

ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.В. Тестов, Л.Е. Паролина, О.В. Ловачева, Н.В. Кузьмина, Н.И. Клевно, М.В. Синицын, Д.В. Вахрушева, А.Е. Панова, О.Н. Отпущенникова, А.А. Родин

CHAPTER 1. RESPIRATORY TUBERCULOSIS

Irina A. Vasilyeva, Anastasia G. Samoilo, Vadim V. Testov, Liubov E. Parolina, Olga V. Lovacheva, Natalya V. Kuzmina, Nadezhda I. Klevno, Mikhail V. Sinitsyn, Diana V. Vakhrusheva, Anna E. Panova, Olga N. Otpushchennikova, Alexander A. Rodin

Этиология и патогенез

Впервые об этиологии туберкулеза 24 марта 1882 г. на заседании Берлинского физиологического общества доложил Роберт Кох (*Robert Heinrich Hermann Koch* [1843–1910]). Эту дату человечество отмечает ежегодно как Всемирный день борьбы с туберкулезом. Именно Р. Кох сформулировал принципы доказательности инфекционной природы туберкулеза: «...микроб должен всегда выделяться из организма больного; может быть получен в чистой культуре, а после введения чистой культуры животному он должен вызывать данную болезнь; из организма животного должен быть выделен тот же самый микроорганизм, что и от больных». В честь первооткрывателя возбудитель туберкулеза получил название «бацилла Коха», которое теперь используется лишь в историческом плане.

Уже на первых этапах изучения возбудителя исследователи отмечали различия морфологических и культуральных свойств клинических изолятов микобактерий (МБ) туберкулеза. Современная классификация МБ основывается на молекулярно-генетических (гомология 16S рРНК и других генов), морфологических и биохимических характеристиках его представителей. С точки зрения клинической значимости возбудителями туберкулеза являются МБ туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*), к которым относят облигатно-паразитические микобактерии, патогенные для человека и животных и объединяющие 10 видов МБ. Кроме *M. tuberculosis*, *M. africanum* и *M. bovis*, к МБ туберкулезного комплекса относят: *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinnipedit*, *M. Caprae*, *M. origis*, *M. mungi*, *M. suricattae*. Общими свойствами *M. tuberculosis complex* являются их неподвижность, медленный рост на плотных средах (> 2 нед.), специфическое строение клеточной стенки и отсутствие пигментообразования. У представителей МБ туберкулезного комплекса отмечается чрезвычайно высокое сходство на уровне ДНК (идентичность последовательности составляет у видов > 99%) и наличие в ДНК вставочной последовательности 6110 (IS6110), отсутствующей у других видов МБ.

Геном микобактерий туберкулеза (МБТ) представлен кольцевой хромосомой (молекулярная масса генома *M. tuberculosis* H37Rv составляет $2,5 \times 10^9$ Да) и характеризуется высоким (65,6%) содержанием азотистых оснований гуанина (Г) и цитозина (Ц) — содержание ГЦ-пар > 50% характерно для грамположительных *Actinobacteria*; 98% генома составляют кодирующие последовательности.

Генетические исследования позволили выявить факторы вирулентности МБТ. Формирование вирулентного фенотипа *M. tuberculosis* определяют продукты генов, кодирующих уникальные компоненты клеточной стенки: поверхностные белки (Erp), белки-регуляторы метаболизма разветвленных жирных и миколовых кислот (Mas, Fad26, Fad28, FbpA, MmaA4, PcaA), транспортные белки и порины (MmpL7, OmpA), а также образование гликолипидов (LAM) и пептидогликанов, других метаболитов, подавляющих факторы иммунитета макроорганизма. Выявление различий в геномах между патогенными и непатогенными штаммами позволило разработать диагностическую систему, позволяющую выявлять иммунные реакции, связанные с инфицированием патогенными МБ туберкулезного комплекса. При этом для индукции иммунной реакции — реакции индукции интерферона (IFN) — применяются антигены, экскретирующиеся при участии системы ESX-1 (квантифероновый тест и T-SPOT, а также кожная проба Диаскинтест).

Микобактерии, относящиеся к виду *M. tuberculosis*, ответственны за > 90% всех случаев туберкулеза в мире, *M. africanum* вызывают до 50% случаев туберкулеза в Западной Африке. Распространенность заболеваний человека, обусловленных *M. bovis*, варьируется в различных регионах мира, составляя 1–10% от всех случаев туберкулеза. Атенуированный штамм вида *M. bovis* — *M. bovis* BCG (*bacillus Calmette–Guerin*), применяемый для вакцинации против туберкулеза, — был получен путем многократных пассажей на питательных средах из штамма *M. bovis* дикого типа.

Начало исследований патогенеза туберкулеза принадлежит одному из пионеров проведения кли-

нико-патологических корреляций *Рене Теофилю Гуа-цинту Лаэннеку* (1781–1826). Хотя он не мог указать причину этой болезни, но тщательно описал поражения легких у пациентов, умерших от чахотки, что знаменует собой начало нашего понимания патологических процессов при туберкулезе.

Патогенез туберкулеза следует рассматривать с позиций взаимодействия источника инфекции (чаще всего больного туберкулезом человека), выделяющего *M. tuberculosis* (МБТ) и реципиента (восприимчивого организма) при наличии благоприятных условий для передачи инфекции. Туберкулез может поражать любые органы и системы организма человека, однако в эпидемическом плане наиболее опасен туберкулез органов дыхания, когда заражение МБТ происходит аэрогенным путем при вдыхании воздушно-капельных частиц диаметром 1–5 микрон. Реже инфекция передается алиментарным (употребление в пищу молока и мяса больных туберкулезом животных), контактным (через поврежденную кожу и слизистые, а также при медицинских манипуляциях) путями и крайне редко – при внутриутробном заражении.

В патогенезе туберкулеза различают 2 этапа эволюции инфекции в организме: первичный период, когда происходит инфицирование макроорганизма, и вторичный период, который характеризуется развитием активного специфического процесса на фоне уже имеющейся иммунной перестройки макроорганизма. При попадании микобактерий туберкулеза в организм, независимо от входных ворот инфекции и путей проникновения, происходит первичная (облигатная) микобактериемия. Начиная с 7-го дня в силу естественной сопротивляемости организма к инфекции в органах начинаются процессы самоочищения (к 7–10-му дням МБТ выделяются всеми секреторными и экскреторными органами с мочой, слюной и т. д.). К 20–21-му дням органы очищаются от инфекции, МБТ сохраняются лишь в органах с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (легкие, лимфатические узлы, корковый слой почек, эпифизы и метафизы трубчатых костей, фимбриальный отдел маточных труб, увеальный тракт глаз); там они находят условия для существования, размножаются, накапливаются и на 4–6–8-й нед. наступает 2-я волна рассеивания инфекции. Весь этот период называется преаллергическим, поскольку происходит иммунная перестройка организма и туберкулиновые пробы отрицательны.

Повторное попадание МБТ в кровяное русло во время 2-й волны рассеивания действует как разрешающий фактор в сенсibilизированном первичном проникновении МБТ в организм и вызывает формирование аллергической перестройки организма. Разрешение 2-й волны микобактериемии обычно благоприятно: чаще всего организм справляется с инфекцией, и о заражении в таком случае судят лишь по появлению положительной туберкулиновой пробы; заболевание туберкулезом не развивается.

При наличии в организме мест с пониженной сопротивляемостью в результате предшествующих воспалительных процессов, травм и т. д. МБТ задерживаются в этих зонах – зачастую таковыми являются входные ворота инфекции. При аэрогенном пути распространения это легочная ткань, лимфоузлы средостения, где формируется локальный туберкулезный процесс. В течение аллергического периода (1–12 мес.) продолжается аллергическая перестройка с формированием иммунитета. Приобретенный противотуберкулезный иммунитет проявляется положительными туберкулиновыми пробами. Результат взаимодействия макро- и микроорганизма в это время может иметь следующие исходы.

1. У здоровых детей аллергический период имеет бессимптомное течение. Внедрение туберкулезной инфекции заканчивается аллергической перестройкой, организм нейтрализует инфекцию, заболевание не развивается.
2. В ряде случаев в аллергическом периоде у детей появляются жалобы и достаточно четко выраженные функциональные изменения, формируется ряд выраженных функциональных расстройств: субфебрильная температура, увеличение лимфоузлов, утомляемость и т. д. Развивается ранняя туберкулезная интоксикация (локальные изменения обычными методами исследования не выявляются).
3. Очень редко аллергический период совпадает с появлением локальных изменений и развитием первичного туберкулеза. Наблюдается чаще у маленьких ослабленных детей, живущих в условиях тяжелого туберкулезного контакта.

Таким образом, первичный период туберкулезной инфекции заканчивается состоянием инфицирования МБТ у подавляющей части взрослого населения стран с высоким бременем туберкулеза, лишь у 8–10 % возникает заболевание. При этом в подавляющем большинстве случаев под влиянием иммунной системы хозяина происходит эволюция возбудителя туберкулеза с переходом в нереплицирующееся (дормантное) персистентное состояние, которое может длиться годами. Дормантные МБТ толерантны к лекарственному воздействию, в отличие от устойчивых мутантов, не растут в присутствии антибиотиков, а в дальнейшем при повторном росте восстанавливают популяцию, сохраняющую ту же восприимчивость, что и исходная. С биологической точки зрения это свидетельствует о том, что выздоровление от туберкулезной инфекции не бывает полным.

В 1950–1960 гг. отечественным фтизиатром *А.И. Каграмановым* было создано учение о латентном микробизме как состоянии, при котором в тканях (преимущественно в лимфоузлах) находят МБТ, в то время как специфические морфологические изменения, характерные для туберкулеза, отсутствуют. К настоящему времени с помощью молекулярно-генетических методов доказано наличие ДНК

M. tuberculosis в различных органах, включая легкие, печень и селезенку латентно инфицированных людей. На основании результатов научных исследований в настоящее время широко внедрено понятие «латентная туберкулезная инфекция», которому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает следующее определение: «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *M. tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза». При этом указывается, что в настоящее время нет средства прямого измерения степени инфицированности *M. tuberculosis* человеческого организма. Для развития ЛТИ имеют значение вирулентность и массивность выделения МБТ, продолжительность, частота контакта и физическая близость к заразному человеку.

Для развития состояния инфицированности доказано значение генетической предрасположенности к туберкулезу. Изучение > 100 генов в качестве кандидатов на предрасположенность к туберкулезу, в т. ч. с помощью полногеномных ассоциативных исследований, продемонстрировало сложную общую генетическую структуру восприимчивости или резистентности, при этом не выявлен какой-либо один доминирующий генетический фактор. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis* и отсутствующих в *M. bovis* (используемых в вакцине БЦЖ [BCG]) и большинстве *Nontuberculous mycobacteria* (нетуберкулезных микобактерий [НТМБ]), привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продуцировании лимфоцитами IFN- γ (*interferon-gamma release assays* – IGRA) в ответ на стимуляцию антигенами (белками CFP-10 и ESAT-6). Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (*region of difference*) генома МБТ, отсутствующем в геноме *M. bovis* (BCG) и большинства НТМБ.

Разработанный и используемый в России последнее десятилетие Диаскинтест (тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным), который выявляет наличие иммунного ответа на микобактерии туберкулеза (наличие туберкулезной инфекции), в 2022 г. вошел в консолидированные методические рекомендации ВОЗ. Диаскинтест представляет собой рекомбинантный белок, содержащий два связанных между собой антигена – ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis* и *M. bovis*). Иммунологическая кожная проба позволяет со высокой точностью выявить латентную и активную туберкулезную инфекцию.

Приведенные тесты могут использоваться как альтернативные для диагностики туберкулезной инфекции. Активно изучается и обсуждается вопрос о том, что эти тесты выявляют не просто наличие инфицированности организма МБТ, но состояние активизации эндогенной инфекции с момента активного размножения бактериальной популяции.

Вторичный период туберкулеза может развиваться под действием экзогенных и эндогенных фак-

торов. В условиях эпидемического неблагополучия доминирующими являются экзогенные механизмы возникновения туберкулеза (суперинфекция), при улучшении эпидемической ситуации возрастает роль эндогенных путей реактивации туберкулеза.

Развитие вторичного туберкулеза, вызываемого реактивацией дормантных форм *M. tuberculosis*, характеризуется эволюционным течением патоморфологических изменений от малых гранулематозных с нарастанием казеозно-некротических, появлением деструктивных изменений. При этом происходит эволюция форм заболевания от очагового туберкулеза до инфильтративного с деструкциями в легких и генерализации процесса в случае выраженного иммунодефицита. Для вторичного туберкулеза не характерна склонность к спонтанной инволюции, возможна трансформация в хронические формы заболевания.

