RS                                  | 2HREZ              | + KE                                |
| HRS                                 | 2HREZ              | + E K Pa                            |
| HRESK                               | 2HREZ              | + Pa                                |

При неадекватной химиотерапии лекарственная устойчивость МБТ развивается к следующим противотуберкулезным препаратам:

- 1) стрептомицину – через 1-2 месяца;
- 2) пипразинамиду – через 2-3 месяца;
- 3) фторхинолонам – через 2-3 месяца;
- 4) изониазиду – через 3-4 месяца;
- 5) этамбутолу – через 3-4 месяца;
- 6) протионамиду – через 3-4 месяца;
- 7) канамицину – через 3-4 месяца;
- 8) рифампицину – через 6-8 месяцев;
- 9) ПАСК – через 8-10 месяцев;
- 10) циклосерину – через 8-12 месяцев.

Клиническая картина лекарственно-устойчивого туберкулеза легких проявляется острым или подострым началом заболевания, фебрильной лихорадкой, нарастающим интоксикационным синдромом. До начала лечения у всех больных наблюдается кашель с мокротой, часто кровохарканье, слабость, потливость, похудание. При объективном исследовании органов грудной полости выявляется притупление перкуторного тона, бронхиальное дыхание и разнокалиберные влажные хрипы. Со стороны других органов чаще наблюдаются увеличение печени и тахикардия. В периферической крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, лимфопения и моноцитоз.

У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких выявляется вторичная бронхолегочная инфекция. В клинической картине туберкулеза

легких, осложненного вторичной патогенной бронхолегочной инфекцией, резко выражен интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления заболевания. Отмечается сильный продуктивный кашель и большое количество мокроты. Рентгенологическая картина характеризуется обширными затемнениями легочной ткани и наличием больших и гигантских каверн с признаками абсцедирования.

Длительное и неэффективное лечение противотуберкулезными препаратами формирует зависимость МБТ от противотуберкулезного препарата (клинический синдром «лекарственно-зависимого туберкулеза»). Синдром лекарственной зависимости проявляется клиническим ухудшением (лихорадка, общая слабость), увеличением катаральных явлений в легких, нарастанием инфильтративных и деструктивных изменений при лучевом исследовании, а также плохой переносимостью препарата, к которому возникла зависимость. Отмена данного противотуберкулезного препарата приводит к улучшению клинического состояния пациента.

У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом имеются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В клеточном иммунитете отмечается дефицит  $CD3^+$  лимфоцитов, снижение способности Т-лимфоцитов к бластной трансформации в присутствии ФГА и ППД. Нарушение гуморального звена сопровождается повышением циркулирующих иммунных комплексов и IgA, соотношения  $CD4^+/CD8^+$ . В динамике при наблюдении больных с лекарственной устойчивостью МБТ хотя и происходит нормализация количества Т-лимфоцитов и соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, функциональная активность Т-лимфоцитов остается ниже, чем у больных, выделяющих лекарственно-чувствительные МБТ.

При рентгенологическом обследовании больных с резистентным туберкулезом обнаруживается, что структурные изменения в легких более разнообразны и отличаются большей выраженностью. Это относится к полостям распада и обызвествлениям, которые часто регистрируются в

инфильтратах, очагах и прикорневых лимфатических узлах. Более распространенные и выраженные изменения на плевре.

Сочетание туберкулеза легких и наркомании способствует развитию вторичной лекарственной резистентности МБТ. Причинами ее развития являются прерывистые курсы химиотерапии из-за недисциплинированности больных, уклонения от приема противотуберкулезных препаратов, короткие предыдущие курсы химиотерапии в пенитенциарных учреждениях.

ВИЧ-инфицирование является отягощающим фактором по развитию туберкулеза легких, в том числе с устойчивостью МБТ. Преобладающими формам туберкулеза являются инфильтративный, диссеминированный, фиброзно-кавернозный, наблюдается и остропрогрессирующий туберкулез.

## 5. ЛЕЧЕНИЕ

В лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких используются следующие компоненты:

- 1) гигиенодиетический режим;
- 2) химиотерапия;
- 3) патогенетическое и симптоматическое лечение;
- 4) коллапсотерапия;
- 5) хирургическое лечение.

### 5.1. ГИГИЕНОДИЕТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ

Лечение больного туберкулезом в стационаре проводится при индивидуализированном гигиенодиетическом режиме, включающем в себя двигательную активность и лечебное питание.

**Лечебный и двигательный режим.** В условиях стационара выделяются следующие двигательные режимы:

- 1) режим абсолютного покоя или постельный;
- 2) режим относительного покоя или щадящий;
- 3) тренировочный режим.

**Режим абсолютного покоя** назначается больным в стационаре в период острого течения или тяжелого обострения туберкулеза, при легочных кровотечениях, спонтанном пневмотораксе. Больной находится круглосуточно в постели, активные движения запрещены. Длительность его в среднем составляет 2-3 месяца.

**Щадящий режим** назначается больным по мере снятия остроты заболевания и осложнений. Он ограничен 4-5 часовым пребыванием в постели в дневное время в палате (помимо ночного сна). Полезны кратковременные (до 1 часа 1-2 раза в день) прогулки. Продолжительность щадящего режима не более 1-1,5 месяцев.

После устранения острых проявлений туберкулезного процесса и его осложнений, улучшения течения сопутствующих заболеваний, а также в тех случаях, когда больной поступил в стационар с ограниченными и малыми

формами туберкулеза без выраженной интоксикации, осложнений и тяжелых сопутствующих заболеваний, назначается **тренировочный режим**.

В период тренировочного режима дневное пребывание в постели ограничивается. Для больного молодого и среднего возраста оно составляет не более 2-2,5 часа в день, пожилого и старческого возраста – не более 4-5 часов. Больным постепенно увеличивается продолжительность прогулок до 2,5-3 часов в день. Расширяется комплекс физических упражнений (утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная гимнастика со средней нагрузкой).

Переход от одного режима к другому осуществляется индивидуально. Критериями этого служат самочувствие больного (утомление, динамика явлений интоксикации, течение сопутствующих заболеваний), а также данные объективного обследования (пульс, артериальное давление, частота дыхания, СОЭ, показатели внешнего дыхания, рентгенологическая картина).

**Лечебное питание** – важная составная часть гигиенодиетического режима больных туберкулезом. Для больного туберкулезом необходима диета, включающая основные продукты с оптимальным количеством белков, жиров и углеводов, витаминов и минеральных солей.

**Потребность в белках.** Соблюдается белковый минимум пищи из расчета 1,5-2 г на 1 кг массы тела (120-130 г белка в сутки) за счет полноценных белков: мясо, творог, рыба и куриные яйца. При остропрогрессирующих формах туберкулеза содержание белков в суточном рационе увеличивается до 140-150 г в сутки. Больным туберкулезом рекомендован кефир, ацидофилин, молоко. Кроме животных белков вводятся с пищей белки растительного происхождения (хлеб, крупы, бобы, горох).

**Потребность в жирах.** Количество жиров в пищевом рационе составляет 90-100 г в сутки, а при обострении процесса – 70-80 г. 25 % суточного количества должны составлять жиры растительного происхождения.

**Потребность в углеводах.** Больным туберкулезом в сутки необходимо 400-450 г углеводов. Сахар и кондитерские изделия ограничиваются до 80-

100 г в сутки. При остропрогрессирующих и хронических формах туберкулеза в фазе обострения, при наличии периферических отеков и выпота в серозные оболочки, содержание углеводов в суточном рационе уменьшается до 300-400 г. Потребность в углеводах восполняется за счет растительной пищи: мука, крупы, картофель и другие овощи.

**Потребность в минеральных солях.** Наиболее важны для обменных процессов соли кальция, фосфора и натрия хлорида. Содержание их в крови уменьшено при распространенных и остропрогрессирующих процессах.

Соли кальция оказывают противовоспалительное действие, способствующее рубцеванию туберкулезных очагов, нормализации свертываемости крови, снижают бронхоспазм, уменьшают проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, аллергические явления. Вводится 2-3 г солей кальция в сутки. Соли фосфора участвуют в процессах окислительного фосфорилирования и образования энергии в клетках организма. Фосфора необходимо 3-6 г в сутки. Для успешного лечения больного туберкулезом назначается пища, богатая кальцием и фосфором (цветная капуста, молоко, творог, сыр, сливочное масло, сметана, кефир, инжир).

При неосложненных формах туберкулеза органов дыхания необходимо 15 г соли в сутки. При остропрогрессирующих формах туберкулеза, обширных инфильтратах, экссудативных плевритах, менингитах, амилоидозе и нефрозе количество соли снижается до 3-5 г в сутки с одновременным уменьшением количества жидкости на 8-12 дней. В случаях, когда больной теряет много жидкости и соли (обильное потоотделение, рвота, диарея, большие кровопотери), последняя дается в избытке (до 20-25 г) или вводится внутривенно гипертонический раствор натрия хлорида.

**Потребность в витаминах.** Активный туберкулез сопровождается полигиповитаминозом, что способствует его неблагоприятному течению. Отрицательное влияние на обмен витаминов оказывают

противотуберкулезные препараты. При использовании витаминов улучшается переносимость препаратов и повышается эффект химиотерапии.

Состав пищевого рациона зависит от двигательного режима больного туберкулезом. В период обострения, прогрессирования и осложнения процесса или при тяжелом сопутствующем заболевании назначается щадящая диета, по мере улучшения состояния больного она постепенно приближается к питанию здорового человека. Соответственно характеру двигательного режима определяется и энергетическая ценность рациона.

При режиме абсолютного и относительного покоя назначается 30-35 ккал на 1 кг массы тела (2100-2500 ккал в сутки), при тренировочном режиме – 40-45 ккал на 1 кг массы тела (2800-3000 ккал в сутки), при режиме адаптации и трудовой деятельности – 50 ккал на 1 кг массы тела (3500-4000 ккал в сутки). При отсутствии вспышки и обострения процесса, но при тяжелом сопутствующем заболевании в зависимости от возраста больного энергетическая ценность рациона составляет 3000-4000 ккал в сутки.

Диета содержит в среднем 100-120 г белка (из них белки растительного происхождения не менее 50-60%), 90-100 г жира, 500-550 г углеводов. Качественный состав пищи при остропрогрессирующем течении болезни или обострении хронических форм туберкулеза органов дыхания, особенно распространенных, сокращается за счет углеводов и частично жиров (100-120 г белка, 70-90 г жиров, 300-350 г углеводов). Энергетическая ценность при этом составляет 2100-2500 ккал в сутки.

