

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»**

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

*СБОРНИК ТРУДОВ РОССИЙСКОЙ научно-практической конференции
молодых ученых С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ, посвященной
ВСЕМИРНОМУ ДНЮ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ*

Москва 2015

**Председатель оргкомитета- А.Э. Эргешов директор ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н., профессор**

Оргкомитет:

О.В. Демихова – заместитель директора по научной работе, д.м.н., проф.;

**О.Г. Комиссарова - заместитель директора по научно-лечебной работе,
д.м.н.;**

Л.И. Русакова – ученый секретарь, д.м.н.;

**Н.Н. Макарьянц – ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, д.м.н.;**

М.В. Буракова – председатель Совета молодых ученых;

А.С. Полякова – заместитель председателя Совета молодых ученых;

О.Ю. Никитина – начальник отдела делопроизводства.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Бойко А.В.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Актуальность. Особой проблемой, на сегодняшний день, является химиорезистентный туберкулез.

Материалы и методы. Обзор литературы, веб-источников, анализ собственных исследований.

Результаты исследования. Важна правильность интерпретации результатов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ). Кроме первичной (начальной) и вторичной (приобретенной) лекарственной устойчивости (ЛУ), моно-, поли-, мультирезистентности, существуют такие понятия, как «истинная», «ложная», «скрытая» и «полная» ЛУ. Данные литературы свидетельствуют о том, что при исследовании резектатов легких скрытая ЛУ МБТ определялась у 8,5% оперированных больных, при бактериологическом исследовании мокроты у этих пациентов выявлялись лекарственно-чувствительные МБТ. Скрытая ЛУ МБТ обусловлена разными видами микробной популяции в мокроте, патологических очагах и кавернах легких больных туберкулезом (ТБ). При истинной ЛУ одна МБТ устойчива к нескольким антибактериальным препаратам (АБП). Некоторые исследования указывают, что истинная резистентность выявляется у 40% постоянных бактериовыделителей, преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, длительно болеющих фиброзно-кавернозным ТБ легких. Такая культура в 100% случаев является гетерогенной: наряду с устойчивыми МБТ присутствуют колонии, чувствительные к АБП. Чаще наблюдается ложная резистентность, когда одни МБТ устойчивы к одним препаратам, а другие – к другим. Необходимо также различать бактериологическую и клиническую устойчивость, которые не всегда совпадают. При нарушении дренажа бронха и

образовании блокированной каверны, когда не удается получить материал для бактериологического исследования, о наличии ЛУ можно судить лишь косвенно, по отсутствию эффекта от адекватной антибактериальной терапии.

Среди причин развития ЛУ авторы выделяют: индивидуальные особенности организма (скорость инактивации); сопутствующие заболевания, которые препятствуют образованию адекватной концентрации АБП в крови и очаге ТБ; досрочное прекращение лечения; плохая переносимость АБП, при изменении доз препаратов и большом количестве МБТ в пораженной ткани может изменяться рН, которая препятствует активному действию АБП; монотерапия; неправильно подобранная дозировка или длительность лечения, применение АБП с перекрестной устойчивостью; отсутствие необходимого ассортимента и количества лекарственных препаратов в противотуберкулезных учреждениях, неправильное их хранение. В основе феномена ЛУ лежат молекулярно-биологические особенности МБТ. Однако подобные мутации могут встречаться и у природных, диких штаммов МБТ еще до контакта с АБП. Вероятность возникновения спонтанных мутаций у природных штаммов МБТ, влекущих за собой развитие ЛУ, довольно не высока, но все же, она развивается в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ. Установлено, что даже находясь в одном очаге, люди зачастую не инфицируются «одинаковыми» МБТ: при схожем образе жизни один человек заражается ЛУ ТБ, а у другого происходит реактивация процесса.

Авторы не исключают тот факт, что появление и размножение химиорезистентных форм МБТ является следствием нарушений иммунитета. Исследованы показатели иммунного статуса больных в зависимости от профиля резистентности МБТ. Так, у больных с монорезистентностью отмечается повышение провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-2, IL-6 на фоне нормальных значений противовоспалительных – IL-4, IL-10, что указывает на преобладание клеточного иммунитета, а при мульти-, полирезистентности и расширенной устойчивости – повышение всех цитокинов, что указывает на преобладание гуморального. Изменения

показателей Т-, В- и фагоцитарного звеньев иммунитета у этих больных подтверждают эти заключения. Комплексное исследование функциональных и метаболических свойств фагоцитирующих клеток крови при ЛУ ТБ легких может быть использовано в оценке нарушений реакций иммунитета, их клинической значимости, прогнозировании течения и исходов заболевания, позволит на ранних стадиях правильно назначить иммунокорректоры.