Иммунологический контакт между *M. tuberculosis* и макрофагами инициирует базисный для туберкулеза процесс – воспаление гранулематозного типа с привлечением моноцитов, трансформацией их в макрофаги формированием сначала неспецифической гранулемы, а затем, с появлением Th-лимфоцитов, сенсibilизированных к возбудителю, переходом в специфическую туберкулезную. Продукция цитокинов и хемокинов макрофагами, содержащими *M. tuberculosis*, приводит к привлечению эпителиоидных клеток, гигантских клеток Лангханса, мононуклеарных фагоцитов, фибробластов, а также Т- и В-лимфоцитов. Макрофаги обычно расположены в центре гранулематозной структуры, окруженной слоями многоядерных гигантских клеток, дендритных клеток и нейтрофилов. Самый внешний слой структуры окружен слоем Т-клеток, В-клеток и естественных клеток-киллеров, которые, как известно, являются основными продуцентами IFN- γ и распознают специфические пептиды, связанные с основными комплексами гистосовместимости. При нарушении баланса между иммунной системой и *M. tuberculosis* в гранулеме увеличивается казеозный центр, что в итоге приводит к альтернативно-некротическим тканевым реакциям и распространению *M. tuberculosis*. Повреждение ткани происходит в результате действия продуктов активированных макрофагов, таких как гидролитические ферменты, реактивные промежуточные продукты кислорода, оксида азота и провоспалительные цитокины. При развитии локальных легочных форм заболевания *M. tuberculosis* способствуют отложению липидов легочного сурфактанта в альвеолярных макрофагах и обструкции бронхов.

Молекулярно-генетические методы позволили доказать, что эндогенный путь развития вторичного туберкулеза имеет место только в $\sim 1/2$ случаев. Установлено, что у пациентов с вторичными формами туберкулеза часто регистрируются разные генотипы МБТ, что свидетельствует о повторном заражении, а не об активации эндогенной инфекции. Кроме

того, доказано, что заболевание может быть вызвано сразу несколькими штаммами МБТ или МБТ одного генотипа у одного пациента, в т. ч. с наличием лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм.

Реализация в организме как эндогенной, так и экзогенной суперинфекции возможна лишь при определенных условиях. Важную роль играют факторы, снижающие противoinфекционную защиту. К факторам, потенцирующим развитие вторичного туберкулеза, относят: эпидконтакт с больным туберкулезом (преимущественно с тяжелыми формами деструктивного туберкулеза), пролонгированный стресс, наличие сопутствующей патологии, часто с высокой степенью коморбидности (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ХОБЛ, ВИЧ-инфекция, лечение глюкокортикостероидами и др.), наличие остаточных изменений после перенесенного туберкулеза, возрастные периоды с физиологическим угасанием активности противoinфекционной защиты и другие состояния, ослабляющие защитные силы макроорганизма.

При заживлении туберкулезного процесса обычно наблюдается сочетание процессов рассасывания, рубцевания, фиброобразования. Казеоз уплотняется, обезвоживается, в нем могут откладываться соли кальция (особенно при первичном туберкулезе). Фиброзная капсула образуется в периферических отделах гранулем. В начальной фазе заживления отмечается значительная лимфоидная инфильтрация капсулы. Впоследствии, слой специфических гранул истончается, замещаясь волокнами коллагена. Количество клеточных элементов между волокнами уменьшается, волокна все более плотно окружают казеоз. В поздние сроки заживления может наблюдаться гиалиноз волокон.

Эпидемиология туберкулеза

По оценкам ВОЗ, $\frac{1}{3}$ населения земного шара инфицирована возбудителем туберкулеза, однако заболевание развивается лишь у небольшой части из них. До пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 2020 г. туберкулез был основной причиной смерти от инфекционных заболеваний. С 2005 по 2019 г. в мире отмечалась тенденция к снижению заболеваемости (на ~ 2% в год) и смертности от туберкулеза, однако пандемия обратила указанную тенденцию вспять. По оценкам ВОЗ, выполненным с использованием математического аппарата, учитывающего недовыявление заболевания, в 2021 г. заболели туберкулезом от 10,6 млн чел., что на 4,5% выше показателя 2020 г. В 2021 году от туберкулеза без его сочетания с ВИЧ-инфекцией умерло 1,6 млн чел., тогда как в 2020 г. — 1,5 млн, а в 2019 — 1,4 млн чел.

Большая доля случаев туберкулеза в мире приходится на страны с высоким бременем туберкулеза, в первую очередь Индию (по расчетам ВОЗ, 2 950 тыс. случаев заболевания), Индонезию

(969 тыс. случаев), Китай (780 тыс. случаев), Филиппины (741 тыс. случаев).

В динамике современной эпидемической ситуации по туберкулезу существенную роль играет ВИЧ-инфекция. По оценкам ВОЗ, в 2021 г. во всем мире было 703 тыс. случаев заболевания туберкулезом в сочетании с ВИЧ; на величину оценки повлияло и то, что лишь у 76% больных туберкулезом был известен их ВИЧ-статус.

В 2021 г. в мире отмечался рост бремени лекарственно-устойчивого туберкулеза: в 2021 г. были зарегистрированы 450 тыс. случаев туберкулеза с устойчивостью возбудителя туберкулеза как минимум к рифампицину. Особенно выражена проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза в странах постсоветского пространства: 9 из них входят в перечень стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Таджикистан, Украина, Узбекистан).

В РФ в течение последнего десятилетия отмечается значительное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу с достоверным и стойким снижением значений основных эпидемиологических показателей. Заболеваемость туберкулезом всего населения в период 2015–2019 гг. снизилась с 57,7 до 41,2 на 100 000 населения. В годы пандемии COVID-19 она продолжала уменьшаться: в 2020 г. составила 32,4, а в 2021 г. — 31,1 на 100 000 населения. По предварительным данным за 2022 г., показатель заболеваемости составил 31,0 на 100 000 населения. Заболеваемость туберкулезом постоянного населения снизилась с 49,3 в 2015 г. до 35,8 в 2019-м, 27,8 в 2020-м и 27,0 на 100 000 населения в 2021 г. В последние годы уровень заболеваемости туберкулезом населения РФ достиг рекордно низких цифр, которые не были достижимы в СССР и РСФСР.

Заболеваемость туберкулезом в пенитенциарных учреждениях России снизилась с 943 в 2015 г. до 580 на 100 000 подозреваемых, обвиняемых и осужденных в 2022 г. С 2017 по 2022 г. снизилась заболеваемость туберкулезом лиц, находящихся в следственных изоляторах (с 1 416 в 2016 г. до 1 036 на 100 000 в 2022 г. вновь арестованных), что свидетельствует об улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу, в т. ч. среди социально уязвимых слоев населения. Доля больных туберкулезом, впервые выявленных в пенитенциарных учреждениях, снизилась с 8,6% в 2015 г. до 6,5% в 2022 г. В результате достигнутых положительных изменений в эпидемической ситуации в 2021 г. ВОЗ исключила РФ из списка стран с высоким бременем туберкулеза.

В РФ продолжилось снижение заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: с 9,7 (2015 г.) до 7,2 (2022 г.) на 100 000 населения, или с 2 071,8 до 1 133,8 на 100 000 лиц, живущих с ВИЧ. Это связано с ростом охвата пациентов с ВИЧ антиретровирусной терапией (с 39,5% от состоявшихся

на учете в течение года в 2016 г., до 85,4% в 2022 г.). Дальнейшие перспективы снижения заболеваемости туберкулезом лиц, живущих с ВИЧ, будут определяться уровнем охвата пациентов химиопрофилактикой туберкулеза, которую в 2022 г. получали 16% лиц с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении.

Определенный успех в России достигнут в борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом: распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам снизилась с 29,3 на 100 000 населения в 2015 г. до 17,1 в 2022 г. В течение 2019–2021 гг. не было статистически значимого роста первичной множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (2019 г. — 32,8%; 2020 г. — 33,6%; 2021 г. — 33,2%); в 2022 г. она выросла до 34,0%.

Пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу во всем мире. Число зарегистрированных новых случаев туберкулеза росло вплоть до 2019 г., когда был достигнут пик численности больных впервые диагностированным туберкулезом — 7,1 млн случаев. В 2020 и 2021 г. наблюдалось последовательное снижение (до 5,8 млн — 8%), а затем рост (до 6,4 млн — уровень 2012 г.) количества впервые зарегистрированных случаев заболевания. Указанную динамику численности пациентов с впервые установленным диагнозом «туберкулез» исследователи объясняют произошедшим коллапсом систем общественного здравоохранения, который привел к недовыявлению пациентов: они длительное время оставались без лечения, увеличивая резервуар туберкулезной инфекции среди населения. Кроме того, пандемия COVID-19 привела к снижению уровня жизни в большинстве стран мира, что также способствовало росту заболеваемости туберкулезом.

Последствия распространения новой коронавирусной инфекции затронули и систему оказания первичной медицинской и фтизиатрической помощи в России. В частности, произошло снижение охвата населения профилактическими осмотрами на предмет выявления туберкулеза (с 73,7% в 2019 г. до 66,7% в 2020 г., что соответствует уровню 2014 г.) с последующим ростом в 2021 г. до 71,0% (что примерно соответствует уровню 2017 г.) и до 73,5% в 2022 г. (что несущественно отличается от уровня 2019 г.). Это привело к росту случаев туберкулеза, выявленного посмертно, с 1,8% в 2019 г. до 2,4% в 2020 г., 2,9% в 2021 и 2022 г., а также одногодичной летальности (2019 г. — 2,5; 2020 г. — 2,8; 2021 г. — 3,1; 2022 г. — 3,2 на 100 среднегодовых впервые выявленных больных туберкулезом), росту заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулезом (до 0,48 на 100 000 населения в 2021 г. с последующим снижением до 0,44 в 2022 г.) и увеличению доли впервые выявленных больных данной формой туберкулеза (2021 г. — 1,7%, 2022 г. — 1,5%). Вследствие введения и длительного

сохранения ограничительных мер выросла заболеваемость лиц из категории контактирующих с больными туберкулезом (2020 г. — 95,7; 2021 г. — 114,0; 2022 г. — 137,9 на 100 000 контактных лиц). После длительного периода снижения был зарегистрирован рост заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет (с 6,2 в 2020 г. до 6,7 на 100 000 в 2021 и 2022 г.).

Таким образом, как во всем мире, в РФ имеется угроза ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу. Мобилизация значительных ресурсов здравоохранения на борьбу с пандемией COVID-19 объективно привела к уменьшению возможностей оказания медицинской помощи больным туберкулезом. Влияние перенесенного заболевания и используемых методов терапии COVID-19 на реактивацию латентной туберкулезной инфекции и развитие новых случаев туберкулеза требует дальнейших исследований.

В РФ на эпидемическую ситуацию с туберкулезом дополнительное отрицательное влияние оказывает усиление миграционных процессов на фоне проведения специальной военной операции в 2022–2023 гг. По данным ТАСС от 30.01.2023, с февраля 2022 г. в Россию прибыли > 5,2 млн беженцев с территории Украины, в т. ч. 733 тыс. детей. При этом эпидемическая ситуация по туберкулезу на территории Украины значительно хуже, чем в России: по данным 2021 г., заболеваемость туберкулезом на территории Украины была на 12,3% выше, чем в РФ, в т. ч. туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза — в 2,2 раза. Смертность от туберкулеза на Украине составила 7,5 на 100 000 населения, что в 1,7 раза выше, чем в РФ. В субъектах РФ, граничащих с территорией Украины, число впервые выявленных больных туберкулезом в 2022 г. выросло на 12,8%. Все это потенциально может привести к снижению темпов позитивной динамики в эпидемической ситуации по туберкулезу в ближне- и среднесрочной перспективе и требует максимальной интенсификации проведения всего комплекса противотуберкулезных мероприятий в субъектах Российской Федерации, разработки и быстрого внедрения в практику новых организационных подходов, а также инновационных методов диагностики и лечения туберкулеза.

Выявление туберкулеза органов дыхания

Выявление больных туберкулезом — это система организационных мероприятий в деятельности учреждений здравоохранения, направленная на обнаружение лиц с подозрением на туберкулез, их обследование для подтверждения или исключения данного диагноза. Указанные мероприятия осуществляют медицинские работники всех специальностей. Важной задачей является как можно более раннее обнаружение заболевания до развития деструкции и бактериовыделения.

Выявление туберкулеза проводят при массовых профилактических осмотрах, в групповом или ин-

дивидуальном порядке при обследовании лиц, обратившихся в лечебное учреждение по поводу какого-либо заболевания. Как определяется приказом Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», профилактические осмотры представляют собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, которые свидетельствуют о наличии туберкулеза. Основными методами выявления туберкулеза являются флюорография легких или рентгенография органов грудной клетки (легких) у взрослых, иммунодиагностика у детей, исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии у нетранспортабельных и маломобильных граждан.

Выявление туберкулеза органов дыхания у взрослых проводится в массовом порядке при *скрининговых периодических осмотрах* населения с проведением плановой флюорографии органов грудной клетки (легких). Кратность исследования зависит от эпидемиологической обстановки в регионе проживания и наличия или отсутствия у пациента факторов риска развития туберкулеза (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»; Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденные Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4). Здоровое население обследуется ежегодно при заболеваемости туберкулезом в регионе ≥ 40 на 100 000 населения и 1 раз в 2 года – при заболеваемости < 40 на 100 000 населения.

