

УДК 616.24 – 002.5 – 036.13 - 055: 579.871.9

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**

ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития

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.

Лекарственно-устойчивый туберкулёз рассматривается как самостоятельная и наиболее актуальная проблема современной фтизиатрии.

В современной фтизиатрии применяется классификация на первичную и вторичную лекарственную устойчивость (ЛУ). Именно эти две разновидности лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза (МБТ) определяют и тактику, и стратегию химиотерапии больного туберкулёзом.

Различают 3 механизма возникновения лекарственной устойчивости:

- 1) барьерный механизм (изменение проницаемости клеточной стенки микроба и мембран клеток макроорганизма);
- 2) инаktivация препарата ферментами, например, β -лактамазой;
- 3) возникновение ЛУ вследствие генных мутаций.

Из трёх указанных механизмов развития ЛУ микобактерий туберкулёза основным является возникновение мутаций в генах возбудителя. Доказано, что нет единого гена, кодирующего устойчивость сразу к нескольким противотуберкулёзным препаратам [2].

Цель работы: изучить динамику первичной лекарственной устойчивости (ПЛУ) и состояние иммунитета в интенсивную фазу

химиотерапии у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с бактериовыделением.

Материалы и методы исследования

Динамика первичной лекарственной устойчивости в интенсивную фазу химиотерапии изучена у 127 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких с бактериовыделением. Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии у впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом составляет 6 месяцев. Лекарственная устойчивость исследовалась до начала лечения, через 2, 4 и 6 месяцев интенсивной химиотерапии. Исследование проводилось в 2009 году в бактериологической лаборатории Кировского областного клинического противотуберкулезного диспансера. Мужчин было 85, женщин – 42 в возрасте 23-55 лет.

Лекарственная устойчивость определялась методом абсолютных концентраций.

Динамика клеточного иммунитета изучена у 35 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с первичной полирезистентной лекарственной устойчивостью МБТ, лечившихся в стационаре Областного противотуберкулезного диспансера в 2007-2009 годах. Мужчин было 24, женщин 11 в возрасте 23-48 лет. Эти исследования проводились в порядке поступления больных в стационар. В Кировском НИИ гематологии и переливания крови проводилось комплексное исследование клеточного иммунитета по 11 показателям. В периферической крови определяли содержание общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, Т - и В – лимфоцитов, субпопуляций Т – лимфоцитов (CD_4^+ - и CD_8^+ - лимфоцитов), CD_{95}^+ - лимфоцитов, иммунодифференцировочный индекс (ИДИ), фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Количество CD_{95}^+ - лимфоцитов определялось лимфоцитотоксическим тестом (метод Terasaki P.) у 22 больных до начала и через 6 месяцев интенсивной химиотерапии.

Показатели иммунного состояния больных сравнивались с аналогичными показателями здоровых жителей Кировской области, полученными сотрудниками Кировского НИИ гематологии и переливания крови (В. И. Шардаков и соавторы, 2005 г.).

В клиническую разработку не вошли больные с казеозной пневмонией и хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, а также больные сахарным диабетом, острым и хроническим гепатитом, хроническим алкоголизмом.

Результаты исследования

Из 127 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулёзом лёгких ПЛУ определялась у 19 человек (14,9%). Через 2 месяца интенсивной химиотерапии - у 8 человек (6,3%), через 4 месяца – у 6 человек (4,7%), через 6 месяцев - у 4 больных (3,1%) с полирезистентной лекарственной устойчивостью к изониазиду (100%), рифампицину (100%), этамбутолу (50%), стрептомицину (100%), канамицину (50%), капреомицину (25%).

Лекарственная устойчивость через 2, 4 и 6 месяцев определялась у тех же больных, что и до лечения. Таким образом, у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с первичной полирезистентной лекарственной устойчивостью интенсивная химиотерапия в течение 6 месяцев оказалась эффективной у 79% больных, а неэффективной у 4 человек из 19 (21%).

При исследовании иммунного статуса оказалось, что у больных через 6 месяцев интенсивной химиотерапии достоверно уменьшается количество CD_4^+ - лимфоцитов с $0,7 \pm 0,02$ до $0,4 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), CD_8^+ - лимфоцитов с $0,45 \pm 0,01$ до $0,24 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$) и ФАН с $75,0 \pm 1,6\%$ до $58,7 \pm 3,2\%$ ($p < 0,005$). Эти изменения клеточного иммунитета характеризуют вторичный иммунодефицит. Вторичный иммунодефицит мы объясняем индуцированным ускоренным апоптозом.

