

## Общие принципы лечения туберкулеза

*под. ред. М.И. Перельмана*

Фтизиатрия национальное руководство

Цель лечения больных туберкулезом — ликвидация клинических признаков туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса больных.

Критерии эффективности лечения больных туберкулезом:

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

В последнее время для оценки эффективности лечения больных туберкулезом пытаются применить понятие «качества жизни», достаточно распространенное и показавшее практическую ценность при различных заболеваниях.

Лечение больных туберкулезом необходимо проводить комплексно на фоне гигиенического режима. Основные компоненты лечения больных туберкулезом — это химиотерапия, хирургическое лечение, патогенетическое лечение и коллапсотерапия.

Химиотерапия (этиотропная противотуберкулезная терапия) — основной компонент лечения туберкулеза. Противотуберкулезная терапия обязательно должна быть комбинированной («полихимиотерапия»), т.е. одновременно в течение достаточно длительного времени применяют несколько противотуберкулезных препаратов.

Хирургическое лечение больных туберкулезом органов дыхания проводят по показаниям как у впервые выявленных, так и страдающих хроническими формами туберкулеза больных. Эти показания определяют в зависимости от развития осложнений туберкулеза, наличия лекарственно устойчивых микобактерий, непереносимости противотуберкулезных препаратов. Хирургическое лечение является важнейшим компонентом терапии хронических форм туберкулеза, не поддающихся обычному тера-

Патогенетическая терапия оказывает противовоспалительное и антигипоксическое действие, предупреждает развитие токсикоаллергических эффектов противотуберкулезных препаратов, стимулирует препаративные процессы. Применение патогенетических средств должно соответствовать I этапам течения туберкулезного процесса и фазам этиотропной противотуберкулезной терапии.

Содержание лечения базируется на стандартах, которые представляют собой схемы лечения определенных групп больных с учетом формы и фазы туберкулезного процесса. В пределах стандартов проводят индивидуализацию лечебной тактики с учетом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности возбудителя фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости I препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний. Такой принцип позволяет сочетать стандарт лечения болезни и индивидуальную тактику лечения больного.

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

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

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

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

Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии необходим кварталный когортный анализ с использованием стандартных определений его результатов.

## ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Химиотерапия туберкулеза – этиотропное (специфическое) лечение больных, направленное на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или подавление ее размножения (бактериостатический эффект). Химиотерапия занимает основное место в лечении больных туберкулезом.

Основные принципы химиотерапии туберкулеза: использование научно обоснованных и разрешенных в России противотуберкулезных препаратов, комплексность, непрерывность, адекватная длительность терапии и ее контроль. В России и за рубежом накоплен большой опыт применения противотуберкулезных препаратов, который позволил разработать основные принципы химиотерапии у больных туберкулезом. Отечественные фтизиатры всегда использовали химиотерапию в комплексе с другими методами лечения.

Оценка эффективности химиотерапии всегда осуществлялась с клинических позиций. Основной задачей было не только стойкое прекращение бактериовыделения, но и полная ликвидация клинических проявлений болезни и заживление туберкулезных очагов в пораженном органе, а также максимальное восстановление нарушенных функций организма и трудоспособности. На клиническую эффективность противотуберкулезных препаратов влияют различные факторы, такие как: численность микобактериальной популяции, ее чувствительность к применяемым лекарствам, концентрация препарата, степень проникновения лекарственного вещества в участки поражения и активность в них, способность препаратов действовать на вне- и внутриклеточные (фагоцитированные) микобактерии туберкулеза. При оценке эффективности химиотерапии необходимо представлять, что в очаге активного специфического воспаления находятся 4 популяции микобактерии туберкулеза, которые отличаются по локализации (вне- или внутриклеточно расположенные), лекарственной устойчивости и активности метаболизма. Метаболическая активность выше у внеклеточно расположенных микобактерии туберкулеза, ниже у внутриклеточных и минимальна у персистирующих форм.

При проведении химиотерапии большое значение имеет лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза. В большой и активно размножающейся микобактериальной популяции всегда есть небольшое количество «диких» мутантов, устойчивых к противотуберкулезным препаратам. Мутантные бактерии, устойчивые к изониазиду или стрептомицину, встречаются с частотой 1:1000000, устойчивые к рифампицину – 1:100000000, устойчивые к этамбутолу – 1:100000. Поскольку в каверне

диаметром 2 см находится около 100 млн микобактерий туберкулеза, то там заведомо есть устойчивые к противотуберкулезным препаратам мутанты. При правильном проведении химиотерапии наличие этих мутантов значения не имеет. Однако при неадекватных режимах химиотерапии, применении нерациональных сочетаний противотуберкулезных препаратов, использовании неправильно рассчитанных доз появляются благоприятные условия для размножения лекарственно устойчивых микобактерий туберкулеза. Основным фактором риска развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является неэффективное лечение, особенно прерванное и незаконченное.

По мере затихания туберкулезного воспаления при проведении химиотерапии численность микобактериальной популяции уменьшается вследствие разрушения микобактерий туберкулеза. Клинически это проявляется уменьшением количества бактерий в мокроте.

