

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
10 апреля 2009 г.
Регистрационный № 159-1208

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ, ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ, РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии»,
РНПЦ «Кардиология»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Н.В. Егорова, д-р мед. наук, проф. Г.Л. Гуревич,
канд. мед. наук Е.М. Скрягина, канд. мед. наук И.М. Лаптева, канд. биол.
наук Е.Э. Константинова

Минск 2009

Инструкция предназначена для врачей-фтизиатров.

Уровень внедрения: областные противотуберкулезные организации системы Министерства здравоохранения.

Основанием использования метода является доказанное положительное антибактериальное, бронхорасширяющее, противовоспалительное действие озона.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Медицинская озонаторная установка включает: озонатор; метрологическую систему, позволяющую измерять концентрацию озона в озono-кислородной газовой смеси, концентрацию озона в растворе; блок, позволяющий регулировать скорость газового потока; деструктор неиспользованного озона. Озонатор должен обеспечивать широкий диапазон концентраций озона в газовой смеси (от минимальных значений 1–2 мкг/мл до максимальных — не менее 50–100 мкг/мл). Деструктор неиспользованного озона должен обеспечивать при непрерывной, многочасовой эксплуатации установки концентрацию озона на рабочем месте ниже ПДК (0,1 мг/м³).

2. Физиологический раствор (200 мл 0,9% раствор NaCl).

3. Ультразвуковой аппарат с доплерографической программой.

4. Многофункциональный автоматизированный спирометр для исследования функции внешнего дыхания.

5. Прибор для измерения степени агрегации эритроцитов, включающий стеклянный капилляр диаметром 3 мм и длиной 200 мм для исследования степени агрегации эритроцитов (2 мл стабилизированной гепарином венозной крови).

6. Аппарат для рентгенологического исследования.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Больные мультирезистентным туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Острый период инфаркта миокарда.

2. Ранний период после различных, в т.ч. внутренних кровотечений.

3. Гипертиреоз.

4. Склонность к судорогам.

5. Острая алкогольная интоксикация.

6. Тромбоцитопения.

7. Аллергия на озон.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Методы диагностики и критерии нарушений дыхательной функции, внутрисердечной гемодинамики, реологических свойств крови

Оценку функции внешнего дыхания проводят с помощью спирометрического и пневмотахометрического метода исследования.

Критериями нарушения функции внешнего дыхания являются:

- уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) менее 80% к должному;
- уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 80% к должному;
- снижение максимальных объемных скоростей (МОС) на уровне 25, 50 и 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ соответственно) менее 60% к должному.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивают с помощью эхокардиографического и доплерэхокардиографического методов исследования.

Критериями структурных эхокардиографических признаков перегрузки правых отделов сердца являются:

- дилатация правых отделов сердца (увеличение диастолического диаметра правого желудочка, измеренного в М-режиме, более 2,5 см; правого предсердия, измеренного в В-режиме, — более 4 см);
- увеличение диаметра левого предсердия, измеренного в М-режиме, более 4 см;
- увеличение амплитуды движения свободной стенки правого желудочка (более 0,5 см),
- изменение характера движения межжелудочковой перегородки (в сторону правого желудочка во время систолы).

Для оценки систолической функции правого желудочка определяют конечно-систолический, конечно-диастолический объемы, ударный объем (в норме не менее 60 мл) и фракцию выброса (в норме не менее 50%).

Критериями доплерэхокардиографических признаков нарушения диастолической функции правого желудочка являются:

- снижение соотношения пиков Е и А транстрикуспидального кровотока менее 1;
- увеличение среднего давления в легочной артерии более 19 мм рт. ст. (АТ/ЕТ менее 0,40);
- увеличение систолического давления в легочной артерии более 30 мм рт. ст. (рассчитанного по максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации с помощью уравнения Бернулли);
- увеличение показателя, характеризующего капиллярное давление — PEP/ЕТ (PEP/ЕТ > 0,34), где PEP — период изоволюметрического сокращения;
- появление патологической трикуспидальной, пульмональной регургитации (более I степени).

Оценку реологических свойств крови проводят с помощью определения степени агрегации эритроцитов.

Критериями нарушения реологических свойств крови являются:

- увеличение часового (СОЭ₁, в норме менее 10 мм/ч) и двухчасового (СОЭ₂ в норме менее 15 мм/ч) показателей скорости оседания эритроцитов, отражающих степень агрегационной способности эритроцитов.

