

И.П. Зиновьев, А.С. Устюжанинова, И.А. Коковихина, В.Г. Новиков,  
Н.А. Эсаулова

**ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ  
МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ  
С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ**

I.P. Zinovieva, A.S. Ustyuzhaninova, I.A. Kokovikhina, V.G. Novikov,  
N.A. Esaulova

**PRIMARY TREATMENT RESISTENCE OF TUBERCULOSIS  
MICROBACTERIA IN PATIENTS WITH FIRST REVEALED LUNG  
TUBERCULOSIS**

*Кировская государственная медицинская академия*

У 127 впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с бактериовыделением первичная лекарственная устойчивость определялась у 14,9%. После 6 месяцев интенсивной химиотерапии эффективность лечения составила 79%.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулёз, эффективность лечения.

We studied primary drug resistance in 127 patients with first-revealed pulmonary tuberculosis with bacterioexcretion and defined it in 14,9% of cases. In 6 month period of intensive chemotherapy, the treatment effectiveness raised up to 79%.

**Key words:** drug resistant tuberculosis, treatment effectiveness.

Ежегодно во всем мире от туберкулеза умирает около 3 миллионов человек. Несмотря на постоянное совершенствование химиотерапии, показатель заболеваемости остается достаточно высоким, что связано с изменением течения туберкулезной инфекции, ростом частоты лекарственно – устойчивого туберкулеза. В современной клинике туберкулеза выделяют первичную (ПЛУ) и вторичную (ВЛУ) формы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Эти два вида лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ определяют тактику и стратегию химиотерапии больного туберкулезом.

Цель работы: изучить и оценить структуру, динамику ПЛУ и ВЛУ, а также эффективность лечения в интенсивную фазу химиотерапии у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением.

**Материалы и методы**

При установлении ПЛУ МБТ использовали критерии ВОЗ [4]. Согласно последним, к ПЛУ МБТ относят случаи, когда до первого микробиологического исследования мокроты больные не принимали противотуберкулезные препараты или получали специфическую химиотерапию не более трех недель. По данным литературы, ВЛУ обычно возникает после трех и более недель интенсивной химиотерапии [4]. Лекарственную чувствительность МБТ исследовали методом абсолютных концентраций до начала лечения и через 2, 4, 6 месяцев интенсивной химиотерапии.

ПЛУ и ВЛУ МБТ изучена у 126 впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением в Кировском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. В клиническую разработку не вошли больные с казеозной пневмонией, с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а также пациенты с сахарным диабетом, острым или хроническим гепатитом, хроническим алкоголизмом. Изучили две сопоставимые группы больных в возрасте от 23 до 55 лет. Женщины составляли не более 25% от состава группы. До получения результатов о наличии ЛУ МБТ все больные лечились по схеме №1 химиотерапии туберкулеза, рекомендованной Приказом МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Первую группу наблюдения составили 108 больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом, у которых ПЛУ не выявлена. Во вторую группу с ПЛУ МБТ были включены 18 больных. После получения результата о наличии ЛУ МБТ больным назначали 4-й индивидуальный режим химиотерапии с применением от 2 до 4 препаратов резервного ряда: максаквин, таривид, офлоксацин, рифабутин, протионамид, парааминосалициловая кислота, циклосерин, канамицин, капреомицин. Продолжительность интенсивной химиотерапии составляла в обеих группах 6 месяцев. Об эффективности лечения свидетельствовало прекращение бактериовыделения.

Содержание в крови субпопуляций Т-лимфоцитов  $CD^+_4$  и  $CD^+_8$  определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием люминесцентного микроскопа МЛ-2 и отечественных моноклональных мышинных антител ИКО-86 и ИКО-31. Количество  $CD^+_95$  лимфоцитов устанавливали лимфоцитотоксическим методом Terasaki P.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