Питание больного туберкулезом органов дыхания четырехразовое: на завтрак 30% общей энергетической ценности, на обед – 35-40%, на ужин – 20%, за 1,5-2 часа до сна – 5-10%. Интервалы между отдельными приемами пищи днем не более 4 ч, между ужином и завтраком – не более 11 ч.

## **5.2. ХИМИОТЕРАПИЯ**

Химиотерапия является этиотропным методом лечения туберкулеза и заключается в назначении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект)

или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект). В результате подавления размножения МБТ или их уничтожении происходит запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения.

Обязательный комплекс обследования больных туберкулезом при всех локализациях туберкулеза перед началом лечения включает:

- 1) сбор жалоб и анамнеза;
- 2) физикальное обследование;
- 3) исследование диагностического материала на микобактерии туберкулеза методами: микроскопическими, культуральными на жидких и плотных питательных средах – не менее чем двухкратно, а также молекулярно-генетическими методами;
- 4) определение лекарственной чувствительности выделенного возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами с использованием жидких и плотных питательных сред;
- 5) рентгенография органов грудной клетки, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при необходимости – компьютерная томография;
- 6) определение содержания билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы в крови;
- 7) определение содержания глюкозы в крови;
- 8) определение клиренса креатинина;
- 9) электрокардиографическое исследование;
- 10) осмотр врача-офтальмолога перед назначением этамбутола;
- 11) осмотр врача-отоларинголога перед назначением аминогликозидов или полипептида;
- 12) бронхоскопия и функциональное исследование легких – по показаниям.

Перед началом лечения выясняется наличие сопутствующих заболеваний, назначается консультация соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии.

Химиотерапия начинается сразу после установления диагноза. Используется комбинация из 4-6 противотуберкулезных препаратов. Лечение проводится в две фазы – фазы интенсивной терапии и фазы продолжения лечения под контролем медицинского персонала за приемом препаратов.

В первую фазу лечения (фазу интенсивной терапии) происходит максимальное воздействие на микобактериальную популяцию. Исчезают клинические проявления заболевания и уменьшаются инфильтративные и деструктивные изменения в органах, предотвращается развитие лекарственной устойчивости. Во вторую фазу лечения (фазу продолжения) подавляется оставшаяся часть микробной популяции, происходит дальнейшая инволюция туберкулезного процесса, восстанавливаются функциональные возможности организма, предотвращается обострение туберкулезного процесса.

**Противотуберкулезные препараты подразделяются на основные (первого ряда), резервные (второго ряда) и препараты с противотуберкулезной активностью (третьего ряда):**

1. **Основные препараты (первого ряда):** (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями) – изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин;
2. **Резервные препараты (второго ряда):** (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) – канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аminosалициловая кислота, бедаквилин;

**3. Препараты третьего ряда:** другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулёза в особых ситуациях – линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем.

Суточная доза противотуберкулезных препаратов основного ряда вводится в один прием. Это создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Дозы препаратов второго и третьего ряда делятся на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов (за исключением инъекционных препаратов). На амбулаторном этапе лечения предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы. Рекомендуемые суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых указаны в таблице 3.

Таблица 3 – Суточные дозы противотуберкулезных и антибактериальных препаратов для взрослых

| Препарат                    | Суточные дозы препаратов для взрослых<br>(при ежедневном приеме) |              |                                          |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|
|                             | 33-50 кг                                                         | 51-70 кг     | более 70 кг (также<br>максимальная доза) |
| Пиразинамид                 | 1000-1500 мг                                                     | 1500-2000 мг | 2000-2500 мг                             |
| Этамбутол                   | 800-1200 мг                                                      | 1200-1600 мг | 1600-2000 мг                             |
| Стрептомицин                | 500-750 мг                                                       | 1000 мг      | 1000 мг                                  |
| Канамицин                   | 500-750 мг                                                       | 1000 мг      | 1000 мг                                  |
| Амикацин                    | 500-750 мг                                                       | 1000 мг      | 1000 мг                                  |
| Левифлоксацин               | 500-750 мг                                                       | 750мг        | 1000 мг                                  |
| Моксифлоксацин              | 400 мг                                                           | 400 мг       | 400 мг                                   |
| Офлоксацин                  | 800 мг                                                           | 800 мг       | 800-1000 мг                              |
| Протионамид,<br>этионамид   | 500 мг                                                           | 750 мг       | 750-1000 мг                              |
| Капреомицин                 | 500-750 мг                                                       | 1000 мг      | 1000 мг                                  |
| Циклосерин                  | 500 мг                                                           | 500-750 мг   | 750-1000 мг                              |
| Теризидон                   | 600 мг                                                           | 600-900 мг   | 900 мг                                   |
| Аминосалициловая<br>кислота | 8 г                                                              | 8-12 г       | 12 г                                     |
| Линезолид                   | 600 мг                                                           | 600 мг       | 600-1200 мг                              |
| Амоксициллина<br>клавуланат | 1500 мг                                                          | 1500-1750 мг | 1500-1750 мг                             |
| Кларитромицин               | 750 мг                                                           | 1000 мг      | 1000 мг                                  |

|                         |                              |                               |                           |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Имипенем/<br>циластатин | 500 мг<br>каждые<br>6 часов  | 500-1000 мг<br>каждые 6 часов | 1000 мг каждые<br>6 часов |
| Меропенем               | 1500 мг<br>каждые<br>8 часов | 2000 мг каждые<br>8 часов     | 2000 мг каждые<br>8 часов |

### **РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ**

Химиотерапия больных туберкулезом проводится в виде режимов химиотерапии. Выбор режима химиотерапии основывается на результатах определения лекарственной устойчивости возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами, переносимости лекарственных препаратов, наличия фоновых и сопутствующих заболеваний.

В лечении больных туберкулезом могут использоваться комбинированные противотуберкулезные препараты, соответствующие режимам химиотерапии и суточным дозам лекарственных препаратов

Назначение лекарственных препаратов для химиотерапии больных туберкулезом осуществляется при наличии их полного набора в соответствии с назначенным режимом химиотерапии и (или) при условии гарантированного бесперебойного лекарственного обеспечения в течение всего срока лечения.

При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученных при использовании различных методов, для принятия клинических решений учитывается факт установления лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и (или) рифампицину любым методом исследования.

Выбор режима химиотерапии у больных туберкулезом с отрицательными результатами микробиологического и молекулярно-генетического исследования диагностического материала или при положительном результате молекулярно-генетического исследования, но недостаточном количестве материала для определения лекарственной чувствительности возбудителя основывается на данных анамнеза о **риске множественной лекарственной устойчивости**, который имеют:

- 1) заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (множественная лекарственная устойчивость возбудителя у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- 2) больные туберкулезом, ранее получивших два и более неэффективных курсов химиотерапии;
- 3) больные с рецидивом туберкулеза и с другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена лекарственная устойчивость к изониазиду или рифампицину;
- 4) больные туберкулезом с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса после контролируемого приема 90 доз препаратов,
- 5) больные туберкулезом с сохраняющимся или появившимся вновь бактериовыделением после контролируемого приема не менее 60 суточных доз по I, II или III стандартным режимам химиотерапии и не имеющих результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, при отсутствии других причин неэффективности лечения и обеспечении приверженности больного к лечению;
- 6) больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III режимам и при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам вне зависимости от количества принятых доз.

Назначение и индивидуализацию режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности возбудителя проводят в два этапа:

- 1) на основании результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза молекулярно-генетическим методом;
- 2) на основании результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза культуральным методом.

Перед назначением режима химиотерапии:

- 1) проводится двукратное культуральное исследование диагностического материала с последующим определением лекарственной чувствительности возбудителя на жидких и плотных питательных средах;
- 2) определяется лекарственная чувствительность возбудителя молекулярно-генетическим методом, при этом больным с риском множественной лекарственной устойчивости возбудителя, ВИЧ-инфекцией или с остропрогрессирующим течением туберкулеза не позднее семи суток после установления диагноза;
- 3) определяется режим химиотерапии в соответствии с результатами лекарственной чувствительности возбудителя или наличием риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя при их отсутствии;
- 4) оценивается риск возникновения побочных действий антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов у больного туберкулезом с сопутствующей патологией и функциональными нарушениями органов и систем;
- 5) определяется сопутствующая терапия для предотвращения побочных действий антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов;
- 6) определяется патогенетическая терапия при наличии показаний;
- 7) определяются показания к применению коллапсотерапии (пневмоперитонеум и/или пневмоторакс);
- 8) определяются показания к применению клапанной бронхоблокации;
- 9) определяется необходимость хирургического лечения;
- 10) определяются методы и сроки обследования больного туберкулезом для контроля эффективности лечения.

Режимы химиотерапии, используемые в лечении туберкулеза, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Режимы химиотерапии

| Режим | Фазы                                                           |                                                                                                                                           |
|-------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | Интенсивной терапии                                            | Продолжения терапии                                                                                                                       |
| I     | 2-3 H R/Rb <sup>1</sup> Z E [S]                                | 4 <sup>2</sup> H R/4 H R E<br>5 <sup>3</sup> H R E<br>12 <sup>4</sup> H R/Rb'/12 H R/Rb <sup>1</sup> E [Z]<br>6 <sup>5</sup> H R/Rb E [Z] |
| II    | 3 Km/Am[Cm]R/Rb'ZLfx [SfxMfx] [E]<br>[Pto/Eto]                 | 6 R Z Lfx [SfxMfx] [E] [Pto/Eto]<br>9 <sup>5</sup> R/Rb <sup>1</sup> Z LfxrSfxMfxl [El fPto/Etol]                                         |
| III   | 2-3 H R/Rb <sup>1</sup> Z E                                    | 4 <sup>2</sup> H R<br>5 <sup>3</sup> H R E<br>9 <sup>4</sup> H R/Rb E [Z]<br>6 <sup>5</sup> H R/Rb <sup>1</sup> E [Z]                     |
| IV    | 8 Cm Lfx Z Cs/TrdPto/Eto PAS<br>[Km/Am][E][MfxSfx] [Bq]        | 2-18 Lfx Z Cs/TrdPto/Eto PAS<br>[E][MfxSfx]                                                                                               |
| V     | 8 Cm Mfx[Lfx] Z Cs/Trd PAS BqLzd<br>[E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp] | 2-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd]<br>[E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]                                                                           |

<sup>1</sup> Рифампицин может быть заменен на рифабутин при наличии лекарственных взаимодействий рифампицина с антиретровирусными препаратами.

