

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«ФТИЗИАТРИЯ»

На правах рукописи

Догорова Оксана Егоровна

**ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ
ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С
МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
ВОЗБУДИТЕЛЯ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Мария Константиновна Винокурова

Якутск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 О формировании лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.	14
1.2 Классификация лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.	16
1.3 Молекулярно-генетические основы развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.	19
1.4 Анатомические и физиологические особенности лимфатической системы легких.	27
1.5 Методы введения противотуберкулезных препаратов.	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	41
2.1 Дизайн исследования.	41
2.2 Объект и материал исследования.	44
2.3 Методы исследования.	46
2.4 Методы лечения.	49
2.5 Метод регионального лимфотропного введения изониазида с фотофорезом у больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.	50
2.6 Статистическая обработка результатов.	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	57
3.1 Медико-социальная характеристика больных инфильтративным туберкулезом легких с туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью.	57
3.2 Спектр первичной множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в группах наблюдения.	69
3.3 Результаты исследования мочи на ацетилирование изониазида у больных туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью.	71
3.4 Результаты молекулярно-генетических исследований микобактерий	

туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.	73
3.5 Результаты определения изониазида в сыворотке крови больных с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при различных путях его введения.	75
3.6 Результаты лечения больных инфильтративным туберкулезом с туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью с низкой степенью резистентности к изониазиду.	82
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	100
ВЫВОДЫ.	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	116
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется появлением большого числа больных, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью. Во всем мире, по данным многих авторов, сохраняется тенденция к увеличению числа таких больных [28; 148; 187]. В Республике Саха (Якутия) (РС (Я)) удельный вес туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) также имеет стойкую тенденцию к росту: в 2012 г. у впервые выявленных больных с бактериовыделением МЛУ определена в 24,0 % случаев, в 2013 г. – 32,4%, в 2014 г. – 30,4 % [30], в РФ – в 2013 г. – 21,1 %, в 2014 г. – 24,5 % [30].

В последние годы в борьбе с туберкулезом достигнуты определенные успехи. Смертность от этого заболевания во всем мире снизилась более чем на 40 % по сравнению с 1990 г. [47]. Однако, несмотря на то, что в Российской Федерации также отмечается снижение показателей по заболеваемости и смертности населения от туберкулезной инфекции, по данным ВОЗ (2013) Россия входит в число 22 стран с высоким бременем туберкулеза и занимает третье место в мире после Китая и Индии по величине бремени туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

В РС (Я) региональный спектр МЛУ МБТ в 58,4 % сочетается с устойчивостью к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП), что указывает на более тяжелый характер множественной лекарственной устойчивости, МЛУ МБТ в 92,4 % случаев характеризуется низким уровнем устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл) при низком и более высоком уровне устойчивости к рифампицину (40 мкг/мл и 80 мкг/л), а частота сочетанной устойчивости к изониазиду (10 мкг/мл) и рифампицину (80 мкг/мл) встречается в 7,6 % случаев [93].

Адекватная химиотерапия больных, выделяющих МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, предусматривает назначение оптимальной

комбинации химиопрепаратов резервного ряда. Однако набор препаратов резерва ограничен, а их противотуберкулезная активность значительно уступает действию препаратов основного ряда.

До сих пор не теряет актуальности стремление исследователей искать методы лечения, которые позволили бы улучшить переносимость препаратов, повысить их терапевтическое действие за счет изменения путей введения, в частности изониазида, и тем самым ускорить излечение больных. Ряд исследователей [33; 155; 156] отмечают, что у сильных инактиваторов изониазида наблюдался меньший терапевтический эффект, а у слабых инактиваторов – больший. Ранее в исследованиях, проведенных Якутским НИИ туберкулеза МЗ РФ [38] было установлено, что коренные жители Якутии в большинстве случаев слабо инактивируют изониазид при различных методах введения, что способствует созданию в крови высокой бактериостатической концентрации препарата.

Результаты исследований по применению низкоинтенсивного лазерного излучения свидетельствуют о том, что лазерная терапия может существенно влиять на ход биохимических реакций и увеличивать активность обменных процессов, улучшать микроциркуляцию, нормализовать периферический кровоток, оказывать антиоксидантный эффект [39; 81]. Использование магнитолазерного воздействия на зону инъекции изониазида, введенного методом региональной лимфотропной терапии, при лечении туберкулеза легких у подростков сопровождается ускоренным исчезновением клинических проявлений болезни, у большинства больных к концу 1-го мес. лечения (62,0 %) отмечается прекращение бактериовыделения и значительное рассасывание инфильтративных изменений в срок до 3 мес. (66,7 %), также позволяет добиться менее выраженных остаточных изменений у больных с распространенными процессами и снижает риск развития рецидивов [121].

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время нет единого мнения о полном исключении изониазида с

режимов химиотерапии для лечения больных с МЛУ ТБ. Всемирная организация здравоохранения рекомендует применять изониазид в высоких дозах – 16–20 мг/кг в день при лечении МЛУ ТБ (ВОЗ, 2011). Имеются работы об эффективности применения изониазида в комбинированных препаратах у больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с наличием МЛУ МБТ [88], при электрофорезе с изониазидом у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [113]. В 1993–1995 гг. Куничан А. Д. на модели культуры ткани легкого мыши, инфицированной устойчивыми МБТ, доказал выраженное преодоление лекарственной устойчивости к изониазиду при сочетании последнего с протионамидом и этамбутолом [141]. В работах Герасименко Н. И., Анисимова И. В. и соавт. (1973) авторы сообщают об эффективности внутривенной химиотерапии больных с первичной лекарственной устойчивостью к изониазиду в 1 мкг/мл и 5 мкг/мл. Имеются единичные работы [141], где при назначении режима химиотерапии рекомендуется учитывать степень устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам.

Одной из биологических особенностей микобактерии туберкулеза является её лимфотропность, лимфатическая система лёгких и средостения служит мишенью для МБТ. Лимфатическая система первично поражается у детей, участвует в реактивации и прогрессировании туберкулёза, обуславливает характер течения специфического процесса у взрослых. Она же обеспечивает механизмы саногенеза, выполняя дренажную, защитную, метаболическую функции [23; 79; 144]. Прямое и не прямое эндолимфатическое введение лекарственных средств позволяет обеспечить более длительное сохранение высокой концентрации противотуберкулёзных препаратов в поражённом органе и санировать лимфатический регион органов дыхания [44; 129]. На основании этих данных создание бактерицидных концентраций химиопрепаратов в лимфатической системе лёгких может быть одним из направлений повышения эффективности лечения туберкулёза лёгких с МЛУ.

В связи с вышеизложенным, актуальным является изучение клинической эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ с низким

уровнем устойчивости к изониазиду при включении изониазида в режим химиотерапии с учетом изменений путей его введения.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при низком уровне резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл.

Задачи исследования

1. Установить медико-социальную характеристику больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в современных социально-эпидемиологических условиях Республики Саха (Якутия).

2. Изучить молекулярно-генетическую и бактериологическую характеристики микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

3. Определить частоту встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера.

4. Разработать показания к индивидуализированному включению изониазида в химиотерапию больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на основе данных резистентности микобактерий туберкулеза к изониазиду и его инаktivации у жителей Крайнего Севера.

5. Оценить эффективность индивидуализированной химиотерапии больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при различных путях введения изониазида.

Научная новизна

Установлено, что в условиях Крайнего Севера при молекулярно-генетических методах исследования у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в популяции преобладает генотип семейства Beijing (74,6 %) и резистентность к изониазиду в основном обусловлена мутацией в гене *katG* (86,2 %), в 10,3 % случаях в сочетании *katG* и *inhA* и в 3,5 % случаях – только в гене *inhA*.

Впервые изучен анализ динамики концентрации изониазида в сыворотке крови в зависимости от путей введения с учетом типов инактивации препарата у больных туберкулезом, при этом у коренных жителей Севера преимущественно определяется слабый тип инактиватора и наиболее оптимальным признан лимфотропный.

Впервые определены показания для индивидуализированного введения изониазида в режим химиотерапии больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с учетом резистентности возбудителя туберкулеза и типом инактиватора изониазида среди коренного и пришлого населения в условиях региона Крайнего Севера.

Впервые обоснована эффективность разработанной методики введения изониазида региональным лимфотропным путем в сочетании с фотофорезом в химиотерапию туберкулеза легких с МЛУ МБТ, при котором повышаются показатели по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза и по закрытию полостей распада в 1,6 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования определены особенности медико-социальной характеристики, клинико-рентгенологического течения, молекулярно-генетической и бактериологической характеристики впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ в регионе Крайнего Севера. Обоснованы показания к разработанной методике

индивидуализированной химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ с дополнительным включением в стандартный режим химиотерапии изониазида путем регионального лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом при низком уровне устойчивости к изониазиду и с учетом его инактивации в организме больного.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач выполнено клиническое сравнительное проспективное исследование по типу «случай-контроль» результатов лечения больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, представленных в четырех группах наблюдения, в которых пациентам 1-ой группы был дополнительно назначен изониазид в IV режиме химиотерапии путем регионального лимфотропного введения, пациентам 2-ой группы – внутривенного капельного введения, 3-ей группы – внутримышечного введения, и пациентам 4-ой контрольной группы получившим стандартный IV режим химиотерапии без назначения изониазида. В результате исследования обоснованы и разработаны показания к индивидуализированной химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ с дополнительным включением в стандартный режим химиотерапии изониазида при низком уровне устойчивости к изониазиду и с учетом его инактивации в организме больного.

Положения, выносимые на защиту

1. В современных социально-эпидемиологических условиях региона Крайнего Севера при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза преимущественно отмечается отсутствие постоянной работы у лиц трудоспособного возраста, контакт с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, наличие вредных привычек, нарушение сроков ФЛГ-обследования, распространенные

деструктивные поражения легочной ткани с обильным бактериовыделением, осложнения в виде неспецифических эндобронхитов.

2. В условиях региона Крайнего Севера возбудитель множественной лекарственной устойчивости туберкулеза легких имеет характерные особенности: низкий уровень устойчивости к изониазиду 1 мкг/мл (92,4 %); в большинстве случаев определяется генетическое семейство типа Beijing (74,6 %); мутации в генах, обуславливающие резистентность к изониазиду в преобладающем большинстве определены в гене *katG* 315-го кодона (86,2 %).

3. По ацетилированию изониазида коренные жители Севера относятся к медленным инактиваторам, что позволяет удерживать терапевтическую концентрацию изониазида в организме более продолжительное время.

4. Для индивидуализированного применения изониазида в лечении больных инфильтративным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью показаниями являются низкий уровень лекарственной устойчивости к препарату (1 мкг/мл) и слабый (свыше 16 %) и средний (от 11 до 15 %) типы инактивации изониазида, при этом наиболее предпочтительным путем является метод регионального лимфотропного введения.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 152 впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Оценка эффективности индивидуализированной химиотерапии подтверждена статистическим анализом. Критический уровень статистической значимости различий (p) принимали равным 5 %. В группах сравнения количественные переменные проверялись с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых переменных и небольшими размерами групп, меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного

распределения (Q1; Q3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, по качественным признакам – критерий χ^2 Пирсона. Определялся относительный риск неэффективности лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95 %-го доверительного интервала (ДИ). Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22.

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на: научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня образования Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г. Д. Дугаровой (Улан-Удэ, 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока» (Якутск, 2013); 23-ем национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013); юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза «Эффективное решение проблемы туберкулеза: от научной идеи к медицинской практике» (Новосибирск, 2014); научно-практической конференции «Химиотерапия в условиях лекарственно-устойчивого туберкулеза», посвященной 80-летию со дня рождения Гаврильева С. С. (Якутск, 2014); 45-й Всемирной конференции Союза по проблемам борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (World Conference of Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) (Барселона, 2014); Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014); 3-й Межрегиональной конференции молодых ученых (Новосибирск, 2014); 7-ом Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015); 16-th International Congress on Circumpolar Health Focus on Future Health and Wellbeing (Oulu, 2015); симпозиуме с международным

участием «Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики» (Якутск, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (Якутск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия» «Клиническая эффективность введения изониазида в режим химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью», регистрационный номер 23.06.11.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований и вытекающие из них практические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии на факультете последипломного обучения Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», в период сертификационных курсов проводилось обучение врачей-фтизиатров на рабочем месте (Якутск, 2014; 2015); в клиническую практику работы в отделение терапии туберкулеза легких № 2 ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия».

Выпущено методическое пособие «Оптимизация организации мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия), пособие для врачей «Региональная лимфотропная терапия в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью», информационное письмо «Характеристика больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в РС (Я)», получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной

устойчивостью», № 2016121956 от 02.06.2016.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 научных работы, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 227 источниками, из которых 59 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 23 рисунков.

Личный вклад автора

Сбор и анализ литературных данных, постановка цели и задач, ведение и ежедневная курация пациентов, планирование и проведение исследований по теме диссертации, обработка и анализ историй болезней, статистическая обработка работы выполнены лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 О формировании лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза

Феномен лекарственной резистентности имеет важное клиническое значение, особенно в плане проведения эффективной антибактериальной терапии. Это биологическое явление определил еще в 1887 г. Косяков М. Г. Позже Ehrlich установил, что при лечении бензопурпурином или парарозанилином крыс, зараженных трипаносомами, последние могут приобрести резистентность к этим препаратам. Тот же феномен в 1905–1909 гг. подтвердили Franke и Roehl. Понятие о лекарственной устойчивости в микробиологию и в медицину ввел Ehrlich. В дальнейшем, когда в лечебной практике стали широко применять различные антибактериальные препараты, выяснилась возможность развития резистентности почти у всех видов микробов [123; 131].

В 1952 г. в Советском Союзе появился новый препарат – фтивазид [5], а за рубежом был синтезирован изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)); в то же время были синтезированы пиразинамид, циклосерин, этионамид, канамицин и капреомицин; в 60-х – рифампицин и этамбутол; в 80-х – препараты группы фторхинолонов [141].

Первые данные о распространенности первичной лекарственной устойчивости к изониазиду и к стрептомицину были получены в 50-е гг. при проведении эпидемиологических исследований. Были выделены страны с высоким (до 9,4 %) – Япония и Индия, и низким (от 0,6 % до 2,8 %) – США и Великобритания – уровнем лекарственной устойчивости к этим двум препаратам. При этом показатели устойчивости к стрептомицину были несколько выше, чем к изониазиду [146].

История лечения туберкулеза является свидетелем постепенного формирования резистентности к противотуберкулезным препаратам в течение многих десятилетий. Устойчивость к стрептомицину начала выявляться вскоре

после того, как в 1940-е годы стали назначать один лишь стрептомицин для лечения туберкулеза. Внедрение в практику парааминосалициловой кислоты (ПАСК) и изониазида имело цель снизить темпы развития устойчивости возбудителя к стрептомицину, что ознаменовало начало эры комбинированной терапии туберкулеза. В течение 20-летнего периода сформировавшаяся резистентность и к изониазиду, и к стрептомицину уже превратилась в непростую проблему при назначении изониазида, стрептомицина и ПАСК в составе стандартной схемы противотуберкулезной терапии. Несмотря на эффективность схем с включением рифампицина при лечении изониазид-устойчивого туберкулеза, резистентность к рифампицину стала заявлять о себе уже в 1980-е годы. По мере того, как 6-месячный курс лечения, неизменно включающий в себя рифампицин, стал широко использоваться, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), превратился в повсеместно распространенное явление [213].

В России подобные исследования по изучению уровня лекарственной устойчивости к стрептомицину, ПАСК и препаратам группы ГИНК стали проводить с середины 50-х гг. Полученные данные (1956–1963 гг.) свидетельствовали об изменении за этот период структуры лекарственной устойчивости в сторону уменьшения штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, и увеличения доли устойчивости к препаратам группы ГИНК, а также к двум и трем препаратам одновременно [35].

Изучение тенденции развития лекарственной устойчивости в России за 20-летний период (1979–1998 гг.) к противотуберкулезным препаратам показало, что самый высокий уровень устойчивости за эти годы был зарегистрирован к стрептомицину (37 %) и изониазиду (34 %). Несколько ниже были показатели устойчивости к рифампицину (21 %), канамицину (19 %), этионамиду и этамбутолу (16 %). Самый низкий уровень лекарственной устойчивости наблюдался к ПАСК (8 %) [71].

Рядом авторов было показано, что при комбинированном применении противотуберкулезных препаратов наблюдается более значительный

бактериостатический эффект и более медленное развитие ЛУ МБТ. Это послужило поводом для создания нового терапевтического режима, состоявшего из нескольких ПТП [191; 210].

Воздействие противотуберкулезных средств рано или поздно приводит к созданию популяции высокоустойчивых к лекарственному воздействию бактерий. Существует достаточно большая вероятность того, что массивное лекарственное воздействие не приводит к полной элиминации патогена из организма человека, а является дополнительным фактором его направленной эволюции [97].