В групповом порядке по эпидемиологическим показаниям профилактические медицинские осмотры проходят 1 раз в год:

- больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
 - больные сахарным диабетом;
 - больные онкогематологическими заболеваниями;
 - лица, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию;
 - иностранные граждане и лица без гражданства, в т. ч. осуществляющие трудовую деятельность на территории РФ; беженцы, вынужденные переселенцы;
 - лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания и учреждениях социальной помощи для лиц без определенного места жительства;
 - работники организаций социального обслуживания;
 - работники санаторно-курортных организаций, оздоровительных, спортивных и образовательных организаций для детей;
 - сотрудники медицинских организаций;
 - работники организаций по переработке и реализации пищевых продуктов, организаций бытового обслуживания населения, работники водопроводных сооружений.
- Нетранспортабельным и маломобильным гражданам ежегодно выполняется 3-кратная микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии.
- Обследуются 2 раза в год:
- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву;
 - лица, находящиеся в контакте с источниками туберкулезной инфекции, в т. ч. лица, осуществляющие сопровождение больных туберкулезом иностранных граждан;
 - лица, снятые с диспансерного учета в медицинских противотуберкулезных организациях в связи с выздоровлением, в течение первых 3 лет после снятия с учета;
 - лица, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения в легких, в течение первых 3 лет с момента клинического выздоровления;
 - лица с ВИЧ-инфекцией;
 - пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении (в т. ч. профилактическом наблюдении) в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях;
 - подозреваемые и обвиняемые, содержащиеся в следственных изоляторах, и лица, заключенные под стражу, содержащиеся в исправительных учреждениях;
 - лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений в течение первых 2 лет после освобождения;
 - лица, по роду своей профессиональной деятельности имеющие контакт с подозреваемыми, обвиняемыми и лицами, заключенными под стражу;
 - лица без определенного места жительства.
- Во внеочередном индивидуальном порядке при обращении за медицинской помощью* обследованию с целью исключения туберкулеза подлежат (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012. № 932н; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 951; Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21):
- лица, у которых при обследовании обнаруживаются очаговые образования в различных органах (тканях);
 - лица, у которых при обследовании обнаруживаются выпоты неясной этиологии в плевральной полости, в случае обнаружения выпота в других серозных полостях – после исключения опухолевой природы выпота;
 - лица, обратившиеся в медицинские организации за медицинской помощью с жалобами, позволяющими заподозрить заболевание туберкулезом:

с симптомами общей интоксикации (лихорадка, потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость), продолжающейся ≥ 2 нед.; кашлем > 3 нед., а также лица с кровохарканьем, болью в груди, одышкой;

- лица с хроническими воспалительными заболеваниями различных органов, у которых наблюдаются частые (> 2 раз в год) обострения и отсутствие выраженной положительной динамики (сохраняющиеся изменения при лабораторных исследованиях) на проводимое противовоспалительное лечение в течение > 3 нед.;
- лица, при проведении диагностических исследований которых возникают сомнения в правильности установленного диагноза, или лица, которым однозначный диагноз установить не удалось;
- больные ВИЧ-инфекцией при наличии у них одного из следующих симптомов: кашля, лихорадки, потливости, снижения массы тела.

Выявление туберкулеза у детей проводится на основе иммунодиагностики (специфические диагностические тесты с применением аллергенов бактерий) как *основного скринингового метода*. Целью скрининга на туберкулез является не только выявление туберкулеза, но и формирование групп высокого риска по заболеванию для проведения профилактических противотуберкулезных мероприятий.

К основным иммунодиагностическим тестам на основе аллергенов бактерий, относятся кожные пробы:

- внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (проба Манту с 2ТЕ);
- внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок CFP-10-ESAT-6 0,2 мкг). АТР (Диаскинтест) содержит 2 антигена, которые присутствуют в вирулентных штаммах МБТ и отсутствуют в вакцинном штамме БЦЖ.

Оба препарата предназначены для внутрикожного введения с целью получения реакции гиперчувствительности замедленного типа в сенсibilизированном *M. tuberculosis* организме.

В зависимости от возраста детей скрининговое обследование проводится следующим образом:

- среди детей в возрасте 1–7 лет включительно – иммунодиагностика с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении;
- среди детей в возрасте 8–14 лет – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении;
- среди детей 15–17 лет – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологическое (флюорографическое) исследование органов грудной клетки (легких).

Внутрикожную пробу Манту с 2ТЕ проводят 1 раз в год (не вакцинированным БЦЖ – 2 раза в год), независимо от результатов предыдущих проб, до 7-летнего возраста включительно. Основная цель постановки пробы Манту – отбор лиц для ревакцинации БЦЖ (в 6–7 лет). При установлении диагноза (по заключению фтизиатра) «Латентная туберкулезная инфекция/инфицирование МБТ» проба Манту может быть заменена на пробу с АТР.

Внутрикожную пробу с АТР проводят 1 раз в год, независимо от результатов предыдущих проб, с 8-летнего и до 17-летнего возраста включительно. На основании результата реакции на АТР формируется группа риска по туберкулезу.

Подросткам в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) 1 раз в год можно проводить либо иммунодиагностику с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении, либо рентгенологическое (флюорографическое) исследование легких.

В групповом порядке обследование проводится 2 раза в год. Группы риска:

- дети в возрасте 1–17 лет включительно, не вакцинированные против туберкулеза;
- дети в возрасте 1–17 лет, больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- дети в возрасте 1–17 лет, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, генноинженерные иммунобиологические препараты;
- дети в возрасте 1–17 лет включительно из числа мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев;
- дети в возрасте 1–17 лет включительно, проживающие в организациях социального обслуживания.

При медицинских противопоказаниях для проведения кожных проб (либо отказе родителей) возможно использование альтернативных методов иммунодиагностики туберкулеза. К альтернативным тестам относят тесты *in vitro* (IGRA-тесты), основанные на определении в крови как IFN- γ , синтезируемого сенсibilизированными Т-лимфоцитами, так и самих лимфоцитов. В настоящее время существуют 2 коммерческих диагностических теста, основанных на данной технологии – *QuantiFERON-TB Gold (QFT)* и *T-SPOT[®]TB*, который с помощью техники *Elispot* определяет количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN- γ , что дает тесту преимущества в использовании как диагностического метода у пациентов с отрицательными результатами других диагностических тестов (при иммуносупрессивной терапии, ВИЧ-инфекции).

Тесты *in vitro* не рекомендуется проводить ранее чем через 2 мес. после постановки пробы с АТР.

По результатам иммунодиагностики необходима консультация врача-фтизиатра для исключения или подтверждения туберкулеза у следующих лиц:

- с впервые выявленной положительной реакцией на туберкулин (папула ≥ 5 мм), не связанной с иммунизацией БЦЖ;
- с длительно сохраняющейся (4 года) реакцией на туберкулин (с инфильтратом ≥ 12 мм);
- с нарастанием чувствительности к туберкулину — увеличением инфильтрата на ≥ 6 мм, усилением реакции на туберкулин на < 6 мм, но с образованием инфильтрата размером ≥ 12 мм;
- с гиперергической реакцией на туберкулин (инфильтрат ≥ 17 мм, везикуло-некротические реакции и/или лимфангит);
- с положительными или сомнительными реакциями на пробу с АТР или альтернативными тестами.

Положительный результат на пробу с АТР (или на тесты *in vitro*) предполагает наличие в организме пациента популяции активно метаболизирующих МБТ, что повышает риск развития заболевания, в связи с чем рекомендуется проведение комплекса дополнительных методов обследования, включая компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

В индивидуальном порядке при обращении за медицинской помощью у детей важно выявить факторы риска заражения микобактериями и развития заболевания, выделить следующие симптомы:

- кашель > 2 нед.;
- лихорадку > 2 нед.;
- медленный набор массы тела за последние 3 мес.;
- у детей младшего возраста — вялость, апатию.

По мнению авторов обзора публикаций по клиническому скринингу, указанные симптомы обладают чувствительностью 89% и специфичностью 69% для выявления активного туберкулеза.

При наличии симптомов, вызывающих подозрение на туберкулез, показана внеочередная постановка иммунодиагностических проб, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (преимущество КТ).

Профилактические осмотры граждан проводятся в медицинских организациях по месту жительства, работы, службы, учебы, по месту отбывания наказания в виде лишения свободы, в местах содержания под стражей. Профилактические осмотры детей проводятся в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (оказание услуг) по общей врачебной практике (семейной медицине), или фтизиатрии, или педиатрии, профилактическим медицинским осмотрам, а также рентгенологии, клинической лабораторной диагностике (при проведении соответствующих исследований). При выявлении в результате профилактического осмотра патологических состояний, свидетельствующих о наличии туберкулеза, медицинский работник, проводящий профилактический осмотр, должен в течение 3 календарных дней со дня завершения профилактического осмотра организовать обследование гражданина в соответствии с порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Министерства здра-

воохранения РФ от 21.03.2017 №124н, Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21).

Диагностика туберкулеза органов дыхания

Диагностика туберкулеза проводится комплексно и основывается на данных клинического, лабораторного и инструментального обследований. Основными методами подтверждения диагноза является выявление микобактерий туберкулеза микробиологическими методами или их ДНК молекулярно-генетическими методами, а также гистологическая верификация диагноза.

Клиническая диагностика

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания зависят от формы и фазы туберкулеза, объема поражения легких и плевры, а также от длительности заболевания. Чаще всего наблюдается скудная симптоматика без выраженных интоксикационных и локальных жалоб.

К жалобам (симптомам), заставляющим заподозрить туберкулез, относят:

- проявления синдрома общей интоксикации, который чаще представлен следующими симптомами: длительной (> 3 нед.) лихорадкой, чаще субфебрильной, нарастающей к вечеру, с хорошей переносимостью пациентом; общую немотивированную слабость; быструю утомляемость; потливость, преимущественно ночью; похудание при сохранении аппетита.
- респираторную симптоматику: кашель длительностью > 3 нед., преимущественно с небольшим количеством слизистой мокроты без запаха; невыраженные боли в грудной клетке; одышку, выраженность которой коррелирует с распространенностью процесса; кровохарканье.

Все указанные симптомы могут быть связаны с другими заболеваниями. При наличии жалоб необходимо правильно собрать анамнез и выполнить минимум диагностического обследования для исключения туберкулеза.

При сборе анамнеза и опросе пациента следует обращать внимание на наличие туберкулезного контакта, перенесенного ранее туберкулеза, изолированного плеврита. Требуется уделять внимание наличию медико-биологических и социальных факторов риска и следующим клиническим характеристикам, типичным для туберкулеза: длительный период развития заболевания — 1–3 мес., несоответствие между относительно удовлетворительным самочувствием и данными обследования пациента и выраженностью рентгенологических изменений в легких.

При сборе анамнеза важно в хронологическом порядке собирать данные о легочной и плевральной патологии (с акцентом на перенесенный туберкулез) за весь период жизни, с более подробным описанием последнего заболевания, с указанием предшествующих этапов лечения и эффекта от проводимой терапии.

При сборе анамнеза у детей важно выяснить, вакцинирован ли ребенок БЦЖ (БЦЖ-М) в роддоме и была ли ревакцинация, оценить состояние рубчика, а также выяснить, когда результаты пробы Манту и/или пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным стали положительными.

При туберкулезе органов дыхания **физикальные проявления** поражения легких могут отсутствовать. Актуален постулат врачей начала прошлого века: «при туберкулезе много видно и мало слышно» — несоответствие объема поражения легких на рентгенограмме и объективных данных.

Особенностью **ограниченных форм туберкулеза** (с поражением ≤ 1 сегмента) является бессимптомное или малосимптомное течение. Среди жалоб могут быть непостоянный субфебрилитет в вечерние часы без ознобов с хорошей переносимостью температуры, возможны ночная потливость, утомляемость, симптомы вегетососудистой дистонии, покашливание со скудной мокротой или без мокроты, редко кровохарканье, иногда невыраженные локальные боли в грудной клетке. Данные симптомы часто не осознаются пациентом и не являются побуждением обращения к врачу, при этом больной уже может быть бактериовыделителем. При наличии «свежих» изменений в легких физикальная симптоматика скудная или отсутствует: возможны жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые непостоянные хрипы на ограниченном участке легких. При наличии фиброзно-очаговых изменений в легких могут наблюдаться напряжение мышц плечевого пояса, укорочение перкуторного звука, жесткое дыхание, возможны сухие хрипы, шум трения плевры. Изменения в общеклиническом анализе крови чаще отсутствуют или незначительные, иммунологические пробы в основном нормергические.

Особенностью форм туберкулеза, характеризующихся **поражением обширных участков легочной ткани** (облаковидный инфильтрат, лобит, подострый диссеминированный туберкулез), является выраженность интоксикационного синдрома и локальной симптоматики: влажный кашель со слизистогнойной мокротой, который в случае поражения бронхов может быть приступообразным, мучительным; боли в груди, одышка. Перкуторно над пораженными участками легких определяется притупление легочного звука, при аускультации дыхание ослабленное, влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Состояние пациента часто среднетяжелое. Процессы имеют подострое, прогрессирующее течение и сопровождаются умеренным или обильным бактериовыделением. В гемограмме — умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 30 мм/ч, умеренная лимфопения, палочкоядерный сдвиг влево. Иммунологические пробы положительные и гиперергические.