При химиотерапии в организме больного сохраняется часть микобактерий туберкулеза, которые находятся в состоянии персистирования. Персистирующие микобактерий туберкулеза нередко выявляют только при микроскопическом исследовании, так как при посеве на питательные среды они не дают роста. В качестве одного из вариантов персистирования микобактерий туберкулеза возможна их трансформация в L-формы, ультрамелкие и фильтрующиеся формы. На этом этапе, когда интенсивное размножение микобактериальной популяции сменяется состоянием персистирования, возбудитель нередко находится главным образом внутриклеточно (внутри фагоцитов). Изониазид, рифампицин, протионамид, этамбутол, циклосерин и фторхинолоны обладают примерно одинаковой активностью в отношении внутри- и внеклеточно расположенных микобактерий туберкулеза. Аминогликозиды и капреомицин обладают значительно меньшей бактериостатической активностью в отношении внутриклеточных форм. Пиразинамид при относительно небольшой бактериостатической активности усиливает действие изониазида, рифампицина, этамбутола и других препаратов, очень хорошо проникает внутрь клеток и обладает выраженной активностью в кислой среде, которая бывает в очаге казеозного поражения. Одновременное назначение нескольких противотуберкулезных препаратов (не менее 4) позволяет завершить курс лечения до появления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза или же преодолеть устойчивость возбудителя к одному или двум препаратам.

В связи с различным состоянием микобактериальной популяции на разных этапах болезни научно обоснованным является деление химиотерапии туберкулеза на два периода или на две фазы лечения. Начальная,

или интенсивная, фаза лечения направлена на подавление быстрого размножения и активного метаболизма микобактериальной популяции. Целями этого периода лечения являются также уменьшение количества лекарственно устойчивых мутантов и предотвращение развития вторичной лекарственной устойчивости. Для лечения туберкулеза в интенсивной фазе применяют 5 основных противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин в течение 2-3 мес. Изониазид, рифампицин и пиразинамид составляют ядро комбинации при воздействии на микобактерий туберкулеза. При этом необходимо подчеркнуть, что изониазид и рифампицин одинаково эффективно воздействуют на все группы микобактериальной популяции, находящиеся в очаге туберкулезного воспаления. Изониазид бактерицидно воздействует на микобактерий туберкулеза, чувствительные к обоим препаратам, и убивает устойчивых к рифампицину возбудителей. Рифампицин также убивает микобактерий туберкулеза, чувствительные к двум этим препаратам, и, что особенно важно, оказывает бактерицидный эффект на устойчивые к изониазиду микобактерий туберкулеза. Рифампицин эффективен в отношении персистирующих микобактерий туберкулеза, если они начинают «просыпаться» и усиливать свою метаболическую активность. В этих случаях лучше применять рифампицин, а не изониазид. Добавление к этим препаратам пиразинамида, этамбутола и фторхинолонов усиливает воздействие на возбудителя и препятствует формированию вторичной лекарственной устойчивости.

В случаях лекарственно устойчивого туберкулеза возникает вопрос об использовании резервных противотуберкулезных препаратов, комбинация которых и длительность приема до сих пор носят в основном эмпирический характер.

В фазе продолжения лечения воздействуют на оставшуюся, медленно размножающуюся микобактериальную популяцию. Метаболическая активность микобактерий туберкулеза в такой популяции низкая, возбудитель находится в основном внутриклеточно в виде персистирующих форм. На этом этапе главными задачами являются предупреждение активного размножения оставшихся бактерий, а также стимуляция препаративных процессов в легких. Лечение необходимо проводить в течение длительного периода времени, чтобы обезвредить микобактериальную популяцию, которая в силу своей низкой метаболической активности плохо поддается уничтожению с помощью противотуберкулезных препаратов.

Важно, чтобы в течение всего периода лечения больной регулярно принимал противотуберкулезные препараты. Методы, обеспечивающие

контроль регулярности приема лекарств, тесно связаны с организационными формами лечения в стационарных, санаторных и амбулаторных условиях, когда больной должен принимать назначенные препараты только в присутствии медицинского персонала.

При использовании противотуберкулезных препаратов следует иметь в виду, что эффективность того или иного средства зависит также от дозы и способа введения. Суточную дозу противотуберкулезных препаратов вводят за раз, и только в случае появления побочных эффектов она может быть разделена максимум на 2 приема. В такой ситуации интервалы между приемами по возможности должны быть минимальными. С точки зрения эффективности воздействия на возбудителя туберкулеза такой режим приема противотуберкулезных препаратов считают оптимальным. Однако довольно часто возникают проблемы, связанные с возможными побочными эффектами противотуберкулезных препаратов. В этих случаях неизбежны изменения в режиме приема лекарств. Можно использовать ежедневное дробное введение суточной дозы препарата или прерывистый прием полной дозы (3 раза в неделю), можно увеличить интервал между приемом разных препаратов, изменить способ введения препарата.