После 2 месяцев интенсивной химиотерапии бактериовыделение прекратилось у 88 (81,5%) больных в первой группе, тогда как во второй лишь у 10 (55,5%). Различия результатов лечения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). В обеих группах ВЛУ не выявлена. Эффективность лечения через 4 месяца в первой группе (96 человек, 89,5%) оказалась выше, чем во второй (12 человек, 66,6%). Разница результатов лечения в сравниваемых группах статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). ВЛУ МБТ через 4 месяца интенсивной химиотерапии в первой группе не выявлена, во второй группе - развилась только у одного (5,5%) больного к протионамиду. Через 6 месяцев химиотерапии бактериовыделение прекратилось в первой группе у 106 (98,1%) и у 14 (77,8%) больных во второй группе. Различия эффективности лечения через 6 месяцев были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). ВЛУ МБТ после 6 месяцев химиотерапии в первой группе определялась в двух случаях (1,9%) к изониазиду и стрептомицину, во второй группе - у четырех больных (22,2%) к протионамиду, канамицину и капреомицину.

Через 6 месяцев интенсивной химиотерапии у больных с ПЛУ и ВЛУ развился вторичный иммунодефицит с достоверным снижением количества  $CD^+_4$ ,  $CD^+_8$  лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов. По нашему мнению, вторичный иммунодефицит обусловлен ускоренным апоптозом. Для

подтверждения наличия ускоренного апоптоза в интенсивную фазу химиотерапии, исследовали количество  $CD^{+}_{95}$  лимфоцитов. В настоящее время  $CD^{+}_{95}$  лимфоциты рассматриваются в качестве активатора апоптоза [1].

Количество  $CD^{+}_{95}$  лимфоцитов у здоровых лиц в Кировской области составляет  $18,7 \pm 0,57\%$ , у обследуемых больных до начала интенсивной химиотерапии  $CD^{+}_{95}$  лимфоциты не превышали  $19,5 \pm 2,56\%$ , а через 6 месяцев наблюдения количество клеток повысилось до  $34,5 \pm 0,65\%$ . Увеличение количества  $CD^{+}_{95}$  лимфоцитов после 6 месяцев интенсивной химиотерапии было статистически достоверным ( $p < 0.001$ ).

#### **Выводы:**

1. Первичная лекарственная устойчивость у впервые выявленных больных ограниченным инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением наблюдалась в 14,3% случаев.
2. Вторичная лекарственная устойчивость через 6 месяцев интенсивной химиотерапии у пациентов с лекарственно-чувствительным инфильтративным туберкулезом легких обнаружена в 1,9%, у больных с первичной лекарственной устойчивостью – в 22,2%.
3. В сравнении с лекарственно-чувствительным туберкулезом у обследованных с первичной лекарственной устойчивостью, вторичная лекарственная устойчивость возникла одновременно к двум-трем противотуберкулезным препаратам и в более короткие сроки лечения.
4. У всех больных с первичной и вторичной лекарственной устойчивостью через 6 месяцев интенсивной химиотерапии наблюдалось развитие вторичного иммунодефицита. Вторичный иммунодефицит следует рассматривать как самостоятельное осложнение интенсивной химиотерапии туберкулеза.

#### **Список литературы:**

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология// учебник для вузов. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. 422 с.;
2. Зиновьев И.П., Коковихина И.А., Новиков В.Г. Состояние иммунитета в интенсивную фазу химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких с первичной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Пермский медицинский вестник. 2010. с. 23-24;
3. Коковихина И.А. Патогенез вторичного иммунодефицита у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в интенсивную фазу химиотерапии // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: материалы XII-ой открытой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием 30марта – 1 апреля 2011г./ Под ред. И.В. Шешунова, С. А. Дворянского, С. В. Игнатьева – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2011- с. 240;
4. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза// Всемирная организация здравоохранения. Женева. 1998.

#### **Сведения об авторах**

1. Зиновьев Илларион Павлович – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии КГМА, телефон кафедры 62-26-26;
2. Эсаулова Надежда Ардалионовна, должность – заведующая бактериологической лабораторией Кировского областного клинического противотуберкулезного диспансера;
3. Суслопарова Ирина Владимировна, должность – врач-фтизиатр Кировского областного клинического противотуберкулезного диспансера;
4. Казакова Ольга Андреевна, должность – врач-фтизиатр Кировского областного клинического противотуберкулезного диспансера.