При **остропрогрессирующих туберкулезных процессах** — казеозная пневмония, острый диссеминированный туберкулез легких — наблюдаются более

острое начало, быстрое прогрессирование процесса, тяжелый интоксикационный синдром, выраженные бронхолегочные проявления, активация вторичной флоры, осложненное течение процесса. В анализе крови отмечается выраженный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 50–60 мм/ч, лимфопения, палочкоядерный сдвиг влево; снижение общего белка, альбуминов. В моче — следы белка, увеличение цилиндров. Иммунологические пробы вследствие иммунодефицитного состояния часто отрицательные.

Для **хронических форм** туберкулеза — фиброзно-кавернозного, цирротического — характерно длительное волнообразное течение. С течением времени периоды обострения удлиняются, а периоды ремиссии укорачиваются. Высок удельный вес специфических осложнений — кровохарканья и кровотечения, спонтанного пневмоторакса, туберкулеза бронхов. Наблюдается неспецифическое поражение органов дыхания с развитием вторичных бронхоэктазов, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, активацией бактериальной и грибковой микрофлоры. Формируются хроническая гипоксия, легочно-сердечная недостаточность, амилоидоз, постепенно истощается иммунная система. Регистрируется постоянное, от скудного до обильного, бактериовыделение, высокий удельный вес множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Распространенные деструктивные, остропрогрессирующие формы туберкулеза, хронический туберкулез являются примерами несвоевременного выявления большого туберкулезом. Такие пациенты представляют высокую эпидемиологическую опасность для окружающего населения.

Следует помнить, что туберкулез часто протекает под масками других легочных заболеваний, таких как бронхит, пневмония, острые респираторные инфекции, ХОБЛ; имеет сходные симптомы с другими заболеваниями органов дыхания — неспецифическими воспалительными заболеваниями легких, раком, инфарктом легкого, различными диссеминациями, микобактериозами и проч. Поэтому крайне важным для верификации туберкулеза является обнаружение в патологическом или биопсийном материале возбудителя — микобактерии туберкулеза или ее генетических маркеров.

Каждому медицинскому специалисту важно иметь настороженность в отношении туберкулеза, знать его клинические проявления. Для установления диагноза туберкулеза необходим комплексный анализ анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных и микробиологических данных. У детей и подростков учитываются результаты иммунологических тестов (проба Манту, проба с Диаскинтестом, тесты IFN- γ).

Диагностический минимум обследования взрослых при подозрении на туберкулез включает:

- клиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;

- рентгеномографию или КТ органов грудной клетки;
- исследование минимум 2 порций мокроты подряд методом микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии;
- молекулярно-генетический анализ мокроты на ДНК МБТ;
- микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза.

В случае, если после выполнения клинического минимума обследования диагноз остается неясен, выполняются проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и дополнительное инструментальное обследование (эндоскопическое или хирургическое) для морфологической, цитологической или микробиологической верификации диагноза.

Микробиологическая диагностика

Современные лабораторные исследования для этиологической диагностики туберкулеза, основывающиеся на бактериологических и молекулярно-генетических методах последнего поколения, могут в кратчайшие сроки обеспечить получение результатов и их высокую достоверность. Для этого во фтизиатрической практике разработаны алгоритмы этиологической диагностики и контроля эффективности терапии туберкулеза, включающие наиболее клинически и экономически эффективный набор и последовательность всех имеющихся методов и технологий (рисунок). Разработанные алгоритмы позволяют максимально быстро и точно провести выявление и идентификацию возбудителя, а также своевременно предоставить клиницистам данные для назначения пациенту необходимого режима химиотерапии.

Эффективность этиологического обследования пациентов напрямую зависит от качества исследуемого диагностического материала, поэтому крайне важно, чтобы в лабораторию поступал наиболее информативный диагностический материал. Информативность материала существенно повышается, если он отбирается непосредственно из очага поражения, следовательно, необходимо шире применять биоптические и хирургические методы забора диагностического материала.

В настоящее время наиболее распространенным диагностическим материалом при туберкулезе легких является мокрота. В случае затруднения отхождения у пациента мокроты ее можно индуцировать и/или исследовать другие диагностические материалы из верхних дыхательных путей, такие как промывные воды бронхов, аспират из бронхов, а также бронхоальвеолярные смывы и материал, получаемый при бронхоскопии, трансбронхиальной и внутрилегочной биопсии. При внелегочных формах туберкулезного процесса возможно исследовать самый разнообразный диагностический материал: физиологические и патологические жидкости, пунктаты, резектаты тканей, соскобы и пр.

Мокрота является потенциально опасным инфекционным материалом, поэтому ее сбор для этиологической диагностики туберкулеза должен проводиться в специально оборудованном для этого месте, например в кабине для сбора мокроты, под обязательным контролем медицинского персонала.

Для выявления возбудителя туберкулеза в клиническом материале используется комплекс методов: классических бактериологических (микроскопия и посев на питательные среды), основанных на определении фенотипических параметров (особенности строения клеточной стенки, ростовые характеристики), и молекулярно-генетических, позволяющих выявлять видоспецифические последовательности в структуре ДНК МБТ.

Микобактерии отличаются от других микроорганизмов сложной, содержащей липиды клеточной стенкой, которая удерживает химические красители, несмотря на обесцвечивание содержащими кислоту реагентами (т. н. кислотоустойчивость). На этой особенности строения клеточной стенки основаны специфические методы окрашивания – по Цилю-Нильсену и с использованием флуорохромных красителей.

Свойство кислото- и спиртоустойчивости присуще не только микобактериям туберкулеза, но и другим представителям этого рода – НТМБ.

Метод микроскопии

Прямая микроскопия нативной мокроты с окраской по Цилю–Нильсену является простым и недорогим методом, позволяет быстро (в сроки от 1 ч) выявить наиболее эпидемически опасных больных туберкулезом, выделяющих в окружающую среду большое количество возбудителя (в этой же группе окажутся пациенты с микобактериозами, так как этим методом невозможно провести видовую идентификацию возбудителя). Метод обладает низкой разрешающей способностью – положительный результат требует $\geq 5\,000$ микобактериальных клеток в 1 мл мокроты. Отрицательный результат микроскопического исследования не исключает диагноза «туберкулез», так как в мокроте некоторых пациентов содержится меньше микобактерий, чем можно выявить данным методом. Микроскопия нативной мокроты входит в обязательный минимум обследования пациентов с подозрением на туберкулез и выполняется в лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи. В лабораториях противотуберкулезных учреждений выполняется исследование концентрированного осадка диагностического материала, что увеличивает шансы выявления возбудителя.

Повысить разрешающую способность метода микроскопии позволяет использование флуоресцентных красителей и люминесцентной микроскопии.

Культуральный метод

Метод посева диагностического материала на питательные среды является основным для выявления микобактерий туберкулезного комплекса. Его

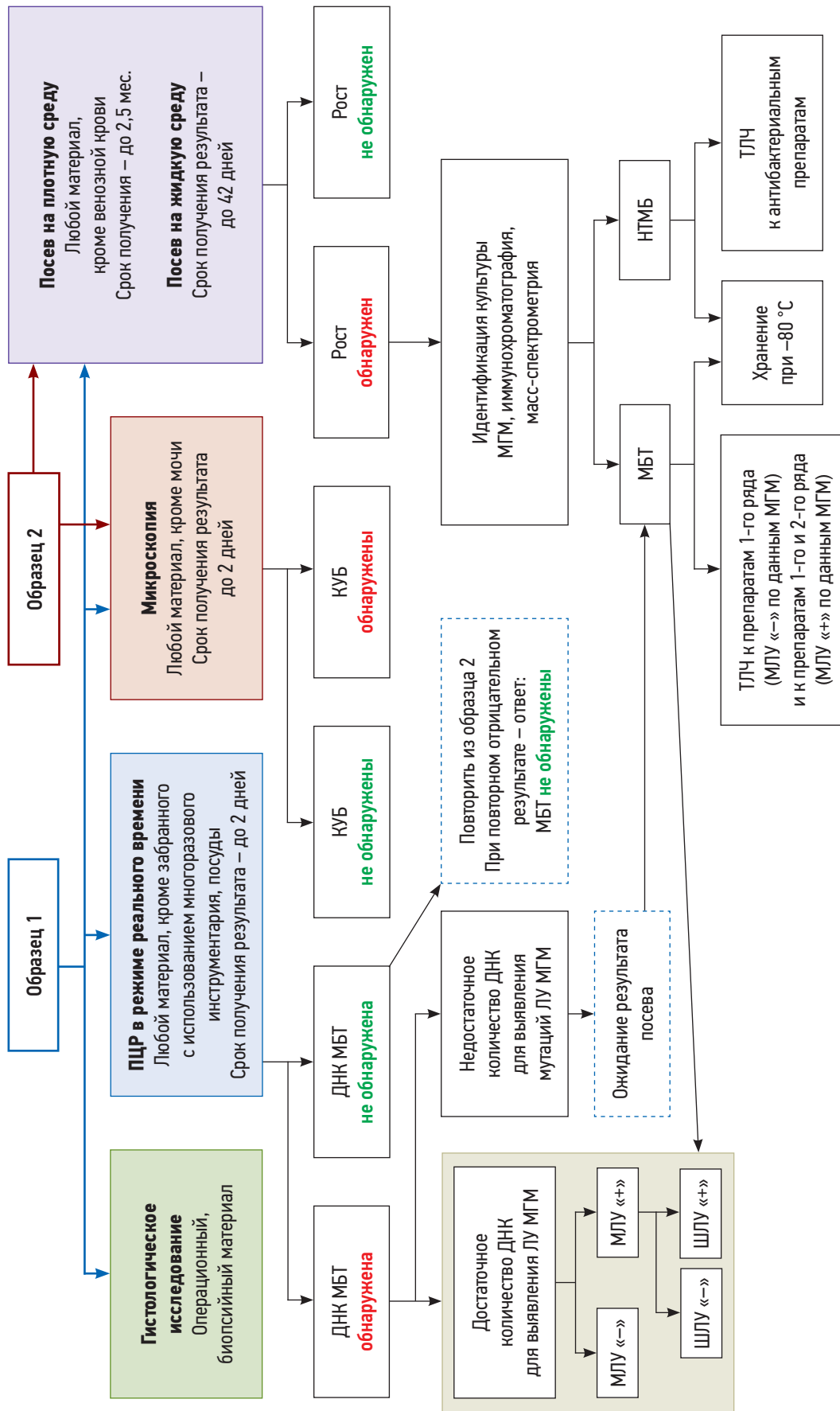


Рисунок. Алгоритм исследования диагностического материала с целью диагностики и назначения режима химиотерапии туберкулеза
 Примечание: МБТ – микобактерия туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; КУБ – кислотоустойчивые микобактерии; МГМ – молекулярно-генетические методы; ТЛЧ – тестирование лекарственной чувствительности.

специфичность несколько превышает методы микроскопии, а разрешающая способность значительно выше: для положительного результата достаточно нескольких десятков жизнеспособных особей в 1 мл исследуемого материала.

С помощью культурального метода удается выявить на 20–40% больше случаев бактериовыделения у больных туберкулезом легких. Метод позволяет выделить культуру возбудителя, что в дальнейшем обеспечивает определение его видовой принадлежности и спектра лекарственной чувствительности. Существенным ограничением метода является длительный срок ожидания результатов – от 14 дней до 12 нед., что обусловлено медленным ростом микобактерий туберкулезного комплекса на плотных питательных средах (наиболее распространены яичные среды – Левенштейна–Йенсена и Финна II, а также среды на агаровой основе – *Middlebrook 7H10* и *7H11*).

Культивирование на жидких средах позволяет выявить возбудитель на 10% чаще по сравнению с плотными средами. Во всем мире и в РФ для этого используют системы ВАСТЕС MGIT 960 для автоматической детекции роста МБ в жидкой среде *Middlebrook 7H9*, что позволяет значительно сократить время оборота теста.

Эффективность лечения туберкулеза напрямую зависит от качества и сроков выявления микобактерий и определения их лекарственной чувствительности. Сократить срок получения результата этиологической диагностики туберкулеза с 1–2 мес. до нескольких часов при высоких уровнях диагностической чувствительности и специфичности позволяет использование метода ПЦР и других молекулярно-генетических методов (МГМ) (при этом микроскопическое, культуральное и молекулярно-генетическое исследования необходимо выполнять из одной и той же пробы диагностического материала). В настоящее время, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, молекулярно-генетическое исследование является обязательным этапом этиологической диагностики туберкулеза и тестирования лекарственной устойчивости возбудителя.