Помимо ежедневного приема химиопрепаратов, существует методика интермиттирующего применения лекарств. Интермиттирующий, или прерывистый, прием лекарственных средств уменьшает вероятность возникновения побочных реакций. Основан этот метод на последствии химиопрепаратов, которые оказывают бактериостатическое действие на микобактерий туберкулеза не только в условиях их высокой концентрации в сыворотке крови, но и после выведения из организма в течение 2 дней и более. Для прерывистого применения пригодны почти все противотуберкулезные препараты: изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, амикацин, этамбутол, пиразинамид. Они обладают достаточной эффективностью, если их применять 3 раза в неделю. При интермиттирующей химиотерапии доза препаратов должна быть выше, чем при ежедневном их приеме.

Следует отметить, что отдельные противотуберкулезные препараты можно вводить не только внутрь или внутримышечно, но и внутривенно капельно или струйно. Применяют внутрибронхиальные вливания, ингаляции аэрозолей, а также ректальное введение (клизмы, свечи).

Для оценки эффективности химиотерапии используется кварталный когортный анализ (наблюдают за группой пациентов с одинаковой продолжительностью лечения). Такой подход позволяет оценивать результаты стандартных режимов химиотерапии как для контроля

регулярности приема противотуберкулезных препаратов, так и для определения пациентов, которым требуется индивидуальная коррекция лечебной тактики.

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

### Классификация противотуберкулезных препаратов

Для подбора индивидуальной комплексной химиотерапии нужно учитывать не только клиническую форму, распространенность туберкулеза, лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза, сопутствующие заболевания, но и особенности взаимодействия противотуберкулезных препаратов на микробиологическом и фармакокинетическом уровнях.

Противотуберкулезные препараты разделяют на две основные группы (табл. 27-1).

*Таблица 27-1.*

#### Противотуберкулезные препараты (Классификация ВОЗ, 1998)

Препараты 1-го ряда
Изониазид
Рифампицин
Пиразинамид
Этамбутол
Стрептомицин
Препараты 2-го ряда
Канамицин (амикацин)
Этионамид (протионамид)
Циклосерин
Капреомицин
Аминосалициловая кислота
Фторхинолоны
Препараты 3-го ряда*
Кларитромицин
Амоксициллин + клавулановая кислота
Клофазимин
Линезолид

К первой группе относят изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин. Их называют основными, или препаратами первого ряда. Эти препараты используют в основном для лечения больных,

у которых туберкулез был выявлен впервые, и при этом возбудитель чувствителен к данным лекарственным средствам. К препаратам второго ряда относят протионамид, этионамид, рифабутин, аминосалициловую кислоту, циклосерин, фторхинолоны: офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, канамицин, капреомицин. Препараты второго ряда называют резервными. Их применяют для лечения больных туберкулезом в случаях, когда возбудитель устойчив к препаратам первого ряда или при непереносимости этих лекарственных средств. В настоящее время в связи с утяжелением течения туберкулеза, ростом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза обе группы противотуберкулезных препаратов следует рассматривать как основные и необходимые.

### Комбинированные противотуберкулезные препараты

К комбинированным противотуберкулезным препаратам относят двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами отдельных веществ (табл. 27-2).

Таблица 27-2.

#### Перечень комбинированных препаратов, их состав и дозы

Препараты (торговое название)	Состав, дозы, мг
Рифинаг	Рифампицин (100), изониазид (150)
Тибинекс	Рифампицин (150), изониазид (100)
Римактазид	Рифампицин (150), изониазид (75)
Фтизоэтам	Изониазид (150), этамбутол (150), витамин В6 (30)
Фтизопирам	Изониазид (150), пиразинамид (500), витамин В6 (15)
Рифакомб	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В6 (10)
Римкур	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (400)
Тубовит	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В6 (10)
Трикокс	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (350)
Изокомб	Рифампицин (120), изониазид (60), пиразинамид (300), этамбутол (225), витамин В6 (10)
Ломекомб	Изониазид (135), ломефлоксацин (200), пиразинамид (370), этамбутол (325), витамин В6 (10)
Протиокомб	Ломефлоксацин (200), протионамид (188), пиразинамид (370), этамбутол (325), витамин В6 (10)

Комбинированные препараты не уступают по своей активности входящим в их состав компонентам при их отдельном применении. Комбинированные препараты обеспечивают более надежный контроль

приема лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулезных препаратов, удобны при использовании в стационаре и, особенно, в амбулаторных условиях, а также при химиопрофилактике туберкулеза. С другой стороны, они могут ограничивать возможности подбора индивидуальной терапии в связи с непереносимостью отдельных противотуберкулезных препаратов и при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Доказаны сопоставимость фармакокинетических показателей и соответствие доз комбинированных препаратов с противотуберкулезными, назначаемыми раздельно. Препараты применяют и при остром процессе, и в фазе долечивания. Комбинированные препараты используют главным образом при лечении впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулеза. Исключением являются препараты ломекомбу и протиокомбу, применение которых возможно при умеренно выраженной устойчивости к изониазиду и рифампицину. Наличие ломефлоксацина позволяет повысить эффективность лечения при прогрессирующем течении туберкулеза, при присоединении неспецифической флоры. Характер нежелательных явлений комбинированных средств идентичен побочным эффектам индивидуальных противотуберкулезных препаратов.

## РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Режим химиотерапии туберкулеза, т.е. выбор оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, их доз, путей введения, ритма применения и продолжительности курса лечения, определяют с учетом:

- характера региональной лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам;
- эпидемиологической опасности (заразности) больного;
- характера заболевания (впервые выявленный случай, рецидив, хроническое течение);
- распространенности и тяжести процесса;
- лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза;
- динамики клинических и функциональных показателей;
- динамики бактериовыделения;
- инволюции локальных изменений в легких (рассасывание инфильтрации и закрытие каверн).

Режим химиотерапии может быть стандартным или индивидуальным. Стандартный режим химиотерапии проводят комбинацией самых эффективных противотуберкулезных препаратов. Такой выбор обусловлен тем, что определение лекарственной чувствительности микобактерий

туберкулеза занимает 2,5-3 мес. После получения сведений о лекарственной чувствительности возбудителя корректируют терапию и назначают индивидуальное лечение.

Принимая во внимание необходимость различных подходов к химиотерапии для разных больных, используют разделение больных на группы в соответствии с режимами химиотерапии (табл. 27-3).

Таблица 27-3.

### Стандартные режимы химиотерапии

Режим	Интенсивная фаза терапии	Фаза продолжения терапии
I	2 месяца HRZE или HRZS	4 месяца HR или H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> ; 6 месяцев HE
IIa	2 месяца HRZES + 1 месяц HRZE	5 месяцев HRE или 5 месяцев H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub>
IIб	3 месяца HRZEK[Cap]Fq[Pt]	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от данных лекарственной чувствительности МБТ
III	2 месяца HRZE	4 месяца HR или H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> ; 6 месяцев HE
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ; 6 месяцев ZEPtK/CapFq[Cs][Pas]	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность МБТ; 12 месяцев EPtFq[Cs][Pas]

**Примечания:** H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, K – канамицин, Cap – капреомицин, Fq – фторхинолон, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – аминosalциловая кислота.

В квадратных скобках указаны препараты, назначение которых основывается на данных по лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выявляемой в процессе химиотерапии. H<sub>3</sub>R<sub>3</sub> и H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub> – прием препаратов 3 раза в неделю интермиттирующим методом.

Выбирая режим химиотерапии, необходимо:

- определить показания к применению противотуберкулезных препаратов и соответствующего режима химиотерапии;
- выбрать рациональную организационную форму химиотерапии (лечение в амбулаторных, стационарных или санаторных условиях) для каждого больного или отдельных групп больных;
- определить наиболее подходящий режим химиотерапии в конкретных условиях, наиболее эффективный при данной форме процесса, при той или иной переносимости противотуберкулезных препаратов, а также при конкретной чувствительности к ним микобактерий туберкулеза;
- обеспечить контролируемый прием больным назначенной комбинации противотуберкулезных препаратов на протяжении всего

периода лечения как в больницах и санаториях, так и в амбулаторных условиях;

- организовать диспансерное наблюдение за больным в процессе лечения, периодически обследовать его с целью контроля эффективности лечения и оценки его результатов;
- выбрать рациональные методы обследования больного и определить оптимальные сроки их применения.

Эти и другие вопросы, связанные с химиотерапией, врач решает индивидуально в отношении каждого больного. В тех случаях, когда терапевтический эффект недостаточен, обследование должно помочь установить причину неудачи и выбрать другую лечебную тактику: изменить методику химиотерапии или его организационные формы, назначить дополнительные лекарственные средства, а также использовать другие методы лечения, например коллапсотерапию, хирургическое лечение и др. Выбор лечебной тактики определяется, с одной стороны, особенностями туберкулезного процесса и его динамикой, с другой – теми возможностями, которыми располагает врач.

**Режим I химиотерапии** назначают больным, у которых туберкулез легких был выявлен впервые, и данные микроскопического исследования мокроты свидетельствуют о бактериовыделении. Этот режим назначают также больным распространенными формами туберкулеза легких, у которых не установлено бактериовыделения. Режим I химиотерапии эффективен только в регионах, где уровень первичной МЛУ микобактерий туберкулеза не превышает 5%, а также у больных при полном сохранении чувствительности возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам.

Интенсивная фаза лечения предусматривает назначение в течение 2-3 мес. (до получения данных непрямого микробиологического определения лекарственной чувствительности возбудителя методом абсолютных концентраций) четырех препаратов из числа основных противотуберкулезных средств (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин). За этот срок пациент должен принять минимум 60 доз назначенных противотуберкулезных средств. Таким образом, длительность данной фазы лечения определяется количеством необходимых доз препарата. Такой расчет длительности лечения используют при всех режимах химиотерапии.

Назначение стрептомицина вместо этамбутола должно основываться на данных о распространенности лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к данному препарату и изониазиду в конкретном регионе. В случаях первичной устойчивости к изониазиду и стрептомицину

в качестве 4-го препарата используют этамбутол, так как он в этом режиме эффективно воздействует на устойчивые к изониазиду и стрептомицину микобактерий туберкулеза.