Причины формирования лекарственной устойчивости различны. В индустриально развитых странах их связывают с врачебными ошибками при разработке схем лечения, в слаборазвитых – с недостатком финансирования и применения менее эффективных, более дешевых лекарственных препаратов [216]. Группами риска по формированию туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя являются: больные, нарушающие режим лечения и прерывающие основной курс лечения самовольно либо по причине аллергических или токсических осложнений; злоупотребляющие алкоголем, наркотическими средствами; лица, контактирующие с больным туберкулезом, выделяющим лекарственно-устойчивые микобактерии [35].

1.2 Классификация лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

По классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. различают следующие типы лекарственной устойчивости МБТ:

- *приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость* – устойчивость, выявленная у больного, получавшего до этого противотуберкулезное лечение в течение, по меньшей мере, одного месяца. Вторичная лекарственная устойчивость является объективным клиническим критерием неэффективно проводимой химиотерапии, связанной с неверным подбором ПТП, несоблюдением режима приёма препаратов, снижением

дозировки препаратов, непостоянным снабжением и плохим качеством препаратов;

- *первичная лекарственная устойчивость* – выявление устойчивых штаммов МБТ у больного, который ранее от туберкулеза не лечился, либо получал препараты не более одного месяца. При невозможности уточнения факта применения ПТП используют термин «начальная устойчивость» (ВОЗ, 1998, 2005). Частота первичной ЛУ характеризует эпидемиологическое состояние популяции возбудителя туберкулеза, и ее показатели важны для оценки степени напряженности эпидемической ситуации [116; 155; 156];

- *совокупная лекарственная устойчивость* – распространенность лекарственной устойчивости среди всех категорий больных туберкулезом, независимо от предшествующего лечения, в данной стране (местности) в данном году;

- *монорезистентность* – устойчивость к одному противотуберкулезному препарату;

- *полирезистентные* – устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, за исключением случаев одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину;

- *множественная лекарственная устойчивость* – устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифампицину [132; 221; 222].

Эксперты ВОЗ обратили внимание на рост частоты случаев ЛУ МБТ к основным ПТП (стрептомицин, изониазид, рифампицин) в сочетании с резервными препаратами (этионамид, канамицин, каприомицин, циклосерин, фторхинолоны) и в 2006 г. выделили, так называемую, *extensively drug resistance* (XDR) – суперустойчивость или широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ). Это МЛУ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин) [84; 169; 227]. Туберкулез, вызванный штаммами с ШЛУ, представляет прямую угрозу для жизни пациентов и требует значительно более дорогостоящего и длительного лечения с применением ПТП резервного ряда. Неэффективное лечение таких больных не

только предполагает неудовлетворительный прогноз, но и оказывает значительное влияние на частоту распространения ТБ через накопление в популяции лекарственно-устойчивых источников инфекции [116; 125; 161].

В международной практике выделяют понятия первичной и вторичной ЛУ. В первом случае это устойчивость, обусловленная инфицированием штаммов микобактерий, выделенных больным с ЛУ. Во втором – устойчивость, возникшая в результате нерациональной химиотерапии [146].

С клинических позиций в 2001 г. была предложена классификация В.Ю.Мишина и В.И. Чуканова, которая выделяет две группы больных с лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам:

- *1-я группа* – больные с ЛУ к основным препаратам (в том числе к сочетанию изониазида и /или рифампицина с другими основными препаратами);
- *2-я группа* – больные с ЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов (в том числе к сочетанию изониазида и /или рифампицина с резервными препаратами).

При этом было установлено, что выявление лекарственной устойчивости МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП определяет новое качественное состояние больных, как в плане течения и прогноза заболевания, так и в плане проведения химиотерапии и всей дальнейшей терапии. У больных 1-ой группы резервные ПТП могут оказывать бактериостатическое действие на МБТ. В то же время у пациентов 2-ой группы эффективность химиотерапии резервными препаратами снижается, а при тотальной ЛУ ко всем известным ПТП лечение бывает полностью неэффективным, и больные остаются постоянными бактериовыделителями [85; 162].

Выделяют также понятия «истинной», «ложной», «скрытой» и «полной» лекарственной устойчивости. Истинную устойчивость чаще выявляют у постоянных бактериовыделителей. При истинной ЛУ одна микобактерия устойчива сразу к нескольким антибактериальным препаратам. Чаще наблюдается ложная устойчивость, когда одни микобактерии устойчивы к одним препаратам, а другие – к другим. Достоверная идентификация этого вида ЛУ возможна лишь

при микробиологическом исследовании каверн, так как при бактериологическом исследовании мокроты у данных больных нередко обнаруживают лекарственно-чувствительные штаммы возбудителя [35; 91; 162].

1.3 Молекулярно-генетические основы развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Природа устроена так, что она всегда стремится к сохранению существующего равновесия и естественного порядка, сложившегося на Земле за сотни тысяч и миллионы лет. Любое воздействие сопровождается обязательным противодействием, и проявляется оно в самой неожиданной форме. Возникновение новых штаммов микроорганизмов или же мутантных форм вирусов, с которыми, как правило, человек не готов бороться – это ответная реакция «мудрой» природы во имя сохранения натурального равновесия [163].

Лекарственная устойчивость, т. е. возможность размножаться под воздействием на них лекарственных препаратов, является фундаментальным биологическим свойством не только для МБТ [148].

Механизмы, обуславливающие лекарственную устойчивость, можно условно разделить на три группы: барьерный механизм (изменение проницаемости клеточной стенки и мембран), разложение или инактивация препарата ферментами (например, β -лактамаза, аминоглюкозидацетилтрансфераза и др.) и модификация мишени антибактериального средства, происходящая благодаря изменению нуклеотидной последовательности соответствующих генов и, как следствие, изменение метаболизма.

В конце 1998 г. усилиями огромного коллектива молекулярных биологов из Великобритании, США, Франции и Дании полностью расшифрован геном *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv – наиболее изученного лабораторного штамма [163]. Этот самый медленно растущий на искусственных средах микроорганизм имеет довольно большой геном (4 411 529 пар нуклеотидов), 65,6 % которого составляют гуанин и цитозин, что соответствующим образом отражается на

аминокислотном составе бактериальных белков, которые в свою очередь определяют специфические особенности заболевания. Причиной медленного роста микобактерий на искусственных средах, вероятно, служит необычайно большое расстояние между оперонами *rrn* и сайтами репликации *oriC*. Гены, кодирующие тРНК, которые узнают 43 из 61 возможных смысловых кодонов, распределены по всему геному. Выяснилось, что бактериальная клетка синтезирует все необходимые для своего обмена компоненты – незаменимые аминокислоты, витамины, ферменты и кофакторы. В ее геноме представлены гены самых разных ферментов: липидного обмена, гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и глиоксилатного пути. По сравнению с другими видами бактерий у *M. Tuberculosis* повышена активность ферментов липогенеза. Имеются два гена, которые кодируют гемоглобинподобные белки, играющие роль антиокислительных протекторов или ловушек избытка клеточного кислорода. Эти особенности способствуют быстрой адаптации туберкулезных бацилл к резким изменениям окружающей среды [163; 182].

Микобактерия туберкулеза приобретает лекарственную устойчивость под действием аккумуляции мутаций, которые возникают в геноме случайно. Нуклеотидные изменения (мутации, делеции, инсерции) ведут к появлению устойчивости к одному антибиотику, а последовательная аккумуляция мутаций ведет к появлению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-штаммы) и с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-штаммы). На данный момент известно несколько генов, определяющих резистентность к основным противотуберкулезным препаратам. Продукты этих генов являются либо мишенями для лекарств, либо участвуют в их активации. Мутации изменяют структуру белка и его свойства, вследствие чего лекарство перестает действовать [48].

Изониазид (INH) – гидразид изоникотиновой кислоты, синтетический бактерицидный препарат, который используется как препарат первого ряда в лечении туберкулеза. Изониазид проникает в микобактериальную клетку посредством пассивной диффузии. Затем изониазид активируется ферментом

KatG, являющейся мультифункциональной каталазой – пероксидазой. Под действием данного фермента от изониазида отщепляется гидразин и образуется изоникотиноил радикал, который в свою очередь взаимодействует с никотинамидадениндинуклеотидом (NAD). Молекула INH-NAD ингибирует еноил-АПБ-редуктазу, кодируемую геном *inhA*. Таким образом, в клетке накапливаются длинные цепи жирных кислот, а синтез миколиевой кислоты, необходимого компонента клеточной стенки, прекращается [48; 220]. В 90 % случаев возникновение устойчивости к изониазиду вызвано мутациями в генах *katG* (кодон 315, это замена AGC->ACC, приводящая к аминокислотной замене Ser->Thr) и *inhA* (в кодонах 8, 15 и 16 регуляторного региона), кодирующем NADH-зависимую еноил-АПБ-редуктазу, принимающую участие в биосинтезе миколиевой кислоты, также связаны с уменьшением у микобактерий чувствительности к изониазиду [49; 207; 217].

Рифампицин, действующее вещество – 3-[[[(4-метил-1-пиперазинил)имино]метил], полусинтетический антибиотик [48]. Механизм действия рифампицина связан с подавлением ДНК-зависимой РНК-полимеразы, а именно ее β -субъединицы, таким образом, он ингибирует стадию транскрипции. *groV* (в кодонах 531, 526, 513 и других), отвечающем за большинство случаев устойчивости к рифампицину (Musser 1995; Taniguchi et al., 1997), наиболее часто мутации возникают в 531 кодоне (Ser->Leu) и в 526 кодоне (His->Tyr). Все они происходят главным образом на небольшом участке, состоящем из 27 кодонов, в центре гена *groV*, область ДНК размером ~430 п. о., входящую в состав оперона, кодирующего бета-субъединицу РНК-полимеразы *M. tuberculosis* [185].

Этамбутол ингибирует встраивание миколиевой кислоты в бактериальную стенку. Идентификация β -D-арабинофуранозил-1-монофосфодакапренола как главного медиатора в биосинтезе арабиногалактана и быстрое накопление других медиаторов, доказало, что мишенью для этамбутола является арабинозил трансфераза. Устойчивость к этамбутолу связана с определяющим этамбутол-устойчивость регионом (ERDR–EMB–resistance determing region) в белке *embB306* [189].

Пипразинамид является структурным аналогом никотинамида и относится к препаратам первого ряда. Пипразинамид действует бактерицидно на микобактерии туберкулеза с пониженной активностью в условиях повышенной кислотности. Предполагается, что в кислотных условиях окружающей среды (в фаголизосоме) микобактерия туберкулеза продуцирует пипразинамидазу, фермент которой переводит пипразинамид в пипразиновую кислоту, его более активный дериват [48; 72]. У пипразинамид-устойчивых изолятов в 72 % – 97 % случаях делеции, инсерции или миссенс-мутации находят в самом гене *rncA*, состоящего всего из 186 аминокислотных остатков [189; 208].

Стрептомицин – аминогликозидный антибиотик, который ингибирует белковый синтез [48]. Приблизительно в 65–75 % случаев стрептомицин-устойчивые штаммы имеют мутацию в 16S рРНК гене (ген *rrs*) и *rpsL* гене, кодирующем рибосомальный белок S12. Большинство мутаций, ассоциированных с устойчивостью к стрептомицину, находят в гене *rpsL* в кодонах 43 и 88. В случае замены Lys43Arg наблюдался высокий уровень устойчивости к антибиотику. Низкий уровень устойчивости к стрептомицину был ассоциирован с заменой C->G в 903 позиции в 915 регионе гена *rrs* [181; 194; 207].

Кроме того, известны мутации, ассоциированные с устойчивостью к препаратам резервного ряда: фторхинолонам и аминогликозидам. Генетической мишенью фторхинолонов является ДНК-гираза (топоизомераза II), гетеротетрамер, состоящий из двух субъединиц А и В, кодируемыми генами *gyrA* и *gyrB* соответственно (Aubry et al., 2006; Батыршина Я. Р. и соавт., 2013; Виноградова К. А., 2013). Было предположено, что фторхинолоны, связываясь с гиразой, ингибируют суперскручивание и таким образом нарушают клеточные процессы, зависящие от топологии ДНК. Далее было показано, что фторхинолон связывается именно с комплексом «ДНК и фермент». В результате формирования тройного комплекса хинолон-ДНК-гираза-ДНК прекращается не только репликация, но и транскрипция, блокируется движение РНК-полимеразы по матрице [48]. Аминогликозидам – *rrs1400*, вставки в *tlyA* и точечные мутации в различных участках гена *eis* [205]. Контроль за возникновением и

распространением устойчивости к антибиотикам во многом зависит от детального изучения лекарственной резистентности на популяционном и молекулярном уровнях. Это может открыть новые подходы для контроля за распространением устойчивости [148].

В современной эпидемиологии туберкулеза важным компонентом является изучение вопроса и закономерностей развития эпидемии туберкулеза, изучение причин и факторов, способствующих распространению штаммов *M. tuberculosis*, обладающих определенными свойствами. Для этого проводится идентификация и специфическая характеристика штаммов по определенным признакам, что позволит решать такие вопросы, как его происхождение, выявление источника инфекции, вероятные пути и факторы передачи, а также выявлять случаи возникновения и распространения устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. В этом направлении молекулярно-генетические подходы типирования *M. tuberculosis* получили развитие и внедрение в лабораторную практику. Они базируются на обнаружении отличий в структуре и частоте встречаемости определенных генетических элементов среди различных штаммов *M. tuberculosis* [28; 45; 46; 75; 152; 161].

Метод ПЦР (полимеразной цепной реакции) – все методы основаны на считывании нуклеотидных последовательностей ДНК хорошо изученных генов, ответственных за ЛУ. Полимеразная цепная реакция ПЦР в режиме реального времени (аллель-специфическая ПЦР). Расшифровка специфических участков ДНК позволяет установить определенные точки мутаций, которые приводят к изменениям структуры рецептора лекарственного агента и потере ЛЧ МБТ [51]. Преимуществами данной технологии являются: значительное снижение времени проведения анализа, удешевление анализа, снижение риска контаминации, высокая чувствительность и возможность получить информацию о присутствии в образце смешанных популяций микобактерий (ЛЧ и ЛУ) [120]. Метод имеет фантастические возможности и позволяет идентифицировать любой штамм туберкулезной микобактерии и определять первопричину той или иной устойчивости к лекарствам. За ее разработку К. Муллис получил в 1993 г.

Нобелевскую премию [15]. Сопоставление данных о ЛЧ МБТ, полученных при помощи ПЦР в реальном времени, с результатами бактериологического исследования методом абсолютных концентраций и с помощью системы Bactec выявило конкордантность методов в среднем в 94 % и 90 %, соответственно [120].

Система GeneXpert позволяет проводить анализ на наличие *Mycobacterium tuberculosis* и ее резистентности к рифампицину. Тест Xpert MTB/RIF является полуколичественной гнездовой ПЦР в реальном времени *in vitro*. GeneXpert включает автоматизированную обработку образцов, амплификацию нуклеиновых кислот и определение интересующей последовательности в простых или сложных образцах с использованием методов ПЦР в реальном времени и ПЦР с обратной транскриптазой. Результаты обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза с одновременным определением лекарственной чувствительности к рифампицину могут быть получены в течение 2,5 час. [190].

Институтом молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН (ООО «Биочип») разработан биочип, ориентированный на определение последовательности ДНК новым методом секвенирования путем гибридизации с библиотекой иммобилизованных олигонуклеотидных зондов. *Биологические микрочипы* (биочипы) представляют собой упорядоченные библиотеки олигонуклеотидных зондов, нанесенные с помощью роботов или синтезированные *in situ* на поверхности твердой подложки таким образом, что каждый элемент такого микрочипа содержит индивидуальный зонд с известной последовательностью [32].

Существуют и другие современные методы диагностики туберкулеза, такие, как *SSCP* (*Single Strand Conformation Polymorphism*) – метод анализа конформационного полиморфизма ДНК основан на регистрации различий в электрофоретической подвижности одноцепочечных ДНК, одинаковых по величине, но различающихся вследствие нуклеотидных замен по пространственной организации молекул [185]. ПЦР-SSCP позволяет быстро детектировать наличие резистентности к рифампицину и изониазиду. *DGGE* (*Denaturation Gradient Gel Electrophoresis*) – метод денатурирующего

градиентного гель-электрофореза – основан на зависимости свойств денатурации небольших двухнитевых молекул ДНК от их нуклеотидной последовательности, а точнее – от соотношения А-Т и Г-Ц-пар в исследуемых фрагментах, эффективность выявления мутаций этим методом достигает 95 % [186]. *Масс-спектрометрический метод* основан на измерении соотношения масса-заряд ионов. Эти ионы образуются вследствие ионизации фрагмента гена МБТ, полученного при ПЦР, отвечающего за устойчивость к определённому ПТП. Преимуществом метода является отсутствие необходимости в мечении ДНК и применении динамического анализа [203]. *Line probe assay (Lipa)* – метод, основанный на принципе твердофазной множественной обратной гибридизации. В основе метода лежит ПЦР с биотинилированными праймерами, ограничивающими участки генов, в которых возможно возникновение искомым мутаций. Время получения результата – 1–2 дня (6 часов) [224].

Современные методы быстрой молекулярно-генетической диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза основаны на определении полиморфизмов в данных генах [120; 154] и используются в клинической практике во многих странах мира. Кроме того, существуют многочисленные данные о взаимосвязи генотипов с клиническим течением болезни и терапевтическим эффектом. По результатам проведенных исследований генотип Beijing (Пекин) является преобладающим в популяции МБТ среди больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [37; 60; 61; 134]. Наиболее часто МБТ данного генотипа встречаются в азиатских странах, в Гонконге – 70 %, во Вьетнаме – 53 %, в Таиланде – 38 % [209]. Описано распространение генотипа Beijing в странах СНГ, в Эстонии встречается в 29,2 % случаев, в Азербайджане – в 70,8 % [178; 218], в Казахстане преобладает семейство W-Beijing – 94,4 % [42]. Молекулярно-генетическое изучение штаммов возбудителя туберкулеза, выделенных от обследуемых пациентов в Иркутской области показало, что в исследуемых группах преобладает генотип Beijing (65,5 %). Среди субтипов Пекин наиболее часто регистрировали MIT16 и MIT17. Выяснение взаимосвязи генотипа Пекин с лекарственной устойчивостью позволило установить, что наиболее часто МЛУ встречается среди

штаммов с генотипом Beijing MIT17 (48,8 %) [41]. В Архангельской области распространенность генотипа Beijing составляет 42 %, и наблюдается достоверная ассоциация с лекарственной устойчивостью к этамбутолу, рифампицину, стрептомицину и множественной лекарственной устойчивостью [147], в то время на Северо-Западе России при исследовании 100 штаммов МБТ, 16 штаммов имеют генотип Beijing и все с МЛУ [87]. В молекулярно-генетическом исследовании культур микобактерий, проведенном Исаевой Т. Х. (2012) генотип Beijing встречается в 62 %, и в 62,1 % случаев обладали полирезистентностью или множественной лекарственной устойчивостью [61].

По литературным данным, устойчивость к изониазиду обычно вызывается мутациями промоторов в генах *kat G* или *inh A*. Мутации в гене *inh A* выявляют при низкой степени резистентности к изониазиду и перекрестную устойчивость к этионамиду, тогда как мутации в гене *kat G* выявляют при высокой степени резистентности к изониазиду без перекрестной устойчивости к другим препаратам. Проведенные исследования в провинции Квазулу-Натал (ЮАР) выявили, что среди изолятов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, распространенность мутаций в гене *inh A* без сопутствующих мутаций в гене *kat G* составила 14,8 % и 10,3 %, соответственно. Распространенность мутаций в гене *inh A*, в сочетании с мутациями в гене *kat G* или без таковых, составила 30,3 % и 82,8 %, соответственно [193]. В исследованиях Салиной Т.Ю. и соавт. (2015) в Саратовской области наиболее часто в спектре мутаций наблюдались мутации в гене *kat G* (54,5 %) *ser315-> Thr1* (34,7 %), которые являются неблагоприятными и сопряжены с высоким уровнем ЛУ к изониазиду, в гене *inh A* – у 29,7 % [124]. В Самарской области, в своих исследованиях Николаевский В. В. и соавт. (2010) выявили, что мутации в гене *kat G* (кодон 315), связанные с устойчивостью к изониазиду, встречаются в 68,4 % случаев, в гене *inh A* – в 3,4 %, остальные характеризовались наличием мутаций в обоих указанных генах [161].

1.4 Анатомические и физиологические особенности лимфатической системы легких

О лимфатической системе было известно еще в древности. Первыми, кто систематизировал данные о млечных сосудах и создал учение о лимфатической системе, были Bartolinus (1630–1703) и Rudbeck O. (1616–1680) [6].

Лимфатические узлы, капилляры, лимфатические сосуды, протоки и стволы, по которым протекает лимфа к лимфатическим узлам, а от них к венам шеи, образуют лимфатическую систему, которая выполняет защитные функции – удаляет из организма и тканей чужеродные частицы, оказавшиеся в тканевой жидкости [136]. Между кровеносными и лимфатическими капиллярами находится сложная по своей микро- и ультраструктуре биологически активная среда – соединительная ткань с ее основными веществами, волокнистыми и клеточными элементами [54], реагирующая на изменения внутренней среды. Интерстициальное пространство понимается как неклеточный компонент рыхлой соединительной ткани или ее аналогов, окружающей стенки сосудов микроциркуляторного русла, клеточные элементы паренхимы и соединительной клетки [64], рассматривают в виде двухфазной системы [43; 195]. Благодаря коллагеновым и эластическим волокнам пространство разделено на неодинаковые по величине участки, заполненные гелеподобным веществом – гликокаликсом. Направляющим для распространения содержимого в интерстиции служит система эластических и коллагеновых волокон и интерстиций, разделяющих венозные отделы капилляров – венулы и лимфатические капилляры в большей мере насыщенных волокнистыми структурами, вязанными непосредственно с сосудистой стенкой, чем другие части соединительной ткани [21]. Бабский Е. Б., исследуя соотношение давлений, обеспечивающих движение жидкости в капиллярах, межклеточном пространстве и лимфатических капиллярах пришел к выводу о существовании так называемого результирующего (гидростатического) давления, который обеспечивает движение жидкости из тканей в лимфатические капилляры [7; 79].

В литературе Караганов Я. Л. и Банин В. В. указывают, что транспорт веществ через интерстициальное пространство происходит следующими путями:

1) конвекционным переносом веществ посредством циркуляции водных растворов, обусловлен неодинаковыми величинами гидростатического давления в разных участках пространства;

2) диффузией молекул в среде, ограничивающей их свободное распространение и зависящей от разности концентрации макро- и микромолекул в разных точках интерстиция [8; 63; 64].

Начальным звеном лимфатической системы являются лимфатические капилляры. Диаметр лимфатических капилляров составляет от 10 до 200 мкм [94; 137], толщина же эндотелиального слоя лимфатического капилляра по данным Чернуха А. М. до 300 нм [159], достигает 2 мкм по А. Castenholz [176]. Для лимфатических капилляров характерен ряд признаков: извилистость; расширения, чередующиеся с сужениями; формирование в местах их слияния озер и лакун; наличие в ряде случаев слепых отростков [21]. По наблюдениям Д. А. Жданова лимфатические капилляры чрезвычайно растяжимы, калибр сосудов может увеличиваться в три раза [19; 21; 54]. При соединении друг с другом они образуют в органах и тканях замкнутые лимфатические сети. Лимфатические капилляры ориентированы вдоль пучков соединительной ткани, в которых они располагаются, и соединяются друг с другом тонкими поперечными анастомозами [21; 54]. В «объемных» органах, например в легких, сети лимфатических капилляров имеют трехмерное строение. Лимфатические капилляры в них ориентированы в различных направлениях, находятся между пучками мышечных волокон, групп железистых клеток, структурными элементами легких. Стенки лимфатических капилляров образованы одним слоем эндотелиальных клеток, тесно соединены с рядом расположенными пучками соединительнотканых волокон при помощи тонких фибрилл (стропные или якорные филаменты). Тесная связь коллагеновых волокон со стенками лимфатических капилляров способствует раскрытию их просвета при воспалительных состояниях, отеке тканей [79; 157]. G. E. Cullan, G. L. Tood в

своих исследованиях в 1977 определили, что клетки эндотелия лимфатических капилляров имеют в основном ромбовидную форму [180]. Шахламов В. А. и Цамерян А. П. в 1982 г. указали, что эти клетки уплощены и имеют вытянутую форму [164], по наблюдениям Чернышенко Л. В. в 1986 г. – звездообразную или полигональную [160].

По мнению Hudack а. McMaster, много добавочных лимфатических капилляров не используются для тока лимфы, они наполняются лишь при активации лимфообразования, и их всасывающая поверхность меняется в широких пределах [195].

Через тонкие стенки в просвет лимфатических капилляров вместе с тканевой жидкостью всасываются крупные белковые молекулы, фрагменты погибших клеток и т. д. [157]. По данным Rous P. и соавт., в мышцах и коже, где кровяное давление в венозных капиллярах падает до 8,1–24,4 см водяного столба, проницаемость капиллярной стенки является наибольшей [215].

Звенья лимфатического русла снабжены лимфатическими капиллярами, посткапиллярами и сосудами, регулирующими процесс тканевого обмена и активного лимфооттока [95]. При соединении лимфатических капилляров образуются лимфатические сосуды. Стенки лимфатических сосудов состоят из внутренней оболочки, мышечной оболочки и адвентиция. Наибольшая концентрация мышечных элементов определяется в средней части лимфангиона, которую называют мышечной манжетой [16; 94]. Мышечные манжеты соседних лимфангионов имеют прямые и не прямые мышечные связки [112] с помощью которой в лимфатических сосудах происходят ритмические сокращения, систола сосуда начинается на периферии и постепенно волна сужения продвигается к центру [94; 139; 195]. Лимфатический сосуд нельзя рассматривать лишь как пассивную трубчатую систему для переноса лимфы, стенка сосуда способна сокращаться и расширяться под воздействием нейрогуморальных стимулов или лекарственных препаратов [202]. Лимфатические сосуды имеют клапаны, обеспечивают ток лимфы от капилляров в сторону лимфатических узлов, затем в лимфатические стволы и протоки, затем в крупные вены в нижних отделах шеи

[17; 137]. Первыми описали клапаны в лимфатических сосудах шведские ученые О. Rudbeck и F. Ruysch. Веденский А. Н. установил, что локализация и функция клапанов взаимно обусловлены, так как в тех отделах, где чаще наблюдается возможность ретроградного тока, имеется наибольшее число клапанов [29]. В исследованиях установлено, что клапаны лимфатических сосудов почти всегда открыты, они свободно пропускают лимфу в обе стороны, вблизи выходного клапанного отверстия возникает зона пониженного гидростатического давления и вызывает присасывающий эффект, что способствует продвижению лимфы с периферии к центру [139; 226]. Расположенные рядом лимфатические сосуды анастомозируют друг с другом и образуют сплетения [7; 21; 53]. В 1930 г. Иосифов Г. М. различил глубокие и поверхностные лимфатические сосуды: глубокие – образуются из лимфатических капилляров мышц, суставов и др. и внутренних органов, располагаются рядом с кровеносными сосудами; поверхностные – формируются из лимфатических капилляров кожи, подкожной клетчатки, располагаются рядом с подкожными венами [20]. По Куприянову В. В. подразделяют лимфатические сосуды на собирающие, отводящие, магистральные и протоки; также – до- и послеузловые. Часто сосуды оценивают как мелкие (30–40 мкм), средние и крупные; интра- и экстраорганные, основные по отношению к органу и «добавочные» [20].

Одной из биологических особенностей микобактерий является их лимфотропность, лимфатическая система лёгких и средостения служит мишенью для МБТ. Лимфатическая система первично поражается у детей, участвует в реактивации и прогрессировании туберкулёза, обуславливает характер течения специфического процесса у взрослых. Она же обеспечивает механизмы саногенеза, выполняя дренирующую, защитную, метаболическую функции [19; 144; 129; 166]. Существенное значение лимфатической системы организма в патогенезе туберкулёза различных локализаций является общепризнанным фактом. Лимфатические узлы легких содержат лимфоидную ткань и являются частью лимфатической и иммунной систем, выполняют барьерную, защитную, метаболическую и другие функции [18].

Большой вклад в изучение лимфатической системы при туберкулёзе лёгких внес выдающийся московский фтизиопатолог В. Г. Штефко. В начале 30-х годов прошлого века В. Г. Штефко дал сравнительную характеристику различных форм гематогенного диссеминированного туберкулёза, показал значение лимфатической системы в их развитии (например, при хроническом милиарном туберкулёзе). В 1935 г. им впервые был описан гистогенез обострения лёгочного туберкулёза и обнаружена большая роль в этом процессе лимфатической системы. Он писал о «межтканевом соке», который циркулирует вокруг места локализации туберкулёзной инфекции, приносит сюда, с одной стороны, питательный материал, а с другой уносит специфические продукты распада ткани и жизнедеятельности микобактерий. Им изучалась проблема «усиленного лёгочного рисунка», в основе которого, по его мнению, лежат изменения в лимфатических путях лёгкого. Было установлено, что туберкулёзная инфекция обладает лимфотропизмом и, с другой стороны, было доказано, что возбудитель туберкулёза, попадая в лимфатическое русло, подвергается бактерицидному воздействию лимфы. В связи с этим возникли первые выводы, что лимфатическая система лёгкого – это не только путь распространения туберкулёзной инфекции, но и отдел лёгкого, где начинается процесс заживления [165].

1.5 Методы введения противотуберкулезных препаратов

Адекватная химиотерапия больных, выделяющих микобактерии с множественной или обширной лекарственной устойчивостью, предусматривает назначение оптимальной комбинации химиопрепаратов резервного ряда. Однако набор препаратов резерва ограничен, а их противотуберкулезная активность значительно уступает действию препаратов основного ряда. Кроме этого, лечение резервными препаратами осложняется их высокой токсичностью и, как следствие, плохой переносимостью и развитием нежелательных реакций. В этих условиях актуальным является разработка новых методов в лечении сложной группы больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы

микобактерий, также новый взгляд на применение высокоэффективных в прошлом противотуберкулезных препаратов, как изониазид, изменение их путей введения для направленной фармакокинетики лекарственного средства [150; 151].

Прямое и не прямое эндолимфатическое введение лекарственных средств позволяет обеспечить более длительное сохранение высокой концентрации противотуберкулезных препаратов в пораженном органе и санировать лимфатический регион органов дыхания [44]. При инфильтративном, диссеминированном туберкулезе, специфическом плеврите и других формах вторичного туберкулеза лёгких лимфатическая система органов дыхания является с одной стороны мишенью для возбудителя и образования специфического воспаления, путем диссеминации, хранилищем для персистирующих форм МБТ, а с другой стороны, источником саногенетических репаративных процессов, путем для подведения лекарственных веществ. Исходя из важной роли лимфатической системы в развитии и заживлении туберкулеза лёгких, важно для успеха в лечении больных туберкулезом лёгких санировать региональные к лёгким лимфатические узлы [109]. На основании этих данных создание бактерицидных концентраций химиопрепаратов в лимфатической системе лёгких может быть одним из направлений повышения эффективности лечения туберкулеза лёгких с МЛУ.

До сих пор не теряет актуальности стремление исследователей искать методы лечения, которые позволили бы улучшить переносимость препаратов, повысить их терапевтическое действие за счет изменения путей введения, в частности изониазида, и тем самым ускорить излечение больных.

Вскоре после внедрения в медицинскую практику гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, тубазид) было обнаружено, что переносимость этого препарата больными неодинакова. Одни больные переносят препарат хорошо, в то время как у других возникают тяжелые побочные реакции — головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит и т. д. В основе индивидуальной чувствительности организма к изониазиду лежит неодинаковая

интенсивность его метаболизма. Основным путем биотрансформации этого препарата является ацетилирование. Незначительная часть его гидролизуеться, а также выводится с мочой в неизмененном виде. Ацетилирование изониазида осуществляется при участии N-ацетилтрансферазы – фермента, содержащегося в печени человека. Активность этого фермента генетически обусловлена и у разных людей неодинакова, разделяют с быстрым, средним, медленным ацетилированием [13; 80; 83]. К настоящему времени известно, что у человека имеется два функционально активных локуса (NAT1 и NAT2), локализованы на 8 хромосоме [225], известно 29 аллелей, кодирующих белки с разной степенью ацетилирующей способности [183]. Ряд исследователей [33; 82; 155; 156] отмечают, что у сильных инактиваторов изониазида наблюдался меньший терапевтический эффект, а у слабых инактиваторов – больший. В исследованиях проведенных Гаврильевым С. С. и соавт. сделано заключение о том, что жители Якутии в большинстве случаев слабо инактивируют изониазид при различных методах введения, что способствует созданию в крови высокой бактерицидной концентрации препарата [38].

Изониазид ингибирует активность ферментов, отвечающих за синтез главного компонента клеточной стенки бактерий – миколовой кислоты. Кроме того, недавно показано, что окисление изониазида сопровождается образованием NO радикалов, участвующих в микробицидном действии [73]. Изониазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальной концентрации в крови достигает через 1–2 часа после приёма. При использовании терапевтических доз изониазида (уровень доз выше минимальной ингибирующей, но ниже токсической концентрации) в крови создаётся концентрация 0,3–10,0 мкг/мл, а терапевтическая доза составляет 1,5 мкг/мл через 3 часа после орального введения. Бактериостатическая активность составляет 0,03 мкг/мл [143; 223]. Время полувыведения изониазида для людей с нормальной функцией печени и почек 1–4 ч. в зависимости от скорости метаболизма: 0,5–1,6 ч. для быстрых ацетилираторов и 2–5 ч. для медленных ацетилираторов [200], по другому источнику классификации: быстрые ацетилираторы – $t_{1/2} < 2,1$ ч. и медленные – $t_{1/2} > 2,1$ ч.