Ограничением МГМ является то, что обнаружение ДНК не позволяет говорить о наличии живых клеток возбудителя – выявляться могут фрагменты ДНК и погибших клеток, и бактерий, перешед-

ших в дормантное состояние. Поэтому метод ПЦР не позволяет определить статус бактериовыделения у пациентов и не рекомендуется для контроля эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

В последние годы разработаны и другие методы диагностики, основанные на амплификации нуклеиновых кислот. Один из таких методов – петлевой изотермической амплификации (*loop mediated isothermal amplification* – LAMP) – был рекомендован ВОЗ для диагностики у пациентов с симптомами туберкулеза легких. Метод LAMP позволяет проводить специфическую амплификацию ДНК возбудителя в короткие сроки и с меньшими затратами на оборудование и реагенты, чем метод ПЦР. Метаанализ данных о результатах применения LAMP показал, что при исследовании образцов мокроты этот метод позволяет выявить в среднем на 15% больше больных туберкулезом легких – бактериовыделителей, чем метод микроскопии. ВОЗ рекомендует применение этого метода вместо микроскопии или дополнительно к ней, но не вместо молекулярно-генетических методов на основе ПЦР, которые одновременно с определением наличия ДНК МБТ позволяют выявить мутации устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Появление диагностических тест-систем на основе картриджной технологии, позволяющей провести полный цикл ПЦР внутри одного картриджа (выделение ДНК, амплификация, детекция и оценка результатов реакции), обеспечило возможность обнаружения ДНК МБТ и устойчивости МБТ к ряду препаратов непосредственно из мокроты в течение 90 мин.

Тестирование лекарственной чувствительности

Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ проводится методами двух групп – фенотипическими и молекулярно-генетическими. Фенотипические методы основаны на культивировании МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (наличие роста культуры указывает на лекарственную устойчивость, а ингибирование роста – на лекарственную чувствительность). Молекулярно-генетические методы основаны на выявлении мутаций в ДНК МБТ, ассоциированных с резистентностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (табл. 1).

Таблица 1. Фенотипические и молекулярно-генетические методы тестирования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза

Фенотипические методы (метод пропорций на плотных и жидких питательных средах)	Молекулярно-генетические методы
<p>Признак устойчивости – способность культуры МБТ к росту на питательной среде с ПТП в критической концентрации. Препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пипразинамид, этионамид, амикацин, капреомицин, моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид, бедаквилин, деламаид. Время оборота теста – до 28 дней после получения культуры</p>	<p>Признак устойчивости – наличие мутаций в определенных генах МБТ. Препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол, аминогликозиды (без дифференциации), фторхинолоны (без дифференциации). Время оборота теста – 1–4 дня после поступления материала в лабораторию</p>

Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза; ПТП – противотуберкулезные препараты.

Таблица 2. Генетические детерминанты устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, детектируемые современными тест-системами на основе полимеразной цепной реакции

Препараты	Гены	Продукты генов	Частота встречаемости среди устойчивых изолятов, %
Рифамицины (рифампицин, рифабутин, рифампин)	<i>rpoB</i>	β -субъединица РНК-полимеразы	> 96
Изониазид	<i>katG</i>	Каталаза-пероксидаза	$\leq 85-90$
	<i>inhA</i>	Еноил-кислая фосфатредуктаза	< 10
	<i>oxyR-ahpC</i>	Алкилгидроксипероксидредуктаза	< 10
	<i>acrM-kasA</i>	Комплекс ацилнесущего белка AcrM и β -кетацил-кислой фосфатсинтетазы	< 5
Этамбутол	Область <i>embCAB</i>	Арабинозилтрансфераза	≤ 70
Стрептомицин	<i>rpsL</i>	Рибосомальный белок S12	60
	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	< 10
Аминогликозиды (амикацин, канамицин)	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	35–70, по разным данным
Циклические пептиды (напреомицин)	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	35–70, по разным данным
Фторхинолоны	<i>gyr A, gyr B</i>	α - и β -субъединицы ДНК-гиразы	> 95

МГМ позволяют получить информацию о ЛУ МБТ существенно в более короткие сроки, однако спектр противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым можно выявить ЛУ МБТ, весьма ограничен. В табл. 2 приведены мутации, ассоциированные с ЛУ МБТ, включенные в состав современных диагностических тест-систем на основе ПЦР.

В последнее десятилетие в практику лабораторной службы активно внедряется полногеномное или мультитаргетное секвенирование, что существенно расширяет возможности детекции мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ, однако широкое применение этого метода сдерживается его сложностью и высокой стоимостью.

Цитологические и гистологические исследования

Цитологические и гистологические исследования патологически измененных тканей также относят к этиологическим методам лабораторной диагностики туберкулеза. Материалом для этих исследований являются мазки и отпечатки из соскобов тканей или экссудатов после их фиксации, окрашенные карболовым фуксином (по Цилю–Нильсену), аурамино (люминесцентная окраска) и другими методами (например, по Романовскому–Гимзе), позволяющими выявлять морфологические изменения в тканях. При этом микобактерии выявляются на фоне морфологически измененных пораженных тканей.

Цитологические и гистологические исследования, так же как и другие микроскопические исследования, не позволяют отличить микобактерии туберкулезного комплекса от других микобактерий или иных бактерий и структур, способных к кислотоустойчивому окрашиванию. Поэтому они

должны дополняться культуральными и молекулярно-генетическими методами, позволяющими подтверждать видовую принадлежность обнаруженного возбудителя.

В настоящее время разработан иммуногистохимический метод с использованием флуоресцентно-меченных антител, а также метод гибридизации ДНК с флуоресцентно меченными ДНК-зондами *in situ* (FISH), позволяющие визуализировать микобактерии туберкулезного комплекса, а также микобактерии, относящиеся к *Mycobacterium avium complex*, в гистологических препаратах.

Лучевые методы диагностики

Основными лучевыми методами диагностики во фтизиатрической практике на сегодняшний день являются (по мере их распространенности и доступности для населения): флюорография, традиционная рентгенография, линейная томография, КТ, цифровой томосинтез.

Флюорография остается по-прежнему главным и самым доступным методом при скрининге взрослого населения. Вторым в силу своей доступности является традиционная рентгенография. С учетом возросшего за последние годы количества заболеваний органов дыхания (COVID-19) значимость и доступность КТ органов дыхания значительно повысилась, отчасти взяв на себя роль скринингового метода. Для постановки диагноза туберкулеза результаты лучевых методов исследования должны быть оценены только в совокупности с микробиологическими и клинико-лабораторными данными. При этом комплекс характерных рентгенологических паттернов может с определенной долей вероят-

ности свидетельствовать о наличии или отсутствии туберкулеза.

Рентгенологические исследования позволяют установить локализацию процесса, его распространенность, наличие деструктивных изменений, вовлеченность плевры и внутригрудных лимфатических узлов средостения. Именно на этих сведениях в основном построена классификация клинических форм туберкулеза. Динамика изменений, выявленных при лучевых исследованиях, позволяет оценить эффективность лечения. Данные рентгеновских методов во фтизиатрии традиционно являются основными при оценке промежуточных и заключительных результатов лечения, при принятии решения о дальнейшей тактике ведения пациента, в т. ч. необходимости и объеме хирургического лечения, особенно при отрицательных результатах микробиологических исследований.

Компьютерная томография (КТ) является «золотым стандартом» лучевой диагностики органов дыхания для выявления и оценки изменений, а также при сомнениях в интерпретации выявленной патологии на обзорной рентгенограмме. Особо важное значение КТ имеет при обследовании лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) позволяют детализировать и дополнять рентгеновские сведения о вовлеченности в процесс плевры (наружные исследования) и лимфатических узлов средостения (внутриполостные исследования). Совмещенные с эндоскопическими исследованиями, они дают возможность провести прицельную биопсию.

С помощью УЗИ плевральных полостей (конвексным датчиком) возможно оценить структуру и толщину плевры (в дополнение к рентгеновским исследованиям), а также определить наличие, количество, характер и локализацию плеврального выпота и объемных образований плевры. Под УЗИ-контролем возможно проведение пункционных и дренирующих вмешательств в плевральной полости. При этом визуализация лимфатических узлов средостения с помощью УЗИ затруднительна из-за особенностей акустического доступа.

Эндоскопические методы диагностики

Эндоскопические и хирургические методы используются в сложных случаях диагностики туберкулеза органов дыхания, как правило, у лиц без бактериовыделения или в случаях подозрения на сочетанное заболевание (чаще всего туберкулез и рак легкого). Чем лучше поставлена диагностика туберкулеза легких, тем чаще выявляются пациенты без бактериовыделения, что усложняет диагностический процесс.

Обязательным правилом при диагностике туберкулеза является направление биопсированного (резецированного) материала не только на морфоло-

гическое, но и на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования для выявления микобактерий туберкулезного комплекса или их ДНК.

Бронхоскопия (чаще всего видеобронхоскопия, обеспечивающая выведение изображения на экран монитора(ов) и видеозапись) наиболее часто используется при диагностике туберкулеза легких и бронхов. Во время диагностической бронхоскопии осматривают трахею и крупные бронхи (до сегментарных и субсегментарных включительно). При выявлении изменений, похожих на туберкулез бронхов, проводят различные биопсии (в основном тканевые — браш-биопсия и прямая щипцевая биопсия). Независимо от наличия патологических изменений в бронхах обязательно проводят биопсии из участков легочной ткани, где при КТ ОГК визуализированы патологические изменения. Наименее инвазивными, а потому наиболее распространенными являются жидкостные биопсии (бронхиальный смыв и бронхоальвеолярный лаваж [БАЛ]), которые эффективно обеспечивают диагностику возбудителя туберкулеза, даже у детей. При этом для дифференциальной диагностики необходимо использовать еще и тканевую биопсию (браш-биопсию, трансбронхиальную биопсию легкого, криобиопсию легкого). При подозрении на туберкулез лимфатических узлов средостения по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) выполняется чрезбронхиальная или чрезэзофагальная игловая биопсия под контролем УЗИ-сканирования, реализованного в УЗИ-эндоскопах. При этом достаточно выбрать наиболее удобный (по размерам и расположению) лимфатический узел, так как стадирование при туберкулезном процессе не имеет значения для лечебной тактики. В настоящее время для повышения эффективности биопсии уже получили широкое распространение методы навигации — рентгеновские и ультразвуковые, которые обеспечивают точное попадание инструмента для биопсии в патологическое образование.

Наименее сложными и наиболее безопасными видами бронхобиопсии являются аспират из бронхов и щеточная (браш-) биопсия, затем бронхиальный смыв и БАЛ. Материал этих биопсийных манипуляций успешно используется для микробиологических и цитологических исследований при диагностике туберкулеза; недостатком является невозможность получения материала для гистологического исследования. Сложные виды биопсии — трансбронхиальная биопсия легкого и игловая аспирационная биопсия лимфатических узлов, в т. ч. выполняемые с эндо-УЗИ-контролем, — требуют дорогостоящей аппаратуры и участия высококвалифицированного персонала. При этом они обеспечивают материал для микробиологического, молекулярно-генетического и морфологического исследований в 90–95% случаев и заменяют более инвазивные и затратные хирургические диагностические вмешательства. Нахождение при морфологическом исследовании туберкулезной гранулемы, состоящей из центрально

расположенного казеозного некроза, эпителиоидных клеток с включением гигантских многоядерных клеток Пирогова—Ланганса и лимфоидных клеток, позволяет, как правило, верифицировать диагноз.

Хирургические методы диагностики

Необходимость применения хирургических методов в диагностике туберкулеза обусловлена отсутствием верификации диагноза иными способами, включая детекцию возбудителя туберкулеза. Современные диагностические хирургические методы малотравматичны и высокоинформативны, используются при локализации патологических изменений в паренхиме легкого, плевре и внутригрудных лимфатических узлах.

Трансторакальная пункционная биопсия под КТ-наведением, один из широко применяемых методов, относится к интервенционной радиологии и позволяет диагностировать изменения в легочной паренхиме. Роботические навигационные системы уверенно вошли в медицинскую практику и позволяют более точно выполнять манипуляции.

В диагностике туберкулезного плеврита применяется аспирация жидкости из плевральной полости, как правило под контролем УЗИ. Также с помощью пункции можно уточнить диагноз при наличии перикардита.

К другим методам хирургической диагностики можно отнести видеоторакоскопию, видеомедиастиноскопию и открытые операции из миниторакотомного доступа с видеоподдержкой. Наиболее часто используют видеоторакоскопию (торакаоскопию): в плевральную полость вводятся эндовидеокамера и специальные эндоскопические инструменты, полость осматривается, выявляются патологические изменения плевры, легкого, внутригрудных лимфоузлов. Для введения камеры и инструментов используются мини-разрезы от 0,5 до 1 см, в настоящее время нередко применяют «однопортовую» торакаоскопию (через один мини-разрез). Изображение передается на монитор высокого разрешения, весь ход операции записывается на цифровой носитель для протоколирования и последующего анализа.

Видеоторакоскопия позволяет выполнить биопсию плевры, внутригрудных лимфоузлов, образований средостения, легкого. При необходимости операция расширяется до лечебной с удалением пораженной части легкого или новообразования средостения. Наличие перикардита неуточненной этиологии является показанием к видеоперикардиоскопии с биопсией перикарда, которая выполняется чрезплевральным или внеплевральным доступом.

Видеомедиастиноскопия применяется для биопсии внутригрудных лимфатических узлов. Доступ к средостению осуществляется через небольшой разрез в области яремной вырезки. Затем ткани разделяются до передней стенки трахеи, далее, смещаясь по трахее в направлении к средостению, вводится

медиастиноскоп. Данный метод позволяет выполнить биопсию различных групп лимфоузлов, достигая бифуркационных и бронхопульмональных. В последние годы медиастиноскопия утратила свое значение, применяется редко ввиду появления менее инвазивных методов, позволяющих под УЗИ-контролем выполнить трансbronхиальную или транспищеводную тонкоигольную аспирационную биопсию лимфоузлов средостения.