Показанием для перехода к фазе продолжения терапии являются прекращение бактериовыделения и положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в легких. При сохранении чувствительности микобактерий туберкулеза к препаратам лечение продолжают в течение 4 мес. (120 доз) изониазидом и рифампицином. Препараты принимают ежедневно или в интермиттирующем режиме. Альтернативным режимом в фазе продолжения лечения является использование изониазида и этамбутола в течение 6 мес. Общая продолжительность основного курса лечения составляет 6-7 мес.

При выявлении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, но при прекращении бактериовыделения к концу начальной фазы лечения через 2 мес. возможен переход к фазе продолжения химиотерапии, но с обязательной коррекцией и удлинением ее сроков. При исходной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и/или стрептомицину лечение в фазе продолжения проводят рифампицином, пиперазидом и этамбутолом в течение 6 мес. либо рифампицином и этамбутолом в течение 8 мес. Общая продолжительность лечения при этом составляет 8-10 мес.

При исходной устойчивости к рифампицину и/или стрептомицину в фазе продолжения лечения применяют изониазид, пиперазид и этамбутол в течение 8 мес. или изониазид и этамбутол в течение 10 мес. В этом случае общая продолжительность лечения составляет 10-12 мес.

При продолжающемся бактериовыделении и отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики процесса в легких интенсивная фаза лечения стандартным режимом химиотерапии должна быть продолжена еще на 1 мес. (30 доз), пока не будут получены данные о лекарственной устойчивости возбудителя.

При выявлении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза химиотерапию корректируют. Возможно сочетание основных препаратов, к которым сохранилась чувствительность возбудителя, и резервных препаратов. Однако комбинация должна состоять из пяти препаратов, из которых не менее двух должны быть резервными. В режим химиотерапии никогда не следует добавлять только 1 резервный препарат из-за опасности формирования лекарственной устойчивости у возбудителя.

После коррекции химиотерапии интенсивная фаза лечения новой комбинацией противотуберкулезных препаратов начинается повторно и

продолжается в течение 2-3 мес. до получения новых данных о лекарственной чувствительности возбудителя. Дальнейшая тактика лечения и переход в фазу продолжения химиотерапии, а также ее длительность определяются эффективностью интенсивной фазы и данными повторного исследования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

При выявлении у возбудителя МЛУ к изониазиду и рифампицину больному назначают режим IV химиотерапии.

**Режим Па химиотерапии** назначают больным с рецидивами туберкулеза легких и пациентам, получавшим неадекватную химиотерапию более 1 мес. (неправильная комбинация препаратов и недостаточные дозы), при невысоком риске развития лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулеза. Режим Па химиотерапии эффективен только в регионах, где уровень первичной МЛУ микобактерий туберкулеза не превышает 5%, или у больных, при полном сохранении чувствительности возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам.

Данный режим предусматривает назначение в интенсивной фазе лечения в течение 2 мес. пяти основных противотуберкулезных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола и стрептомицина и в течение 1 мес. четырех препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола. За этот срок пациент должен получить 90 доз назначенных лекарств. В интенсивной фазе применение стрептомицина ограничено 2 мес. (60 дозами). Интенсивная фаза терапии может быть продолжена при сохранении бактериовыделения и при отрицательной клинико-рентгенологической динамике заболевания, пока не будут получены данные о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

Показанием для перехода к фазе продолжения лечения являются прекращение бактериовыделения и положительная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса. При сохранении чувствительности микобактерий туберкулеза лечение продолжают в течение 5 мес. (150 доз) тремя препаратами: изониазидом, рифампицином, этамбутолом. Прием препаратов может быть ежедневным или интермиттирующим.

Если к концу интенсивной фазы лечения продолжается бактериовыделение и выявлена лекарственная устойчивость возбудителя к аминогликозидам, изониазиду или рифампицину, вносят изменения в режим химиотерапии. Оставляют основные препараты, к которым сохранилась чувствительность микобактерий туберкулеза, и дополнительно вводят в схему не менее двух резервных химиопрепаратов, что ведет к удлинению

интенсивной фазы еще на 2-3 мес. Общая продолжительность лечения составляет 8-9 мес.

При выявлении МЛУ микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину больному назначают режим IV химиотерапии.

**Режим IIб химиотерапии** применяют у больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости у возбудителя. К этой группе относят пациентов, у которых есть эпидемиологические (региональный уровень первичной МЛУ микобактерий туберкулеза, превышающий 5%), анамнестические (контакт с известными диспансеру больными, выделяющими микобактерий туберкулеза с МЛУ), социальные (лица, освобожденные из пенитенциарных учреждений) и клинические (больные с неэффективным лечением в соответствии с режимами I, Pa, III химиотерапии, с неадекватным лечением на предыдущих этапах, с перерывами в лечении, с распространенными, как впервые выявленными, так и рецидивирующими формами туберкулеза легких) показания к назначению данного режима.

Лечение данной группы больных в соответствии с режимами I и Pa химиотерапии существенно осложняется так называемым феноменом индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза. Данный феномен проявляется у больных с исходной МЛУ возбудителя. В этих случаях лечение больных в соответствии с I и Pa режимами химиотерапии к концу 2-3-го месяца индуцирует формирование лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулеза не только к пиразинамиду, этамбутолу и аминогликозидам, но и к протионамиду (этионамиду) и в ряде случаев к другим резервным препаратам.