[219]. Изониазид главным образом метаболизируется в печени до ацетилизониазида (AcINH) с помощью ариламин-N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT2). Ацетилизониазид в дальнейшем гидролизует до изоникотиновой кислоты и ацетилгидразина, оба экскретируются с мочой. Изоникотиновая кислота конъюгирует с глицином. Ацетилгидразин метаболизируется до диацетилгидразина и может быть конвертирован печеночными микросомальными ферментами до реакционно способного агента (вероятно гидразин), который вызывает INH-индуцируемую гепатотоксичность [177]. Важной современной тенденцией в развитии фармакотерапии является подбор лекарственного средства каждому конкретному пациенту с учетом его биохимических особенностей [108].

В работах Гаврильева С. С., Винокуровой М. К. (1996, 2003, 2004) доказано, что усиление диффузии изониазида в патологически измененный очаг достигается путем глубокого проникновения препарата в легочную ткань при межреберном внутримышечном введении и локальным воздействием полупроводникового лазерного излучения. Препарат, введенный в одну из зон лимфотропного доступа, проделывает путь из лимфатического региона кожи через региональные лимфоузлы, анастомозы, в лимфатический регион органов дыхания. Целесообразно усиливать интерстициальный и сосудистый транспорт из места введения с помощью физических факторов [105; 109; 158]. Результаты исследований по применению низкоинтенсивного лазерного излучения свидетельствуют о том, что лазерная терапия может существенно влиять на ход биохимических реакций и увеличивать активность обменных процессов, улучшать микроциркуляцию, нормализовать периферический кровоток, оказывать антиоксидантный эффект [39; 81]. В работе Гордеевой Е. К. (2002) коррекция туберкулезного воспалительного процесса использованием интермиттирующей лимфотропной терапии выявила преимущества за счет более быстрого абациллирования (на 1,2 мес.), закрытия полостей распада (на 1,9 мес.) и купирования клинических проявлений на 1–2 мес. раньше, а также снижения числа больных с большими остаточными изменениями (в 2,7 раза) и сокращения сроков госпитализации (на 2,2 мес.) [43]. Метод непрямого эндолимфатического

введения изониазида в задне-медиальную поверхность средней трети голени отмечался более быстрым обратным развитием клинической картины, в 1,7 раза чаще отсутствовали симптомы интоксикации [24]. Результаты лимфосцинтиграфического исследования свидетельствуют о том, что лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов в загрудинное и аксиллярное клетчаточное пространство в сочетании с ронколейкином способствует их адресной доставке к очагу туберкулезного поражения и уменьшает накопление в печени [65]. Экспериментальные биохимические исследования показали, что концентрация изониазида в легочной ткани крыс при лимфотропном введении с облучением зоны введения ЭМИ КВЧ λ 5,6 м увеличивается в 4 раза (603,5 мкг/г) по сравнению с традиционными путями введения (внутримышечном – 148,4 мкг/г, внутривенном – 135,7 мкг/г) [158]. Определение концентрации изониазида в крови у больных туберкулезом легких при региональном лимфотропном, внутримышечном, пероральном введениях методом Волленберга в модификации Шендеров Р. И. (1975) через 3, 6 и 24 часа показало, что концентрация изониазида в крови при лимфотропном введении соответствует таковой при традиционных методах введения, а через 6 часов от момента введения оказывается выше, чем при его пероральном приеме. При лимфотропном введении изониазида пролонгируется время сохранения его эффективной концентрации (до 24 часов), чего не наблюдается при других методах введения препарата [44]. Биохимические исследования уровня концентрации изониазида в моче показали, что при эндолимфатическом методе введения препарата достигается более равномерное его выведение, чем при пероральном или других способах приема [12].

В настоящее время нет единого мнения о полном исключении изониазида с режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. В литературе описано двойное слепое рандомизированное исследование по применению высоких доз изониазида (16–18 мг/кг) в дополнение к препаратам второго ряда для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ. В результате лечения отмечалось в 2,37 раза более быстрое

прекращение бактериовыделения по посеву через 6 мес. и улучшение по рентгенологической картине, при этом симптомы токсического действия изониазида отсутствовали [201]. Niehaus A. J. et al. (2015) на основании проведенных генотипических исследований по определению частоты мутаций в промоторах генов *kat G* и *inh A*, считают эффективным применение высоких доз изониазида в лечении более чем 10 % пациентов с МЛУ и ШЛУ-ТБ. В Нигерии стандартизированный (гатифлоксацин, клофазимин, этамбутол и пиразинамид, канамицин, протионамид) 12-месячный курс лечения больных с МЛУ-ТБ, включающий дополнительно умеренно высокие дозы изониазида в интенсивной фазе, как минимум 4 мес., показал высокую эффективность химиотерапии: излечение достигнуто у 58 из 65 пациентов (89,2 %; 95 % ДИ 81,7–96,7) [192]. Применение изониазида в дозе 15 мг/кг в сутки введено в схему лечения больных с МЛУ-ТБ в Северной Африке [197]. В работе Г. Б. Соколовой и соавт. предложен метод химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулеза, отличающийся новым методологическим подходом к назначению ПТП в зависимости от особенности их фармакокинетики, взаимодействия на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях и степени лекарственной устойчивости МБТ. В режим лечения больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких, выделяющих умеренно резистентные МБТ к изониазиду (10 мкг/мл) и высоко к рифампицину (80 мкг/мл), стрептомицину (50 мкг/мл) и канамицину (50 мкг/мл), включали изониазид в дозе 10 и 5 мг/кг парентерально и внутрь 2 раза в сутки ежедневно в 10 час. утра и в 18 час. 30 мин. вечера, срок лечения составил 6 месяцев [78]. В работе Захарова А. В. (2009) описано применение высоких доз изониазида до 0,9–1,2 г, учитывая минимизацию токсических влияний метода регионарного лимфотропного введения у больных МЛУ-ТБ, при сохраненной чувствительности МБТ к высоким концентрациям препарата. Так, прекращение бактериовыделения по методу микроскопии наблюдалось у 73,4 % больных, заживление деструктивных изменений легочной ткани – у 50,0 % через 6 мес. лечения. Имеются работы об эффективности применения изониазида в комбинированных препаратах с

фиксированной дозой (КПФД) – (Lom-H-Z-E-B6) и (H-Lev-Z-R-B6), в режимах химиотерапии у больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с наличием МЛУ МБТ, достоверно повышает частоту прекращения бактериовыделения в первые 3 мес. лечения, по сравнению с монопрепаратами основного ряда. Также КПФД (H-Lev-Z-R-B6) *in vitro* обладают бактерицидным действием в отношении МЛУ- и ШЛУ-штаммов МБТ [88]. В работе Петренко Т. И. и Рейхруд Т. А. описано применение электрофореза с изониазидом и тиосульфатом натрия у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [113]. В 1993–1995 гг. Куничан А. Д. на модели культуры ткани легкого мыши, инфицированной ЛУ МБТ, изучил комбинированное действие ПТП. Доказан выраженный синергизм сочетаний пиразинамид + изониазид + рифампицин или рифабутин в отношении ЛУ МБТ. Выраженное преодоление лекарственной устойчивости к изониазиду доказано при сочетании последнего с протионамидом и этамбутолом. Выявлен синергизм ломефлоксацина с этамбутолом, изониазидом и пиразинамидом. Было отмечено, что при сочетании перечисленных комбинаций достоверно снижается количество жизнеспособных МБТ в легочной ткани и селезенке мышей [141]. Лекарственная устойчивость к высоким концентрациям изониазида среди обследованных пациентов в Иркутской области встречалась у 8,8 % больных, что позволяет сохранять в схемах лечения изониазид в адекватных терапевтических дозировках для парентерального введения больным с МЛУ-ТБ [41]. В 1971 г. И. М. Бондарев с соавт. предложили метод индивидуальных максимально переносимых доз (ИМПД) и метод внутривенного струйного введения изониазида (ЭВВ), доводя его дозу до 25–30 мг/кг.

Внутривенное капельное введение изониазида в сочетании с другими препаратами нашло широкое применение. Особенно это важно при лечении больных хроническим деструктивным туберкулезом [33]. При этом высокая концентрация изониазида в крови и тканях сможет создать условие для преодоления имеющейся лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В этой связи С. С. Гаврильев, З. Е. Линева (1975) предложили капельное ректальное введение изониазида в дозах до 30 мг/кг и считают, что при этом в

крови больных образуются концентрации препарата, близкие к таковым при внутривенном введении. В Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулеза в течение 30 лет, для достижения концентрации в 2–3 раза превышающей бактерицидный уровень, изониазид вводят внутривенно капельно в дозе 12–14 мг на 1 кг массы тела пациента при скорости 60 капель в минуту, при этом частота побочных эффектов не превышает 3 %. Данный метод позволяет преодолевать большие потери изониазида на пути к легким у сильных инактиваторов препарата, с первичной резистентностью микобактерий к химиопрепаратам. У впервые выявленных больных симптомы интоксикации исчезали через 2 недели, прекращение бактериовыделения наступало в среднем через 2 мес., закрытие полостей распада – за 3,5 мес. [27; 74]. Эффективно применен метод перибронхиальной лимфотропной терапии изониазида с другими инъекционными противотуберкулезными препаратами, в сочетании с внутривенным капельным введением у больных с прогрессирующим течением туберкулеза, в том числе у пациентов с наличием лекарственной полирезистентности МБТ [115].

Значительно отличается тактика применения изониазида в лечении больных с повторными курсами химиотерапии, где нужно учесть не только форму заболевания и степень инактивации, но и устойчивость к изониазиду МБТ (1 мкг/мл – критерий для сильных и 5 мкг/мл – для слабых инактиваторов). Исходя из степени резистентности МБТ, методика лечения должна быть избирательной [138]. Воробей В. А. и соавт. (2011) в своем исследовании по эффективности изониазида при пероральном, внутримышечном и эндолимфатическом введении максимальную концентрацию активного препарата в моче, равную 6,021 мкг/мл, обнаружили при эндолимфатическом способе введения, чем при пероральном и внутримышечном. Это свидетельствует о том, что при эндолимфатическом введении изониазида препарат практически не подвергается ацетилированию в печени, т. е. распространяется по органам и тканям в активной форме. Кибрик Б. С., изучая возможности наночастиц серебра потенцировать химиотерапевтические противотуберкулезные препараты по

преодолению лекарственной устойчивости МБТ, обнаружил, что в эксперименте *in vitro* наиболее выраженную бактерицидную активность, достигавшую 95,4 %, наблюдали при комбинации наночастиц с изониазидом. Результаты опыта *in vivo*, где использовали нанокомпозит, выживаемость составила 90 % [92]. Swanson R. с соавторами (2015) в экспериментальном исследовании *in vitro* доказали, что изониазид, введенный в низкой (5 мг/кг), стандартной (10 мг/кг) и высокой (20 мг/кг) дозах показал положительный результат на мышах, зараженных изониазид устойчивыми штаммами МБТ. На основании данного исследования авторы считают, что применять изониазид в лечении МЛУ-ТБ не обязательно в высоких дозировках.

РЕЗЮМЕ

Лекарственная резистентность МБТ значительно снижает эффективность лечения больных с деструктивными формами специфического поражения легких, часто отмечается неуклонное прогрессирование, развитие осложнений и образование хронических деструктивных форм туберкулеза. Стандартизированная химиотерапия при МЛУ ТБ способна обеспечить успех лечения только в половине случаев, что определяет актуальность поиска более эффективных и оптимальных способов воздействия на возбудитель туберкулеза.

Вариант региональной лимфотропной терапии имеет потенциальные преимущества в силу адресного воздействия с преимущественным бактерицидным накоплением противотуберкулезных препаратов, а именно изониазида, в пораженном легком. Это дает возможность использовать региональную лимфотропную терапию с позиций ослабления токсичности химиопрепаратов, предотвращения и преодоления лекарственной устойчивости МБТ. При этом имеющиеся региональные особенности туберкулеза у жителей Крайнего Севера, когда МЛУ МБТ в 92,4 % случаев характеризуется минимальной степенью лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл, также сведения о том, что изониазид в большинстве случаев у коренных жителей слабо инактивируется при различных методах его введения и это позволяет

создавать в крови высокую бактериостатическую концентрацию препарата, могут служить обоснованием для применения изониазида в лечении больных с МЛУ ТБ. В связи с вышеизложенным, актуальным является изучение клинической эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ при индивидуализированном включении изониазида в режим химиотерапии с учетом изменений путей его введения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведенное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) Научно-практический центр «Фтизиатрия».

Данная работа относится к клиническому сравнительному проспективному типу исследования по типу «случай-контроль» [114].

Из 256 пациентов с МЛУ-ТБ, получивших стационарное лечение в ОТТЛ № 2, распределены на исследования 189 больных. Не соответствовали критериям включения 53 пациента и 14 больных отказались от участия.

Критерии включения в исследование:

- взрослые пациенты в возрасте от 18 до 65 лет;
- впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких в фазе распада;
- бактериологически подтвержденный МЛУ ТБ, с устойчивостью к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл;
- больной понял и подписал информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- доброкачественные и злокачественные опухолевые образования, в том числе и в анамнезе;
- туберкулез бронхов;
- тяжелая сопутствующая патология.

Определение активного и ацетилированного изониазида в моче методом Волленберга в модификации Л. И. Гребенника (1961, 1965) проведено 189 пациентам, из них как сильные инактиваторы изониазида определены 30 пациентов, которые исключены из дальнейшего исследования. Прервали

лечение 7 больных. Из 152 больных молекулярно-генетические методы исследования методом ПЦР-РВ, для выявления мутаций в генах, ответственных за устойчивость к изониазиду *katG* и/или *inhA* проведены 126 пациентам, и 96 больным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определен изониазид и изменение его концентрации в сыворотке крови.

Проведен анализ клинического исследования и оценка эффективности лечения 152 взрослым ВИЧ-негативным больным с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ, находящимся на лечении в отделении терапии туберкулеза легких с МЛУ. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач пациенты разделены на четыре группы (три основные и одна контрольная группы):

- 1-я основная группа – 55 больных, получивших 10 %-й раствор изониазида методом регионального лимфотропного введения с фотофорезом в дополнение к стандартному IV режиму химиотерапии в интенсивной фазе;
- 2-я основная группа – 25 больных, получивших 10 %-ный раствор изониазида методом внутривенного капельного введения в дополнение к стандартному IV режиму химиотерапии в интенсивной фазе;
- 3-я основная группа – 20 больных, получивших 10 %-ный раствор изониазида методом внутримышечного введения в дополнение к стандартному IV режиму химиотерапии в интенсивной фазе;
- 4-я контрольная группа – 52 больных, получивших химиотерапию по стандартному IV режиму.

На рисунке 1 представлена схема дизайна исследования.

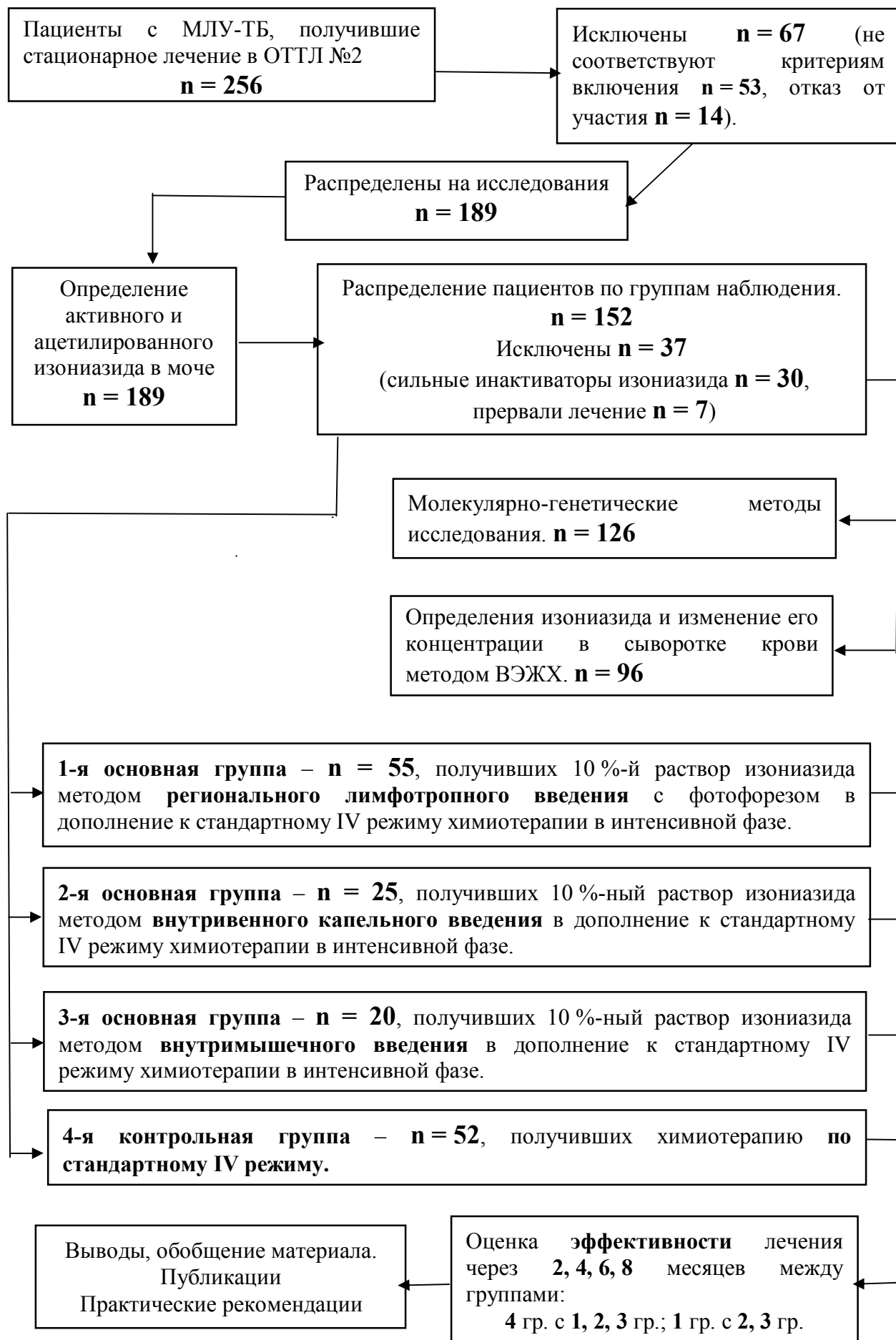


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

2.2 Объект и материал исследования

Возраст пациентов в группах наблюдения варьировал от 21 до 50 лет, мужчин (54,3 %) женщин (45,7 %). Все больные были распределены по группам в соответствии с критериями включения и исключения и по видам лечения.