Среди впервые выявленных больных ТБ, у которых в будущем возникали рецидивы заболевания наблюдается большой процент бактериовыделителей с резистентными МБТ. У больных с рецидивами преобладают распространенные и деструктивные процессы склонные к хронизации. Неэффективное лечение, длительное незаживление полостей распада в легких у впервые выявленных больных способствует возникновению рецидивов ТБ после завершения лечения. Формирование больших остаточных изменений в легких после вылеченного ТБ легких, по утверждению авторов, может быть серьезным фактором в возникновении повторного заболевания. Поэтому, наиболее перспективными с точки зрения достижения эффективности лечения являются впервые выявленные больные, поскольку у них возможен начальный контроль над заболеванием. Почти у 90% таких пациентов к концу курса ХТ прекращается бактериовыделение, но у 30% в легких остаются деструктивные изменения. Данные собственных исследований указывают на то, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких с неэффективным лечением в начале 5 месяца химиотерапии при сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП определяется дисбаланс цитокинов, которые синтезируются как Т-лимфоцитами периферической крови, так и альвеолярными макрофагами. Дисбаланс заключается в активации цитокинов Th2 лимфоцитов: отсутствие или низкий уровень IFN- γ , низкий показатель IL-2 при большом количестве IL-6 и значительно большом IL-4. У таких пациентов довольно часто определяются нарушения в В- и фагоцитарном звеньях системного иммунитета. У больных с неэффективным лечением продолжают определяться аналогичные изменения, как и у большинства больных ТБ, однако соотношения выявленных

нарушений изменяются: увеличивается количество CD4+ лимфоцитов, но общее число CD3+ лимфоцитов остается уменьшенным за счет более выраженного уменьшения количества CD8+ лимфоцитов супрессоров. Наблюдается дальнейшая активация В-звена с увеличением CD22+ лимфоцитов и антителообразования в крови, снижение синтеза иммуноглобулина А в бронхоальвеолярном лаваже. Исчерпываются компенсаторные механизмы активации фагоцитоза – снижается их функциональная активность в НСТ-тесте. Все перечисленные изменения приводят к удлинению сроков лечения (более позднему прекращению бактериовыделения, заживлению полостей распада) и в конечном итоге формированию больших остаточных изменений в легких.

На сегодняшний день немаловажное значение в развитии ЛУ отводится механизмам иммунного дисбаланса, несмотря на ключевую роль МБТ и их биологических свойств в определении характера течения ТБ. Доказанным является тот факт, что степень нарушений иммунологической реактивности тесно коррелирует с клинико-рентгенологическими проявлениями ТБ инфекции и ассоциирована со снижением эффективности терапевтических мероприятий. Не исключено, что появление, а точнее размножение лекарственно-устойчивых форм МБТ в процессе стандартной химиотерапии, является следствием ослабления иммунного надзора организма.

Выводы. На сегодняшний день, раскрыто множество факторов, влияющих на возникновение химиорезистентного ТБ. Больные, у которых развилась ЛУ к одному препарату более склонны в дальнейшем к развитию устойчивости к другим АБП (эффект амплификации ЛУ). Правильная организация комплексного лечения, своевременные хирургические вмешательства, разработка новых представителей химиопрепаратов а также новых лекарственных форм (липосомальные, аэрозольные), терапия сопутствующих патологий и мультидисциплинарный подход к проблеме химиорезистентного туберкулеза важные звенья в цепочке воздействия на ЛУ возбудитель.

реамберина. Применение его на ранних сроках химиотерапии позволяет купировать проявления «бактериального криза», у наблюдаемых больных с тяжелыми формами туберкулеза в 74%(27) больных. Применение реамберина для коррекции побочных эффектов химиотерапии позволяет обойтись без отмены противотуберкулезных препаратов. Соблюдение диеты позволяет также лучше переносить препараты.

Заключение: таким образом, применение реамберина у больных туберкулезом, получающих лечение по стратегии ДOTS плюс при сопутствующей патологии печени позволяет добиться улучшения качества жизни пациентов и, в значительном проценте случаев, улучшения показателей лабораторного исследования, снизить непереносимость противотуберкулезных препаратов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ GSTM1 и GSTT1

Тодорико Л.Д. , Семьянив Л.Д., Семьянив М.Н.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Актуальность. Одним из основных принципов антимикобактериальной терапии туберкулеза является длительный и непрерывный прием противотуберкулезных препаратов, что обуславливает повышение токсического воздействия их метаболитов.

Цель исследования: совершенствование программы химиотерапии больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с применением инъекционных форм рифампицина и изониазида и учетом полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы.