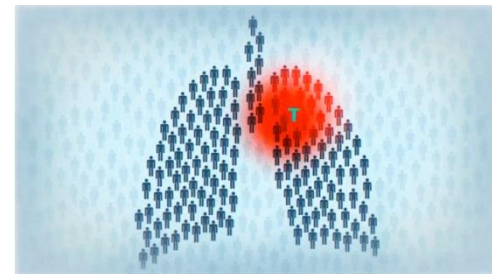


# ЛЕКЦИЯ № 12

## ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА. Виды комплексной терапии. Критерии излечения.



# **Цели противотуберкулёзной терапии**

**ликвидация клинических проявлений  
туберкулеза**

**стойкое заживление морфологических  
туберкулезных изменений**

**восстановление трудоспособности**

**социального статуса пациента**



Лечение бактериовыделителей имеет  
существенное эпидемическое значение.  
*Уже к концу первого месяца лечения  
риск бактериовыделения снижается  
на 95%.*

# *Принципы лечения туберкулеза*

- 1. раннее и своевременное начало**
- 2. длительное**
- 3. непрерывное**
- 4. комбинированное**
- 5. комплексное**
- 6. преемственное (этапное) лечение**
- 7. контролируемое**
- 8. контроль чувствительности МБТ к ПТП**

# Раннее и своевременное начало специфической терапии

- Принцип ранней терапии требует выявления туберкулеза на обратимых стадиях эволюции, когда возможно наиболее полное восстановление поврежденных структур, когда морфологические изменения туберкулёзного характера сохраняют обратимость



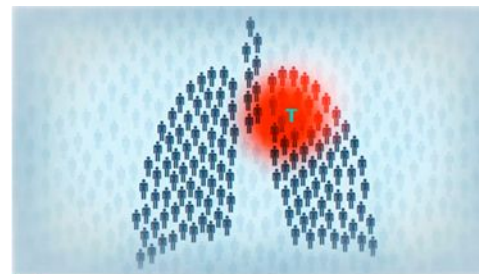
# Длительное лечение

- Принцип длительности терапии соблюдается для предупреждения возврата болезни (обострения и рецидива). ОКХТ не должен быть менее 9 месяцев, так как при кратковременном лечении измененные формы МБТ могут реверсировать в вирулентные.



# Непрерывное лечение

- Этиотропное лечение должно быть непрерывным, а иначе возникает вторичная устойчивость МБТ к лекарственным препаратам, снижается лечебный эффект, создаются условия для хронизации процесса.



# Комбинированное лечение

- 1. Для уменьшения скорости развития ЛУ должна быть комбинация препаратов (как правило, четырёх). ЛУ к одним препаратам развивается быстро (рифампицин, стрептомицин, этамбутол), к другим - медленно (ПАСК).**





**2. Для воздействия на микобактерии в стадии размножения и в стадии покоя, находящиеся внеклеточно и внутри клеток (макрофагов)**

**3. Применение комбинации препаратов оправдано их синергетическим действием.**

# **Комплексное лечение**

**включает :**

- ❖ **Комбинированную этиотропную противотуберкулезную химиотерапию,**
- ❖ **Патогенетическую терапию,**
- ❖ **Коллапсотерапию,**
- ❖ **Хирургическое лечение,**
- ❖ **Гигиено – диетическое лечение.**

## Принцип этапности лечения

Лечение туберкулеза всегда **этапное**, начинают его в **стационаре**. После достижения основного эффекта продолжают **в санатории** и завершают терапию в **амбулаторных условиях**.

## **Принцип этапности лечения**

*На первом этапе добиваются ликвидации деструктивных процессов (полостей, язв, свищей), на втором этапе закрепляют результаты, полученные в стационаре, и проводят трудовую реабилитацию. На третьем этапе в амбулаторных условиях добиваются затихания процесса и клинического излечения*

# Контролируемость химиотерапии

Важным аспектом организации лечения больных туберкулёзом явился **контроль за приемом лекарств** больным в присутствии персонала (в исключительных случаях — контроль концентрации препарата в моче).