<sup>2</sup> При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.

<sup>3</sup> При туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулёза» или прочие случаи повторного лечения.

<sup>4</sup> При туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе.

<sup>5</sup> При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

**Сокращения:** H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолон, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Clr –

кларитромицин, Мр – меропенем

### **Первый (I) режим химиотерапии**

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

- 1) всем больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на жидкие или плотные питательные среды при установленной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину;
- 2) всем впервые выявленным больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на жидкие или плотные среды до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя;
- 3) всем больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, если во время предыдущего курса лечения чувствительность возбудителя к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась, а риск множественной лекарственной устойчивости возбудителя отсутствовал;
- 4) всем больным туберкулезом с установленной молекулярно-генетическим методом лекарственной чувствительностью возбудителя к изониазиду и рифампицину (или только к рифампицину при неизвестной чувствительности к изониазиду) до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным методом на жидких или плотных питательных средах;
- 5) больным туберкулезом внелегочных локализаций без бактериовыделения при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

В фазе интенсивной терапии по I режиму химиотерапии назначают изониазид, рифампицин, этамбутол или стрептомицин, пиразинамид. Длительность фазы интенсивной терапии составляет:

- 1) 60 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 2 месяцев), предписанных данным режимом, для больных впервые выявленным туберкулёзом;
- 2) 90 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 3 месяцев) для больных туберкулезом из групп:
  - после прерывания курса химиотерапии;
  - рецидива туберкулёза;
  - прочие случаи повторного лечения.

Решением врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную помощь по профилю «фтизиатрия», фаза интенсивной терапии продлевается:

- 1) до 90 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 3 месяцев) или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулезом:
  - при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов,
  - при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов, но при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики;
- 2) до приема 120 и 150 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 4 или 5 месяцев) при тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации при ежемесячном подтверждении лекарственной чувствительности

возбудителя к изониазиду и рифампицину:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов,
- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов, но при замедленной клинико-рентгенологической динамике.

Переход к фазе продолжения терапии производится после контролируемого приема всех доз фазы интенсивной терапии, предписанных данным режимом химиотерапии, при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопии диагностического материала и положительной клинико-рентгенологической динамике.

В фазе продолжения терапии назначают:

- изониазид и рифампицин — впервые выявленным больным туберкулезом с подтвержденной чувствительностью микобактерий к изониазиду и рифампицину и ограниченными формами туберкулёза, положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии;
- изониазид, рифампицин и этамбутол или пиразинамид - впервые выявленным больным туберкулезом при распространенных формах туберкулёза и (или) замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и больным, ранее получавшим противотуберкулезные лекарственные препараты, вне зависимости от распространенности процесса.

Длительность фазы продолжения терапии составляет:

- 120 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 4 месяцев) у впервые выявленных больных туберкулёзом;
- 150 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 5 месяцев) у больных из групп: после прерывания курса

химиотерапии, рецидива туберкулёза и прочие случаи повторного лечения;

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

Сохранение или появление бактериовыделения и (или) отрицательная клинико-рентгенологическая динамика туберкулёзного процесса является показанием к повторному определению лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-генетическим и (или) культуральным методом на жидких питательных средах.

При установлении лекарственной устойчивости возбудителя, вне зависимости от длительности лечения по I режиму химиотерапии, режим химиотерапии корректируют в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом:

- при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину – назначают курс лечения по II режиму химиотерапии;
- при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину, но сохранении лекарственной чувствительности к офлоксацину назначают курс лечения по IV индивидуализированному режиму химиотерапии;
- при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду, рифампицину, офлоксацину назначают курс лечения по V режиму химиотерапии.

### **Второй (II) режим химиотерапии**

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

определения лекарственной чувствительности к рифампицину, полученных разными методами, II режим химиотерапии не назначается.

В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом.

В фазе интенсивной терапии больным туберкулезом назначают пять препаратов с обязательным включением в режим рифампицина, пиразинамида, канамицина или амикацина или капреомицина, левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина.

Длительность фазы интенсивной терапии составляет не менее 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов (не менее 3 месяцев).

По решению врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия» или федерального научно-исследовательского института туберкулёза (фтизиопульмонологии), продолжительность фазы интенсивной терапии увеличивается до 120-150 суточных доз противотуберкулезных препаратов (до 4-5 месяцев), при условии ежемесячного определения лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-генетическими методами, у больных туберкулезом:

- при положительных результатах микроскопии диагностического материала после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов;
- при отрицательных результатах микроскопии диагностического материала, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов.

Переход к фазе продолжения терапии производится после контролируемого приема всех доз фазы интенсивной терапии, предписанных данным режимом химиотерапии, при получении не менее двух

отрицательных результатов микроскопии диагностического материала и положительной клинико-рентгенологической динамике.

В фазе продолжения терапии больному назначают четыре препарата с обязательным включением в режим рифампицина, левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина, пиразинамида.

Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 180 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 6 месяцев).

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

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

- 1) впервые выявленным больным туберкулезом, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя;
- 2) больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, если во время предыдущего курса лечения чувствительность микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась.

В фазе интенсивной терапии по III режиму химиотерапии назначают изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид.

Длительность фазы интенсивной терапии по III режиму химиотерапии составляет 60 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 2 месяцев) для больных впервые выявленным туберкулёзом или 90 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 3 месяцев) для больных из групп после прерывания курса химиотерапии, рецидив туберкулёза или прочие случаи повторного лечения.

Длительность фазы интенсивной терапии продлевается решением врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», при возникновении бактериовыделения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Переход к фазе продолжения терапии производится после контролируемого приема всех доз фазы интенсивной терапии, предписанных данным режимом химиотерапии, при отсутствии бактериовыделения и положительной клинико-рентгенологической динамике.

В фазе продолжения терапии назначают:

- изониазид и рифампицин впервые выявленным больным туберкулёзом;
- изониазид, рифампицин, этамбутол больным из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулёза» или прочие случаи повторного лечения.

Длительность фазы продолжения терапии составляет:

- 1) суточных доз противотуберкулезных препаратов (не менее 4 месяцев) для больных впервые выявленных больных туберкулёзом;
- 2) суточных доз противотуберкулезных препаратов (не менее 5 месяцев) для больных из групп после прерывания курса химиотерапии, рецидив туберкулёза или прочие случаи повторного лечения.

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

Четвертый (IV) стандартный режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной лекарственной чувствительности к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

В фазе интенсивной терапии по IV стандартному режиму

химиотерапии назначают шесть препаратов: капреомицин, левофлоксацин или моксифлоксацин или спарфлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон, протионамид или этионамид, аминосалициловую кислоту.

При получении результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным лекарственным препаратам первого и второго ряда на жидких или плотных питательных средах больному назначается IV индивидуализированный режим химиотерапии.

Длительность фазы интенсивной фазы терапии при ограниченных процессах без бактериовыделения составляет не менее 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 3 месяцев).

В фазе продолжения терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают четыре препарата с обязательным назначением левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина, пипразинамида и двух других препаратов второго ряда.

Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 310 суточных доз (не менее 12 месяцев).

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

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

В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом.

В фазе интенсивной терапии больному назначают не менее пяти препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

В фазе интенсивной терапии IV индивидуализированный режим

подбирается согласно алгоритму:

- 1) аминогликозид (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин) в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя;
- 2) левофлоксацин или спарфлоксацин или моксифлоксацин;
- 3) пиразинамид;
- 4) бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения);
- 5) этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя;
- 6) циклосерин или теризидон назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;
- 7) протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;
- 8) аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из пяти вышеуказанных препаратов.

Длительность фазы интенсивной терапии составляет не менее 240 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 8 месяцев) до получения двух отрицательных результатов посева на жидких и (или) плотных питательных средах с интервалом в один месяц.

В фазе продолжения терапии больному назначают не менее четырех препаратов с обязательным включением в режим левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина и пиразинамида и других препаратов с сохраненной чувствительностью.

Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 310 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 12 месяцев).

### **Пятый (V) режим химиотерапии**

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

В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом.

В фазе интенсивной терапии больному назначают не менее шести препаратов с обязательным назначением моксифлоксацина или левофлоксацина в дозе 1,0; бедаквилина, линезолида и другие препараты с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

В фазе интенсивной терапии V режим подбирается согласно алгоритму:

- 1) левофлоксацин 1,0 или моксифлоксацин;
- 2) циклосерин или теризидон;
- 3) бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения);
- 4) линезолид;

- 5) капреомицин при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя к нему;
- 6) пиразинамид назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;
- 7) этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя;
- 8) протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя;
- 9) аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов;
- 10) меропенем/имипенем+циластатин совместно амоксициллина клавулановой кислотой назначаются, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов.

Длительность фазы интенсивной терапии составляет не менее 240 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 8 месяцев) до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и (или) плотных питательных средах с интервалом в один месяц.

В фазе продолжения терапии больному назначают не менее четырех препаратов с обязательным назначением моксифлоксацина или левофлоксацина в дозе 1,0; цикloserина или теризидона, бедаквилина, линезолида и другие препараты с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 310 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 12 месяцев).

### **МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ**

Контрольные обследования больных туберкулезом проводятся для определения динамики бактериовыделения и инволюции туберкулезных изменений в органах, контроля эффективности режима химиотерапии и его

переносимости, а также для контроля сопутствующих заболеваний.

Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в фазе интенсивной терапии не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения терапии - 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, в крови, проводимое в фазе интенсивной терапии не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения терапии – 1 раз в 3 месяца;
- определение клиренса креатинина – ежемесячно у больных с почечной недостаточностью или сахарным диабетом;
- определение содержания калия сыворотки крови ежемесячно при назначении антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов второго ряда и третьего ряда;
- электрокардиографическое исследование ежемесячно при назначении бедаквилина;
- определение содержания тиреотропного гормона – каждые 6 месяцев при назначении протиионамида и (или) аминоксалициловой кислоты;
- микроскопическое исследование и посев на плотные или жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят со второго месяца лечения, затем не реже одного раза в 2 месяца не менее чем из двух образцов при проведении I, II и III режима химиотерапии;
- микроскопическое исследование и посев на плотные или жидкие питательные среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу второго месяца, далее – ежемесячно в течение двух последовательных месяцев интенсивной фазы лечения до получения отрицательных результатов посевов; в фазе продолжения терапии те же исследования проводят каждые 3 месяца; по завершении лечения – не менее чем из двух образцов; после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение трех лет при лечении по IV стандартному или

- индивидуализированному режиму химиотерапии;
- микроскопическое исследование и посев на плотные или жидкие среды из двух образцов диагностического материала проводят по исходу третьего месяца, далее ежемесячно в течение четырех последовательных месяцев интенсивной фазы лечения до получения отрицательных результатов посевов; в фазе продолжения терапии те же исследования проводят каждые 3 месяца; по завершении лечения – не менее чем из двух образцов; после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет при лечении по V режиму химиотерапии;
  - определение лекарственной чувствительности возбудителя в фазе интенсивной терапии проводят после второго месяца лечения ежемесячно при лечении по I, II и III режимам химиотерапии, после второго, четвертого и шестого месяцев – при лечении по IV и после третьего и шестого месяцев – по V режиму химиотерапии;
  - определение лекарственной чувствительности возбудителя в фазе продолжения терапии проводят при обнаружении возбудителя любым методом с использованием ускоренных тестов на лекарственную чувствительность (при лечении по II, IV и V режимам химиотерапии повторные определения лекарственной чувствительности проводят только к тем противотуберкулезным лекарственным препаратам, к которым возбудитель туберкулеза ранее был чувствителен);
  - рентгенологические исследования пораженного органа (органов), проводимые в фазе интенсивной терапии 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения терапии каждые 2 месяца при лечении по I, II, III режимам химиотерапии и каждые 3 месяца при лечении по IV и V режимам химиотерапии;
  - осмотр врача-оториноларинголога ежемесячно при назначении канамицина или амикацина или капреомицина;
  - исследование мочевой кислоты при назначении пиразинамида и других лекарственных препаратов, влияющих на обмен пуринов.

При осложнениях туберкулезного процесса или показаниях к хирургическому вмешательству показано внеочередное проведение необходимых исследований.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и выявления побочных действий антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов назначают консультации специалистов соответствующего профиля.

### **КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов лекарственно-устойчивым туберкулезом, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, токсический гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже развиваются гипотиреоз, нейропсихические расстройства и нефротоксические реакции.

Во время химиотерапии для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводится клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- 1) клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- 2) определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца;
- 3) определение клиренса креатинина ежемесячно;
- 4) определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно;
- 5) уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев;
- 6) аудиограмма ежемесячно;

7) исследование мочевой кислоты ежемесячно;

8) ЭКГ (интервал QT) ежемесячно.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходимости привлекаются консультанты-специалисты (психиатр, нарколог, невролога, психолог, эндокринолог и др.).

### **Побочные действия противотуберкулезных препаратов**

#### **Изониазид**

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, раздражительность, инсомния, энцефалопатия, эйфория, неврит и полиневрит, парестезия, паралич конечностей, судороги, в т.ч. генерализованные, учащение судорожных припадков у больных эпилепсией, интоксикационный психоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение и гемостаз): сердцебиение, повышение системного и легочного артериального давления, усиление ишемии миокарда у пожилых пациентов, боль в области сердца, стенокардия; агранулоцитоз, гемолиз (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), сидеробластная или апластическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): сухость во рту, тошнота, рвота, гипербилирубинемия, продромальные симптомы гепатита (потеря аппетита, тошнота или рвота, необычная усталость или слабость), повышение активности печеночных трансаминаз, токсический гепатит.

Со стороны мочеполовой системы: гинекомастия, меноррагия, дисменорея.

Аллергические реакции: эозинофилия, кожная сыпь.

Прочие: мышечные подергивания, атрофия мышц, лихорадка, «кушингоид», гипергликемия, лихорадка, флебит (при в/в введении).

#### **Рифампицин**

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, нарушение зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение и гемостаз): понижение артериального давления (при быстром в/в введении), флебит (при длительном в/в введении), тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцито- и лейкопения, кровотечение, острая гемолитическая анемия.

Со стороны органов ЖКТ: кандидоз ротовой полости, уменьшение аппетита, тошнота, рвота, эрозивный гастрит, нарушение пищеварения, боль в животе, диарея, псевдомембранозный колит, повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови, желтуха (1-3%), гепатит, поражение поджелудочной железы.

Со стороны мочеполовой системы: канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность, нарушения менструального цикла.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, слезотечение, эозинофилия.

Прочие: артралгия, мышечная слабость, герпес, индукция порфирии, гриппоподобный синдром (при интермиттирующей или нерегулярной терапии).

### **Этамбутол**

Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности печеночных трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия,

лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

### **Пиразинамид**

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

### **Канамицин**

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия); при длительном приеме внутрь — синдром мальабсорбции (диарея, метеоризм, светлый, пенистый, масляный стул).

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, парестезии, эпилептические припадки);

при парентеральном введении (главным образом при в/в и внутримышечном) возможна нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность (звон или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха вплоть до необратимой глухоты), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота), неврит слухового нерва.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, нарушение функции почек (цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, отек Квинке.

### **Амикацин**

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, парестезия, подергивание мышц, судороги, тремор, сонливость, нарушение нейромышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания, апноэ), психоз, нарушения слуха (ощущение закладывания или шум в ушах, понижение слуха с уменьшением восприятия высоких тонов, необратимая глухота) и равновесия (нескоординированность движений, головокружение, неустойчивость).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): сердцебиение, артериальная гипотензия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, эозинофилия.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны мочеполовой системы: поражение почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, почечная недостаточность).

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, артралгия, отек Квинке, анафилактический шок.

Прочие: лекарственная лихорадка, болезненность в месте инъекции, дерматит, флебит и перифлебит (при в/в введении).

## **Капреомицин**

Со стороны мочеполовой системы: нефротоксичность — токсический нефрит, повреждение почек с некрозом канальцев, дизурия (увеличение/уменьшение частоты мочеиспускания или количества мочи), почечная недостаточность, повышение уровня азота мочевины в крови более 20–30 мг/100 мл и креатинина в сыворотке крови, цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия.

Со стороны нервной системы и органов чувств: необычная усталость или слабость, сонливость, нервно-мышечная блокада, затруднение дыхания (вследствие понижения тонуса дыхательных мышц) вплоть до остановки дыхания; ототоксичность — понижение слуха (субклиническое — 11%, клинически выраженное — 3%), в т.ч. необратимое, шум, звон, гудение или ощущение закладывания в ушах; вестибулотоксичность — нарушение координации движений, неустойчивость походки, головокружение.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, жажда, гепатотоксичность с нарушением функциональных показателей печени (особенно на фоне заболеваний печени в анамнезе).

Аллергические реакции: макулопапулезная кожная сыпь, зуд, покраснение кожи, лихорадка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): аритмия (вследствие электролитных нарушений), лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия (более 5%), тромбоцитопения.

Прочие: нарушение электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмия; миалгия; болезненность, инфильтрация, развитие стерильных абсцессов или повышенная кровоточивость в месте введения.

## **Протионамид**

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, металлический привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия,

тревожность, редко — головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях — парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

### **Этионамид**

Со стороны нервной системы и органов чувств: неврологические и психические нарушения — головная боль, парестезия, судороги, снижение концентрации внимания, спутанность сознания, сонливость или бессонница, слабость, депрессия, галлюцинации, возбуждение, психоз, периферический неврит, неврит зрительного нерва.

Со стороны органов ЖКТ: анорексия, металлический привкус во рту, стоматит, гиперсаливация, отрыжка с тухлым запахом, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, метеоризм, нарушение функции печени (гепатотоксичность вплоть до развития гепатита).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушение кроветворения (тромбоцитопения).

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит.

Прочие: гинекомастия, дисменорея, импотенция, гипотиреоидизм, эпизоды гипогликемии у больных сахарным диабетом, гиповитаминоз В6, снижение массы тела, артралгия, фотосенсибилизация.

### **Фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)**

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея (в т.ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит; повышение активности печеночных

трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала Q–T.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тремор, беспокойство, парестезии, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, мышечная слабость, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: фотосенсибилизация, зуд и гиперемия кожи, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса–Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Прочие: астения, обострение порфирии, рабдомиолиз, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

### **Спарфлоксацин**

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, головная боль, нервозность, бессонница, стимуляция ЦНС (острый психоз, агитация, спутанность сознания, галлюцинации, тремор).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение,

гемостаз): удлинение интервала Q–T, расширение сосудов, лейкоцитоз.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, боль или дискомфорт в животе, псевдомембранозный колит (выраженные абдоминальные или желудочные спазмы и боль, тяжелая диарея, в т.ч. с кровью, лихорадка).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, тендинит, артропатия, разрыв сухожилия.

Со стороны кожных покровов: реакции фоточувствительности (волдыри, зуд, сыпь, гиперемия, ощущение жжения кожи, отечность).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, покраснение.

Прочие: вагинальный кандидоз, повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы).

#### **Аминосалициловая кислота**

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): нарушение синтеза протромбина, гранулоцитопения или агранулоцитоз, гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); редко — тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), лекарственный гепатит, В12-дефицитная мегало-бластная анемия.

Со стороны органов ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея или запор, язва желудка, желудочное кровотечение, боль в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатомегалия, гепатит.

Со стороны мочеполовой системы: кристаллурия, протеинурия, гематурия.

Аллергические реакции: крапивница, пурпура, энантема, лекарственная лихорадка, астматические явления, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

Прочие: зоб с гипотиреозом или без него, микседема (при длительном применении в высоких дозах), моноклеозоподобный синдром (лихорадка, головная боль, кожная сыпь, боль в горле), сахарный диабет, гипокалиемия,

метаболический ацидоз; при в/в введении — ощущение жара, слабость, токсико-аллергические реакции вплоть до развития шока.

