

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

26 марта 2003 г.

Регистрационный № 45-0202

**МЕТОДЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
И КОРРЕКЦИИ ОРГАНОТРОПНЫХ
ВОЗДЕЙСТВИЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Гродненский государственный медицинский университет

Авторы: д-р мед. наук, проф. И.С. Гельберг, канд. мед. наук, доц. С.Б. Вольф, Е.Н. Пигалкова, Д.В. Шевчук

Современный период во фтизиатрии характеризуется неблагоприятным патоморфозом туберкулеза. Основным его проявлением можно считать повышение заболеваемости с наличием стабилизации в последние годы (в Республике Беларусь заболеваемость возросла с 29,7 на 100 тыс. населения в 1990 г. до 53,6 в 1999 г. и 45,7 в 2001 г.). Одновременно отмечается ухудшение клинической структуры туберкулеза, повышение удельного веса распространенных и деструктивных процессов с бактериовыделением, часто обильным. Нередко стали встречаться остро- и хронически прогрессирующие формы заболевания. Нарастает частота лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) и что особенно неблагоприятно — полирезистентности. В этих условиях в соответствии с рекомендациями ВОЗ в Беларуси для лечения больных туберкулезом используется усовершенствованная методика полихимиотерапии (Приложение 1 к приказу МЗ РБ № 266 «О дополнительных мерах по усилению противотуберкулезной работы в республике» от 06.12.1996 г.), т. к. традиционные схемы применения противотуберкулезных антибактериальных препаратов (АБП) не приводят к достаточному эффекту. При новой же методике полихимиотерапии обеспечивается не только бактериостатическое, но часто и бактерицидное действие комплекса АБП, в большинстве случаев удается преодолеть и ЛУ. В то же время этиотропные противотуберкулезные препараты являются по характеру своего действия антиметаболитами и ксенобиотиками для организма. Они способны оказывать отрицательное влияние на различные процессы жизнедеятельности макроорганизма, в котором уже имеются значительные нарушения, связанные с туберкулезной интоксикацией. В клинике это действие проявляется прежде всего в виде побочных реакций на АБП, препятствует достижению оптимального клинического эффекта. Поэтому для рационального проведения полихимиотерапии необходимо знание не только ее этиотропного, но и органотропных воздействий с целью их предупреждения и коррекции, что несомненно повысит эффективность лечения в целом. Нарушения резистентности и метаболизма, вызванные применением полихимиотерапии, требуют коррекции в виде назначения методов патогенетического воздействия. При этом целесообразно использовать патогенетиче-

ские средства, способные повлиять на различные проявления органо-тропного действия АБП. При активном туберкулезе развивается полигиповитаминоз. При этом возникает дефицит и дисбаланс в обмене большинства витаминов группы В: В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (пантотеновая кислота), В₆ (пиридоксин) и др., а также витамина С (аскорбиновая кислота), жирорастворимых витаминов А и Е. При полихимиотерапии усугубляется исходный дефицит витаминов В₁ в основном за счет его биологически активной формы — тиаминдифосфата (ТДФ, кокарбоксилаза), С, Е, и А — основных компонентов антиоксидантной системы и др.

Одной из возможностей коррекции полигиповитаминоза является применение витаминных комплексов. При коррекции поливитаминой недостаточности следует учитывать не только указанные выше нарушения витаминного баланса организма, вызванные туберкулезным процессом и имеющие тенденцию к усугублению на начальном этапе химиотерапии, но и межвитаминные взаимодействия. При назначении фармакологических доз витаминов между ними в организме возможны как синергические, так и антагонистические взаимоотношения. Следует отметить, что исходная степень нарушения витаминной обеспеченности у больных туберкулезом зависит в значительной степени от характера туберкулезного процесса, его клинической формы, фазы, распространенности, выраженности интоксикации. Полихимиотерапия усугубляет витаминный дисбаланс.

Показанием к применению витаминного комплекса являются в первую очередь такие формы туберкулеза легких, как инфильтративный, диссеминированный, кавернозный, фиброзно-кавернозный.