Для изучения и анализа данных о пациенте, результатов обследования и лечения использовалась медицинская документация, сопровождающая больного:

- медицинская карта стационарного больного (учетная форма 003/у);
- медицинские карты амбулаторных больных (учетная форма 025/у);
- карта химиотерапии по категории IV (форма 01).

Анамнестические данные, социально-бытовые характеристики, результаты клинических, лабораторно-инструментальных исследований, результаты лечения каждого пациента вносились в базу данных IBM SPSS STATISTICS 22.

В паспортную часть входили данные: пола, возраста, социального положения (работающие, не имеющие постоянное место работы, пенсионеры по возрасту, студенты и учащиеся). Учитывались условия проживания (благоустроенная или частично-благоустроенное квартира, частный дом, комната в общежитии, БОМЖ), пребывание в местах лишения свободы, алкоголизм, никотиновая зависимость, наркомания. Клиническое обследование включало сбор и анализ жалоб, анамнестических сведений, осмотр пациента, пальпацию, перкуссию, аускультацию. Уделялось внимание выявлению контакта с туберкулезной инфекцией, особенно с МЛУ ТБ: бытовой, семейный, профессиональный, из мест лишения свободы. Также при сборе анамнеза выясняли, как регулярно проводилось флюорографическое обследование, как выявили туберкулез (при профилактическом осмотре, по обращаемости за медицинской помощью), длительность заболевания от момента появления первых симптомов до обращения к врачу.

Общеклинические лабораторные исследования включали в себя: общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови, общий анализ мочи. Бактериологическое исследование мокроты на МБТ проводили с целью

динамического контроля прекращения бактериовыделения в месяцах, включали люминесцентную микроскопию мазков, посев мокроты и тесты на лекарственную чувствительность проводили на жидких и плотных питательных средах в Бактериологической лаборатории ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», заведующий Алексеева Г. И. Фиксировали и анализировали рентгенологические характеристики о локализации затемнения, количестве и размерах полостей распада, наличии или отсутствии очагов обсеменения до начала и после окончания лечения, путем проведения обзорной и боковой рентгенограммы органов грудной клетки, линейной томографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки, а также контроль динамических изменений в процессе лечения каждые 2 месяца согласно приказам Минздрава РФ от 21.03.2003 г № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и от 29.12.2014 г № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» в Рентгенологическом отделении ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», заведующий Шепелева Л. П.

В работе выявлены типы инактиваторов изониазида методом определения активного и ацетилированного изониазида в моче. Исследование проведено в Клинико-диагностической лаборатории, заведующий – Ермолаева Е. Н. Из числа молекулярно-генетических методов (МГМ) исследования выбран метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (аллель-специфическая ПЦР-РВ), который позволил выявить мутации в генах, ответственных за устойчивость к изониазиду и определить генотипическое семейство МБТ «Beijing» – «non-Beijing». Молекулярно-генетические исследования проведены в Иммунологической лаборатории ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», заведующий – Мордовская Л. И. Для определения изониазида и изменения его концентрации в сыворотке крови использовали высокочувствительный и универсальный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при различных путях его введения. Исследование проведено в лаборатории ГАУ «Технопарк «Якутия».

2.3 Методы исследования

Клинический метод физикального обследования больного проходил по общепринятой схеме до начала лечения, динамическое наблюдение во время лечения, в конце лечения. Сбор жалоб учитывал наличие интоксикационных симптомов: слабости, утомляемости, снижения аппетита и веса, потливости, повышение температуры тела; респираторных симптомов: одышки, болей в груди, кашля с отделением мокроты. Проводили перкуссию, аускультацию, пальпацию. В анамнезе болезни выяснялось время начала болезни и появления первых симптомов, острота начала заболевания.

Общий анализ крови проводили при поступлении, после подбора всех ПТП по IV РХТ ИФ, далее ежемесячно. Общий анализ мочи осуществляли при поступлении, затем в динамике 1 раз в месяц. Биохимический анализ крови проводили при поступлении, затем после подбора всех противотуберкулезных препаратов по IV РХТ ИФ, далее ежемесячно. Спектр биохимических исследований состоял из определения общего билирубина, АСТ, АЛТ, общего белка, альбумина, мочевины, щелочной фосфатазы, креатинина, ионов К, Na, С-реактивного белка, глюкозы. Исследования мокроты включали в себя метод люминесцентной микроскопии и посев мокроты в двух-трех порциях. Посевы мокроты осуществляли на жидкие питательные среды автоматизированным методом ВАСТЕС 960 MGIT и определением лекарственной чувствительности на ПТП первого ряда; на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена с пересевом на среду для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ методом абсолютных концентраций: стрептомицин – 10 мкг/мл, изониазид – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, рифампицин – 40 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл, этионамид/протионамид – 30 мкг/мл, этамбутол – 2 мкг/мл, циклосерин – 30 мкг/мл, офлоксацин – 4 мкг/мл, капреомицин – 30 мкг/мл. Следует отметить, что при данном методе исследования ЛУ минимальная ингибирующая концентрация (МИК) изониазида составляет 1 мкг/мл. Это критическая концентрация изониазида, при которой еще наблюдается размножение МБТ.

Применены следующие градации массивности бактериовыделения: «скудное», «умеренное», «обильное».

Лучевое исследование органов грудной клетки выполняли всем больным 1 раз в два месяца. По рентгенологическим характеристикам устанавливали локализацию и распространенность поражения в легких – до 2–3 сегментов, 1 доля, 2 доли, двусторонний процесс. Оценивали очаги обсеменения на стороне поражения или в противоположное легкое. Определяли размеры полостей распада в диаметре – до 2 см., от 2 до 4 см. В том числе множественные полости распада. Оценка рентгенологических результатов химиотерапии проводилась в динамике через 2, 4, 6 и 8 мес. Фибробронхоскопическое обследование (ФБС) проводилось с использованием фибробронхоскопа под местной анестезией всем пациентам. Результаты исследования оценивались по степеням воспаления (I степень, II степень, III степень), характеру патологического изменения – неспецифического эндобронхита (катаральный, гнойный, атрофический). Функциональные исследования системы внешнего дыхания (ФВД) проводились на спирографе всем пациентам. Результаты ФВД-исследования оценивались по степени и типу снижения вентиляции легких (умеренное, значительное). Объем и кратность лабораторно-инструментальных исследований пациентов соответствует приказам Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Проведены дополнительные лабораторные исследования. Для исследования метаболизма изониазида использовался метод Волленберга в модификации Л. И. Гребенника (1961; 1965), который проведен 189 пациентам. Метод позволяет определить активный и ацетилированный изониазид в моче. За два дня до проведения исследования отменяются все ПТП. На 3-й и 4-й дни больной получает по 0,45 г изониазида в 9 часов утра и собирает суточную мочу. Метод основан на том, что изониазид подвергается в организме различным ферментативным превращениям с образованием ацетилированного изониазида,

гидразонов кетокислот, изоникотиновой кислоты, гидразида, альдегида. Часть изониазида не метаболизируется и выделяется с мочой в виде активного (свободного) препарата. По количеству выделенного активного изониазида и его активных производных больные разделены на сильных, средних и слабых инактиваторов:

- от 0 до 10 % – сильный инактиватор;
- от 11 до 15 % – средний инактиватор;
- свыше 16 % – слабый инактиватор.

Для определения изониазида в сыворотке крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), аппаратом «Миллихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск). Колонка хроматографическая стальная 2 × 75 мм с сорбентом ProntoSIL-120-5-C18 AQ (Bischoff, Германия). Номер: 3582. Зерно: 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,4 % октилсульфонат натрия, 0,1 % трифторуксусной кислоты. Температура: 40 °С. Давление: 2,4 МПа. Методом ВЭЖХ проведено исследование 96 пациентам, определяли изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при региональном лимфотропном, внутримышечном, внутривенном, пероральном путях его введения, с интервалом в 1,5, 6 и 9 часов с момента введения препарата пациенту. Результаты исследования расценивались по минимальным и максимальным терапевтическим концентрациям: от 0,2–1 мкг/мл до 10 мкг/мл, токсическая концентрация более 20 мкг/мл [223].

В образцах мокроты 126 больных ИТЛ с МЛУ МБТ для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса проведен метод ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» (ЗАО «Синтол», Россия). Выявляли мутации в генах *katG*, *ahpC* и *inhA*, определяющие лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ к изониазиду с помощью набора реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ». Для определения генотипов Beijing и non-Beijing микобактерий туберкулеза методом ПЦР-РВ использовали набор «Амплитуб- Beijing» (ЗАО «Синтол», Россия). Реакции и цветовые каналы прибора: генотип Beijing МБТ – канал ROX, генотип non-Beijing МБТ на приборе АНК-32.

2.4 Методы лечения

Химиотерапия пациентов в исследуемых группах проводилась по IV режиму в период интенсивной фазы (ИФ) (приказы Минздрава РФ от 21.03.2003 г № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и от 29.12.2014 г № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания») с учетом результатов тестов на лекарственную чувствительность. В период ИФ IV РХТ включались не менее 5 ПТП к которым сохранена чувствительность на срок лечения не менее 6–8 мес.: [Z Cs/Trd Pto Cm/Km/Am Lfx] [E] [PAS]. В схему химиотерапии пациентов в соответствии с целью данного исследования дополнительно включали изониазид [93] различными путями его введения. Раствор 10 %-го изониазида назначали однократно в рекомендуемой суточной лечебной дозе 10 мг/кг (5,0–7,0 мл) [38; 150; 153].

Пациенты 1-й группы получили в период стандартного IV режима химиотерапии в интенсивной фазе дополнительно 10 %-й раствор изониазида методом регионального лимфотропного введения с фотофорезом путем чередования региональных зон на стороне поражения: область подмышечной впадины, пятое межреберье у края грудины, подключичная область у края грудины.

Больные 2-й группы получили в период интенсивной фазы стандартного IV режима химиотерапии 10 %-ный раствор изониазида методом внутривенного капельного введения путем пункции вены локтевого сгиба. Суточная доза препарата из расчета на вес больного 10 мг/кг, растворялась в 100–150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, инфузии проводились ежедневно.

В 3-й группе пациентам 10 %-ный раствор изониазида вводился ежедневно в виде внутримышечных инъекций в период интенсивной фазы стандартного IV режима химиотерапии.

В 4-й группе химиотерапия назначалась по стандартному IV режиму, к которой сохранена лекарственная чувствительность, без дополнительного

применения изониазида.

При динамическом контроле в случае получения положительных результатов и повторном проведении тестов на ЛЧ МБТ на плотные питательные среды методом абсолютных концентраций, случаев увеличения уровня резистентности более чем 1 мкг/мл и расширения спектра лекарственной устойчивости к другим ПТП первого и второго ряда не выявлено.

Для предупреждения токсической реакции со стороны центральной нервной системы всем пациентам 1-й, 2-й и 3-й групп назначался витамин В6 (пиридоксин) в рекомендуемой суточной дозировке.

2.5 Метод регионального лимфотропного введения изониазида с фотофорезом у больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза

Метод регионального лимфотропного (РЛТ) введения изониазида в сочетании с фотофорезом применяется в период интенсивной фазы IV режима химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ (получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью», № 2016121956 от 02.06.2016). Использование изониазида обосновано его фармакокинетическими особенностями, способностью связываться с клеточными структурами тканей лимфатической системы. Для проникновения изониазида в лимфатическое русло в качестве лимфостимулятора используется воздействие полупроводникового лазера методом глубокого фотофореза на зону введения. По окончании курса глубокого фотофореза в качестве лимфостимулятора используется гепарин (0,5 мл – 5 000 МЕ), растворенный в 4,5 мл 0,5 % раствора новокаина.

Метод РЛТ введения изониазида в сочетании с фотофорезом включает использование медицинской аппаратуры и лекарственных препаратов, имеющих государственную регистрацию:

- лазерный аппарат терапевтический 2-канальный с магнитными насадками «Узор А-2К». ТУ: ТВО.290.001. Производитель – ГП «Восход», г. Калуга. Регистрационный № 94271-122. Длина волны излучения – 0,89 мкм; число каналов излучения – 2 шт.; импульсная мощность одного канала – 4 Вт; частота следования импульса – 80–300 Гц; масса – 5,5 кг; длительность лазерного импульса – 300 нс.;

- раствор изониазида 10 % – 5 мл, раствор новокаина 0,5 %, гепарин 5 000 МЕ – 0,5 мл.

Манипуляция проводится в процедурном кабинете при строгом соблюдении правил асептики и антисептики. РЛТ введение изониазида в подкожную клетчатку проводится по следующим зонам на стороне поражения:

- в области подмышечного пространства – по краю ключичной части большой грудной мышцы;
- в области V межреберья, отступив на 1–1,5 см от края грудины;
- в подключичной области в проекции соединения первого ребра с грудиной.

Зоны введения ежедневно чередуются с учетом распространенности специфического процесса. Также ежедневное чередование зон введения препятствует развитию уплотнений подкожной клетчатки на месте инъекций.

В шприц набирается 10 % раствор изониазида в суточной дозе 10 мг/кг и 0,5 % раствор новокаина до общего объема 10,0 мл. После обработки соответствующей зоны спиртовым раствором производится подкожная инъекция раствором изониазида. При использовании гепарина в качестве лимфостимулятора в первый шприц набирается 0,5 мл (5 000 МЕ) гепарина и 4,5 мл 0,5 % раствора новокаина, во второй – 10 % раствор изониазида в суточной дозе 10 мг/кг и 0,5 % раствор новокаина до общего объема 10,0 мл. После обработки соответствующей зоны спиртовым раствором производится подкожная инъекция гепарина с последующим введением в ту же иглу раствора изониазида.

Введение препарата в подмышечную область (рисунок 2) производится в положении сидя. Пациент сидит на стуле, рука, на стороне которой будет

вводится лекарственный препарат, отведена за голову. Иглу нужно вводить горизонтально, параллельно к реберной поверхности на $\frac{2}{3}$ ее длины, отступая от дна подмышечной ямки на 4–5 см и от края большой грудной мышцы (*musculus pectoralis major*) на 1,5–2 см.



Рисунок 2 – Проведение инъекции в подмышечную область

Введение препарата в область пятого межреберья (рисунок 3) производится в положении лежа на спине. После пальпации области пятого межреберья у края грудины, отступив от нее на 1–1,5 см, игла вводится подкожно, под острым углом параллельно ребру, на половину ее длины.

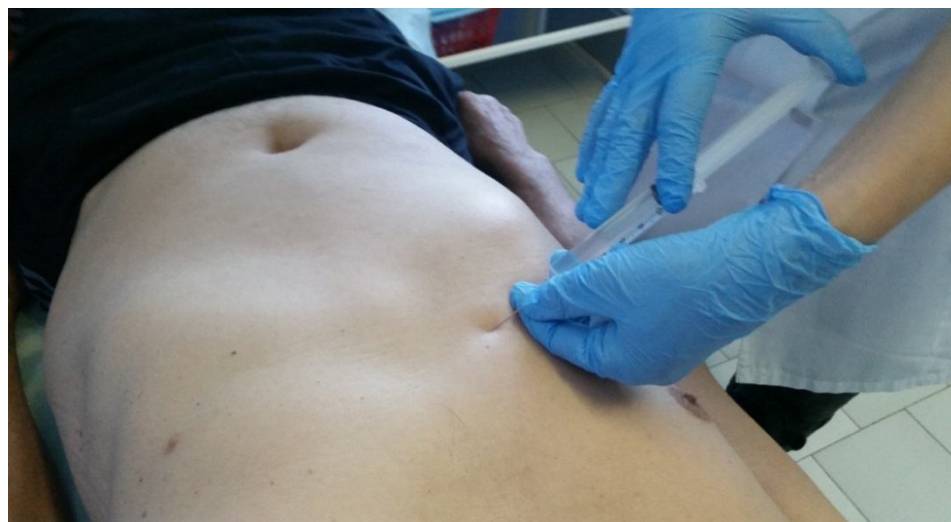


Рисунок 3 – Проведение инъекции в область V межреберья

При введении препарата в подключичную область (рисунок 4) пациент также находится в положении лежа на спине, повернув голову в противоположную от инъекции сторону. После пальпации области соединения первого ребра с рукояткой грудины, отступив на 1–1,5 см, игла вводится в подкожную клетчатку под острым углом параллельно ребру, на половину ее длины.