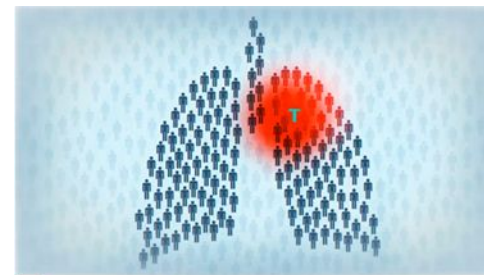
В связи с этим более широко используются **парентеральные методы введения ПТП** и одноразовый их прием в оптимальной суточной дозировке.

Созданы препараты в комбинированной форме (по 2 – 3 препарата в одной капсуле): Майрин, Майрин-П, Комбитуб и др.

—

# Принцип контроля чувствительности МБТ к ПТП

регламентирует возможности современной замены ПТП в комбинации для достижения лечебного эффекта.



## **Критерии эффективности лечения больных туберкулезом**

1	исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления
2	стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями (трехкратно с интервалом 2-3 мес)
3	регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (отсутствие положительной динамики процесса в течение 2-3 месяцев)
4	восстановление функциональных возможностей и трудоспособности

Основным компонентом комплексного лечения больных туберкулёзом является химиотерапия (ХТ), ХТ позволяет излечивать не только больных свежими формами туберкулёза, но и достигать относительной стабилизации инфекционного процесса у пациентов с хроническими формами туберкулеза.

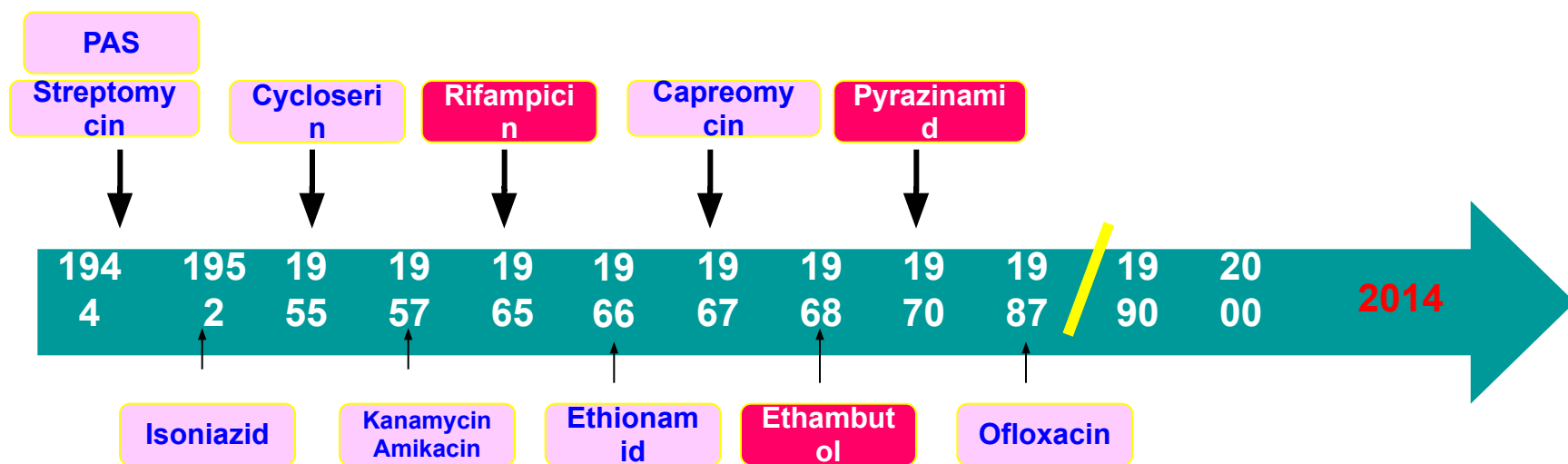
**Для ХТ используются противотуберкулезные препараты.**



Стрептомицин — исторически первый **антибиотик** группы **аминогликозидов** и первый, оказавшийся активным против туберкулеза. Был открыт **Зельманом Ваксманом** в 1944 году, вторым после пенициллина.

Первый лекарственный препарат известный как "**тубазид**" создан в 1926-м году **Качугиным Анатолием Трофимовичем** (1895-1971), *широкое клиническое применение препаратов ГИНК началось с 1952 года.*

# Препараты для лечения туберкулеза



\*Amoxicillin clavunate, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Linezolid.....

## ***Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951.***

Для проведения химиотерапии применяются лекарственные препараты для медицинского применения

1 ряд, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью микобактерий) -  
изониазид, рифампицин, рифабутин,  
пиразинамид, этамбутол, стрептомицин

лекарственные препараты 2 ряда,  
резервные (препараты выбора для  
лечения туберкулеза с лекарственной  
устойчивостью микобактерий) -  
канамицин, амикацин, капреомицин,  
левофлоксацин, моксифлоксацин,  
спарфлоксацин, протионамид,  
этионамид, циклосерин, теризидон,  
аминосалициловая кислота, бедаквилин



**Лекарственные препараты 3 ряда** (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) - **линезолид, меропенем, имипенем+циластатин, амоксициллин+клавулановая кислота.**



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



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

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

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





- заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (множественная лекарственная устойчивость возбудителя у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- больные туберкулезом, ранее получивших два и более неэффективных курсов химиотерапии;



- больные с рецидивом туберкулеза и с другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена лекарственная устойчивость к изониазиду или рифампицину;
- больные туберкулезом с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса после контролируемого приема 90 доз препаратов,



- больные туберкулезом с сохраняющимся или появившимся вновь бактериовыделением после контролируемого приема не менее 60 суточных доз по I, II или III стандартным режимам химиотерапии и не имеющих результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, при отсутствии других причин неэффективности лечения и обеспечении приверженности больного к лечению;



- больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III режимам и при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам вне зависимости от количества принятых доз.



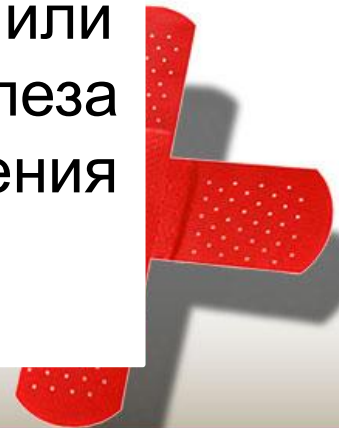
Назначение и индивидуализацию режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности возбудителя проводят в два этапа:

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



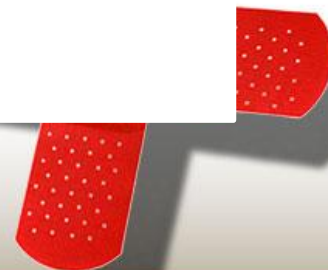
Перед назначением режима химиотерапии:

- проводится двукратное культуральное исследование диагностического материала с последующим определением лекарственной чувствительности возбудителя на жидких и плотных питательных средах;
- определяется лекарственная чувствительность возбудителя молекулярно-генетическим методом, при этом больным с риском множественной лекарственной устойчивости возбудителя, ВИЧ-инфекцией или с остро прогрессирующим течением туберкулеза не позднее семи суток после установления диагноза;



Режим	Фазы	
	Интенсивной терапии	Продолжения терапии
I	2-3 H R/Rb <sup>1</sup> Z E [S]	4 <sup>2</sup> H R/4 H R E 5 <sup>3</sup> H R E 12 <sup>4</sup> H R/Rb'/12 H R/Rb <sup>1</sup> E [Z]
II	3 Km/Am[Cm]R/Rb'Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]	6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] 9 <sup>5</sup> R/Rb <sup>1</sup> Z Lfx rSfx Mfxl [E] fPto/Eto]
III	2-3 H R/Rb <sup>1</sup> Z E	4 <sup>2</sup> H R 5 <sup>3</sup> H R E 9 <sup>4</sup> HR/RbE [Z]
IV	8 Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq]	2-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
V	8 Cm Mfx [Lfx ] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]	2-18 Mfx [Lfx ] Z Cs/Trd PAS [ Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