С учетом высокой потребности организма больного в витаминах в начальном периоде лечения и межвитаминных взаимодействий, в первые месяцы полихимиотерапии (начальная фаза, в среднем 2 мес.) показан комплекс следующего состава:

- аскорбиновая кислота 0,25;
- пантотенат кальция 0,1;
- рибофлавин 0,005;
- витамин В₁₅ 0,075;
- витамин В₁ (тиамин хлорид) 5% раствор 1,0;

– витамин В₆ (пиридоксин) 5% раствор 1,0 внутримышечно через день, чередовать;

– никотинамид 0,025 два раза в сутки, в дни, когда не назначается тиамин, ввиду возможного антагонизма между ними.

На последующих этапах лечения (фаза продолжения), витаминная недостаточность может несколько уменьшаться, но не ликвидируется. Поэтому витаминотерапия должна продолжаться со снижением доз, например, тот же комплекс, но один раз в сутки, а витамины В₁ и В₆ — по 0,5 мл внутримышечно. Могут делаться перерывы на 10–15 дней. При распространенных деструктивных процессах с остро прогрессирующим течением, казеозной пневмонией, дозировки витаминов увеличиваются, комплекс назначается 3 раза в день. Назначение глюкокортикоидов требует повышенных доз витамина С. Применение витаминного комплекса позволяет добиться и клинического эффекта. У пациентов чаще наблюдается быстрая ликвидация проявлений интоксикации, более выраженная рентгенологическая динамика, лучшая переносимость химиопрепаратов, более раннее прекращение бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Противопоказаниями к применению витаминов, входящих в комплекс, является наличие аллергии (гиперчувствительности) к ним. Витамин С с осторожностью (в сниженных дозах) применять при тромбофлебитах, никотинамид — при тяжелых формах гипертонии и стенокардии, витамин В₁₅ — при глаукоме. Абсолютное большинство больных хорошо переносит витаминный комплекс в указанных дозировках, осложнений не отмечалось.

Нарушения жизнедеятельности организма при полихимиотерапии туберкулеза протекают в виде многообразных метаболических расстройств. Для коррекции многочисленных нарушений резистентности и метаболизма целесообразен поиск средств патогенетического воздействия, обладающих также многообразным действием на различные системы организма.

С этой целью предложен *энтеросорбентно-антиоксидантный комплекс (ЭАК)*, в состав которого входят: энтеросорбент «Белосорб», производимый в Беларуси, и комплекс антиоксидантных витаминов А, Е, С.

Показаниями к применению являются: диссеминированный, милиарный, фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония, туберкулезный менингит, а также инфильтративный туберкулез с выраженным интоксикационным синдромом и наличием деструкции; возникновение побочных реакций при полихимиотерапии; туберкулез с наличием сопутствующей патологии: заболевание печени, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем. Курс ЭАК показан также лицам из загрязненных радионуклидами территорий и при наличии повышенного уровня внутреннего облучения. Многими авторами показано, что при энтеросорбции происходит восстановление показателей, характеризующих эндотоксемию, снижение свободнорадикального окисления, устранение дисбаланса биологически активных веществ, снижение концентрации метаболитов, улучшение показателей липидного обмена, клеточного и гуморального иммунитета, снижение сенсibilизации и т. п. Специально проведенное исследование показало, что при назначении основных противотуберкулезных препаратов (изониазида и рифампицина) не происходит снижения их содержания в крови по сравнению с контрольной группой больных, не получавших белосорб.

Витамин Е назначается в дозе 300 мг, А — 100 тыс. МЕ (около 30 мг), С — 500 мг в сутки. Белосорб назначается в дозе 0,1 на 1 кг массы тела в среднем 6,0 в сутки (по 2,0 три раза в день) через 1,5–2 ч после приема лекарств.

Согласно полученным данным, ЭАК в условиях полихимиотерапии больных туберкулезом обладает значительным антиоксидантным эффектом, его применение позволяет ликвидировать дисбаланс в системе ПОЛ-АОС. Отмечается стимуляция белкового обмена. ЭАК оказывает также гепатопротекторный эффект. Наряду с антиоксидантным действием, применение ЭАК позволяет улучшить обеспеченность организма больных туберкулезом некоторыми витаминами. Содержание витамина Е в крови повышается почти до уровня здоровых лиц, а содержание витамина С через две недели лечения даже превышает этот уровень, через месяц после отмены ЭАК оно остается выше, чем у больных получающих только химиотерапию, хотя и несколько снижено по сравнению со здоровыми. Пантотеновая кислота является одним из важных вита-