### **Циклосерин**

Головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, судороги, сонливость, полубессознательное состояние, спутанность мыслей, нарушение ориентации, сопровождающееся потерей памяти, психоз с суицидальными попытками, изменение характера, повышенная раздражительность, агрессивность, парез, гиперрефлексия, парестезия, большие и малые приступы клонических судорог, кома, застойная сердечная недостаточность (при приеме 1000–1500 мг в сутки), мегалобластная или сидеробластная анемия, увеличение аминотрансфераз в сыворотке, аллергические реакции (зуд).

### **Теризидон**

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница, чувство опьянения; в единичных случаях — эпилептиморфные судороги, депрессия, психоз.

Со стороны пищеварительной системы: редко — абдоминальная боль, метеоризм, диарея.

Аллергические реакции.

### **Бедаквилин**

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — удлинение интервала Q–T на ЭКГ.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота; часто — диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — боль в суставах, часто — боль в мышцах.

Прочие: кровохарканье, анорексия, боль в грудной клетке, кожная сыпь.

### **Линезолид**

Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при проведении клинических испытаний линезолида, были диарея, головная боль, тошнота.

Со стороны нервной системы и органов чувств: 1–10% — головная боль, головокружение, инсомния, извращение вкуса, изменение окрашивания языка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): 1–10% — тромбоцитопения.

Со стороны органов ЖКТ: 1–10% — диарея, тошнота, рвота, запор; 0,1–1% — кандидоз слизистой оболочки полости рта, отклонения показателей функции печени, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, уровня билирубина.

Со стороны кожных покровов: 1–10% — сыпь.

Прочие: 1–10% — лихорадка, вагинальный кандидоз, грибковая инфекция; 0,1–1% — изменение лабораторных показателей, в т.ч. повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение концентрации пролактина, повышение активности лактатдегидрогеназы, липазы, амилазы, уровня креатинина.

### **Кларитромицин**

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, тревожность, страх, инсомния, ночные кошмары, шум в ушах, изменение вкуса; редко — дезориентация, галлюцинации, психоз, деперсонализация, спутанность сознания; в единичных случаях — потеря слуха, проходящая после отмены лекарственного средства; имеются сообщения о редких случаях парестезии.

Со стороны органов ЖКТ: нарушение функций ЖКТ (тошнота, рвота, гастралгия/дискомфорт в животе, диарея), стоматит, глоссит, транзиторное

повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха; редко — псевдомембранозный энтероколит; имеются сообщения о редких случаях развития гепатита; в исключительных случаях наблюдалась печеночная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): редко — тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния), лейкопения; крайне редко — удлинение интервала Q–T, желудочковая аритмия, в т.ч. желудочковая пароксизмальная тахикардия, трепетание/мерцание желудочков.

Со стороны мочеполовой системы: имеются сообщения о редких случаях увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови, развитие интерстициального нефрита, почечной недостаточности.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса–Джонсона), анафилактоидные реакции.

Прочие: развитие устойчивости микроорганизмов; в редких случаях — гипогликемия (на фоне лечения пероральными гипогликемическими средствами и инсулином).

**Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм.**

1. Непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам.
2. Уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций.
3. Отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

Неблагоприятные побочные реакции и их коррекция представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

| Неблагоприятная побочная реакция | Наиболее вероятный препарат       | Рекомендуемая коррекция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Судороги                         | Cs, H, Fq                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отменяется препарат, вызвавший судороги.</li> <li>2. Назначается консультация психиатра.</li> <li>3. Проводится противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра (возможно в течение всего курса лечения пациента с МЛУ/ШЛУ ТБ)</li> <li>3. Назначается пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).</li> <li>4. Возобновляется прием препарата или снижается его доза.</li> <li>5. Прекращается прием препарата, если это не повредит лечению.</li> </ol> |
| Периферическая нейропатия        | Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначается пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).</li> <li>2. Заменяется аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность.</li> <li>3. Начинается терапия трициклическими антидепрессантами типа amitriptyline, нестероидными противовоспалительными препаратами.</li> <li>4. Снижается доза соответствующего препарата.</li> <li>5. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.</li> </ol>                                                          |
| Снижение слуха                   | S, Km, Am, Cm, Clr.               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проводится аудиография.</li> <li>2. Назначается бетасерк, мексидол.</li> <li>3. Назначается капреомицин, если неблагоприятная побочная реакция вызвана амикацином или канамицином при сохранении чувствительности МБТ к нему.</li> <li>3. Снижается доза препарата или назначается интермиттирующий режим (3 раза в неделю).</li> </ol>                                                                                                                                                                   |

|                 |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                           | <p>4. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.</p> <p>5. Слухопротезирование при снижении слуха.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Психоз          | Cs, H, Fq, Eto/Pto,       | <p>1. Отменяется препарат до устранения симптомов психоза.</p> <p>2. Назначается консультация психиатра.</p> <p>3. Начинается лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов).</p> <p>4. Возобновляется прием препарата или снижается его доза.</p> <p>5. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.</p> |
| Депрессия       | Cs, H, Eto/Pto, Fq        | <p>1. Консультация психиатра.</p> <p>2. Назначается антидепрессивная терапия по рекомендации психиатра (прозак, амитриптилин)</p> <p>3. Исследуется уровень ТТГ ( при повышении см. гипотиреоз)</p> <p>4. Проводится психотерапия.</p> <p>5. Снижается доза соответствующего препарата.</p> <p>6. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.</p>                                                   |
| Гипотиреоз      | PAS, Eto/Pto              | <p>1. Исследуется уровень гормонов щитовидной железы.</p> <p>2. Назначается консультация эндокринолога.</p> <p>3. Назначается курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.</p>                                                                                                                                                                                                                          |
| Тошнота и рвота | R, PAS, Eto/Pto, H, E, Z. | <p>1. Определяется степень дегидратации, проводится коррекция нарушений водно-электролитного баланса.</p> <p>2. Назначается препарат другого производителя. Препарат, вызывающий тошноту принимается на ночь вместе с бензодиазепином.</p> <p>3. Назначается противорвотная терапия (церукал).</p> <p>4. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.</p>                                            |
| Острый гастрит  | Eto/Pto, PAS              | <p>1. Назначаются препараты парентерально</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                  |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                               | <p>(при наличии в/м и в/в форм)</p> <p>2. Назначаются H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначаются за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов).</p> <p>3. Снижается доза соответствующего препарата.</p> <p>4. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.</p>                                                    |
| Диарея           | PAS                           | <p>1. Контролируется уровень электролитов.</p> <p>2. Вводятся солевые растворы.</p> <p>3. Проводится исследование на дисбактериоз, лечение дисбактериоза.</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Дисбактериоз     | Fq                            | <p>1. Назначается лечение эубиотиками, ферментными препаратами, поливитаминами и другими препаратами по показаниям в зависимости от результатов бактериологического исследования толстого кишечника</p> <p>2. По окончании курса лечения проводится повторное бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника.</p>                                                                                     |
| Гепатит          | Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E , Fq | <p>1. При повышении уровня трансаминаз в 4 и более раз прекращается химиотерапия до разрешения гепатита.</p> <p>2. Исключаются другие вероятные причины гепатита.</p> <p>3. Проводится дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия.</p> <p>4. Исключаются наиболее гепатотоксичные препараты.</p> <p>5. Возобновляется прием остальных противотуберкулезных препаратов под строгим контролем функции печени.</p> |
| Нефротоксичность | S, Km, Am, Cm                 | <p>1. Определяется клиренс креатинина.</p> <p>2. Решается вопрос о применении капреомицина, если ранее были назначены аминогликозиды. (более нефротоксичны).</p> <p>3. Назначается препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек.</p> <p>4. Уточняется влияние всех других</p>                                                                                                                           |

|                                                                |               |                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |               | противотуберкулезных препаратов на клиренс креатинина.<br>5. Корректируются дозы остальных противотуберкулезных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина.                                                     |
| Нарушения состава электролитов(снижение уровня калия и магния) | Сm, Km, Am, S | 1. Определяется уровень калия в сыворотке крови.<br>2. При снижении уровня калия исследуется также и уровень магния и кальция.<br>3. Компенсируются сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция. |
| Неврит зрительного нерва                                       | Е             | 1. Отменяется этамбутол.<br>2. Назначается консультация офтальмолога.<br>3. При подтверждении диагноза препарат исключается.                                                                                          |
| Артралгия                                                      | Z, Fq         | 1. Назначается лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.<br>2. Снижается доза соответствующего препарата.<br>3. При неустраняемых побочных действиях отменяется препарат.                             |

## ХИМИОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ

**Сахарный диабет.** Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не рекомендуется прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии проводится более тщательный контроль уровня глюкозы крови в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия крови (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем ежемесячно).

**Беременность** не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинается после сопоставления предполагаемой

пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности. Незамедлительное начало лечения возможно только при тяжелом состоянии пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначаются три или четыре пероральных противотуберкулезных препарата. После родов режим усиливается назначением других препаратов. При беременности не назначается этионамид, пиразинамид, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда.

**Грудное вскармливание.** При лечении активного туберкулеза у кормящей матери ребенок переводится на искусственное вскармливание.

**Почечная недостаточность.** В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижается дозировка препаратов и/или увеличивается интервал между их приемом.

Рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов и частота их приема для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов и частота их приема для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе

| Препарат       | Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пиразинамид    | 25 – 35 мг/кг/день 3 раза в неделю                                                                  |
| Этамбутол      | 15 – 25 мг/кг/день 3 раза в неделю                                                                  |
| Офлоксацин     | 600 – 800 мг 3 раза в неделю                                                                        |
| Левифлоксацин  | 750 – 1000 мг 3 раза в неделю                                                                       |
| Моксифлоксацин | 400 мг 1 раз в день                                                                                 |
| Циклосерин     | 250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*                                                     |
| Протионамид    | 250 – 500 мг в день                                                                                 |
| Этионамид      | 250 – 500 мг в день                                                                                 |

|                            |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| Аминосалициловая кислота** | 4 г 2 раза в день                    |
| Капреомицин                | 12 – 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю*** |
| Канамицин                  | 12 – 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю*** |
| Амикацин                   | 12 – 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю*** |

Примечания.

\* Приемлемость дозы 250 мг точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

\*\* Натриевая соль аминосалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью.

\*\*\* Возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

**Печеночная недостаточность.** Больным с хронической патологией печени не назначается пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

**Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.** При постановке первичного диагноза язвенной болезни больному проводится лечение язвенной болезни и туберкулеза одновременно. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сульфат, салицилаты висмута.

**Эндокринная патология.** Пациентам с патологией щитовидной железы не следует назначать протионамид и/или аминосалициловую кислоту. При возникновении эндокринологических нарушений назначается

корректирующая терапия под контролем эндокринолога. Уровень тиреотропного гормона контролируется каждые 6 месяцев при назначении протиионамида и/или аминосалициловой кислоты.

**Сердечно-сосудистая недостаточность.** Пациентам с кардиологическими нарушениями, хронической сердечной патологией с осторожностью назначают моксифлоксацин. Препарат назначается под контролем ЭКГ. Пациентам с кардиологическими нарушениями, хронической сердечной патологией и при удлинении интервала Q–T свыше 450 мсек не следует назначать бедаквилин.

**Судорожные состояния.** У больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, не применяется циклосерин и теризидон. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

**Психические нарушения.** Перед началом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром.

**Наркотическая зависимость.** Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

**Никотиновая зависимость.** Перед началом лечения определяется степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости назначается вариниклин, табекс или никотинозаместительная терапия по показаниям. При необходимости (наличии психических заболеваний, других видах зависимостей, выраженного синдрома отмены при отказе от курения) проводится консультация психиатра и/или психиатра-нарколога.

**Пожилой возраст (60-75 лет).** Снижаются дозы инъекционных

препаратов до 0,75 г и проводится тщательная коррекция сопутствующей патологии.

**ВИЧ.** Больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией антиретровирусная терапия назначается врачом-инфекционистом по показаниям. АРВТ назначается в первые 8 недель химиотерапии в лечении препаратами второго ряда, при уровне CD4+ клеток менее 500 кл/мкл.

При назначении антиретровирусных препаратов учитываются лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов с рифампицином. При невозможности назначения рифампицина применяется рифабутин.

Длительность фазы продолжения терапии у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией увеличивается:

- до 180 суточных доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 6 месяцев) при лечении по I и III режимам химиотерапии;
- до 270 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (до 9 месяцев) при лечении по II режиму химиотерапии.

Больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III режимам без результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя вне зависимости от количества принятых доз имеют риск туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца без применения АРВТ, наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным МГМ. Отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в первые 3 месяца применения АРВТ может быть связана с синдромом восстановления иммунной системы.

### **5.3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Патогенетическая терапия проводится в зависимости от фазы туберкулезного процесса. В период выраженных экссудативных проявлений заболевания особое место занимает дезинтоксикационная терапия

(внутривенное введение гемодеза, реополиглюкина ежедневно или через день в течение первых 2-3 недель от начала лечения). Рекомендуется сочетать химиотерапию с внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК) и/или плазмаферезом.

**Внутривенное лазерное облучение крови.** Методика. Предварительно в одноразовую стерильную иглу устанавливается стерильный световод, проводится венопункция. Световод посылается вперед на глубину 10-15 см, игла извлекается и оставляется на световоде, фиксируется лейкопластырем. Фиксируется световод в сосуде, накладывается повязка на место пункции. После окончания процедуры световод извлекается из вены, а место венопункции обрабатывается антисептиком.

Для гелий-неоновых и полупроводниковых лазеров мощность излучения на выходе из световода 10 мВт, экспозиция 20-25 мин. Для ультрафиолетовых лазеров параметры облучения: мощность 3-5 мВт, экспозиция 15 мин. Количество сеансов на курс лечения составляет 8-10. Количество курсов в зависимости от показаний – 1-2 с интервалом 1-2 недели.

**Плазмаферез** проводится прерывистым методом с использованием контейнеров для забора крови типа «Гемакон 500\*300» и «Компопласт 300\*300», центрифуги ОС-6М, плазмэкстрактора ПР-01, одноразовых систем для переливания крови, инфузионных растворов – 0,9% натрия хлорида, раствора Рингера, гемодеза, реополиглюкина и полиглюкина.

#### **Этапы проведения малообъемного плазмафереза.**

1. Подготовка больного к проведению процедуры: оценка общего состояния, определение исходной гемодинамики, выбор сосудистого доступа, проведение предварительной инфузионной терапии.

2. Забор 300-800 мл крови в стерильные контейнеры с гемоконсервантом «Глюгидир» или с раствором гепарина (5-10 тыс. ЕД гепарина в 50 мл физиологического раствора 0,9% натрия хлорида).

3. Трансфузия одноклассной донорской плазмы при дефиците белка

или инфузия плазмозамещающих растворов, физиологического раствора 0,9% натрия хлорида в объеме, соответствующем объему забранной крови.

4. Центрифугирование крови в режиме 2000 оборотов в минуту в течение 15-20 минут, проведение плазмаэкстракции.

5. Реинфузия эритроцитной массы с 50-100 мл физиологического раствора.

6. Оценка состояния больного после завершения процедуры.

Цикл состоит из трех сеансов плазмафереза.

В патогенетическом лечении применяются гормоны, иммуностимуляторы, антигипоксанты, витамины и др.

**Глюкокортикоиды** у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких назначаются при устойчивости МБТ к основным противотуберкулезным препаратам, когда возможно лечение резервными препаратами. Это процессы с выраженной экссудативной реакцией – острый милиарный туберкулез, инфильтративный туберкулез типа лобита, казеозная пневмония, экссудативный плеврит, туберкулезное поражение бронхов. Кортикостероидные гормоны также применяются при побочном действии противотуберкулезных препаратов, связанных с токсическими и аллергическими реакциями.

Преднизолон назначается в суточной дозе 15-20 мг, триамцинолон – 4-8 мг, дексаметазон – 2-3 мг. Средняя продолжительность лечения глюкокортикоидами 4-8 недель. Отмена этих препаратов проводится путем постепенного снижения суточной дозы в течение 3 недель (за это время восстанавливается функция надпочечников). Глюкокортикоиды противопоказаны при беременности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, психозе, болезни Иценко-Кушинга, сердечной недостаточности, тяжелых формах гипертонической болезни, сифилисе, хроническом алкоголизме и др. Глюкокортикоиды рекомендуется применять в сочетании с иммуномодуляторами.

У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких часто регистрируется вторичное иммунодефицитное состояние, что требует проведения соответствующей коррекции. Во фтизиатрии в последние годы распространено применение таких иммуномодулирующих средств, как тактивин, лейкинферон, полиоксидоний и ликопид.

**Тактивин** – полипептид, полученный из вилочковой железы крупного рогатого скота, ампулы 0,01% раствора по 1 мл. Стимулирует продукцию лимфокинов, альфа- и гамма-интерферона, восстанавливает активность Т-киллеров.

Методика применения: препарат назначается подкожно, на ночь. По 100 мкг 3 дня подряд, 4-ю и 5-ю инъекции – через день. Можно вводить препарат 5 дней подряд и затем, в зависимости от тяжести заболевания, переводят на поддерживающую терапию – 1 инъекция в 5-7 дней. Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. Противопоказания: атопическая форма бронхиальной астмы, беременность.

**Лейкинферон** – комплекс природных интерферонов-альфа и других цитокинов иммунного ответа. Препарат обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и детоксицирующим действием, нормализует фагоцитарные функции макрофагов и активность В-лимфоцитов, оказывает стимулирующее влияние на Т-клеточный иммунитет с преимущественной активацией CD4<sup>+</sup> клеток, нормализацией соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Включение лейкинферона в комплексное лечение больных туберкулезом способствует ускорению регрессии симптомов интоксикации и улучшению переносимости противотуберкулезных препаратов.

Форма выпуска – ампулы из нейтрального стекла, содержащие по 10000 МЕ по интерферону-альфа. Лейкинферон назначается внутримышечно, эндобронхиально (в виде ультразвуковых ингаляций), внутривенно, эндолимфатически. Разовая доза лейкинферона 10000-16000 МЕ. Минимальный курс лечения составляет 3-4 недели, возможны длительные

курсы (по 3-6 месяцев и более) до достижения стабильной ремиссии туберкулезного процесса.

**Ликопид** – препарат мурамилпептидного ряда, синтетический аналог компонентов клеточной стенки бактерий. Препарат стимулирует развитие клеточного и гуморального иммунного ответа, увеличивает лейкопозз, обладает антиинфекционной и противоопухолевой активностью. Иммунологический эффект проявляется увеличением числа CD3+ лимфоцитов, усилением поглотительной и бактерицидной функций фагоцитов. При иммунотерапии ликопидом происходит ускорение процессов ликвидации интоксикации, рассасывания инфильтративных изменений и закрытия деструкции легочной ткани, а также прекращение бактериовыделения в более короткие сроки.

Форма выпуска – таблетки по 10 штук в блистере по 1 мг или 10 мг. При ограниченных, впервые выявленных формах туберкулеза назначаются 1-2 курса по 1 таблетке (10 мг) утром натощак 10 дней подряд с перерывами между курсами в течение 2 недель.

**Полиоксидоний** – высокомолекулярное физиологически активное соединение. Обладает способностью восстанавливать и стимулировать функции субпопуляций фагоцитов: подвижных макрофагов тканей, циркулирующих фагоцитов крови, оседлых фагоцитов ретикулоэндотелиальной ткани. Препарат оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембранстабилизирующее действие. Полиоксидоний способствует ликвидации интоксикации в более короткие сроки, ускорению процесса рассасывания инфильтративных изменений и закрытию деструкции легочной ткани. В результате иммунотерапии отмечаются повышение поглотительной способности моноцитов и увеличение относительного содержания CD3+ лимфоцитов.

Форма выпуска – ампулы из нейтрального стекла, содержащие 6 мг полиоксидония. Назначается по 6 мг 2 раза в неделю курсом до 10-15 инъекций. Полиоксидоний применяется внутримышечно, внутривенно.

Пациентам с нарушениями белкового обмена, особенно при истощении, назначается **анаболический гормон нандролон** (5% раствор ретаболила вводят внутримышечно по 1 мл 1 раз в 2-3 недели, курс 8-10 инъекций). Эффективность лечения пациентов повышается при одновременном применении энтерального и парентерального питания.

При нарушениях углеводного обмена, а также выраженном снижении массы тела и потере аппетита используется **инсулин** по 6-8 ЕД подкожно за 30 минут до еды 1-2 раза в день.