У таких пациентов в интенсивную фазу лечения в течение 2-3 мес. применяют стандартный режим химиотерапии до получения данных о лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Схема включает изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин (амикацин), фторхинолон или протионамид.

При изучении *in vitro* комбинированного действия фторхинолонов (ципрофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) и препаратов основного ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола установлен аддитивный эффект. При анализе различных схем лечения больных с впервые выявленным туберкулезом и пациентов с рецидивами заболевания было установлено, что комбинированная химиотерапия основными противотуберкулезными препаратами в сочетании с фторхинолонами эффективнее по сравнению с использованием схем, включающих только изониазид, рифампицин, пиразинамид

и этамбутол. При этом кроме высокой бактерицидной активности в отношении микобактерий туберкулеза и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях и жидкостях легких и в клетках фагоцитарной системы, весьма важными являются отсутствие гепатотоксичности и низкая частота возникновения побочных эффектов.

Режим Пб химиотерапии в настоящее время является основным стандартным режимом лечения больных туберкулезом легких с выделением микобактерий туберкулеза до получения данных исследования лекарственной чувствительности возбудителя.

Этот выбор обусловлен тем, что для современной эпидемической ситуации характерно накопление в противотуберкулезных диспансерах больных хроническими формами туберкулеза легких, являющихся постоянными выделителями микобактерий туберкулеза, устойчивых ко многим противотуберкулезным препаратам. Такие больные, являясь резервуаром инфекции, заражают здоровых лиц уже лекарственно устойчивыми штаммами возбудителя. Следовательно, режимы Па и Пб химиотерапии не всегда являются эффективными, во-первых, ввиду высокого риска первичного заражения лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и, во-вторых, ввиду высокого риска развития вторичной лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом легких при неадекватности указанных режимов.

Таким образом, в современных эпидемиологических условиях при значительном уровне первичной и вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза режим Пб химиотерапии должен быть основным при лечении деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением как у больных с впервые выявленным процессом, так и у больных с рецидивами заболевания, а фторхинолоны должны занять достойное место в группе основных противотуберкулезных препаратов.

Необходимо отметить, что для больных с впервые выявленным туберкулезом и для пациентов с рецидивами заболевания важной и во многом определяющей успех химиотерапии является интенсивная фаза лечения, которую проводят в стационаре.

Предлагаемый набор противотуберкулезных препаратов в режиме Пб химиотерапии, как правило, обеспечивает бактерицидный эффект, так как рифампицин, изониазид и этамбутол подавляют размножение чувствительных к ним микобактерий туберкулеза, пиразинамид воздействует на бактерии, находящиеся в участках казеоза, а препарат из группы фторхинолонов обеспечивает эффект при наличии лекарственной устойчивости к изониазиду или рифампицину. При МЛУ бактерицидный

эффект обеспечивается за счет препарата из группы фторхинолонов, пипразинамида и этамбутола. Эти средства также тормозят развитие устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

После получения данных о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза корректируют химиотерапию и определяют дальнейшую тактику и длительность лечения с использованием патогенетических методов, коллапсотерапии и хирургических вмешательств.

При выявлении МЛУ микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину больному назначают режим IV химиотерапии.

**Режим III химиотерапии** назначают больным с впервые выявленными малыми формами туберкулеза легких при отсутствии бактериовыделения. В основном это больные с очаговым, ограниченным инфильтративным туберкулезом и туберкулемами.

В течение 2 мес. интенсивной фазы химиотерапии используются 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. Введение в режим химиотерапии 4-ого препарата этамбутола обусловлено высокой начальной устойчивостью микобактерий туберкулеза к стрептомицину. Интенсивная фаза химиотерапии продолжается 2 мес. (60 доз). Если получены сведения о наличии бактериовыделения, а данных о лекарственной чувствительности возбудителя еще нет, лечение продолжают даже если продолжительность интенсивной фазы превысит 2 мес. (60 доз).

При отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики процесса в легких интенсивная фаза лечения стандартным режимом химиотерапии должна быть продлена еще на 1 мес. (30 доз). Дальнейшая тактика лечения определяется динамикой процесса в легких и данными микробиологического исследования.

Показанием для перехода к фазе продолжения лечения является выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика заболевания. В течение 4 мес. (120 доз) проводят химиотерапию изониазидом и рифампицином, используя как ежедневный прием препаратов, так и интермиттирующий режим. Другой вариант – применение изониазида и этамбутола в течение 6 мес.

К этой группе больных также относят пациентов, у которых выявлены ограниченные изменения в легких сомнительной активности. При отсутствии клинико-рентгенологической динамики после окончания интенсивной фазы лечения процесс расценивают как неактивный и лечение прекращают. При положительной рентгенологической динамике процесс расценивают как активный, и больных переводят в фазу продолжения лечения. Общая продолжительность курса составляет 6–8 мес.

При появлении неустраняемых побочных реакций токсического характера на изониазид или рифампицин, но при сохранении к ним чувствительности микобактерий туберкулеза возможна замена препаратов. Заменять препарат можно только на его аналог, а не на другой резервный противотуберкулезный препарат. Так, изониазид можно заменять феназидом, фтивазидом или метазидом, а рифампицин – рифабутином. В случае появления неустраняемых аллергических реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом изониазид или рифампицин заменяют двумя резервными препаратами.

Следует отметить, что при проведении химиотерапии режимов I, IIa, IIb и III у больных туберкулезом легких обоснованным бывает использование комбинированных противотуберкулезных препаратов. Оптимальная комбинация основных противотуберкулезных препаратов в одной таблетке позволяет проводить строго контролируемую химиотерапию, что является приоритетом при лечении больных туберкулезом.

Изложенные выше стандартные режимы химиотерапии для лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза легких, закрепленные в приказе Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г., в сложившихся эпидемиологических условиях представляют, скорее, исторический интерес и требуют пересмотра.

На наш взгляд, целесообразно выделить всего два стандартных режима химиотерапии для лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза легких. Первый режим химиотерапии следует применять для лечения больных с низким риском развития лекарственной устойчивости у возбудителя. К этой группе относят впервые выявленных больных, не выделяющих микобактерий туберкулеза, с ограниченными процессами в легких, без деструкции легочной ткани, из регионов, где уровень первичной МЛУ не превышает 5%. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация противотуберкулезных препаратов должна включать изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол.

Второй режим химиотерапии следует применять для лечения больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости у возбудителя. К этой группе относят впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза легких, выделяющих микобактерий туберкулеза, из регионов, где уровень первичной МЛУ превышает 5%. Используют данный режим и у пациентов, у которых был доказанный контакт с больными, выделяющими лекарственно устойчивые микобактерий туберкулеза, а также у пациентов с перерывами в лечении более 1 мес. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация противотуберкулезных

препаратов должна включать изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин (амикацин), препарат из группы фторхинолонов или протионамид.

**Режим IV химиотерапии** предназначен для больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с МЛУ. Подавляющее большинство таких пациентов составляют больные казеозной пневмонией, фиброзно-кавернозным, хроническим диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких, с наличием деструктивных изменений. Сравнительно небольшую часть составляют больные с цирротическим туберкулезом.

По определению ВОЗ к микобактериям туберкулеза с МЛУ относят возбудителей туберкулеза, устойчивых, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину. Однако данная классификация носит чисто эпидемиологический характер и в клинических условиях ее применение не обосновано, так как врач у постели больного должен знать конкретную устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. С клинических позиций наиболее оправдана классификация В.Ю. Мишина, согласно которой, больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с МЛУ, разделяют на две группы:

- больные с МЛУ микобактерии туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам;
- больные с МЛУ микобактерии туберкулеза к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов.

Больные, относящиеся к 1-й группе, имеют более благоприятный прогноз, потому что у них можно применять комбинации резервных противотуберкулезных препаратов в соответствии с режимом IV химиотерапии. Больные, относящиеся ко 2-й группе, имеют неблагоприятный прогноз, и их лечение вызывает определенные трудности, так как полного набора резервных противотуберкулезных препаратов у них нет.

Перед началом химиотерапии необходимо обязательно уточнить лекарственную чувствительность микобактерии туберкулеза, а также обследовать больного перед началом лечения. В связи с этим желательно использовать ускоренные методы бактериологического исследования и определения лекарственной чувствительности.

Лечение проводят в соответствии с индивидуальным режимом химиотерапии. Лечат больных в специализированных противотуберкулезных учреждениях, где проводят централизованный контроль качества микробиологических исследований и есть необходимый набор резервных противотуберкулезных препаратов.

Интенсивная фаза лечения по режиму IV химиотерапии составляет

6 мес., в течение которых назначают комбинации как минимум из пяти противотуберкулезных препаратов. При этом возможно сочетание резервных и основных препаратов, если к ним сохранилась чувствительность возбудителя.

Существуют различные варианты режима IV химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с МЛУ (табл. 27-4)

Таблица 27-4.

**Режимы химиотерапии больных туберкулезом легких,  
выделяющих микобактерии туберкулеза с МЛУ**

Характер МЛУ возбудителя	Варианты режима IV химиотерапии
HR	ZESFqPt
HRS	ZEKFqPt
HRZ	ESFqPtCs(Pas)
HRE	ZSFqPtCs(Pas)
HRSZ	EKFqPtCs(Pas)
HRSE	ZKFqPtCs(Pas)
HRSZE	KFqPtCsPas
HRSZEK	CapFqPtCsPas

**Примечание:** Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, K – канамицин, Cap – капуреоминин, Fq – фторхинолон, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – аминосалициловая кислота.

Интенсивная фаза должна продолжаться до получения положительной клинико-рентгенологической динамики и не менее двух отрицательных результатов микроскопии и посева мокроты. В этот период искусственный пневмоторакс и хирургическое вмешательство являются важными компонентами комплексного лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями туберкулеза с МЛУ. Однако при этом курс химиотерапии должен быть проведен в полном объеме.