минов группы В, входит в состав коэнзима А (КоА) — кофермента ацетилирующей ферментной системы, катализирующей жизненно важные для организма реакции. Обеспеченность пантотеновой кислотой и как следствие уровень КоА в лейкоцитах у больных туберкулезом снижены. После курса химиотерапии изменения обоих показателей несущественны. Дополнительный прием ЭАК приводит к их повышению, хотя пантотенат и не назначается. ЭАК оказывает положительное действие на параметры иммунитета и неспецифической резистентности. Повышается уровень общих и активных Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов, фагоцитоза, титр комплемента. Важным свойством ЭАК, особенно в условиях Беларуси, является его радиопротекторный эффект, проявляющийся в способности улучшать выведение радионуклидов. Неблагоприятное воздействие на организм низких доз радиации в виде внутреннего облучения инкорпорированным радиоцезием до настоящего времени имеет место во всех регионах Беларуси. Изучение этого вопроса среди больных туберкулезом в Гродненской области показало, что уровень внутреннего облучения 0,95 нКи/кг и выше наблюдался у 18,3% лиц из незагрязненных территорий и у 33,4% при загрязнении от 1 до 5 Ки/км², а в целом у 21,9% обследованных (170 человек). Назначение ЭАК приводит к быстрому снижению уровня инкорпорированных радионуклидов и внутреннего облучения. Оно тем больше выражено, чем выше исходный показатель.

Клинические проявления туберкулеза в современный период характеризуются у многих больных наличием выраженного интоксикационного синдрома. При этом наличие интоксикации и ее степень при туберкулезе не всегда соответствуют субъективным ощущениям пациента. Изучение ряда объективных показателей, в частности, таких как спленоцитотоксический тест, уровень патологических иммунных комплексов и др., а также гематологического показателя интоксикации (ГПИ) свидетельствует, что все они при туберкулезе значительно превышают аналогичные у здоровых людей. В условиях полихимиотерапии указанные показатели имеют тенденцию к снижению. Однако их уменьшение и нормализация наступает быстрее и выражено в значительной большей степени у пациентов, получающих ЭАК. При этом в 1,8 раза снижается частота побочных

реакций. ЭАК в первую очередь способствует снижению токсических, в частности гепатотоксических реакций. При назначении ЭАК отмечается и положительная клиническая динамика. Быстрее исчезают симптомы интоксикации, уменьшаются сроки прекращения бактериовыделения в стационаре, повышается интенсивность рассасывания очагово-инфильтративных изменений и в некоторой степени заживления полостей распада. Переносимость ЭАК хорошая. Побочных реакций не наблюдалось. *Противопоказаниями к применению ЭАК* могут быть аллергические реакции на входящие в его состав витамины. Аскорбиновая кислота в высоких дозах не рекомендуется при тромбофлебитах, тяжелом сахарном диабете, витамин А — при желчно-каменной болезни, хроническом панкреатите, витамин Е — при остром инфаркте миокарда. Противопоказания к применению белосорба не установлены.

Таким образом, применение ЭАК у больных туберкулезом в условиях полихимиотерапии в определенной степени способствует повышению иммунорезистентности, обладает гепатопротекторным эффектом и значительно выраженным антиоксидантным действием.

Для ликвидации С- и Е-витаминной недостаточности, повышения антиоксидантной активности может применяться комплекс АОК-селен, выпускаемый в Беларуси, в состав которого (в одной растворимой таблетке) входят аскорбиновая кислота — 200 мг, α -токоферол — 50 мг, витамин А — 6 мг (около 20 тыс. МЕ), селен — 20 мкг. Для создания достаточной концентрации витамина С в крови, когда снижение ее по сравнению со здоровыми людьми становится недостоверным, необходим прием 4 таблеток АОК-селена в сутки. При этом проявляется и антиоксидантный эффект. Больным с малыми формами туберкулеза, а также в фазе продолжения терапии можно принимать 2 таблетки АОК-селена. Детям — 1–2 таблетки в зависимости от возраста. Симптомом передозировки селена является запах чеснока в выделяемом воздухе, при этом применение АОК-селена прекращается.