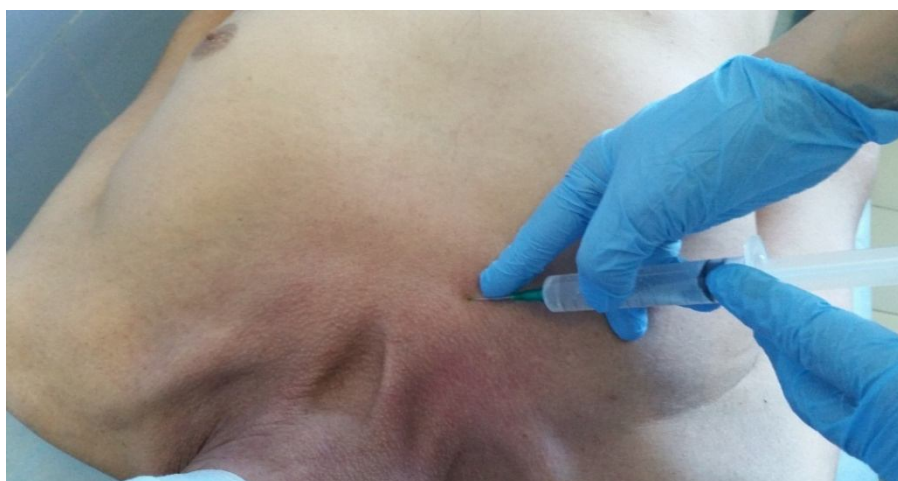


Рисунок 4 – Проведение инъекции в подключичную область

После окончания процедуры на область инъекции накладывается спиртовая

повязка, которая фиксируется пластырем.

Место введения препарата подвергается последующему фотофорезу через 15–20 минут после инъекции. Фотофорез проводится в кабинете лазерной терапии. Частота следования импульсов 150 Гц, импульсная мощность излучения 2 Вт, экспозиция 256 с., курс 25 дней, кроме субботы и воскресенья. После окончания курса фотофореза до рентгенологического контроля РЛТ терапия продолжается, в качестве лимфостимулятора используется гепарин. Рентгенологическое исследование проводится через 3–4 недели после окончания курса, что соответствует 2 мес. после предыдущего рентгенологического исследования легких. При положительной клинико-рентгенологической динамике, и сохраняющейся полости распада возможно назначение повторного курса РЛТ введения изониазида в сочетании с фотофорезом.

Показаниями к лимфотропному введению изониазида в сочетании с фотофорезом у больных МЛУ ТБ являются: установленная минимальная степень устойчивости МБТ к изониазиду в 1 мкг/мл, слабый (свыше 16 %) или средний (11–15 %) тип инактиватора изониазида, впервые выявленный распространенный деструктивный инфильтративный туберкулез легких с МЛУ МБТ (положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью», № 2016121956 от 02.06.2016). Противопоказаниями для проведения РЛТ терапии являются: индивидуальная непереносимость/аллергическая реакция на используемые препараты, гнойно-воспалительные заболевания кожи и подкожной клетчатки, выраженный болевой синдром на введение препаратов, общепринятые противопоказания к фотофорезу [36; 39; 43; 44; 65].

2.6 Статистическая обработка результатов

Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. В группах

сравнения в соответствии распределения количественных переменных нормальному закону проверялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых переменных и небольшими размерами групп, меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного распределения (Q_1 ; Q_3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, по качественным признакам – критерий χ^2 Пирсона. Определялся относительный риск неэффективности лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95 %-го доверительного интервала (ДИ).

Критический уровень статистической значимости различий (p) принимали равным 5 %.

РЕЗЮМЕ

С целью обоснования включения изониазида в химиотерапию и повышения эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ были проведены дополнительные исследования: выявление слабых и средних типов инактиваторов изониазида; с помощью ТЛЧ на плотных питательных средах определены микобактерии в мокроте с низким уровнем резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл; а также представлена молекулярно-генетическая характеристика возбудителя МЛУ-ТБ с помощью проведения ПЦР-РВ; большое внимание обращено на ВЭЖХ исследование изменения концентрации изониазида в сыворотке крови, что позволило выявить наиболее оптимальный и эффективный путь его введения.

Метод РЛТ введения изониазида в рекомендуемой суточной лечебной дозе 10 мг/кг веса больного с фотофорезом проведен у пациентов с учетом следующих показаний: установленная минимальная степень устойчивости МБТ к изониазиду в 1 мкг/мл, слабый (свыше 16 %) или средний (11–15 %) тип инактиватора изониазида, впервые выявленный распространенный деструктивный

инфильтративный туберкулез легких с МЛУ МБТ. В связи с распространенностью специфического процесса в легких, РЛТ введение изониазида с фотофорезом проводится ежедневно, чередуя зоны введения, что также препятствует развитию уплотнений подкожной клетчатки на месте инъекций. РЛТ введение изониазида в подкожную клетчатку проводится по следующим зонам на стороне поражения: в области подмышечного пространства – по краю ключичной части большой грудной мышцы; в области V межреберья, отступив на 1–1,5 см от края грудины; в подключичной области в проекции соединения первого ребра с грудиной.

Курс фотофореза 25 дней, кроме субботы и воскресенья. После окончания курса фотофореза до рентгенологического контроля РЛТ терапия продолжается с использованием лимфостимулятора гепарина. Рентгенологическое исследование проводится через 3–4 недели после окончания курса фотофореза, что соответствует 2 мес. после предыдущего рентгенологического исследования легких. При положительной клинико-рентгенологической динамике и сохраняющейся полости распада возможно назначение повторного курса РЛТ терапии в сочетании с фотофорезом.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Медико-социальная характеристика больных инфильтративным туберкулезом легких с туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью

Обследовано 152 пациента с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, находившихся на стационарном лечении в ОТТЛ № 3 ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в период с 2012 по 2014 гг. У данных больных проведен анализ медико-социальной характеристики. В группах наблюдения мужчин – 81 (53,2 %) чел., женщин – 71 (46,8 %). Возраст больных варьировал от 18 лет до 61 года, но большинство составили лица молодого и среднего возраста от 21 до 50 лет – 125 (82,5 %). Характеристика больных по полу и возрасту в группах наблюдения представлена в таблице 1, группы сопоставимы.

Таблица 1 – Возрастно-половой состав пациентов в группах наблюдения

Пол, возраст абс., %	Группы				p*
	1-я n = 55	2-я n = 25	3-я n = 20	4-я n = 52	
Мужчины	31 56,4	13 52,0	11 55,0	26 50,0	$\chi^2 = 0,48$ df = 3 p = 0,924
Женщины	24 43,6	12 48,0	9 45,0	26 50,0	$\chi^2 = 0,48$ df = 3 p = 0,924
До 20 лет	2 3,6	1 4,0	3 15,0	5 9,6	$\chi^2 = 3,68$ df = 3 p = 0,297
21–30 лет	18 32,7	6 24,0	7 35,0	16 30,8	$\chi^2 = 0,80$ df = 3 p = 0,849
31–40 лет	19 34,6	8 32,0	8 40,0	12 23,1	$\chi^2 = 2,62$ df = 3 p = 0,453
41–50 лет	10 18,2	7 28,0	1 5,0	13 25,0	$\chi^2 = 4,65$ df = 3 p = 0,198

Продолжение таблицы 1

Пол, возраст абс., %	Группы				p*
	1-я n = 55	2-я n = 25	3-я n = 20	4-я n = 52	
> 50 лет	6 10,9	3 12,0	1 5,0	6 11,5	$\chi^2 = 0,77$ df = 3 p = 0,856
Примечание: * критерий χ^2 Пирсона.					

Пациенты наблюдаемых групп по этнической принадлежности разделены на коренное и пришлое население, составили соответственно 127 (83,5 %) и 25 (16,5 %) чел. К коренному населению Крайнего Севера были отнесены якуты и представители малочисленных народов Севера (МНС). Пришлое население составляли лица некоренной национальности.

По социальной структуре половину больных составили не работающие лица трудоспособного возраста – 77 (50,6 %) чел., имеющих постоянное место работы всего 46 (30,3 %), студентов средних специальных и высших учебных заведений – 20 (13,2 %), пенсионеры по возрасту составили 9 (5,9 %) чел.

В исследуемых группах подавляющее большинство составили городские жители – 97 (63,8 %) чел., проживающих в сельской местности было 55 (36,2 %).

В благоустроенном жилье проживали 46 (30,2 %) больных, частично-благоустроенное жилье имели 45 (29,6 %) пациентов, в частном секторе с неблагоустроенным жильем – 36 (23,7 %), в общежитии – 16 (10,5 %) и 9 (5,9 %) пациентов не имели определенного места жительства.

Сбор анамнестических данных показал, что у больных туберкулезом часто отмечалось нарушение прохождения установленных сроков и кратности прохождения профилактического ФЛГ-обследования, предшествующего выявлению туберкулеза (рисунок 5).

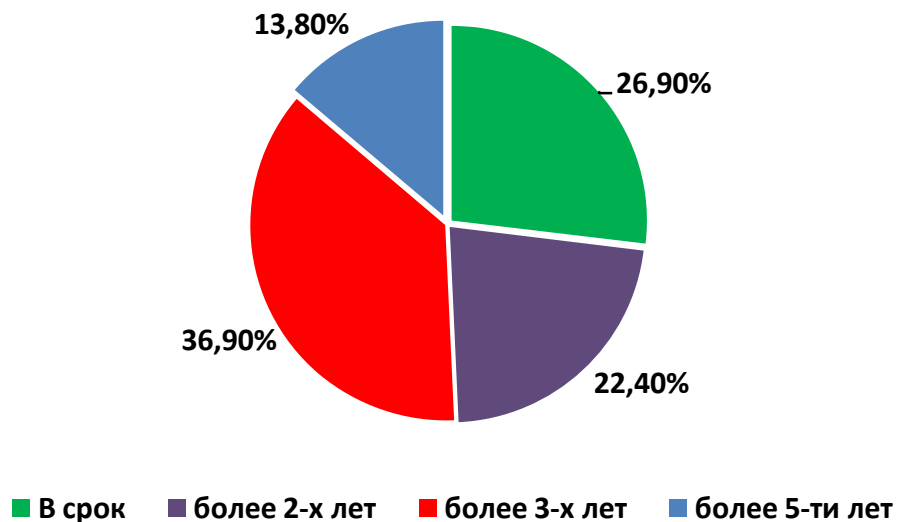


Рисунок 5 – Сроки прохождения ФЛГ-обследования

В установленные сроки прошли обследование всего 41 (26,9 %) чел. среди исследуемых групп ($\chi^2 = 31,32$ df = 1 $p < 0,001$), более 2-х лет ФЛГ-обследование не проходили 37 (22,4 %), более 3-х лет – 51 (36,9 %), более 5-ти лет – 23 (13,8 %) чел. Следует отметить, что из числа работающих и студентов 19 (33,4 %) пациентов не проходили ФЛГ-обследование более 2-х и более лет.

При изучении путей выявления туберкулеза чаще специфический процесс диагностировался по обращаемости – в 73 (48,1 %) случаях ($\chi^2 = 29,77$ df = 2 $p < 0,001$), при этом предъявлялись жалобы, характерные для симптомов туберкулезной интоксикации: длительный кашель (свыше 2 месяцев), повышение температуры тела, утомляемость, похудание и кровохарканье.

При прохождении очередных медицинских профосмотров или при трудоустройстве 59 (38,8 %) чел. были признаны как ФЛГ-положительные и привлеченные к обследованию по контакту с больным туберкулезом легких составили 20 (13,1 %) чел. При подробном сборе и анализе эпидемиологического анамнеза 60 (39,5 %) пациентов подтвердили в прошлом контакт с больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, при этом у 1/3 больных был давний контакт от 2-х и более лет. Из них тесный семейный контакт установлен у 32 (54,4 %) больных, у 28 (46,6 %) – бытовой (т. е. общались с друзьями, знакомыми,

родственниками, страдающими туберкулезом легких с МЛУ МБТ; контакт в местах заключения). Анализ метода выявления у данных больных показал, что у 18 (30,0 %) пациентов, имеющих контакт в анамнезе, туберкулез легких диагностирован при активном привлечении на обследование Противотуберкулезным диспансером, у 23 (38,0 %) – при профилактическом обследовании, у 19 (32,0 %) – при обращении за медицинской помощью к терапевту или к фтизиатру.

Таблица 2 – Медико-социальная характеристика пациентов в группах наблюдения

Характеристика абс., %	Группы				p*
	1-я n = 55	2-я n = 25	3-я n = 20	4-я n = 52	
Городские жители	33 60,0	18 72,0	12 60,0	34 65,4	$\chi^2 = 1,25$ df = 3 p = 0,740
Сельские жители	22 40,0	7 28,0	8 40,0	18 34,6	$\chi^2 = 1,25$ df = 3 p = 0,740
Коренные	43 78,2	24 96,0	17 85,0	43 82,7	$\chi^2 = 4,03$ df = 3 p = 0,258
Пришлые	12 21,8	1 4,0	3 15,0	9 17,3	$\chi^2 = 4,03$ df = 3 p = 0,258
Неработающие	29 52,7	12 48,0	10 50,0	26 50,0	$\chi^2 = 0,17$ df = 3 p = 0,981
Работающие	15 27,3	9 36,0	6 30,0	16 30,8	$\chi^2 = 0,63$ df = 3 p = 0,889
Студенты	7 12,7	3 12,0	4 20,0	6 11,5	$\chi^2 = 0,97$ df = 3 p = 0,806
Пенсионеры	4 7,3	1 4,0	-	4 7,7	$\chi^2 = 1,89$ df = 3 p = 0,593
ФЛГ-исследование проведено в срок	15 27,3	9 36,0	3 15,0	14 26,9	$\chi^2 = 2,49$ df = 3 p = 0,476
Не прошли: более 2-х лет	10 18,2	5 20,0	6 30,0	16 30,8	$\chi^2 = 2,90$ df = 3 p = 0,406

Продолжение таблицы 2

Характеристика абс., %	Группы				p*
	1-я n = 55	2-я n = 25	3-я n = 20	4-я n = 52	
более 3-х лет	23 41,8	7 28,0	9 45,0	12 23,1	$\chi^2 = 5,76$ df = 3 p = 0,123
более 5-и лет	7 12,7	4 16,0	2 10,0	10 19,2	$\chi^2 = 1,35$ df = 3 p = 0,716
Выявление: по обращаемости	31 56,4	15 60,0	11 55,0	16 30,8	$\chi^2 = 9,56$ df = 3 p = 0,022
по профосмотру	17 30,9	8 32,0	8 40,0	26 50,0	$\chi^2 = 4,68$ df = 3 p = 0,196
по контакту	7 12,7	2 8,0	1 5,0	10 19,2	$\chi^2 = 3,43$ df = 3 p = 0,329
Тубконтакт с больным МЛУ ТБ	19 34,5	11 44,0	9 45,0	21 40,4	$\chi^2 = 1,04$ df = 3 p = 0,789
Примечание: * критерий χ^2 Пирсона.					

Как видно из таблицы 2, группы наблюдения по медико-социальным характеристикам не различались.

Изучение анамнеза болезни показало, что в период выявления и установления диагноза «туберкулез» не чувствовали себя больными 35 (23,0 %) чел., 117 (77,0 %) пациентов считали себя больными: от 2-х недель до 2-х мес. 87 (74,2 %) чел., от 3-х до 4-х мес. – 25 (21,7 %), от 5-ти до 6-ти мес. – 5 (4,1 %) чел. Длительность симптомов в период до выявления туберкулезного процесса у больных 1-й группы составила 2,1 (0,6; 3,6), во 2-й – 2,5 (1,1; 3,9), в 3-й – 1,9 (1,0; 2,8), и в 4-й – 1,8 (1,0; 2,6) месяцев, различий по группам не установлено ($\chi^2 = 3,98$ df = 4 p = 0,408).

Одними из основных симптомов пациенты отмечали: утомляемость, потливость, субфебрильное повышение температуры тела, снижение веса.

Для объективного динамического контроля за эффективностью лечения специфического процесса в легких в исследуемых группах, основные проявления

болезни были разделены на интоксикационный и респираторный симптомы. Симптомами туберкулезной интоксикации являлись: повышение температуры тела, слабость, потливость, снижение веса. К респираторным симптомам относились: одышка, боли в грудной клетке, кашель, хрипы в легких.