- 1 Рифампицин может быть заменен на рифабутин при наличии лекарственных взаимодействий рифампицина с антиретровирусными препаратами.
- 2 При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.
- 3 При туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулёза» или прочие случаи повторного лечения.
- 4 При туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе.
- 5 При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.





## Первый (I) режим химиотерапии

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

всем больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на жидкие или плотные питательные среды при установленной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину;

всем впервые выявленным больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на жидкие или плотные среды до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя;



всем больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, если во время предыдущего курса лечения чувствительность возбудителя к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась, а риск множественной лекарственной устойчивости возбудителя отсутствовал;

всем больным туберкулезом с установленной молекулярно-генетическим методом лекарственной чувствительностью возбудителя к изониазиду и рифампицину (или только к рифампицину при неизвестной чувствительности к изониазиду) до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным методом на жидких или плотных питательных средах;

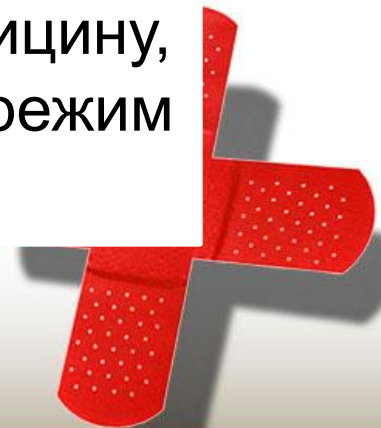
больным туберкулезом внелегочных локализаций без бактериовыделения при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя.



## Второй (II) режим химиотерапии

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

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



## Третий (III) режим химиотерапии

1. Назначают больным туберкулезом **без бактериовыделения**, подтвержденного микроскопией и посевом на жидкие и плотные среды и при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости возбудителя:

впервые выявленным больным туберкулезом, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с МЛУ ; больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения ЛУ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась.



## Четвертый (IV) стандартный режим химиотерапии

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



Четвертый (IV) индивидуализированный режим химиотерапии

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



Пятый (V) режим химиотерапии

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



**Режим химиотерапии** – комбинация определённых ПТП и продолжительности лечения. В режиме химиотерапии предусматривается:

- фаза интенсивной терапии с назначением 4 – 5 ПТП сроком 2 – 3 месяца (при необходимости эта фаза может быть пролонгирована)
- фаза продолжения лечения с назначением 2 – 3 препаратов и возможностью интермиттирующего приема ПТП (через день, 2 раза в неделю) сроком 4-6-12 месяцев.



**Причина разделения ХТ на две фазы в том, что в очаге активного специфического воспаления одновременно существуют несколько популяций МБТ:**

- ❖ ***различные по локализации*** – расположенные вне- или внутриклеточно;
- ❖ ***различные по активности метаболизма*** – наиболее активный метаболизм у внеклеточно расположенных микобактерий в стенке каверны или казеозных массах, менее активен он у внутриклеточных (в макрофагах) и низок – у персистирующих бактерий;
- ❖ ***различные по резистентности к противотуберкулёзным препаратам.***



**Первая фаза терапии** направлена на **внеклеточные активно размножающиеся МБТ**, т.к. при прогрессирующем туберкулезе большинство микобактерий находится внеклеточно. Это связано с их интенсивным размножением в тканях пораженного органа. Кроме того, вследствие интенсивного разрушения макрофагов МБТ вновь оказываются расположены внеклеточно.



**Вторая фаза** направлена на *персистирующие, располагающиеся внутриклеточно МБТ.*

На этом этапе микобактерии находятся главным образом внутриклеточно (внутри фагоцитов).