Среди физических методов патогенетической терапии, обладающих многосторонним воздействием на организм человека, в последнее время значительное место занимает миллиметрововолновая терапия (ММВ-терапия), разновидностью которой является *милли-*

метровая резонансная терапия (МРТ). В основе ММВ-терапии лежит представление о существовании электромагнитного информационного каркаса организма, причем несущими частотами в такой системе являются волны миллиметрового диапазона. Метод МРТ основан на особенностях восприятия организмом электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ) 52–78 ГГц, длина волны которого равна 3–8 мм. При этом наблюдаются резонансные эффекты, четко зависящие от частоты, носящие пороговый характер. Эффект воздействия сохраняется и после прекращения излучения, причем его продолжительность возрастает от сеанса к сеансу. Можно говорить о феномене резонансной коррекции нарушений различных функций организма при воздействии через рефлексогенные зоны электромагнитным полем миллиметрового диапазона. Проведенные клинико-лабораторные, биохимические и другие исследования свидетельствуют о высокой эффективности МРТ при ряде заболеваний, в частности при сахарном диабете (достижение компенсации), ДЦП, язвенной болезни и др. Важное значение имеет синдромное воздействие МРТ при различных заболеваниях, например, иммунокорректирующий эффект.

Показание к применению МРТ — различные формы туберкулеза, в первую очередь инфильтративный, диссеминированный, туберкулемы. Целесообразно использовать и при фиброзно-кавернозном туберкулезе. В отличие от ряда других методов физиотерапии, МРТ может применяться и при остром течении туберкулезного процесса после снижения температуры, хотя бы до субфебрильной. *Дополнительным показанием* для применения рекомендуемых методов патогенетического воздействия, является наличие таких значимых факторов риска туберкулеза, как сахарный диабет, ХНЗОД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы, особенно нескольких факторов риска одновременно, а также социальная дезадаптация, которая обычно связана с алкоголизмом.

В этих группах пациентов значительно снижается эффективность лечения (на 25–60%), у них более выражены нарушения резистентности и метаболических процессов, им проводится наиболее интенсивная полихимиотерапия. Поэтому применение

средств патогенетического воздействия является одним из важных элементов в комплексе лечебных и реабилитационных мероприятий у таких больных. В настоящее время для лечения пациентов методом ММВ-терапии используется аппаратура с рабочим диапазоном 52–78 ГГц, выходной мощностью до 100 мкВт/см². В зависимости от технического исполнения различают следующие режимы работы аппаратуры:

– режим «шума» — аппарат генерирует широкополосный сигнал в диапазоне 52–78 ГГц;

– режим «качающейся частоты» — основная частота излучения с определенной периодичностью увеличивается от 52 до 78 ГГц и снова уменьшается до 52 ГГц;

– режим фиксированной частоты («монохрома») — генерируется сигнал строго определенной частоты. При этом врачу необходимо предварительно подобрать определенную частоту индивидуально для каждой патологии.

Можно рекомендовать использование аппарата АМТ-04-02 российского производства, разрешенного к применению в Республике Беларусь. Аппарат может работать в трех основных режимах: режим фиксированной частоты, режим «качающейся частоты» и режим сканирования для поиска индивидуальной терапевтической частоты пациента с возможностью выбора шага частоты 50–100–200 МГц. Аппарат имеет полностью электронное управление, снабжен таймером отключения и регулировкой мощности выходного сигнала.

Целесообразно воздействие на область тимуса, шейные и грудные паравертебральные сегменты (С₃-С₄, Th₃-Th₄, Th₅-Th₆, Th₇-Th₈). Для получения стимулирующего эффекта воздействовали по 2 мин на одну зону, продолжительность одного сеанса составила 18 мин. Курс лечения составил 8 ежедневных процедур. При необходимости он повторяется спустя 2 недели. Это касается более тяжелых распространенных форм туберкулеза, а также при наличии значимых факторов риска. В связи со сложностью определения индивидуальной терапевтической частоты пациента рекомендуется проводить воздействие в режиме «качающейся частоты». Для воздействия на рефлексогенные зоны рекомендуется минимальный