Открытые диагностические операции применяют редко при невозможности выполнения видеоторакоскопии или ее нецелесообразности. Наиболее целесообразно проведение такой операции при значительном объеме поражения легкого, когда диагностическое вмешательство носит также лечебный характер и обеспечивает удаление части или всего легкого.

Диагностическая чувствительность хирургических методов, по данным разных литературных источников, составляет от 80 до 100% при числе осложнений 0,5–21,0% и практически нулевой летальности в зависимости от особенностей конкретного метода и его травматичности.

Необходимо отметить, что при дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями органов дыхания биопсийный материал, вне зависимости от способа его получения, должен быть направлен на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования с целью этиологической верификации заболевания.

Особенности диагностики туберкулеза органов дыхания у детей

Диагностика туберкулеза у детей и подростков проводится при положительных результатах скрининга (пробы с аллергенами туберкулезными, флюорограмма / рентгенограмма легких), а также при наличии клинических симптомов, характерных для туберкулеза, выявленных при обращении в лечебно-профилактическое учреждение.

Принципы диагностики туберкулеза у детей такие же, как и у взрослых, однако у детей, в отличие от взрослых, сложна верификация диагноза, так как, по данным официальной статистики, бактериовыделение у детей с туберкулезом регистрируется лишь в 5–6%, а у подростков – в 24–26% случаев.

Для своевременного установления диагноза необходимы специальные методы исследования: микробиологические, лучевые, эндоскопические и морфологические. Они имеют решающее значение в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза.

Клинически туберкулез у детей часто протекает бессимптомно или с маловыраженной симптоматикой. Наиболее распространенными клиническими проявлениями легочного туберкулеза у детей являются стойкий кашель (> 2 нед.), снижение массы тела, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, ночная потливость, плохой аппетит, не-

характерная для детей утомляемость и снижение уровня активности. В этих случаях отсутствие положительной динамики на фоне лечения по поводу других диагнозов (ОРВИ, бронхит, пневмония и др.) должно служить поводом для подозрения на заболевание туберкулезом и выявления контакта с больным туберкулезом, изучения иммунодиагностических проб на туберкулезную инфекцию в динамике и их внеочередное применение.

При проведении микробиологической диагностики туберкулеза органов дыхания у детей можно использовать мокроту (откашлянную или индуцированную с помощью ингаляции), аспираты из желудка или носоглотки (у детей младшего возраста), смыв с бронхов (полученный при проведении трахеобронхоскопии), кал.

Тестирование на туберкулезную инфекцию с помощью кожных проб или IGRA необходимо для подтверждения диагноза у детей при наличии клинических признаков, особенно при невозможности исследования мокроты (другого биологического материала) на МБТ или при отрицательном результате анализа на МБТ. Положительный тест указывает на наличие туберкулезной инфекции в организме ребенка. Следует отметить, что положительный результат иммунодиагностических тестов не позволяет отличить латентную туберкулезную инфекцию от заболевания туберкулезом, поэтому основным методом диагностики у детей является рентгенологический.

Рентгенография и/или КТ ОГК остаются основными инструментами диагностики легочного туберкулеза у детей. На обзорной рентгенограмме можно обнаружить следующие признаки туберкулеза: увеличение прикорневых лимфатических узлов (широкий, малоструктурный, без четких контуров корень), очаги, фокусы и участки инфильтрации в легочной ткани, каверны (деструкция легочной ткани с формированием каверн обычно возникает у детей старшего возраста), тени плеврального или перикардального выпота. Учитывая, что у детей до 12 лет преимущественно поражаются внутригрудные лимфатические узлы (у подростков туберкулез в большинстве своем протекает как у взрослых, с поражением паренхимы легких), КТ ОГК является приоритетным методом подтверждения или исключения специфического туберкулезного процесса в органах грудной полости и может выполняться без предварительного производства обзорной рентгенограммы легких, поскольку обладает большей диагностической информативностью. КТ ОГК рекомендуется всем пациентам: с положительными реакциями на аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест) или альтернативных проб *in vitro*; с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез, независимо от результатов иммунологических диагностических тестов; с визуализацией патологических изменений на обзорной рентгенограмме

органов грудной клетки; лихорадящим пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Детям с туберкулезом органов дыхания при подозрении на поражение бронхов (рентгенологические признаки ателектаза, сужения бронхов, очаги бронхогенного обсеменения) рекомендуется проведение диагностической трахеобронхоскопии с забором смыва с бронхов, мокроты для микробиологического исследования.

При наличии признаков выпота (экссудата) в плевральную и перикардальную полости (боли в грудной клетке, одышка, тахикардия) проводится УЗИ ОГК.

В редких случаях детям с отрицательными иммунодиагностическими пробами, отсутствием бактериовыделения, с патологическими образованиями ОГК, которые не удается диагностировать комплексным обследованием пациента, необходима морфологическая верификация диагноза (исследование биопсийного или послеоперационного материала).

Основным условием диагностики туберкулеза является комплексное обследование пациента, включая все доступные методы исследования.

Особенности диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией

У детей с ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях при отсутствии иммунодефицита иммунодиагностика является столь же эффективным методом скрининга туберкулезной инфекции, как и у детей, не инфицированных ВИЧ.

В условиях развивающегося иммунодефицита вероятность заболевания туберкулезом возрастает. При этом чувствительность к аллергенам туберкулезным у детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, снижается по мере уменьшения содержания в крови CD4 лимфоцитов: при CD4 < 200 клеток/мм³ частота положительных реакций не превышает 10%. Следовательно, у детей на поздних стадиях ВИЧ-инфекции необходимо ориентироваться на клинический метод диагностики с проведением КТ ОГК, ПЦР для быстрого обнаружения ДНК микобактерий в любом биологическом материале, на пике лихорадки – ПЦР крови. Сложность диагностики туберкулеза обусловлена и тем, что у большинства больных ВИЧ-инфекцией детей на поздних стадиях развиваются другие вторичные заболевания. При невозможности исключения туберкулеза необходимо проведение тест-терапии.

Классификация туберкулеза

В России применяются международная и отечественная классификации туберкулеза. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) принята как единый нормативный документ для регистрации заболеваемости, причин обращений населения в медицинские учреждения, смертности и дает возможность сопоставления эпидемиологических данных как в пределах нашей

страны, так и в разных странах мира. В МКБ-10 блок «Туберкулез» отнесен к классу «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00-B99) и включает 5 рубрик: A15 — туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически; A16 — туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически; A17 — туберкулез нервной системы; A18 — туберкулез других органов и систем (внепочечные локализации туберкулеза); A19 — милиарный туберкулез. В данный блок не входят: врожденный туберкулез (P37.0); пневмокоциоз, связанный с туберкулезом (J65); последствия туберкулеза (B90); силикотуберкулез (J65).

В 2022 г. в мире вступила в силу Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) с изменением кодов:

- 1B40. Туберкулез дыхательной системы.
 - 1B40.0. Респираторный туберкулез, подтвержденный.
 - 1B40.1 Респираторный туберкулез, неподтвержденный.
 - 1B40.Z Респираторный туберкулез без бактериологического или гистологического подтверждения).
 - 1B41. Туберкулез нервной системы.
 - 1B42. Туберкулез других систем и органов.
 - 1B43. Милиарный туберкулез.
 - 1B44. Скрытый туберкулез.
- Исключены:
- KA71.0 Врожденный туберкулез.
 - JB62.0 Туберкулез, осложняющий беременность, роды или послеродовой период.
 - 1D20.0 ВИЧ-инфекция, клиническая стадия 1, связанная с туберкулезом.
 - 1D21.0 Клиническая стадия 2 ВИЧ-инфекции, связанная с туберкулезом.
 - 1D22.0 Клиническая стадия 3 ВИЧ-инфекции, связанная с туберкулезом.
 - 1D23.0 клиническая стадия 4 ВИЧ-инфекции, связанная с туберкулезом.

Российская клиническая классификация туберкулеза

Современная отечественная классификация туберкулеза принята на VII Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В основу российской классификации туберкулеза положены патоморфологические и клинко-рентгенологические особенности туберкулезного процесса, в т. ч. клинические формы, локализация, фазы течения, наличие бактериовыделения.

Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения ту-

беркулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза.

Клинические формы туберкулеза:

1. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков.
2. Туберкулез органов дыхания:
 - Первичный туберкулезный комплекс.
 - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Вышеуказанные клинические формы наиболее часто регистрируются у детей и относятся к первичному периоду туберкулеза.

- Диссеминированный туберкулез легких.
- Милиарный туберкулез.

Вышеуказанные клинические формы регистрируются у детей и взрослых, могут относиться как к первичному, так и вторичному периодам туберкулеза.

- Очаговый туберкулез легких.
- Инфильтративный туберкулез легких.
- Казеозная пневмония.
- Туберкулема легких.
- Кавернозный туберкулез легких.
- Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
- Цирротический туберкулез легких.
- Туберкулезный плеврит (в т. ч. эмпиема).
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.
- Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез).

Вышеуказанные клинические формы наиболее часто регистрируются у взрослых и относятся к вторичному периоду туберкулеза.

3. Туберкулез других органов и систем.
 - Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы.
 - Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов.
 - Туберкулез костей и суставов.
 - Туберкулез мочевых, половых органов.
 - Туберкулез кожи и подкожной клетчатки.
 - Туберкулез периферических лимфатических узлов.
 - Туберкулез глаз.
 - Туберкулез прочих органов.

Характеристика туберкулезного процесса дается по клинко-рентгенологическим признакам формы туберкулеза, локализации процесса, фазе процесса, наличию или отсутствию бактериовыделения. Все это отражается в формулировке диагноза.

Локализация и протяженность туберкулезного процесса определяются с указанием сегментов и долей легких.

Фазы процесса:

- инфильтрация, распад, обсеменение. Они характеризуют активность туберкулезных изменений у вновь выявленных больных или больных с обострением процесса (во время или после проведенного лечения), либо с рецидивом после клинического излечения;

- рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление. Эти фазы отражают в динамике затихание активного туберкулеза.

Бактериовыделение:

- с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);
- без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ–).

К бактериовыделителям (МБТ+) относятся больные, у которых МБТ найдены в выделяемых во внешнюю среду биологических жидкостях или патологическом отделяемом одним из стандартных лабораторных методов исследования при наличии клиничко-рентгенологических данных, свидетельствующих об активности процесса. При выделении культуры микобактерий проводится лабораторное исследование чувствительности к противотуберкулезным лекарственным препаратам. Лекарственная устойчивость к конкретным препаратам в обязательном порядке указывается в диагнозе.

Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.

Остаточные изменения констатируются при излечении туберкулеза (клиничко-рентгенологическая стабилизация) после эффективной химиотерапии или хирургических вмешательств, а также при спонтанном излечении туберкулеза. Они характеризуются наличием фиброза различной протяженности – индуратов, рубцов (звездчатых, линейных или другой формы), образующихся на месте заживления каверны и других изменений, кальцинатов в легких и лимфатических узлах, плеввропневмосклероза, буллезно-дистрофических изменений, цирроза, бронхоэктазов и др.

Формулировка диагноза у больного туберкулезом рекомендуется в следующей последовательности: характеристика клинической формы, локализация, фаза процесса, бактериовыделение, лекарственная устойчивость (при наличии), осложнения, сопутствующие заболевания. В диагнозе, кроме того, отражается характер оперативного вмешательства по поводу туберкулеза.

Примеры формулировки диагноза: «Инфильтративный туберкулез 1-2 сегментов правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ+. Лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину»; «Диссеминированный туберкулез верхних долей легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ+. Легочно-сердечная недостаточность I степени. Гепатит С».

Клиничко-рентгенологическая характеристика основных клинических форм туберкулеза органов дыхания

Различают первичный и вторичный туберкулез. Первичный туберкулез развивается в организме с несформированным иммунным ответом; вторичный – в организме человека, перенесшего первичную туберкулезную инфекцию.

Первичный туберкулезный комплекс – форма первичного туберкулеза, характеризующаяся развитием

воспалительных изменений в легочной ткани, поражением регионарных внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом. Преимущественно наблюдается в детском возрасте. Клинические проявления первичного туберкулезного комплекса зависят от фазы процесса, особенностей течения и реактивности организма. Он может протекать малосимптомно, но чаще имеют место признаки туберкулезной интоксикации. Различают неосложненное и осложненное течение первичного туберкулезного комплекса. При осложненном течении рентгенологически выявляют обширный инфильтрат с поражением сегмента или доли легкого, распад с образованием первичной каверны, поражение бронхов, развитие ателектаза, лимфогенную и гематогенную диссеминацию, а также переход в хронически текущий первичный туберкулез.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – форма первичного туберкулеза, развивается у детей, подростков и взрослых молодого возраста. Реже возникает вследствие эндогенной реактивации имевшихся туберкулезных изменений во внутригрудных лимфатических узлах у взрослых пациентов с выраженным иммунодефицитом (например, у больных ВИЧ-инфекцией). Различают следующие варианты туберкулеза ВГЛУ: малая форма, инфильтративный, опухолевидный. Малые варианты туберкулеза ВГЛУ характеризуются незначительным увеличением нескольких лимфатических узлов, как правило, в одной группе. Рентгенодиагностика малых вариантов туберкулеза ВГЛУ в фазе инфильтрации возможна только по косвенным признакам («смазанность» структуры тени корня, двойной контур срединной тени и обогащение легочного рисунка в прикорневой зоне на ограниченном участке). Клинически проявляется умеренными симптомами интоксикации. Для подтверждения диагноза показана КТ.