Показаниями для перехода к фазе продолжения лечения являются прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса в легких и стабилизация течения заболевания. Комбинация противотуберкулезных препаратов должна включать как минимум три резервных или основных препарата, к которым сохранена чувствительность возбудителя. Длительность лечения должна быть не менее 12 мес.

Однако нельзя согласиться с тем, что результаты химиотерапии даже при правильной методике лечения зависят только от чувствительности

возбудителя к противотуберкулезным препаратам. При хроническом туберкулезном процессе с развитием фиброзных изменений в легочной ткани нарушается крово- и лимфообращение в зоне поражения, что приводит к значительному замедлению диффузии лекарств. В такой ситуации даже изониазид, обладающий бактерицидным действием и хорошо проникающий в ткани, находится в стенке и содержимом фиброзной каверны в более низких концентрациях по сравнению с сывороткой крови. Морфологические исследования легких у больных, длительно лечившихся резервными противотуберкулезными препаратами, также подтверждают данные о медленном заживлении обширных казеозных очагов. В связи с этим при лечении таких больных необходимо ставить вопрос об использовании хирургических методов. Важно подчеркнуть, что оперативное вмешательство необходимо осуществить до развития осложнений, которые могут препятствовать проведению хирургического лечения. Роль противотуберкулезных препаратов при лечении больных с такими формами туберкулеза переоценивают. Таким образом, при развитии хронического деструктивного процесса с выделением микобактерий с МЛУ, если не удастся добиться стабилизации заболевания и прекращения бактериовыделения с помощью противотуберкулезных препаратов, необходимо оперативное вмешательство. Оперировать нужно тогда, когда процесс ограничен, поскольку операция может быть экономной, а последующая химиотерапия позволит сохранить здоровье. При благоприятном развитии событий можно добиться излечения при наличии небольшого анатомического дефекта.

Общая длительность лечения больных определяется исходным характером и распространенностью специфического процесса в легких, характером МЛУ возбудителя, темпами и сроками рассасывания патологических очагов, закрытия каверн в легких, прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических проявлений заболевания, а также возможностью применения коллапсотерапии и хирургического лечения. Из-за опасности недостаточной эффективности лечения комбинацией резервных противотуберкулезных препаратов и возможного развития рецидивов туберкулеза, вызванного микобактериями с МЛУ, химиотерапию проводят не менее 12-18 мес. При этом очень важно обеспечить длительное лечение таких больных резервными противотуберкулезными препаратами.

Выявление у больных туберкулезом легких возбудителя с МЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов ставит врача в крайне тяжелое положение в плане возможностей проведения химиотерапии. В этом случае режим химиотерапии носит вынужденный характер,

и схема лечения может включать резервные препараты, к которым сохранена чувствительность, и некоторые основные, такие как пиразинамид и этамбутол (табл. 27-5). Лекарственная устойчивость к данным препаратам и аминосалициловой кислоте развивается довольно медленно, в то же время они в какой-то степени предупреждают ее развитие к другим противотуберкулезным препаратам. При этом комбинация пиразинамида, этамбутола, препарата из группы фторхинолонов и капреомицина проявляет активность в отношении штаммов с МЛУ, но, к сожалению, уступает по эффективности комбинации, состоящей из изониазида, рифампицина и пиразинамида в отношении чувствительного возбудителя.

Таблица 27-5.

**Вынужденные режимы химиотерапии при МЛУ микобактерий туберкулеза к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов**

Характер МЛУ возбудителя	Варианты режимов химиотерапии
HRSZEKPt	EPasCapCsFq
HRSZEKCs	EPasCapPtFq
HRSZEKPas	E(Z)CapPtCsFq
HRSZEKCap	E(Z)PasCapPt(Cs)Fq
HRSZEKFq	E(Z)PasCapPtCs
HRSZEKPtCs	E(Z)PasCapFq
HRSZEKPtCsPas	EZPasCapFq
HRSZEKPtCsPasCap	EZPasCapFq
HRSZEKPtCsPasGapFq	EZPasCap

**Примечание:** H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, K – канамицин, Cap – капреомицин, Fq – фторхинолон, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – аминосалициловая кислота.

Вынужденные режимы химиотерапии особенно необходимы при подготовке больных к оперативным вмешательствам и в послеоперационном периоде. В настоящее время наиболее эффективными считают следующие режимы химиотерапии:

- режим, включающий комбинацию из основных противотуберкулезных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, для лечения впервые выявленного туберкулеза легких, вызванного микобактериями, чувствительными к этим препаратам;
- режим, включающий комбинацию основных противотуберкулезных препаратов, в сочетании с фторхинолонами и канамицином

(капреомицином) для лечения больных с впервые выявленным туберкулезом и больных с рецидивами туберкулеза легких, вызванного микобактериями с МЛУ.

В отношении режима химиотерапии, применяющегося для лечения больных туберкулезом легких, вызванного микобактериями с МЛУ, включающего комбинации резервных противотуберкулезных препаратов, единого мнения нет. В большинстве случаев данный режим химиотерапии и сроки его применения носят эмпирический характер.