уровень мощности 0,1–0,2 мВт (2-й уровень мощности). Изучение возможности применения МРТ у больных туберкулезом в условиях полихимиотерапии позволило выявить ряд благоприятных корригирующих воздействий. Установлено, что при проведении полихимиотерапии в течение двух-трех месяцев функция внешнего дыхания по данным проб Штанге, Генча, индексу Тиффно, ДО, МОС в целом не улучшается, более того, многие ее показатели (МОД, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅) заметно снижаются (более 25%), менее значительно снижается показатель ЖЕЛ. После курса МРТ на фоне этиотропного лечения происходит выраженное повышение показателей проб Штанге и Генча, индекса Тиффно, ОФВ₁, МОС₂₅, не снижались МОД и ЖЕЛ. В целом функция внешнего дыхания в процессе комплексного лечения с применением МРТ улучшается. Состояние системы ПОЛ-АОС является важным фактором в поддержании метаболического гомеостаза организма и ее дисбаланс приводит к нарушениям жизнедеятельности клетки. В условиях полихимиотерапии дисбаланс в системе ПОЛ-АОС усугубляется — нарастает содержание в крови продуктов свободнорадикального окисления диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ШО), сохраняется низкая активность каталазы и дефицит витамина Е. Применение в комплексном лечении МРТ как одним, так и двумя курсами, приводит к достоверному снижению уровня ДК и ШО, выраженному повышению каталазной активности, умеренному увеличению содержания витамина Е в крови. МРТ обладает иммуностимулирующим действием, которое проявляется и в условиях полихимиотерапии у больных туберкулезом. По сравнению с исходными показателями и аналогичными у пациентов, получавших только химиотерапию, наблюдается повышение уровня общих Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов, фагоцитарной активности. При комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания в стационаре с применением МРТ отмечается более быстрая ликвидация клинических проявлений интоксикации, рентгенологическая динамика. Выше частота закрытия полости распада и прекращения бактериовыделения, на 10 дней сократился средний срок пребывания пациентов в стационаре. В целом применение МРТ на фоне химиотерапии позволяет повысить результаты

стационарного лечения. Переносимость процедур хорошая, лишь в 2% случаев отмечается общее недомогание, появление небольших болей в области сердца, чувство дискомфорта. В настоящее время *абсолютных противопоказаний* к проведению лечения методом МРТ не выявлено, однако имеется ряд *относительных противопоказаний*: острый период нарушений мозгового кровообращения; острый период артериальных и венозных тромбозов и эмболий; угрожающие кровотечением состояния; лихорадящие больные (в период лихорадки); новообразования в области места воздействия; состояния, требующие реанимационных мероприятий; наличие искусственного водителя ритма; беременность.

Таким образом, для предупреждения и коррекции органотропных воздействий полихимиотерапии туберкулеза показано применение средств патогенетического воздействия, обладающих многокомпонентным действием. К таковым можно отнести ЭАК. Его применение на фоне базисной терапии позволяет корригировать нарушения резистентности и метаболизма. Для коррекции поливитаминовой недостаточности при полихимиотерапии целесообразно использовать витаминный комплекс. Хорошим методом коррекции С-витаминовой недостаточности и одновременно нарушения антиоксидантной активности является применение препарата АОК-селен, особенно у детей. МРТ является методом, который должен найти достаточно широкое применение во фтизиатрической клинике в качестве патогенетического средства с широким диапазоном эффектов, позволяющих корригировать ряд негативных воздействий туберкулезного процесса и полихимиотерапии (нарушение функции внешнего дыхания, дисбаланс в системе ПОЛ-АОС), нарушений иммунорезистентности. Все рекомендуемые методы оказывают положительное влияние на динамику клинических проявлений и течения туберкулезного процесса. Они особенно показаны при наличии значимых факторов риска туберкулеза. Их необходимо использовать не только в условиях стационара, но и на этапе реабилитации, в специализированных отделениях (центрах), санаториях и при диспансерном наблюдении. Для достижения полноценной медицинской и трудовой реабилитации необходима нормализация нарушений резистентности, метаболизма, функцио-

нального состояния системы дыхания, возникших под воздействием туберкулезного процесса и полихимиотерапии и сохраняющихся в той или иной степени к моменту выписки из стационара.

Следует отметить, что приведенные рекомендации могут быть использованы и при лечении других патологических процессов, при которых применяется интенсивная и длительная химиотерапия.