Таблица 3 – Проявления симптомов туберкулезной интоксикации в группах наблюдения

Группы	Симптомы							
	повышение температуры		слабость		потливость		снижение веса	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	43	78,2	42	76,4	25	45,4	27	49,1
2-я (n = 25)	19	76,0	20	80,0	11	44,0	13	52,0
3-я (n = 20)	16	80,0	16	80,0	8	40,0	11	55,0
4-я (n = 52)	30	57,7	39	65,4	20	38,5	16	30,8
Всего (n = 152)	108	73,8	117	75,4	64	42,9	67	46,8
p*	$\chi^2 = 4,49$ df = 3 p = 0,213		$\chi^2 = 1,94$ df = 3 p = 0,584		$\chi^2 = 0,43$ df = 3 p = 0,933		$\chi^2 = 3,61$ df = 3 p = 0,307	
Примечание: * критерий χ^2 Пирсона.								

По частоте встречаемости симптомов туберкулезной интоксикации: повышения температуры тела, слабости, потливости, снижения веса, группы наблюдения больных не отличались (таблица 3).

Таблица 4 – Проявления респираторных симптомов в группах наблюдения

Группы	Симптомы							
	одышка		боли в грудной клетке		кашель		хрипы в легких	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	27	49,1	17	30,9	44	80,0	11	20,0
2-я (n = 25)	14	56,0	8	32,0	20	80,0	4	16,0
3-я (n = 20)	11	55,0	7	35,0	16	80,0	3	15,0

Продолжение таблицы 4

Группы	Симптомы							
	одышка		боли в грудной клетке		кашель		хрипы в легких	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4-я (n = 52)	20	38,5	12	23,1	32	61,5	10	19,2
Всего (n = 152)	72	47,4	44	28,9	112	73,7	28	18,4
p*	$\chi^2 = 1,93$ df = 3 p = 0,587		$\chi^2 = 0,89$ df = 3 p = 0,826		$\chi^2 = 3,87$ df = 3 p = 0,275		$\chi^2 = 0,35$ df = 3 p = 0,949	
Примечание: * критерий χ^2 Пирсона.								

Как видно из таблицы 4, среди больных всех групп одинаково часто наблюдались бронхолегочные симптомы: кашель, одышка, боли в грудной клетке, хрипы в легких.

При распределении пациентов по распространенности туберкулезного процесса в легких наблюдалась следующая картина. При рентгенологическом обследовании, у больных всех групп инфильтративный туберкулез носил достаточно распространенный характер, чаще выявлялось поражение до 2 долей – в 43,4 % случаев, 1 доли констатировано в 38,8 %, до 2-3 сегментов – в 17,8 % ($\chi^2 = 13,49$ df = 2 p = 0,003). Двусторонний процесс имел место в 30,9 % случаев.

Таблица 5 – Распределение больных в группах наблюдения по распространенности туберкулезного процесса в легких

Группы	Протяженность процесса						В том числе двусторонний процесс	
	до 2-3 сегментов		до 1 доли		до 2 долей			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	9	16,4	18	32,7	28	50,9	18	32,7
2-я (n = 25)	4	16,0	11	44,0	10	40,0	7	28,0
3-я (n = 20)	4	20,0	9	45,0	7	35,0	6	30,0
4-я (n = 52)	10	19,2	21	40,4	21	40,4	16	30,8

Продолжение таблицы 5

Группы	Протяженность процесса						В том числе двусторонний процесс	
	до 2-3 сегментов		до 1 доли		до 2 долей			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего (n = 152)	27	17,8	59	38,8	66	43,4	47	30,9
p*	$\chi^2 = 0,27$ df = 3 p = 0,965		$\chi^2 = 0,47$ df = 3 p = 0,924		$\chi^2 = 0,47$ df = 3 p = 0,924		$\chi^2 = 0,47$ df = 3 p = 0,924	
Примечание: * критерий χ^2 Пирсона.								

Как видно из таблицы 5, по распространенности процесса группы исследуемых существенно не различались.

Очаги обсеменения в прилегающие сегменты на стороне пораженного легкого или в противоположное легкое в исследуемых группах выявлялись у 129 (84,9 %) пациентов ($\chi^2 = 62,86$ df = 1 p < 0,001). Чаше выявлялись очаги обсеменения в прилежащие сегменты и/или доли на стороне пораженного легкого – у 91 (70,5 %) пациента ($\chi^2 = 6,22$ df = 1 p = 0,012).

Таблица 6 – Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности очагов обсеменения в легких

Распространенность	Группы								p*
	1-я n = 49		2-я n = 21		3-я n = 17		4-я n = 42		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
В прилежащие отделы	34	69,4	13	61,9	12	70,5	32	76,1	$\chi^2 = 1,43$ df = 3 p = 0,698
В противоположное легкое	15	30,6	8	38,1	5	29,5	10	23,8	
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.									

По распространенности очагов обсеменения анализируемые группы были сопоставимы (таблица 6).

Среди больных всех групп (таблица 7) полости распада преимущественно (67,8 %) от 2 до 4 см в диаметре, реже (32,2 %) полости распада не превышали 2 см ($\chi^2 = 16,071$ df = 1 p = 0,001). Множественные полости распада выявлялись у 1/3 пациентов в 36,8 % наблюдений.

Таблица 7 – Распределение больных в наблюдаемых группах по характеристике деструктивных изменений в легких

Группа	Размер полостей распада				В том числе множественные полости распада	
	до 2 см		от 2 до 4 см			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	17	30,9	38	69,1	21	38,2
2-я (n = 25)	7	28,0	18	72,0	9	36,0
3-я (n = 20)	7	35,0	13	65,0	6	30,0
4-я (n = 52)	18	34,6	34	65,4	20	38,5
Всего (n = 152)	49	32,2	103	67,8	56	36,8
p*	$\chi^2 = 0,37$ df = 3 p = 0,951		$\chi^2 = 0,37$ df = 3 p = 0,951		$\chi^2 = 0,07$ df = 3 p = 0,994	
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.						

Таким образом, по характеристике деструктивных изменений анализируемые группы были также сопоставимы.

Для характеристики специфического процесса в легких проведено фибробронхоскопическое обследование (ФБС) пациентов основных и контрольной групп. В результате обследования неспецифический эндобронхит выявлен у 135 (88,9 %), лишь у 17 (11,1 %) больных патологии не выявлено ($\chi^2 = 74,67$ df = 1 p < 0,001). Как видно на рисунке 3, при БФС-исследовании чаще, в 58,0 % случаев, диагностировался диффузный катаральный эндобронхит I и II степени воспаления, дренажный гнойный эндобронхит был установлен у 29,5 %, атрофический эндобронхит – у 12,5 % пациентов.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у наблюдаемых пациентов основных и контрольной групп, нарушение ФВД зарегистрировано у

125 (82,2 %) чел., у 27 (17,8 %) чел. нарушений не выявлено ($\chi^2 = 52,07$ df = 1 $p < 0,001$).

Чаше (65,4 %) фиксировалось умеренное снижение вентиляции легких и ЖЕЛ (ниже 60 %), реже (34,6 %) отмечалось значительное снижение вентиляции легких и ЖЕЛ в основном по рестриктивному типу (рисунок 6).

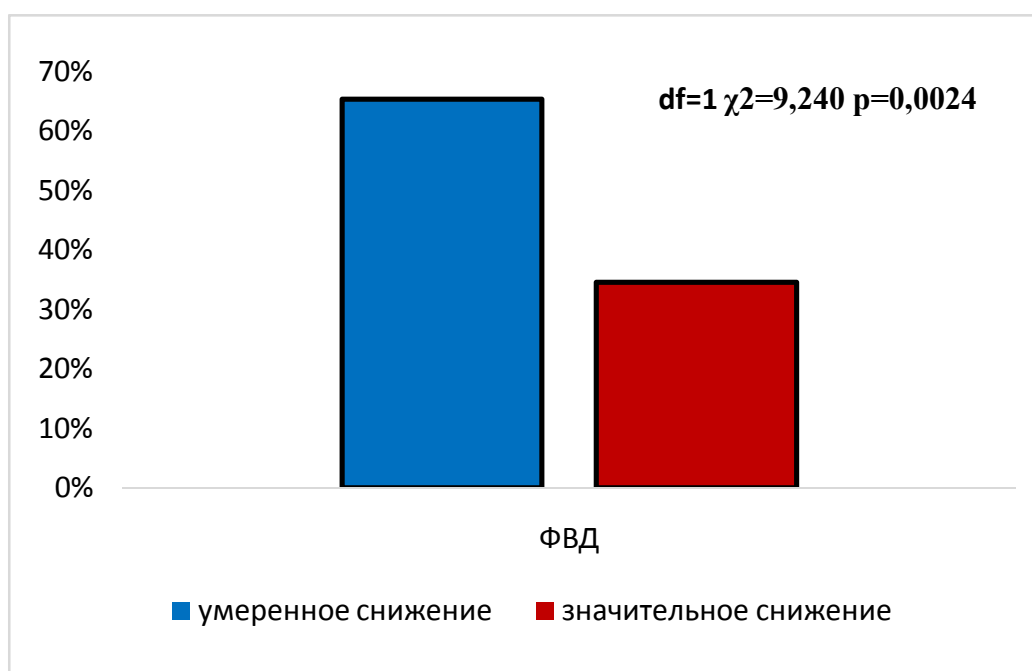


Рисунок 6 – Результаты исследования ФВД и ФБС

Сопутствующие заболевания выявлены у 123 (80,9 %) больных. Сопутствующие заболевания выявлялись на основании жалоб пациента, сбора анамнеза, дополнительных инструментальных исследований. Структура сопутствующей патологии представлена на рисунке 7.

В структуре сопутствующей патологии заболевания органов дыхания (31,1 %) представлены хроническими необструктивными бронхитами и обструктивными болезнями легких; заболевания желудочно-кишечного тракта (26,2 %) – хроническими холециститами, панкреатитами, гастритами, гепатитами; заболевания сердечно-сосудистой системы (7,8 %) – ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия; заболевания мочевыводящей системы (5,8 %) – хроническими циститами, уретритами, пиелонефритами; заболевания органов

зрения (6,8 %) – миопии I или II степени; заболевания эндокринной системы (12,6 %) – сахарный диабет 1 и 2 типов, эутиреоидный зоб.

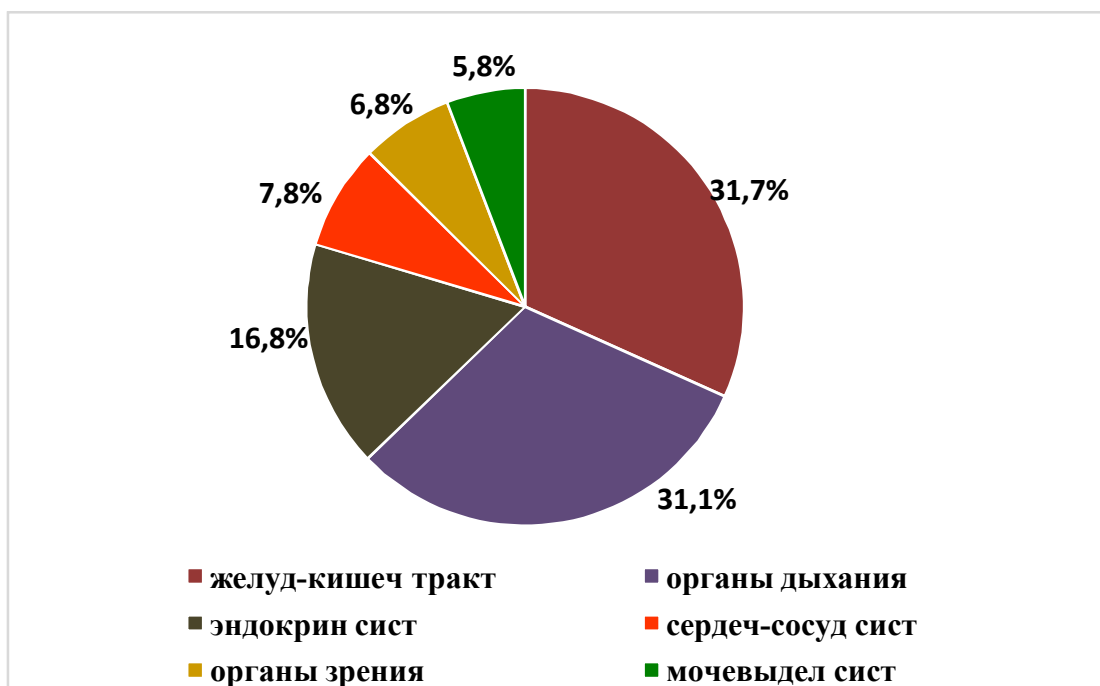


Рисунок 7 – Структура сопутствующих заболеваний у впервые выявленных больных с инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ

Следует отметить довольно высокий уровень у впервые выявленных пациентов синдрома алкогольной зависимости – 58 (38,2 %) чел., с одинаковой частотой ($p = 0,3367$), как среди женщин – 24 (41,4 %), так и мужчин – 34 (58,6). Из них у 27 (46,5 %) больных была установлена I степень (начальная), у 16 (27,6 %) чел. – II степень (развернутая), у 15 (25,9 %) – пагубное употребление алкоголя. Для уменьшения частоты отрывов от лечения и повышения эффективности, на протяжении всего курса лечения пациенты наблюдались врачом психиатром-наркологом, проводились психотерапия, кодирование, сенсibiliзирующая терапия для снижения и подавления влечения к алкоголю.

Также отмечен значительно высокий уровень табакокурения – 115 (75,6 %) пациентов, одинаково часто встречался среди мужчин и женщин, у 63 (54,8 %) и 52 (45,2 %) пациентов соответственно ($p = 0,4280$). При этом большинство

пациентов имели стаж курения от 10 до 15 лет ($p = 0,0315$) и выкуривали в сутки от 10 до 25 сигарет, что несомненно оказывало негативное воздействие на состояние слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей и повышало риск развития хронических бронхитов и хронической обструктивной болезни легких.

Важнейшей характеристикой деструктивного туберкулезного процесса является массивность выделения возбудителя туберкулеза.

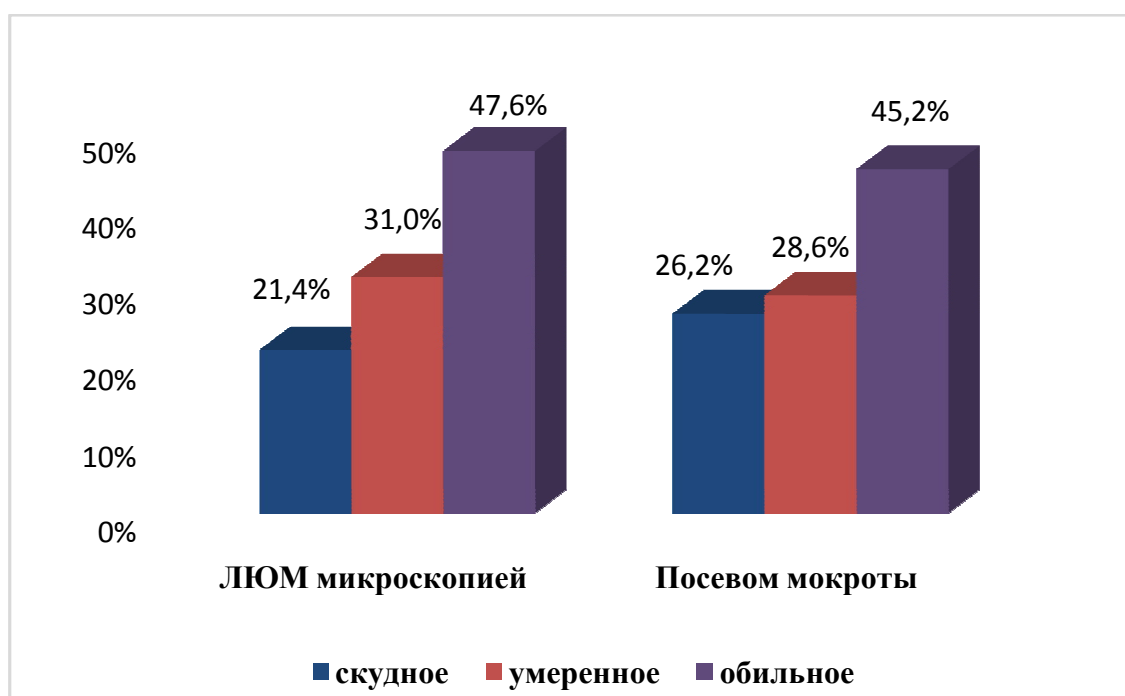


Рисунок 8 – Массивность бактериовыделения у больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя

При проведении исследований образцов мокроты, как методом люминесцентной микроскопии ($\chi^2 = 13,28$ $df = 2$ $p = 0,0013$), так и посевом мокроты ($\chi^2 = 8,14$ $df = 2$ $p = 0,0171$) на момент начала лечения у больных с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ достоверно преобладало обильное бактериовыделение (рисунок 8).