У больных туберкулезом легких с выраженной экссудативной реакцией применяются **антигипоксанты и антиоксиданты**. Воздействуя на внутриклеточный метаболизм и интенсивность перекисного окисления липидов, они снижают выраженность воспалительной реакции и способствуют ее угасанию, задерживают чрезмерное развитие соединительной ткани.

1. Цитохром С – по 5 мл в сутки внутримышечно или в таблетках по 0,01 г (2 таблетки 4 раза в сутки).
2. Витамин Е – по 50-100 мг в сутки внутрь.
3. Натрия тиосульфат – по 10 мл 30% раствора внутривенно.
4. Глицин – в таблетках по 0,1 г под язык 4 раза в сутки.
5. Инозин (рибоксин) – по 0,2 г 3 раза в сутки.

Для лечения дисбактериоза используется **линекс**. Линекс содержит бифидобактерии, лактобациллы и нетоксигенный молочнокислый энтерококк, которые устойчивы к действию противотуберкулезных препаратов. Назначается по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность использования зависит от клинических проявлений и течения дисбактериоза.

В фазе продолжения лечения (при прекращении бактериовыделения и выраженной положительной клинико-рентгенологической динамике) применяются патогенетические методы и средства, направленные на

стимуляцию репаративных процессов и восстановление морфологически разрушенных структур легких.

В качестве стимулирующей терапии используются физиотерапевтические методы лечения: лазеро-, УЗ- или КВЧ-терапия. При этом в легких рефлекторно усиливается крово- и лимфообращение, что активизирует репаративные процессы.

Показания к применению физиотерапии у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких – сохраненная чувствительность МБТ к резервным препаратам и возможность их применения в полном объеме. Противопоказания – полирезистентность или МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов, острое течение туберкулезного процесса в легких, обширный фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез, склонность к кровохарканию, сочетание туберкулеза легких с ишемической болезнью сердца, тиреотоксикозом, опухолевым процессом, легочно-сердечная недостаточность II-III степени.

#### **5.4. КОЛЛАПСОТЕРАПИЯ**

У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких используются в лечении методы коллапсотерапии. Предпочтение следует отдавать искусственному пневмотораксу.

Искусственный пневмоторакс применяется у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом при определении в легких формирующейся или эластичной каверны малого и среднего размера (не более 4 см в диаметре) с локализацией в верхней доле, IV, V и VI сегментах. Пневмоторакс также накладывается по жизненным показаниям (при рецидивирующих легочных кровотечениях).

Перед применением пневмоторакса проводится комплекс клинического обследования больного, включающий лучевое исследование, бронхоскопию, ФВД и ЭКГ.

Противопоказания к наложению искусственного пневмоторакса:

- 1) общие – заболевания сердечно-сосудистой системы с нарушениями кровообращения, тяжелые неврологические заболевания (эпилепсия), хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь) и хроническое легочное сердце, деформация грудной клетки, врожденные пороки сердца и легких.
- 2) со стороны туберкулезного процесса – наличие сформированных фиброзных каверн, гигантские каверны в легких (более 4 см в диаметре), массивные плевральные сращения при невозможности их хирургического пережигания, остропрогрессирующие формы туберкулеза легких (казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез легких), туберкулез бронхов, экссудативный плеврит и эмпиема плевры.

Показания для наложения двустороннего искусственного пневмоторакса и противопоказания к его применению те же, что и для одностороннего, однако необходимо более строго подходить к оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Второй пневмоторакс накладывается через 1-2 недели после первичного.

Техника ведения двустороннего пневмоторакса состоит в последовательности инсуфляций с промежутком в несколько дней между сеансами. Можно начинать лечение пневмотораксом с более пораженной стороны, а можно с менее пораженной с тем, чтобы уменьшить распространенность процесса в противоположном легком. В тех же случаях, когда процесс одинаковой давности и распространенности, это не имеет принципиального значения. Длительность применения искусственного пневмоторакса зависит от размера каверн в легких и характера лекарственной устойчивости МБТ и составляет в среднем 6-8 месяцев.

Показанием для пневмоперитонеума является наличие формирующихся и эластичных каверн, а также очагов бронхогенного обсеменения в нижних долях легких, у пациентов с кровохарканьем и

легочным кровотечением. Возможно сочетанное применение искусственного пневмоторакса и пневмоперитонеума. Пневмоперитонеум накладывается после предварительной 2-3 недельной химиотерапии.

Противопоказания к применению пневмоперитонеума: хроническое легочное сердце, воспалительные процессы в брюшной полости, спаечный процесс, язвенная болезнь, грыжи белой линии живота и паховые грыжи, амилоидоз внутренних органов. Длительность лечения пневмоперитонеумом у больных лекарственно-устойчивым деструктивным туберкулезом легких зависит от динамики специфического процесса в легких и составляет 8-10 месяцев.

### **5.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Среди больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких широко применяется хирургическое лечение.

Неотложные показания для операций возникают через 2-3 месяца, когда меры интенсивного комплексного лечения неэффективны и туберкулез легких прогрессирует. Возможно проведение оперативного вмешательства по жизненным показаниям в сроки от 1 до 10 дней госпитализации больного при легочном кровотечении и обширных казеозно-деструктивных поражениях легких с быстрым прогрессированием (казеозная пневмония).

Пациентам проводится тщательная предоперационная подготовка, так как хирургическое лечение больных хроническими формами деструктивного туберкулеза легких с полирезистентностью и МЛУ МБТ представляет наибольший риск.

Плановые оперативные вмешательства выполняются после достижения положительной клинико-рентгенологической динамики и стабилизации туберкулезного процесса. Если у больного с лекарственной устойчивостью МБТ может быть проведено лечение 2-3 противотуберкулезными препаратами, к которым сохранилась чувствительность МБТ, оптимальное время для планового оперативного вмешательства показано в сроки 5-6 месяцев от начала химиотерапии.

Виды оперативных вмешательств определяются характером лекарственной устойчивости МБТ. При сохраненной чувствительности МБТ к 3-4 противотуберкулезным препаратам основным видом оперативных вмешательств является резекция пораженных участков легкого в экстраплевральном слое в одномоментном или последовательном варианте. При МЛУ МБТ к основным и резервным препаратам основными методами хирургического лечения является торакопластика, экстраплевральный пневмолиз, кавернотомия.

После хирургического вмешательства химиотерапия с учетом лекарственной устойчивости МБТ продолжается в течение не менее 12 месяцев.

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается врачебной комиссией медицинской организации, оказывающий специализированную помощь больным туберкулезом, с участием врача-хирурга, врача-фтизиатра и врача-анестезиолога, при внелегочном туберкулезе — врача-специалиста по соответствующему профилю (либо обеспечивается его заочная консультация и согласование тактики лечения) до начала и в период проведения химиотерапии. При внелегочной локализации туберкулеза или генерализованном туберкулезе показания к хирургическому лечению определяет врач-специалист соответствующего профиля путем очного осмотра или заочной консультации в соответствующей специализированной медицинской организации в сроки не более двух месяцев от начала лечения.

При активном туберкулезе органов дыхания длительность химиотерапии перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее 60 суточных доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (не менее 2 месяцев), в случае туберкуломы – не менее 30 суточных доз (не менее 1 месяца).

При внелегочной локализации туберкулеза длительность предоперационной химиотерапии определяется врачебной комиссией с

учетом заключения специалиста соответствующего профиля.

При наличии прогрессирующих неврологических расстройств при туберкулезном спондилите операция проводится по экстренным показаниям независимо от длительности предшествующей химиотерапии.

Прием антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов больным туберкулезом по соответствующему режиму химиотерапии проводится непрерывно, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется фаза интенсивной терапии, длительность которой определяется врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь больным туберкулезом, но не менее:

- 60 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (2 месяцев) при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полirezистентности;
- 180 доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (6 месяцев) при туберкулезе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Вне зависимости от длительности дооперационного периода длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее:

- 90 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (3 месяцев) при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя;
- 180 доз противотуберкулезных лекарственных препаратов (6 месяцев) при туберкулезе с наличием моно- или полirezистентности;
- 180 доз при противотуберкулезных лекарственных препаратов (6 месяцев) при неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя;
- 360 доз антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных

препаратов (12 месяцев) при туберкулезе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Общая длительность химиотерапии определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Режимы химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с результатами определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного из операционного материала.

## **6. ПРОФИЛАКТИКА**

Выделяются следующие направления в профилактике туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя:

- 1) своевременное выявление туберкулеза легких;
- 2) специфическая профилактика;
- 3) химиопрофилактика;
- 4) санитарная профилактика;
- 5) профилактические мероприятия в противотуберкулезных учреждениях.

### **1. Своевременное выявление туберкулеза легких.**

Флюорографический метод является основным методом выявления начальных форм туберкулеза легких. Преобладающая форма туберкулеза, выявляемая через 6-12 месяцев от нормальной рентгенограммы – это ограниченные (1-2 см в диаметре) мягкоочаговые изменения в легких. При более длительном сроке наблюдения обнаруживаются инфильтраты, гематогенные диссеминации и кавернозные процессы, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя.

**2. Специфическая профилактика.** Вакцинация БЦЖ (Бацилла Кальметта-Герена) в России сохранила свое ведущее значение в профилактике туберкулеза у детей и подростков. Однако в современных условиях необходимо возобновить ревакцинацию неинфицированных лиц молодого возраста, а по показаниям и лиц других возрастов (контактные лица, медицинские работники и т.п.).

Вакцинация БЦЖ снижает заболеваемость, смертность, а также предупреждает развитие остропрогрессирующих форм туберкулеза (менингит, милиарный туберкулез, казеозная пневмония). Вакцинация БЦЖ снижает заболеваемость туберкулезом у привитых на 75-80 % по сравнению с непривитыми.

**3. Превентивное лечение (химиопрофилактика).** Не менее важным разделом является превентивное лечение лиц, контактирующих с больным туберкулезом легких, выделяющим лекарственно-устойчивые МБТ. При

заражении МБТ, их популяция в организме до формирования локальных изменений небольшая и находится в макрофагах, в основном в состоянии персистирования (в виде L-форм, ультрамелких и фильтрующихся форм).

Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, протионамид, фторхинолоны и циклосерин обладают высокой активностью в отношении внутриклеточно расположенных МБТ, в том числе персистирующих. Из этих препаратов формируются режимы химиотерапии превентивного лечения.