Инфильтративный туберкулез ВГЛУ характеризуется преобладанием воспалительных изменений преимущественно экссудативного характера, которые обуславливают наличие относительно выраженных симптомов интоксикации и инфильтративных изменений в прикорневых отделах вокруг увеличенных лимфатических узлов. Поражаться может от одной до нескольких групп лимфатических узлов.

Опухолевидный («туморозный») туберкулез ВГЛУ представляет собой вариант первичного туберкулеза, при котором преобладает казеозное поражение лимфатических узлов. Он проявляется увеличением размера отдельных лимфатических узлов или их групп, выраженной клинической симптоматикой и склонностью к осложненному течению (поражение бронхов, бронхолегочное поражение, бронхогенная, лимфогенная и гематогенная диссеминация, плеврит). Контур лимфатических узлов на рентгенограмме и томограммах четкие. В случаях позднего выявления и неэффективного лечения возможен переход в хронически текущий первичный туберкулез,

характеризующийся длительным волнообразным течением и полиморфизмом морфологических изменений в лимфатических узлах (кальцинированные, фиброзные, свежие воспалительные). В таких случаях периодически возникают различные клинические проявления гиперсенсibilизации, описанные как «маски» первичного туберкулеза (узловатая эритема, фликтены, полиартрит и др.).

При всех вариантах туберкулеза ВГЛУ возможны осложнения в виде воспалительной реакции плевры, специфического поражения бронхов с развитием сегментарных или долевых ателектазов, диссеминации в легкие и различные органы (бронхолегочные формы процесса).

Диссеминированный туберкулез легких объединяет процессы различного генеза, развившиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, бронхогенным и лимфогенным путями, с чем связано многообразие клинических и рентгенологических проявлений. Трудность определения генеза туберкулезных диссеминаций обусловила необходимость объединения их под общим названием. Диссеминированный туберкулез протекает как острый, подострый и хронический. Острый диссеминированный туберкулез гематогенного генеза выделен в отдельную форму — милиарный туберкулез.

Милиарный туберкулез характеризуется острым течением с быстрой диссеминацией (генерализацией) процесса и поражением легких, печени, селезенки, кишечника, мозговых оболочек, других органов и тканей. Туберкулезные бугорки имеют преимущественно продуктивный характер. В клинической картине на первый план выступают явления выраженной интоксикации. При рентгенологическом исследовании легких определяется двухсторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем полям. Острое течение диссеминированного туберкулеза с развитием фокусов казеозной пневмонии и формированием каверн в обоих легких возможно в условиях иммунодефицита.

Подострый диссеминированный туберкулез развивается постепенно, характеризуется выраженными симптомами интоксикации. При гематогенном генезе подострого диссеминированного туберкулеза однотипная очаговая диссеминация локализуется в верхних и кортикальных отделах легких, при лимфобронхогенном генезе очаги располагаются группами в прикорневых и нижних отделах легких на фоне выраженного лимфангита с вовлечением в процесс как глубокой, так и периферической лимфатической сети легкого. На фоне очагов при подостром диссеминированном туберкулезе могут определяться тонкостенные каверны со слабо выраженным перифокальным воспалением. Чаще они располагаются на симметричных участках легких, эти полости называются «штампованными» кавернами.

Хронический диссеминированный туберкулез имеет чаще всего гематогенный генез. Для него характерно апико-каудальное распространение

процесса. При хроническом диссеминированном туберкулезе могут последовательно поражаться различные органы и системы. Он характеризуется волнообразным течением, при котором симптомы интоксикации в период ремиссии менее выражены, при вспышке процесса имеют место явления интоксикации, а также локальные проявления легочного и внелегочного туберкулезного процесса. Рентгенологически выявляются очаги различной величины и плотности, при этом более плотные очаги локализуются в вышележащих отделах. На любом этапе болезни могут образоваться каверны в одном или обоих легких. Очаговые и деструктивные изменения определяются на фоне деформированного легочного рисунка, признаков пневмосклероза, бронхоэктазов и эмфиземы.

Очаговый туберкулез легких характеризуется наличием немногочисленных очагов преимущественно продуктивного характера, локализующихся в ограниченном участке одного или обоих легких и занимающих 1–2 сегмента, и малосимптомным клиническим течением. К очаговым формам относятся как недавно возникшие, свежие («мягко-очаговые») процессы с размером очагов < 10 мм, так и более давние (фиброзно-очаговые) образования с явно выраженными признаками активности процесса. Свежий очаговый туберкулез характеризуется наличием слабо контурированных («мягких») очаговых теней со слегка размытыми краями. При рентгенологическом выявлении фиброзно-очаговых изменений необходимо провести тщательное обследование больных для решения вопроса об активности процесса. При отсутствии признаков активности фиброзно-очаговые изменения расцениваются как остаточные изменения излеченного туберкулеза.

Инфильтративный туберкулез легких характеризуется наличием в легких воспалительных изменений, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом и наличием или отсутствием деструкции легочной ткани. Клинические проявления инфильтративного туберкулеза зависят от распространенности и выраженности воспалительных изменений в легких, которые могут быть сходными с неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания. У большинства больных имеет место острое и подострое начало заболевания, характерный для туберкулеза интоксикационный синдром и респираторная симптоматика. Различают следующие клинико-рентгенологические типы инфильтратов: бронхолобулярный инфильтрат; округлый инфильтрат; облаковидный инфильтрат; лобит; перисцисурит. При наличии распада легочной ткани практически всегда обнаруживаются МБТ в мокроте.

Казеозная пневмония характеризуется развитием в легочной ткани воспалительной реакции с преобладанием казеификации, причем казеозно-пневмонические очаги по величине занимают ≥ 1 доли. Клиническая картина характеризуется тяжелым

состоянием больного, выраженными симптомами интоксикации. При обследовании больного определяются лейкоцитоз, резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево, бактериовыделение. При быстром разжижении казеозных масс происходит формирование гигантской полости или множественных небольших каверн.

Туберкулема легких — понятие, объединяющее разнообразные по генезу инкапсулированные казеозные фокусы величиной $> 1,0$ см в диаметре. Различают туберкулемы инфильтративно-пневмонического типа, гомогенные, слоистые, конгломератные и т. н. псевдотуберкулемы — заполненные каверны. На рентгенограмме туберкулемы выявляются в виде теней округлой формы с четкими контурами. В фокусе могут определяться серповидное просветление за счет распада, иногда перифокальное воспаление и небольшое количество бронхогенных очагов, а также участки обызвествления. Туберкулемы бывают одиночные и множественные. Различают мелкие туберкулемы (< 2 см в диаметре), средние (2–4 см) и крупные (> 4 см в диаметре).

Выделены 3 клинических варианта течения туберкулема: регрессирующее — медленное уменьшение туберкулемы с последующим образованием на ее месте очага или группы очагов, индурационного поля или сочетания этих изменений; стабильное — отсутствие рентгенологической динамики изменений в процессе наблюдения за больным; прогрессирующее — наличие распада в туберкулеме, перифокального воспаления и бронхогенного обсеменения окружающей легочной ткани.

Кавернозный туберкулез легких характеризуется наличием сформированной каверны с отсутствием выраженных фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани.

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких характеризуется наличием фиброзной каверны, развитием фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани. Для него характерны очаги бронхогенного отсева различной давности. Как правило, поражается дренирующий каверну бронх. Развиваются и другие морфологические изменения в легких, свойственные для хронического легочного процесса: пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы. Формируется фиброзно-кавернозный туберкулез из инфильтративного, кавернозного или диссеминированного процесса при прогрессирующем течении заболевания. Протяженность изменений в легких может быть различной; процесс бывает односторонним и двусторонним с наличием одной или множества каверн. Клинические проявления фиброзно-кавернозного туберкулеза многообразны, они обусловлены самим туберкулезным процессом, а также развившимися осложнениями.

Различают 2 клинических варианта течения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких: ограниченный и относительно стабильный фиброзно-кавернозный туберкулез, когда благодаря хими-

отерапии наступает определенная стабилизация процесса и обострение может отсутствовать в течение нескольких лет; прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез, характеризующийся сменой обострений и ремиссий, причем периоды между ними могут быть разными. В период обострения могут появляться новые участки воспаления с образованием новых каверн, вплоть до полного разрушения легкого. Прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез нередко сопровождается присоединением неспецифической инфекции и различных осложнений, что усугубляет течение заболевания.

Цирротический туберкулез легких характеризуется разрастанием грубой соединительной ткани в легких и плевре в результате инволюции фиброзно-кавернозного, хронического диссеминированного, инфильтративного туберкулеза легких, поражений плевры, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, осложненного бронхолегочными поражениями. К цирротическому туберкулезу должны быть отнесены процессы, при которых сохраняются туберкулезные изменения в легких с клиническими признаками активности процесса, склонностью к периодическим обострениям и спорадическому скудному бактериовыделению. От цирротического туберкулеза необходимо отличать цирроз легких, который представляет собой посттуберкулезные изменения без признаков активности. В классификации цирроз легких отнесен к остаточным изменениям после клинического излечения.

Туберкулезный плеврит (в т. ч. эмпиема) — устанавливается по совокупности клинических и рентгенологических признаков, а характер плеврита — по результатам исследования диагностического материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Характер выпота при туберкулезных плевритах бывает серозным, серозно-фибринозным, гнойным, реже — геморрагическим. Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму экссудативного плеврита — эмпиему. Она развивается при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов. Морфологически изменения в плевре проявляются рубцовым перерождением, развитием специфической грануляционной ткани в толще утратившей свою функцию плевры. Эмпиема должна быть обозначена в диагнозе.

Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей. Все эти локализации туберкулеза встречаются как самостоятельные формы, так и в сочетании с другими формами туберкулеза органов дыхания. Различают 3 основные формы туберкулеза бронхов и трахеи: инфильтративную, язвенную и свищевую (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи). Из их осложнений следует отметить стенозы разной степени, грануляции, бронхолиты.

Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез). В эту группу включаются все формы туберкулеза легких при одновременном наличии пылевых профессиональных заболеваний: силикоза, асбестоза и др. При формулировании диагноза следует вначале указать «кониотуберкулез», а затем дать развернутую характеристику кониоза и туберкулезного процесса.

Клинические формы туберкулеза могут переходить одна в другую по мере прогрессирования или, наоборот, регрессии специфического процесса.

Лечение туберкулеза органов дыхания

Лечение туберкулеза является одним из основных разделов фтизиатрии. Прогресс в этой области очевиден. До получения в 1943 г. стрептомицина, первого противотуберкулезного препарата, > 60% заболевших туберкулезом умирали в течение 6 лет. В настоящее время излечение является закономерным итогом терапии у подавляющего числа впервые выявленных пациентов. При этом для достижения наилучших результатов очень важно соблюдение основных принципов, при которых лечение должно быть: 1) ранним и своевременным, поскольку чем позже выявлен больной, тем меньше у него шансов на излечение; 2) продолжительным, при этом в настоящее время активно проводятся научные исследования по сокращению сроков лечения; 3) этапным, с соблюдением преемственности между амбулаторным, стационарным и санаторным этапами; 4) комплексным, с применением различных методов терапии; 5) индивидуализированным, в зависимости от характера туберкулезного процесса, объема поражения и общего состояния организма.

Ведущая роль в излечении пациента принадлежит химиотерапии. Сохраняют актуальность фундаментальные принципы химиотерапии туберкулеза, которые сводятся к следующему: лечение должно быть длительным, непрерывным, контролируемым, необходимо использовать комбинации противотуберкулезных препаратов с учетом лекарственной резистентности (по результатам определения лекарственной чувствительности МБТ на основе быстрых методов и затем их подтверждения методом посева) в рамках отработанных режимов с целью достижения высокой эффективности терапии. Должны применяться оптимальные терапевтические дозы в зависимости от возраста, массы тела пациента и сопутствующей патологии. При этом важно отметить, что на эффективность лечения туберкулеза влияет коморбидность с ВИЧ-инфекцией, а также с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, гепатитами, патологией, требующей медикаментозной иммуносупрессии. При назначении терапии необходимо учитывать социальные факторы, такие как злоупотребление алкоголем, прием психотропных средств.

Несмотря на значительные успехи в снижении заболеваемости и смертности от туберкулеза при

соблюдении описанных выше принципов, к концу XX в. распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза к находящимся в употреблении > 30 лет противотуберкулезным препаратам и рост численности пациентов с ВИЧ-инфекцией внесли радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза в мире. В 1997 г. ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом сообщили о значительном расширении спектра лекарственной устойчивости штаммов МБТ, были сформулированы понятия «множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)» – устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину, а несколько позже – «широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)» – устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону и аминогликозиду и/или полипептиду. В 2019 г. определение ШЛУ было изменено за счет добавления устойчивости к новым препаратам бедаквилину или линезолиду.