Для оценки степени агрегации эритроцитов венозная кровь забирается в пластиковую стерильную пробирку. В качестве антикоагулянта используется гепарин (5 ед./мл крови). Для исследования отбирается 2 мл стабилизированной крови и немедленно помещается в стеклянный капилляр диаметром 3 мм и длиной 200 мм, после чего по шкале капилляра определяется часовой и двухчасовой показатели скорости оседания эритроцитов.

Методика коррекции нарушений дыхательной функции, гемодинамики, реологических свойств крови

Лечение основного заболевания

Медикаментозная терапия при мультирезистентном туберкулезе должна быть направлена, прежде всего, на терапию основного заболевания, т. е. должна включать минимум 4–5 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность *M.tuberculosis* в соответствии с Клиническим руководством по лечению туберкулеза (приказ Министерства здравоохранения № 11 от 12.01.2009 г. «Об утверждении Клинического руководства по лечению туберкулеза») с дополнительным назначением озонотерапии и методов оценки гемодинамических нарушений (приложение).

Методика озонотерапии

Методика озонотерапии у больных туберкулезом легких предусматривает внутривенное введение озонированного физиологического раствора в концентрации 2,5–5 мг/л — 200 мл 2 раза в неделю в течение 2 месяцев. Озонирование физиологического раствора проводится при помощи малопоточной подачи кислорода с расходом газовой смеси 0,4 л/мин при концентрации озона в озono-кислородной газовой смеси 60–100 мг/л. Терапевтическая концентрация в физиологическом растворе (2,5–5 мг/л) сохраняется в течение 20–30 мин.

КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Контролируемым параметром по данным бактериологического исследования мокроты является прекращение бактериовыделения к 3–4 месяцу лечения.

Контролируемыми параметрами по данным рентгенологического метода исследования являются: уменьшение выраженности инфильтративно-воспалительных и деструктивных изменений в легких.

Контролируемыми параметрами по данным функции внешнего дыхания являются: нормализация ЖЕЛ (более 80%), ОФВ₁ (более 80%).

Контролируемыми параметрами по данным кислотно-щелочного состава крови являются: нормализация парциального напряжения кислорода

(PaO_2) (более 60 мм рт. ст.), углекислого газа крови (PaCO_2) (менее 45,0 мм рт. ст.), сатурации (более 90%), концентрации бикарбоната (HCO_3^-) (менее 27,0 ммоль/л).

Контролируемыми параметрами по данным эхокардиографического исследования являются: уменьшение диастолического диаметра правого желудочка, измеренного в М-режиме, менее 2,5 см; уменьшение правого предсердия, измеренного в В-режиме, менее 4 см; уменьшение диаметра левого предсердия, измеренного в М-режиме, менее 4 см.

Контролируемыми параметрами систолической функции правого желудочка по данным эхокардиографического исследования являются: увеличение ударного объема более 60 мл, увеличение фракции выброса правого желудочка более 50%.

Контролируемыми параметрами диастолической функции правого желудочка по данным доплерэхокардиографического исследования являются: увеличение соотношения пиков Е и А транстрикуспидального кровотока более 1, снижение среднего давления в легочной артерии менее 19 мм рт. ст. (АТ/ЕТ более 0,40), снижение систолического давления в легочной артерии менее 30 мм рт. ст., уменьшение показателя, характеризующего капиллярное давление — PEP/ET (PEP/ET менее 0,34), уменьшение степени трикуспидальной, пульмональной регургитации (менее I степени).

Контролируемым параметром по данным исследования реологических свойств крови является снижение степени агрегации эритроцитов (СОЭ_1 более чем на 30%, СОЭ_2 более чем на 10%).

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Введение озонированного физиологического раствора по нашим данным способствовало улучшению показателей газообмена и кислотно-щелочного состояния крови (прирост PaO_2 на 5,7%, нормализация PaCO_2 , достоверное увеличение сатурации крови), функции внешнего дыхания — увеличение ОФВ_1 на 17,8% ($p < 0,05$), показателей гемодинамики — уменьшение диастолического диаметра правого желудочка на 5,3%, снижение среднего давления в системе легочной артерии на 16,6% ($p < 0,05$), степени митральной (на 34,5%) и трикуспидальной (на 29,5%) регургитации, увеличение соотношения пиков транстрикуспидального кровотока на 5,1%, трансмитрального кровотока на 7,8%, реологических свойств крови — снижение СОЭ_1 на 35,5% (с $55,6 \pm 7,61$ до $35,8 \pm 6,18$ мм/ч, $p < 0,05$), СОЭ_2 — на 11,1% (с $78,1 \pm 6,1$ до $69,4 \pm 5,6$ мм/2 ч).

После 3 месяцев лечения у всех пациентов (опытная и контрольная группы) отмечалось уменьшение или исчезновение симптомов интоксикации и «грудных» жалоб. К этому времени были абациллированы методом микроскопии 61,1% пациентов опытной группы, 54,2% — контрольной группы. Положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтративно-воспалительных и деструктивных изменений была

достигнута у 77,8% пациентов опытной группы, у 50,0% — контрольной группы.

ОЖИДАЕМЫЙ ЭФФЕКТ

Положительный эффект оценивается по снижению выраженности интоксикационного синдрома, одышки, кашля, увеличению толерантности к физической нагрузке, положительной клинико-рентгенологической динамике.

УКАЗАНИЕ МЕР БЕЗОПАСНОСТИ

1. При работе с генератором озона должны выполняться «Правила технической эксплуатации электроустановок потребителей» и «Правила техники безопасности при эксплуатации электропотребителем», утвержденные Госэнергонадзором, и Инструкция по технике безопасности при работе с озоном.

2. Запрещается эксплуатация генератора озона со снятыми крышками.

3. Озон является токсичным газом с резким раздражающим запахом. Предельно допустимая концентрация (ПДК) озона в воздухе производственных помещений составляет 0,1 мг/м³. При незначительном повышении уровня ПДК озон вызывает раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, кашель, сухость во рту. Ощувив наличие озона в помещении, необходимо немедленно выключить генератор и проветрить помещение.

4. При работе с генератором следует исключить попадание озона в рабочее помещение.

5. При появлении жидкости в шланге необходимо выключить установку, отсоединить шланг от штуцера, подождать, пока вода не выльется из штуцера самотеком.

6. В помещении, где работает установка, запрещается использовать открытое пламя.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Побочные эффекты при использовании озона развиваются крайне редко. При применении озонированных физиологических растворов возможными побочными эффектами могут быть: гиперемия в месте введения, аллергия на озон.

Диагностика и лечение при оказании стационарной медицинской помощи: IV категория больных туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Наименование нозологических форм заболеваний (шифр по МКБ-10)	Уровень оказания медицинской помощи	Объемы оказания медицинской помощи					Результат лечения
		Диагностика			Лечение		
		обязательная	кратность	дополнительная (по показаниям)	необходимое	средняя длительность	
Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15)	Областной Республиканский	Исследование мокроты и иного диагностического материала на микобактерии туберкулеза (далее МБТ) методами бактериоскопии (3-кратно) и посева (1/мес. до конверсии мокроты, затем 1/2 мес.). При высоком риске неудачи лечения или обострения — 1/мес. Тестирование лекарственной чувствительности МБТ, если сохраняется бактериовыделение Рентгенография органов грудной клетки Общий анализ крови Общий анализ мочи Биохимическое исследование крови: общий белок, альбумины, глобулины, глюкоза, мочевины, креатинин, электролиты	1/3 мес. 1/2 мес. 1/мес. 1/мес. 1	Компьютерная томография органов грудной клетки Исследование мокроты и иного диагностического материала на неспецифическую флору и чувствительность к антибиотикам Бронхоскопическое исследование Щипцевая биопсия трахеи, бронха Ультразвуковое исследование внутренних органов, эхокардиография (эхоКГ), доплер-эхоКГ Спирография Иммунограмма: субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуноглобулины	Химиотерапия состоит из двух фаз — интенсивной и поддерживающей Стационарно химиотерапия проводится до абациллирования. Минимальная длительность лечения в первой фазе химиотерапии составляет 6 мес. Абациллированием у больных с мультирезистентным туберкулезом (МЛУ-ТБ) считается получение 2-х отрицательных результатов посева с интервалом 30 дней Интенсивная фаза химиотерапии: минимум 4–5 лекарственных средств, к которым сохранена чувствительность МБТ В схему включаются лекарственные средства: Пиразинамид 20–30 мг/кг/сут (максимальная доза 2,5 г) внутрь Этамбутол 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 2,0 г) внутрь Протионамид 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 0,75–1 г) внутрь Аминогликозиды (по выбору): канамицин 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 1 г) в/м или в/в или амикацин 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 1 г) в/м или в/в или капреомицин 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 1 г) в/м	18–24 мес. 6 мес. и более	Излечение (лечение полностью завершено в соответствии с протоколом при не менее 5 отрицательных посевах мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 мес.) Лечение завершено (лечение полностью завершено в соответствии с протоколом, получено менее 5 отрицательных посевов мокроты,

	<p>Биохимические тесты, характеризующие функцию печени: билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гаммаглутаматтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза</p> <p>Биохимические тесты, характеризующие функцию почек: мочевина, креатинин, клиренс по креатинину, мочевая кислота, калий, анализ мочи по Нечипоренко (1/мес. для больных с факторами риска (сахарным диабетом, ВИЧ, почечной недостаточностью, старше 50 лет); при нарушении функции почек еженедельно или в зависимости от состояния и получающих инъекционные лекарства Уровень тиреотропного гормона (при назначении прогормонамида и/или ПАСК (1/6 мес.) или появлении симптомов гипотиреоза, больным старше 50 лет) α-амилаза крови и мочи (при подозрении патологии поджелудочной железы) Реакция Вассермана (RW) Исследование крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека</p>	<p>1</p> <p>1/6 мес.</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>Трансторакальная или трансбронхиальная биопсия легких Торакотомия с биопсией внутригрудных лимфатических узлов Плевральная, спинномозговая пункция с исследованием диагностического материала на МБТ, клеточный состав, проба Ривольта, содержание белка, глюкозы Аудиограмма 1/2мес. на фоне приема большим аминогликозидов, капреомицина или по показаниям Психиатрическая оценка При наличии сопутствующих заболеваний в комплекс обследования включают консультации соответствующих специалистов и необходимые обследования</p>	<p>Фторхинолоны (по выбору): офлоксацин 15 мг/кг/сут (максимальная доза 1000 мг) внутрь или в/в либо моксифлоксацин 10 мг/кг/сут (максимальная доза 400 мг) внутрь, или левофлоксацин 10 мг/кг/сут (максимальная доза 750–1000 мг) в/в Рифабутин 5 мг/кг/сут (максимальная доза 300–450 мг) внутрь Циклосерин 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 750–1000 мг) внутрь или Теризидон 15–20 мг/кг/сут (максимальная доза 900 мг) Натрия парааминосалицилат (ПАСК) 150 мг/кг/сут (максимальная доза 8–12 г) или в/в Амоксициллин/клавулановая кислота 45 мг/кг/сут ежедневно внутрь Линезолид (максимальная доза 1200 мг) внутрь Кларитромицин 15 мг/кг/сут (максимальная доза 1 г)</p> <p>Терапия хронической обструктивной болезни легких в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения неспецифических заболеваний органов дыхания (приказ № 274 от 19.05.2005 г.) Терапия сопровождения для улучшения переносимости лекарственных средств и улучшения эффективности их действия (по показаниям) Коллапсотерапия (по показаниям) Хирургическое лечение (по показаниям) Физиотерапия Озонотерапия (озон в концентрации 2,5–5,0 мг/л в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в 2 раза в неделю, курс 12–16 процедур). Больным IV категории при прекращении бактериовыделения, но не ранее чем через 6 мес. в стационарных условиях может быть назначена вторая фаза химиотерапии: минимум 4 лекарственных средства, к которым сохранена чувствительность МБТ Терапия сопровождения для улучшения переносимости лекарственных средств и улучшения эффективности их действия (по показаниям) Физиотерапия</p>	<p>12–18 месяцев</p>	<p>проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 мес.) Неэффективное лечение (получено менее 2 из 5 положительных посевов мокроты, проведенных в течение последних 12 мес. химиотерапии; получен положительный посев мокроты в любом из 3 последних; досрочное прекращение лечения по клиническим показаниям) Прерванное лечение (прерывание химиотерапии по любым причинам на срок 2 последовательных мес. и более)</p>
--	--	--	--	--	----------------------	--

		(ВИЧ) Исследование крови на антитела к вирусам гепатита Электрокардиограмма Измерение массы тела Консультация врачей: оториноларинголога (перед и на фоне приема аминогликозидов), окулиста (перед и на фоне приема этамбутола)	1 1 1/мес. 1/2мес				
--	--	--	------------------------------------	--	--	--	--