В качестве одного из вариантов персистирования микобактерий возможна их трансформация в L-формы, ультрамелкие и фильтрующиеся формы.



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

- осмотр окулиста (перед назначением этамбутола);
- осмотр ЛОР-врача (перед назначением аминогликозидов);

Препараты имеют нежелательные лекарственные явления.

*Токсический гепатит* может быть вызван любым из применяемых препаратов, а особенно их комбинацией. В связи с этим обязателен постоянный контроль биохимических показателей функции печени, применение гепатопротекторов.

Разработана тактика в отношении частого побочного действия изониазида на периферическую нервную систему (*нейротоксический эффект*) – одновременное применение пиридоксина (витамин В6).

Отдельно стоит помнить о возможности появления неустраняемых побочных эффектов – *нарушение слуха* (аминогликозиды) и *зрения* (этамбутол).

# Актуальность патогенетической терапии

Очевидные успехи антимикобактериальной терапии туберкулеза в 70-е годы XX века привели к неоправданному уменьшению роли патогенетической терапии в комплексном лечении туберкулеза и практически полному ее забвению.

Однако, именно этиотропная терапия привела к тому, что патогенетическая терапия на современном этапе стала абсолютно необходимой.

Как известно, отношения между **МБТ** и иммунной системой **организма-хозяина** филогенетически выстраивались как **симбиоз**. Это явление английский биолог Питер Брайан, лауреат Нобелевской премии (1953) назвал **активно приобретенной толерантностью**, то есть терпимостью к антигенам. В ряде случаев, живые **МБТ** проявляют определенную толерантность по отношению к человеку.

**В условиях химиотерапии (ХТ) в результате изменения антигенных свойств МБТ симбионтные отношения между возбудителем туберкулеза и организмом больного человека заменяются реакциями конфликта.**

**МБТ, поврежденные противотуберкулезными препаратами (ПТП), не утрачивают патогенности и могут вызывать патоморфологические изменения в легких.**