Чтобы подтвердить наличие ускоренного апоптоза в интенсивную фазу химиотерапии, мы исследовали количество CD_{95}^+ - лимфоцитов в динамике. В настоящее время CD_{95}^+ - лимфоциты рассматриваются как активатор апоптоза [1, 3]. Количество CD_{95}^+ - лимфоцитов у здоровых лиц в Кировской области составляет $18,7 \pm 0,57\%$. Оказалось, что количество CD_{95}^+ - лимфоцитов у больных до начала интенсивной химиотерапии составило – $19,5 \pm 2,56\%$, а через 6 месяцев увеличилось до $34,5 \pm 0,65\%$. Разница количества CD_{95}^+ - лимфоцитов у больных до лечения и через 6 месяцев лечения статистически достоверна ($p < 0,001$).

Все больные получали иммуномодулирующую терапию пирогеналом, тактивином, тималином, ликопидом, полиоксидонием. Лечение обследованных больных иммуномодуляторами не приводило к улучшению показателей иммунитета и нормализации вторичного иммунодефицита. Поскольку вторичный иммунодефицит подтверждается ускоренным апоптозом (достоверным повышением CD_{95}^+ - лимфоцитов), мы считаем целесообразным наряду с применением иммуномодуляторов, выделить и узаконить в специальной литературе и практике лечения больных туберкулёзом два новых понятия: апоптозпротекторы и апоптозкорректирующая терапия. Апоптозпротекторы и апоптозкорректирующая терапия должны рассматриваться как самостоятельный раздел патогенетической терапии больных туберкулёзом. В известной нам литературе мы не встретили результатов изучения

механизмов вторичного иммунодефицита при интенсивной химиотерапии, поэтому в статье отсутствует раздел обсуждения с литературными данными. Таким образом, полученные результаты исследования позволяют выразить механизм развития вторичного иммунодефицита следующей схемой: интенсивная химиотерапия → повышение активности перекисного окисления липидов → ускоренный апоптоз → вторичный иммунодефицит.

Выводы:

1. У больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с первичной полирезистентной лекарственной устойчивостью после 6 месяцев интенсивной химиотерапии бактериовыделение прекратилось у 79% больных.
2. В интенсивную фазу химиотерапии больных с первичной лекарственной устойчивостью МБТ достоверно уменьшаются CD_4^+ - и CD_8^+ - лимфоциты и фагоцитарная активность нейтрофилов. Эти изменения клеточного иммунитета характеризуют вторичный иммунодефицит.
3. Увеличение числа CD_{95}^+ - лимфоцитов в динамике убеждает, что в интенсивную фазу химиотерапии туберкулёза ускоряется апоптоз. Ускоренный апоптоз является причиной вторичного иммунодефицита. Назначение иммуномоделирующей терапии не улучшает состояние иммунитета и не нормализует вторичный иммунодефицит.
4. Целесообразно выделить и узаконить в специальной литературе и практике лечения больных туберкулёзом два понятия: апоптозпротекторы и апоптозкорректирующая терапия. Апоптозпротекторы и апоптозкорректирующую терапию следует рассматривать как самостоятельный раздел патогенетической терапии туберкулёза.

Список литературы:

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 432 с.
2. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: Учебное пособие для врачей. М.: ГОУ ВПО МГМСУ, 2005. 142 с.
3. Хайтов А.В. Иммунология: учебник для вузов с компакт-диск. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.

Сведения об авторах:

Зиновьев Илларион Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития, e-mail: tbc@kirovvgma.ru.

Устюжанинова Александра Сергеевна – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития.

Коковихина Ирина Алексеевна – заочный аспирант, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития, e-mail: irinakoko81@mail.ru.

Новиков Вячеслав Геннадьевич – главный врач Кировского областного клинического противотуберкулёзного диспансера.

Эсаулова Надежда Ардалионовна – заведующая бактериологической лабораторией Кировского областного клинического противотуберкулёзного диспансера.