На сегодняшний день хорошо известны все обстоятельства, мешающие эффективному лечебному процессу при МЛУ/ШЛУ туберкулезе: позднее выявление МЛУ/ШЛУ МБТ, длительные сроки химиотерапии, недостаточный выбор препаратов для формирования схем на основе тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, ограниченный доступ к полной информации по индивидуальному ТЛЧ МБТ (т. е. по всем препаратам с противотуберкулезной активностью), плохая переносимость препаратов (развитие нежелательных явлений), низкая приверженность пациентов к лечению. Сочетание этих обстоятельств в разных вариантах у конкретного пациента снижает в стране общую эффективность лечения туберкулеза, особенно с МЛУ МБТ (до 62% при новых случаях, до 49% – у ранее леченных больных и до 41% – среди ВИЧ-позитивных пациентов).

С микробиологической точки зрения устойчивость к противотуберкулезным препаратам возникает из-за генетических мутаций, происходящих в ДНК МБТ естественным путем. С клинической точки зрения ряд факторов при формировании лечебной схемы способствуют этому процессу: назначение недостаточного числа препаратов с противотуберкулезной активностью, прерывание терапии, прием препаратов со сниженной дозировкой, включение в схему препаратов при уже известной к ним лекарственной устойчивости МБТ, незавершенные курсы химиотерапии, использование некачественных препаратов или нерекомендуемых сочетаний с другими препаратами при наличии сопутствующих заболеваний.

Благодаря внедрению высокотехнологичных, в т. ч. молекулярно-генетических, методов ускоренного определения чувствительности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам удается быстро подобрать адекватную химиотерапию, что способствует эффективному лечению. При ограниченных процессах в легких, при туберкулезе плевры или внутригрудных лимфатических узлов у больного

могут отсутствовать бактериовыделение и даже возможность детекции ДНК МБТ, что лишает врача информации о лекарственной устойчивости МБТ. В таких случаях назначается эмпирический режим химиотерапии с учетом риска наличия туберкулеза с МЛУ (контакт с больным МЛУ-туберкулезом, неэффективное лечение в анамнезе, прогрессирование на фоне лечения препаратами для лекарственно-чувствительного туберкулеза).

С организационной и клинической точек зрения для успешной терапии туберкулеза важно проведение двух фаз лечения. Целью интенсивной фазы является прекращение бактериовыделения в результате устранения или подавления микобактериальной популяции в организме пациента. Целью фазы продолжения является воздействие на сохранившиеся МБТ, расположенные внутриклеточно или в очагах казеоза, чтобы не допустить рецидива заболевания из-за восстановления размножения МБТ.

Разработка наиболее эффективных методов терапии МЛУ туберкулеза остается постоянной главной задачей международной и отечественной фтизиатрии. Схемы химиотерапии, соответствующие актуальным международным клиническим рекомендациям и положенные в основу национальных стандартов лечения (клинические рекомендации) в России, всегда предварительно изучаются на предмет эффективности и безопасности как отдельных препаратов, так и их комбинаций. В последние годы появились новые препараты с противотуберкулезной активностью (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид), которые кроме повышения эффективности химиотерапии дают реальную надежду на сокращение сроков лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза до 9 мес.

К противотуберкулезным препаратам для лечения лекарственно-чувствительного или лекарственно-устойчивого (но не МЛУ) туберкулеза, относят изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пипразинамид, этамбутол и стрептомицин.

К препаратам, используемым для лечения рифампицин-устойчивого/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулеза относят фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), бедаквилин, линезолид, циклосерин и теризидон, клофазимин, деламанид, имипенем/циластатин, меропенем, амикацин, протионамид и этионамид, а также аminosалициловую кислоту. В нашей стране в этот перечень входят также спарфлоксацин, канамицин, капреомицин и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Российского общества фтизиатров, препараты, используемые для терапии рифампицин-устойчивого туберкулеза (включая МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ), разделены на три группы (А, В, С). К группе А отнесены самые эффективные: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), бедаквилин и линезолид, их настоятельно рекомендовано включать во все схемы лечения при отсутствии к ним лекарственной устой-

чивости МБТ. К группе В отнесены циклосерин, теризидон и клофазимин. К группе С отнесены все остальные препараты, которые могут быть использованы для составления схем химиотерапии, если для их формирования по разным причинам недостаточно препаратов групп А и В. Группа С включает такие препараты, как деламанид, имипенем + циластатин, меропенем, амикацин, протионамид и этионамид, аminosалициловая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

При лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов важную роль играет назначение антиретровирусной терапии, которая назначается, как правило, в течение 2–3 нед. от начала противотуберкулезной.

Наряду с химиотерапией в тяжелых случаях хронического течения туберкулеза легких используются хирургические методы, без которых невозможно излечение туберкулезных эмпием, множественных каверн, разрушивших легкое, крупных конгломератов пораженных туберкулезом лимфатических узлов средостения, каверн, в стенках которых имеются сосуды — источники рецидивирующих кровотечений. В настоящее время в специализированных клиниках успешно выполняются сложные реконструктивные операции на трахее и бронхах по поводу посттуберкулезных стенозов.

Лечение больных туберкулезом в России включает кроме химиотерапии, направленной на возбудителя, патогенетическую терапию, ориентированную на механизмы патогенеза туберкулеза у человека (терапия IFN- γ , адьювантная терапия, сурфактант-терапия). Терапия IFN- γ способствует активации макрофагов, привлекает их в очаг инфекции, активизирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробицидность. Необходимым условием для выздоровления является создание условий лучшего заживления органных изменений, вызванных туберкулезом (коллапсотерапия и ее современная разновидность — клапанная бронхоблокация). Клапанная бронхоблокация путем установки клапанного бронхоблокатора в дренирующий бронх создает коллапс (разной интенсивности, вплоть до ателектаза) заблокированного участка легкого, что приводит к рассасыванию в легочной паренхиме инфильтрации, очагов, заживлению каверн. Влияние клапанной бронхоблокации распространяется на соседние неблокированные участки легкого и контрлатеральное легкое.

Важное место в патогенетической терапии туберкулеза отводится охранительному режиму, рациональному питанию, коррекции белково-энергетической недостаточности.

Решение о назначении терапии по поводу туберкулеза принимается при следующих обстоятельствах:

- диагноз туберкулеза установлен решением врачебной комиссии (ВК) на основании обследования и получения достоверных или косвенных критериев в пользу заболевания;

- в качестве пробной противотуберкулезной тест-терапии (*ex juvantibus*), которая назначается при подозрении на туберкулез и отсутствии достоверных маркеров специфического воспаления у больных в тяжелом состоянии (чаще у ВИЧ-инфицированных).

В настоящее время в Российской Федерации лечение туберкулеза проводится согласно режимам химиотерапии, приведенным в национальных клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» от 2022 г. Химиотерапия, благодаря длительному применению комбинации лекарственных препаратов, приводит к подавлению размножения возбудителя заболевания (бактериостатический эффект) или уничтожению микобактерий туберкулеза в организме пациента (бактерицидный эффект). К использованию рекомендованы 5 режимов химиотерапии.

1. Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза с минимальной длительностью 6 мес. Рекомендован для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза или для лечения туберкулеза у пациентов без бактериовыделения и риска МЛУ туберкулеза. В интенсивной фазе терапии назначают комбинацию из 4 препаратов. Обязательна комбинация из следующих лекарственных препаратов: изониазид, рифампицин + рифабутин, пиразинамид. Дополнительно включаются в режим терапии: этамбутол или стрептомицин. В фазу продолжения лечения назначают как минимум 2 препарата: изониазид, рифампицин/рифабутин или рифапентин.
2. Режим изониазид-резистентного туберкулеза с минимальной длительностью 6 мес. (3 мес. – интенсивная фаза, 3 мес. – фаза продолжения). Рекомендован для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-биологическими и/или микробиологическими методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду или к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-биологического исследования. Обязательно включение следующих лекарственных препаратов: рифампицина / рифабутина, левофлоксацина / спарфлоксацина / моксифлоксацина. Включение в режим терапии этамбутола и пиразинамида возможно при доказанной лекарственной чувствительностью возбудителя. При невозможности их включения рекомендуется назначение протионамида / этионамида или анамицина / амикацина / капреомицина. В режимах химиотерапии возбудителя с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ в интенсивной фазе лечения назначают комбинацию из 5 препаратов, в фазу продолжения – из 4 препаратов. Обязательным является включение в режимы лекарственных

препаратов группы А: бедаквилина, линезолида, спарфлоксацина / левофлоксацина / моксифлоксацина. Остальные препараты (цикloserин / теризидон, деламанид, протионамид / этионамид, аминосалициловая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, канамицин / амикацин / капреомицин, этамбутол, пиразинамид, имипенем + циластатин, меропенем) назначаются в зависимости от спектра лекарственной устойчивости и межлекарственного взаимодействия. Длительность интенсивной фазы составляет ≥ 8 мес., фазы продолжения лечения – ≥ 12 мес. для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии.

3. Режим МЛУ туберкулеза рекомендован для лечения туберкулеза с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину), а также пациентам с риском МЛУ возбудителя. Существует возможность сокращения длительности химиотерапии МЛУ туберкулеза до 12 мес. у пациентов с впервые выявленным МЛУ туберкулезом, ограниченной формой туберкулеза и ранее не получавших лекарственные препараты группы фторхинолонов.
4. Режим пре-ШЛУ туберкулеза рекомендован для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) и хотя бы одному препарату группы фторхинолонов или неизвестной ЛЧ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов, а также пациентам с риском пре-ШЛУ возбудителя.
5. Режим ШЛУ туберкулеза рекомендован для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину.

Для эффективного излечения больных туберкулезом необходим комплекс современных диагностических, лечебных и организационных мероприятий. Особое значение отводится организационным аспектам проведения химиотерапии. Химиотерапия должна проводиться под строгим контролем медицинского персонала, с мониторингом эффективности химиотерапии и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, при неукоснительном соблюдении мер инфекционного контроля и мероприятий по привлечению больных к лечению. В настоящее время активно внедряется видеоконтролируемое лечение, которое обеспечивает повышение приверженности к терапии, увеличивает число полностью пролеченных случаев и имеет экономические преимущества для системы здравоохранения и пациента.

Рекомендации по химиотерапии туберкулеза пересматриваются Российским обществом фтизиатров не реже 1 раза в 2 года по мере получения разрешения на использование новых противотуберку-

лезных препаратов и методов лечения, основанных на научных исследованиях. Самую актуальную информацию о лечении туберкулеза в России можно получить в актуальных клинических рекомендациях, указанных в рубрикаторе Министерства здравоохранения РФ. Учитывая традиционное для российского здравоохранения внимание к лечению детей, разработаны отдельные клинические рекомендации «Туберкулез у детей» 2022 г., в которых подробно рассматриваются все особенности, присущие разным возрастным группам.

Литература

1. Буракова М.В., Васильева И.А., Ваниев Э.В. и др. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(11): 63–66. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Ловачева О.В. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(10): 9–15. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101(2): 8–12. doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.
4. Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И. и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 100(12): 44–53. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53.
5. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Гюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 100(2): 53–60. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60.
6. Пантелеев А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011; 3(2): 57–61.
7. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2.
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изм. и доп. от 19 ноября 2020 г.).
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации».
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
11. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(11): 7–15.
12. Самойлова А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(11): 63–66. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66.
13. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утв. Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4.
14. Стерликов С.А., Самойлова А.Г., Тестов В.В. и др. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(11): 28–33. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33.
15. Koirala S., Borisov S., Belilovski E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: results from a large global cohort. *Pulmonology*. 2021; 27(5): 403–412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006.
16. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2.
17. Ловачева О.В., Елькин А.В., Зимонин П.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. М.: Нью-Терра, 2015.
18. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507_2.

Информация об авторах

Васильева Ирина Анатольевна – д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб.1003; e-mail: nmrc@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>)

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 5001; e-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>)

Тестов Вадим Витальевич — к. м. н., зам. директора по организационно-методической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 1005; e-mail: TestovVV@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0123-1367>)

Паролина Любовь Евгеньевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, руководитель Центра образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 5009; e-mail: ParolinaLE@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4365-5894>)

Ловачева Ольга Викторовна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 2301; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

Кузьмина Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 1006; e-mail: kuzmina_nv@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8258-7463>)

Клевно Надежда Ивановна — д. м. н., главный научный сотрудник научного детско-подросткового

отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 2804; e-mail: n.i.klevno@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>)

Синицын Михаил Валерьевич — д. м. н., зам. главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 1012; e-mail: msinitsyn@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>)

Вахрушева Диана Владимировна — к. б. н., доцент, зав. научно-исследовательским отделом микробиологии и доклинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (393) 333-44-59; e-mail: vakhrusheva2023@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6085-6466>)

Панова Анна Евгеньевна — к. м. н., зав. отделением лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 4001; e-mail: anna_panova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>)

Отпущеникова Ольга Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 5011; e-mail: barenb@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-1715>)

Родин Александр Анатольевич — зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 4004; e-mail: RodinAA@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9038-4290>)