**Более того, мертвые МБТ как активаторы иммунных реакций могут оказывать более отрицательное влияние на организм.**



# Патогенетическая терапия

- **Призвана:**

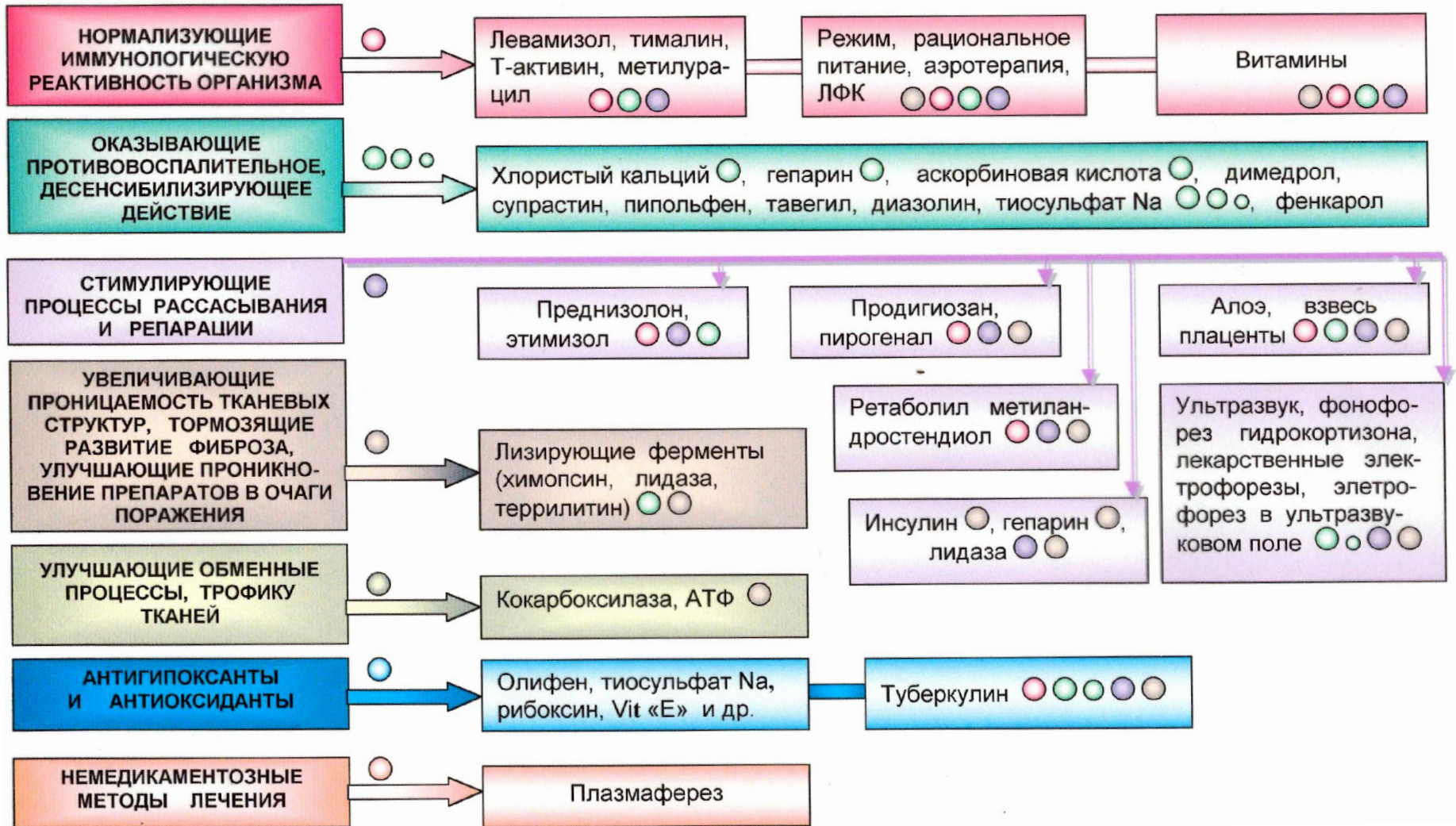
- Ускорять достижения терапевтического эффекта
- Добиваться излечения с минимальными остаточными изменениями

***Н.В! На фоне адекватной химиотерапии***

- **ПОМНИТЬ!**

- О поливалентном действии многих средств
- Не нагружать больного несколькими методами воздействия, использовать их последовательно
- Учитывать сопутствующую патологию
- Учитывать глубину залегания полости, инфильтрата при назначении физиотерапевтических процедур

# Препараты и методы патогенетического воздействия



# *Периоды*

## *применения препаратов*

*глюкокортикоидов : увлечение,  
разочарование, стабилизация*

- **Механизмы действия ГК**
  - 1. Противовоспалительное действие
  - 2. Противоаллергическое действие
  - 3. Противосклеротическое действие, обусловленное антифиброластическим действием и рассасыванием свежесвыпавшего фибрина.
  - 4. Подавление
    - клеточного и гуморального иммунитета.

# Подавление клеточного и гуморального иммунитета

- Проявление иммуностимулирующего или иммуносупрессивного эффекта **зависит от концентрации** глюкокортикоидного гормона в крови. Субпопуляция Т-супрессоров значительно более чувствительна к угнетающему воздействию низких концентраций глюкокортикоидов, чем субпопуляции Т-хелперов и Т-киллеров, а также В-клетки.
- *В сравнительно низких концентрациях глюкокортикоиды оказывают скорее иммуностимулирующее действие, сдвигая соотношение Т-хелпер/Т-супрессор в сторону преобладания Т-хелперной активности.*

# Направления иммуноактивной терапии

- 1. **Иммуномодуляция** при впервые выявленных процессах с преобладанием экссудативного типа воспаления легочной ткани:

I. Амиксин, бестим

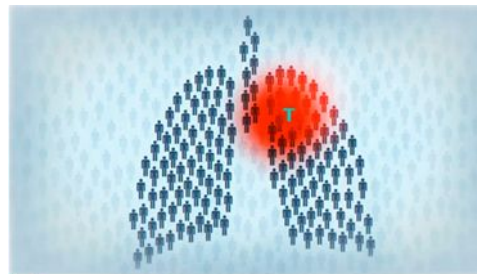
- 2. **Иммунокоррекция** (заместительная терапия) при прогрессировании туберкулеза с преобладанием казеозно-некротического типа поражения

Ронколейкин

- 3. **Иммуностимуляция** при вялотекущих процессах с преобладанием продуктивного типа воспаления легочной ткани

Беталейкин

Туберкулин



**Коллапсотерапия – лечебный (искусственный) пневмоторакс и пневмоперитонеум.**

**Лечебный механизм искусственного пневмоторакса:** в спавшемся легком после введения воздуха создаются благоприятные возможности для спадения эластических стенок каверны, что создает условия для ее заживления.

Усиление крово- и лимфообращения способствует дезинтоксикации организма и развитию репаративных процессов.

**Пневмоперитонеум** – введение воздуха в брюшную полость с лечебной целью.

**Лечебный механизм** – воздух брюшной полости вызывает раздражение рецепторов брюшины, которое передается на нервно-мышечный аппарат легких, вызывая спадение легочной паренхимы.

**Показания:**

- инфильтративный,
- диссеминированный,
- кавернозный туберкулёз,
- при легочном кровотечении.



**Хирургическое лечение** является в настоящее время неотъемлемым методом в комплексной терапии туберкулёза и в зависимости от видов вмешательства эффективность составляет 82,6 - 98,4 % при частоте осложнений до 0,1 %.

В зависимости от особенностей патологического процесса в легких и характера предпринимаемых вмешательств их можно разделить на 3 группы:

- ❖ **радикальные операции – резекции;**
- ❖ **паллиативные – прямые вмешательства на кавернах, дренирующих бронхах;**
- ❖ **восстановительные операции – ликвидация последствий и осложнений основного процесса.**

## ***Показания к резекции легкого при туберкулезе :***

- ✓ Наличие открытых каверн с выделением мокроты, содержащей МБТ, при неуспехе медикаментозного лечения в течение 3–6 мес,
- ✓ Угрожающие жизни кровотечения из каверн,
- ✓ Постоянное или повторное кровохарканье,
- ✓ Толстостенные полости, образовавшиеся из каверн, при которых рубцевание каверны невозможно, и постоянно имеется угроза инфекции и рецидива.
- ✓ Осложнение эмпиемой плевры и коллапсом легкого
- ✓ Подозрение на развитие на фоне туберкулеза новообразования.

**Гигиено-диетическое лечение** больных туберкулёзом на протяжении всей истории терапии придавалось чрезвычайно важное значение, которое способствовало нормализации обменных процессов больного организма, особенно в доантибактериальный период и суточная калорийность составляла 5000 ккал.

В настоящее время в условиях сбалансированного питания рекомендуется 2500 – 2800 ккал. Необходимо учитывать и соотношение основных пищевых ингредиентов: белков, жиров и углеводов: 1:1:3,7, минеральных солей и витаминов.

При туберкулёзе отмечена выраженная трата белка, и поэтому вместо рекомендуемых здоровому человеку 1 - 1,2 г на кг веса, туберкулёзному больному - 1,5 - 1,8 г. Его недостаток способствует казеозному перерождению воспалительных изменений. Рекомендуются белки и жиры животного и растительного происхождения в соотношении 1:1, продукты, богатые витаминами группы В, С, а также кисломолочные продукты, предупреждающие дисбактериоз.

При выраженных экссудативных воспалениях – ограничение соли, щадящее питание – при тяжелых состояниях. Кратность питания – 4-5 раз.

# Благодарю за внимание!