При известной лекарственной устойчивости у больного, с которым контактируют здоровые лица, режим превентивного лечения подбирается по данным микробиологического исследования. Если у больного неизвестны данные лекарственной чувствительности МБТ, но риск ее развития высок, необходимо провести превентивное лечение не менее чем 2 противотуберкулезными препаратами (изониазидом и пиразинамидом или этамбутолом) в течение не менее 6 месяцев.

Перед назначением превентивного лечения все лица из группы риска проходят клинико-рентгенологическое обследование в противотуберкулезном диспансере для исключения активных проявлений туберкулеза. Повторные курсы химиопрофилактики проводятся ежегодно в весенне-осенние периоды. Длительность и объем проводимой терапии определяется индивидуально. Превентивное лечение должно быть строго контролируемым.

**4. Санитарная профилактика.** К числу основных задач санитарной профилактики относится ограничение контакта больных туберкулезом, способных к заражению окружающих, со здоровым населением.

**Эпидемический очаг туберкулезной инфекции** – место нахождения источника инфекции и окружающая его территория, в пределах которой возможно распространение возбудителя инфекции. Характеристика очагов туберкулезной инфекции и противоэпидемические мероприятия в очагах приведены в Приказе МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г. (Приложение 1.12.

«Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза»).

**5. Профилактические мероприятия в противотуберкулезных учреждениях.** Особое место среди очагов туберкулезной инфекции занимают противотуберкулезные учреждения диспансерного, стационарного и санаторного типа. На этом основании работники данных учреждений относятся к лицам, находящимся в контакте с бактериовыделителями, что учитывается в IV Б группе диспансерного наблюдения (Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003г., Приложение 1.12. «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза»).

Особую опасность в плане заражения составляют больные туберкулезом легких, выделяющие МБТ, устойчивые к противотуберкулезным препаратам. Выделяются следующие мероприятия, направленные на снижение опасности заражения и заболевания лекарственно-устойчивым туберкулезом работающих в противотуберкулезных учреждениях.

1. Создание специализированных отделений для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.
2. Соблюдение качественной дезинфекции для ограничения распространенности инфекции внутри учреждения.
3. Выполнение медицинским персоналом правил личной гигиены, обязательное использование средств индивидуальной защиты органов дыхания, систематический контроль состояния их здоровья, а также создание наиболее благоприятных условий труда.
4. Отбор сотрудников для работы в противотуберкулезные диспансеры, стационары, лаборатории, прозекуры и ежегодный медицинский контроль состояния здоровья.

В противотуберкулезных учреждениях проводится текущая и заключительная дезинфекция. В комплекс мероприятий при текущей дезинфекции входят следующие мероприятия.

1. Сбор и обеззараживание мокроты, выделение индивидуальных плевательниц, посуды, белья, постельных принадлежностей, предметов ухода за больными.
2. Правильный режим уборки и дезинфекции помещений, мебели и других предметов обстановки, а также уничтожение бытовых насекомых.

Заключительная дезинфекция в противотуберкулезных учреждениях проводится 1 раз в год.

Противотуберкулезные стационары оснащаются дезинфекционными камерами для обеззараживания верхней одежды больных, инвентаря, матрацев, одеял, а также стерилизаторами посуды. Выделяются помещения для сбора мокроты, ее обеззараживания и отдельного хранения вещей до и после дезинфекции.

В отделениях для больных лекарственно-устойчивым туберкулезом медицинскому персоналу необходимы индивидуальные респираторы, а при их отсутствии – одноразовые маски из 4-5 слоев марли или одноразовые хирургические маски.

Подбор сотрудников для работы в противотуберкулезных учреждениях проводится с предварительным медицинским обследованием, включающим рентгенографию органов грудной клетки, пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тест. Флюорография органов грудной клетки медицинскому персоналу проводится 2 раза в год.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Выберите один правильный ответ.

1. К МИКОБАКТЕРИЯМ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ОТНОСЯТСЯ ШТАММЫ МБТ, УСТОЙЧИВЫЕ К
  - 1) изониазиду
  - 2) рифампицину
  - 3) рифампицину и пиразинамиду
  - 4) изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам
2. К МИКОБАКТЕРИЯМ ТУБЕРКУЛЕЗА С ОБШИРНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ОТНОСЯТСЯ ШТАММЫ МБТ, УСТОЙЧИВЫЕ К
  - 1) изониазиду и рифампицину
  - 2) рифампицину, циклосерину и стрептомицину
  - 3) изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и инъекционным препаратам (канамицин, амикацин или капреомицин), независимо от наличия устойчивости к другим препаратам
  - 4) всем противотуберкулезным препаратам
3. ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МБТ РАЗВИВАЕТСЯ У БОЛЬНЫХ
  - 1) деструктивным туберкулезом легких
  - 2) туберкулезом легких, длительно принимавших противотуберкулезные препараты, у которых в мокроте обнаружены лекарственно-устойчивые штаммы МБТ
  - 3) туберкулезом легких, не принимавших противотуберкулезные препараты, у которых в мокроте обнаружены лекарственно-устойчивые штаммы МБТ
  - 4) первичным туберкулезом
4. ВТОРИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВОЗМОЖНА У БОЛЬНЫХ
  - 1) казеозной пневмонией
  - 2) туберкулезом легких, длительно принимавших противотуберкулезные препараты, у которых в мокроте обнаружены лекарственно-устойчивые штаммы МБТ
  - 3) хроническим деструктивным туберкулезом легких
  - 4) туберкулезом легких, не принимавших противотуберкулезные препараты, у которых в мокроте обнаружены лекарственно-устойчивые штаммы МБТ

5. ВАЖНОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ ИМЕЕТ

- 1) внутриутробный путь передачи инфекции
- 2) контактный путь передачи инфекции
- 3) алиментарный путь передачи инфекции
- 4) аэрогенный путь передачи инфекции

6. МИКОБАКТЕРИИ БЫЧЬЕГО ВИДА ОБЛАДАЮТ ПРИРОДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К

- 1) изониазиду
- 2) этамбутолу
- 3) пиразинамиду
- 4) рифампицину
- 5) циклосерину

7. УСТОЙЧИВОСТЬ К РИФАМПИЦИНУ СВЯЗАНА С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) *gyrA*
- 2) *rpoB*
- 3) *hnsA*
- 4) *rrs*
- 5) *inhA*

8. ПРИ ОТСУТСТВИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫДЕЛЯЮЩИЙ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЕ МБТ, МОЖЕТ ЗАРАЗИТЬ В СРЕДНЕМ ЗА ГОД

- 1) 1-4 человек
- 2) 4-8 человек
- 3) 10-14 человек
- 4) 15-18 человек
- 5) 18-20 человек

9. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЧЕЛОВЕКА – ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЕ ШТАММЫ

- 1) *M.tuberculosis humanus*
- 2) *M.tuberculosis bovis*
- 3) *M.tuberculosis africanum*
- 4) *M. kansasii*
- 5) *M. avium*

10. ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ПОЛУЧЕНИЯ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ НЕПРЯМОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОМ МЕТОДЕ АБСОЛЮТНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

- 1) 6-12 ч.
- 2) 3-4 дня
- 3) 6 недель

4) 1-1,5 мес.

5) 2,5-3 мес.

11. ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К ИЗОНИАЗИДУ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТИ

- 1) каталазы/пероксидазы
- 2) липазы
- 3) лактатдегидрогеназы
- 4) нуклеазы
- 5) сукцинатдегидрогеназы

12. ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) кахексией
- 2) интоксикацией
- 3) ускорением СОЭ
- 4) иммунодефицитом
- 5) лимфопенией

13. ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОТОРАКСА У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) экссудативный плеврит
- 2) казеозная пневмония
- 3) очаговый туберкулез
- 4) инфильтративный туберкулез в фазе распада или кавернозный туберкулез
- 5) фиброзно-кавернозный туберкулез

14. ПОКАЗАНИЯ К НАЛОЖЕНИЮ ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМА У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

- 1) каверна в верхней доле легкого
- 2) очаги в нижней доле легкого
- 3) каверна в нижней доле легкого
- 4) экссудативный плеврит
- 5) цирроз легкого

15. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 1) уровнем региональной первичной и вторичной МЛУ
- 2) клинической формой туберкулеза легких
- 3) осложнениями туберкулеза легких
- 4) сопутствующей патологией
- 5) внелегочной локализацией туберкулеза

16 ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ УСТАНОВЛЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 1) клинической формой туберкулеза легких
- 2) длительностью предшествующего лечения противотуберкулезными препаратами
- 3) осложнениями туберкулеза легких
- 4) сопутствующими заболеваниями
- 5) спектром лекарственной чувствительности МБТ и переносимостью противотуберкулезных препаратов

17 ОСНОВНОЙ ВИД ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ СОХРАНЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МБТ К РЕЗЕРВНЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

- 1) торакопластика
- 2) экстраплевральный пневмолиз
- 3) кавернотомия
- 4) резекция пораженного участка
- 5) плевральная пункция

18. ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ У КОНТАКТНЫХ ЛИЦ НАИБОЛЕЕ ВАЖНО ЗНАТЬ

- 1) результаты исследования устойчивости МБТ источника
- 2) фазу туберкулезного процесса источника
- 3) длительность заболевания источника
- 4) санитарно-гигиеническое состояние жилища
- 5) соблюдение режима лечения больным

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие [Электронный ресурс]. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlibrary.ru>.
2. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
3. Фтизиатрия: учебник [Электронный ресурс]. Мишин В.Ю. и др. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 520 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlibrary.ru>.
4. Фтизиатрия: учебник [Электронный ресурс]. Перельман М.И., Богадельникова И.В. – 4-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 448 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlibrary.ru>.

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

| №        |   | №        |   | №         |   | №         |   | №         |   |
|----------|---|----------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|---|
| <b>1</b> | 4 | <b>5</b> | 4 | <b>9</b>  | 1 | <b>13</b> | 4 | <b>17</b> | 4 |
| <b>2</b> | 3 | <b>6</b> | 3 | <b>10</b> | 4 | <b>14</b> | 3 | <b>18</b> | 1 |
| <b>3</b> | 3 | <b>7</b> | 2 | <b>11</b> | 1 | <b>15</b> | 1 |           |   |
| <b>4</b> | 2 | <b>8</b> | 3 | <b>12</b> | 4 | <b>16</b> | 5 |           |   |