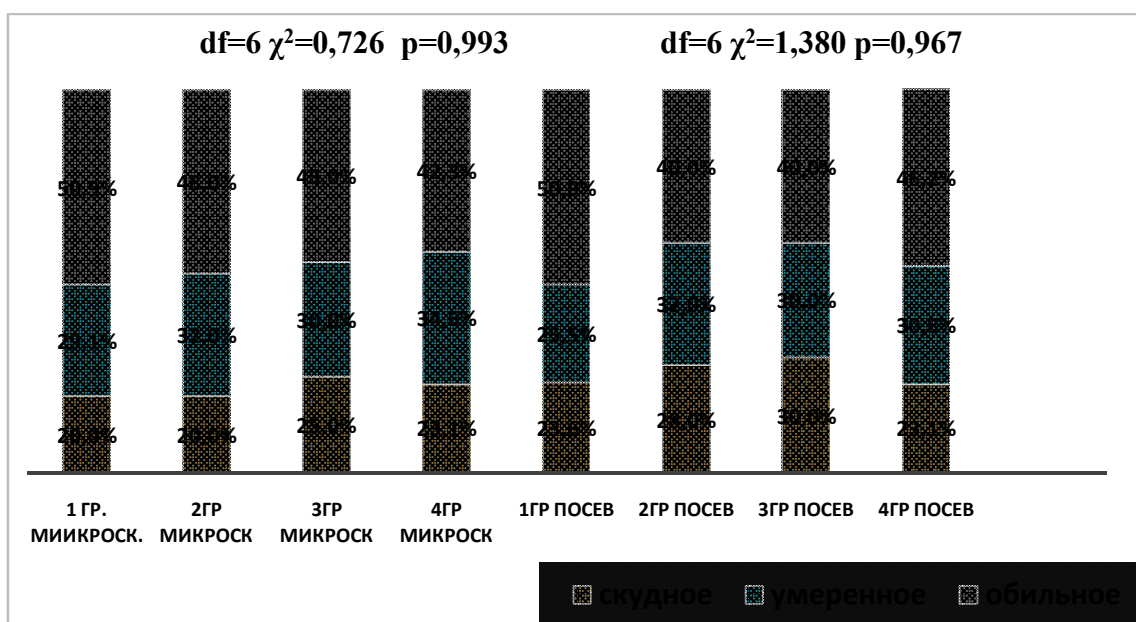


Рисунок 9 – Распределение больных в группах по массивности бактериовыделения люминесцентной микроскопией и посевом мокроты

Различия между группами не выявлены (рисунок 9).

3.2 Спектр первичной множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в группах наблюдения

В группах наблюдения проведен анализ по характеру и спектру лекарственной устойчивости микобактерий к ПТП, при этом МЛУ в сочетании с устойчивостью только к препаратам основного ряда встречалась в 55,6 %, а к комбинации основных и резервных – в 44,4 % (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение больных в группах наблюдения по характеру сочетания МЛУ с резистентностью к препаратам основного и резервного ряда

Группы	HR		HRS /E		HRSKm/Cm/E/PAS /Et /Cs		HRSO f/E /Et/Cs	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	2	0	28	52,0	21	40,0	4	8,0
2-я (n = 25)	1	4,0	12	48,0	9	36,0	3	12,0
3-я (n = 20)	0	0	13	65,0	6	30,0	1	5,0
4-я (n = 52)	4	7,7	24	46,1	20	38,5	4	7,7
Всего (n = 152)	7	4,0	77	51,6	56	36,5	12	7,9
p*	$\chi^2 = 1,78$ df = 3 p = 0,617		$\chi^2 = 1,88$ df = 3 p = 0,596		$\chi^2 = 0,47$ df = 3 p = 0,923		$\chi^2 = 0,83$ df = 3 p = 0,840	
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.								

В группах наблюдения по спектру лекарственной устойчивости МБТ к препаратам основного и резервного ряда были сопоставимы.

Частота лекарственной устойчивости к отдельным АБП представлена на рисунке 10. Как видно, отмечается высокая частота сочетанной лекарственной устойчивости к стрептомицину (96,0 %), канамицину (36,5 %) и этамбутолу (30,9 %), Cm (18,7 %), реже – к ПАСК (12,3 %), офлоксацину (7,9 %), этионамиду (4,6 %), циклосерину (3,2 %).

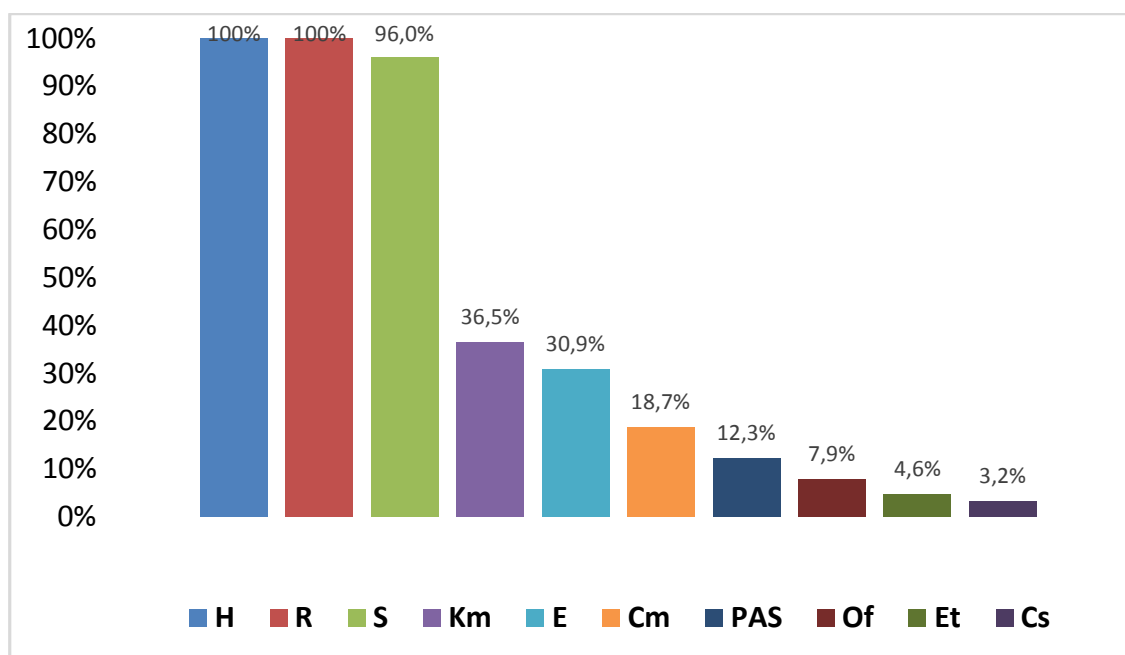


Рисунок 10 – Частота лекарственной устойчивости к отдельным АБП

Таким образом, все полученные данные по медико-социальной характеристике больных дают нам основание считать, что группы наблюдения пациентов, как основных, так и контрольной, сопоставимы по всем критериям. В достаточной степени группы наблюдения сравнимы и по распространенности специфического процесса, по тяжести клинических проявлений заболевания, по спектру лекарственной устойчивости МЛУ МБТ. В целом, приведенная характеристика впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ отражает общую ситуацию по заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации.

3.3 Результаты исследования мочи на ацетилирование изониазида у больных туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью

Для повышения эффективности лечения и определения показаний для включения изониазида в схему IV режима химиотерапии в интенсивной фазе, проведено исследование мочи на ацетилирование изониазида.

Методом определения активного и ацетилированного изониазида в моче у 189 впервые выявленных пациентов с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ установлены типы инактиваторов изониазида. Различают следующие типы: слабые, средние и сильные инактиваторы (ацетиляторы) по методу Волленберга в модификации Л. И. Гребенника (1961, 1965).

В результате исследования все пациенты разделены на слабых, средних и сильных инактиваторов по количеству выделенного с мочой активного изониазида. От 0 до 10 % определены как сильный инактиватор, от 11 до 15 % – средний инактиватор, свыше 16 % – слабый инактиватор. При этом, как видно из таблицы 9, сильные инактиваторы преобладают среди пришлого населения (43,7 %), средние инактиваторы встречаются одинаково часто как среди пришлого (47,9 %), так и среди коренного населения (48,2 %), слабые инактиваторы достоверно чаще встречается среди коренного населения Якутии (45,4 %).

Таблица 9 – Характер инактивации изониазида в моче среди коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера

Население	Тип инактиватора изониазида						Всего	
	сильные		средние		слабые			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Коренное	9	6,4	68	48,2	64	45,4	141	100
Пришное	21	43,7	23	47,9	4	8,4	48	100
Всего	30	15,9	91	48,1	68	36,0	189	100
p*	$\chi^2 = 31,87$ df = 1 p = 0,001		$\chi^2 = 0,01$ df = 1 p = 0,894		$\chi^2 = 18,29$ df = 1 p = 0,001			
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.								

По итогам результатов исследования мочи на ацетилирование 152 пациента, являвшиеся слабыми и средними инактиваторами изониазида, включены в группы наблюдения, по типам инактиваторов группы сопоставимы (таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов в группах по типу инактиватора изониазида

Тип инактиватора	Группы				p*
	1-я (n = 55)	2-я (n = 25)	3-я (n = 20)	4-я (n = 52)	
Средние абс.	34	13	11	29	$\chi^2 = 0,83$ df = 3 p = 0,840
%	61,8	52,0	55,0	55,8	
Слабые абс.	21	12	9	23	
%	38,2	48,0	45,0	44,2	
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.					

В результате данного исследования подтверждено, что коренные жители Якутии чаще являются слабыми инактиваторами изониазида, что позволило обосновать показание для дополнительного включения изониазида в схему IV режима химиотерапии в интенсивной фазе.

3.4 Результаты молекулярно-генетических исследований микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

С целью наиболее полной характеристики МБТ с МЛУ, определены генотипическая принадлежность возбудителя к семействам Beijing и non-Beijing, и его молекулярно-генетические особенности. Генотипирование микобактерий проводилось методом ПЦР-РВ с использованием набора «Амплитуб-Beijing». Исследование проведено на 126 образцах МБТ, выделенных из мокроты пациентов с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. В исследуемой популяции МБТ с МЛУ сполитипирование позволило выявить в 74,6 % (94 чел.) случаев присутствие генотипов семейства Beijing, остальные 25,4 % (32 чел.) определены как non-Beijing. Таким образом, в исследованных штаммах МБТ с МЛУ преобладал генотип семейства Beijing ($\chi^2 = 7,31$, df = 1, p = 0,0068).

Проведены молекулярно-генетические исследования образцов ДНК МБТ, выделенных из мокроты 126 больных МЛУ ТБ методом полимеразной цепной

реакции в режиме реального времени (аллель-специфическая ПЦР), позволяющие выявить мутации в генах *groV*, *katG*, *ahp C* и *inh A*. В результате исследований ДНК МБТ с МЛУ в 8 (6,4 %) образцах обнаружены изолированные мутации в генах *katG* и *inh A*, устойчивые к изониазиду. Изолированные мутации в гене *groV* обнаружены в 4 (3,2 %) образцах. Наличие одновременной мутации в генах *katG* и/или *inh A*, и *groV* выявлено в 110 (87,2 %) образцах. Чувствительными как к изониазиду, так и к рифампицину оказались в 4 (3,2 %). Результаты молекулярного исследования ЛУ относительно профиля резистентности к H + R совпали в 87,2 % с результатами фенотипического тестирования на плотных питательных средах. Например, в исследованиях Белоусовой К. В. (2013) процент совпадения составил 87,3 %, в работе Барбовой А. И., Чайка А. А. (2014) – составил 95,4 %.

В таблице 11 дана характеристика спектра мутаций в генах, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду (n = 118). Как видно из данной таблицы, из 118 случаев установленной устойчивости к изониазиду, чаще резистентность обусловлена изолированной мутацией в гене *katG* – в 86,2 % случаях, в гене *inhA* – только в 3,5 %, в сочетании мутаций в *katG* и *inhA* – в 10,3 % случаях ($\chi^2 = 73,37$, $df = 2$, $p < 0,0001$).

Таблица 11 – Характеристика спектра мутаций МБТ у больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ (n = 118)

Ген	Аминокислотные и нуклеотидные замены	Всего абс. %
<i>katG</i> 315	Ser-Thr 1 AGC-ACC Ser-Asn AGC-AAC	102 (86,2)
<i>katG</i> 315 + <i>inhA</i>	Ser-Thr 1 AGC-ACC C(-15)T	12 (10,3)
<i>inhA</i>	C(-15)T	4 (3,5)

Таблица 12 – Распределение в группах по спектру мутаций в генах МБТ

Мутация в гене абс., %	Группы				p*
	1-я n = 44	2-я n = 15	3-я n = 19	4-я n = 40	
katG 315	39 88,6	13 86,7	15 78,9	35 87,5	$\chi^2 = 1,13$, df = 3, p = 0,769
katG 315 + inhA	4 9,1	2 13,3	3 15,8	3 7,5	$\chi^2 = 1,18$, df = 3, p = 0,755
inhA	1 2,3	0	1 5,3	2 5,0	$\chi^2 = 1,21$, df = 3, p = 0,101
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.					

По результатам данного исследования, среди изолятов, полученных от пациентов преимущественно коренного населения Якутии, из всех обнаруженных мутаций, кодирующих устойчивость к изониазиду, наиболее часто встречаются мутации в гене katG 315 Ser-Thr 1 AGC-ACC, значительно реже – в гене inhA. В статье R. Swanson (2015), H-устойчивые штаммы имеют низкий, средний и высокий уровни резистентности. Мутации в гене inhA соответствуют низкому уровню устойчивости к изониазиду (МИК 0,25–0,5 мкг/мл); в гене katG 315 – среднему уровню (МИК 2 мкг/мл); в гене katG – высокому уровню (МИК 8 мкг/мл).

3.5 Результаты определения изониазида в сыворотке крови больных с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при различных путях его введения

В основе эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе с устойчивыми формами, лежит длительность циркуляции, а также уровень концентрации химиопрепаратов в крови и очаге поражения.

Методом ВЭЖХ для определения уровня и оценки динамики изменения концентрации изониазида в сыворотке крови больных проведено исследование

96 пациентам из наблюдаемых групп при различных путях введения: региональном лимфотропном (32 чел.), внутривенном капельном (28 чел.) и внутримышечном (19 чел.). Дополнительно включена группа пациентов для исследования перорального пути введения (17 чел.).

Для изучения концентрации изониазида в сыворотке крови больных, проводили забор крови в определенное время, через 1,5 часа (проба 1), через 6 часов – (проба 2), через 9 часов – (проба 3) после введения лекарственного препарата различными путями: региональным лимфотропным (1), внутривенным капельным (2), внутримышечным (3), пероральными путями (4).

Таблица 13 – Изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения, мг/л. (Me (Q₁; Q₃))

Время	Концентрация изониазида мг/л при различных путях введения				p*
	1	2	3	4	
Проба 1	4,2 (3,4; 5,0)	8,0 (5,3; 10,7)	12,5 (9,4; 15,6)	17,1 (23,8; 10,3)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,030
Проба 2	3,1 (2,0; 4,2)	2,2 (0,9; 3,5)	2,4 (1,0; 3,8)	2,2 (1,0; 3,4)	p = 0,321
Проба 3	2,2 (1,7; 2,7)	0,8 (0,2; 1,4)	0,8 (0,4; 1,2)	0,8 (0,6; 1,0)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,005 p ₁₋₄ = 0,008
Снижение уровня концентрации изониазида, %					
Через 6 часов	27,5 (13,6; 41,4)	74,0 (63,7; 84,3)	79,0 (67,7; 90,3)	78,0 (66,3; 89,7)	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,002
Через 9 часов	48,5 (39,6; 57,4)	84,3 (74,7; 93,9)	92,6 (88,6; 96,6)	93,7 (89,2; 98,2)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
Примечание: * Критерий Краскела – Уоллиса.					

Как видно из таблицы 13, при региональной лимфотропной терапии через

1,5 часа после введения препарата отмечена концентрация изониазида 4,2 (3,4; 5,0) мг/л, через 6 часов – составила 3,1 (2,0; 4,2) мг/л, т. е. снижение концентрации в сыворотке крови отмечается на 27,5 (13,6; 41,4) %, через 9 часов – 2,2 (1,7; 2,7) мг/л, снижение составило 48,5 (39,6; 57,4) % от исходной концентрации.

При внутривенном введении изониазида через 1,5 часа концентрация препарата равняется 8,0 (5,3; 10,7) мг/л, через 6 часов концентрация препарата в сыворотке крови снизилась на 74,0 (63,7; 84,3) % и составила 2,2 (0,9; 3,5) мг/л, через 9 часов – на 84,3 (74,7; 93,9) % и составила 0,8 (0,2; 1,4) мг/л.

Анализ динамики концентрации изониазида в сыворотке крови при внутримышечном введении показал, что через 1,5 часа достигается показатель 12,5 (9,4; 15,6) мг/л, через 6 часов от момента введения концентрация изониазида снижается на 79,0 (67,7; 90,3) % и достигает 2,4 (1,0; 3,8) мг/л, через 9 часов – дальнейшее снижение на 92,6 (88,6; 96,6) % от исходного уровня и составляет всего 0,8 (0,4; 1,2) мг/л.

Пероральное введение показало, что через 1,5 часа концентрация препарата достигла 17,1 (23,8; 10,3) мг/л, через 6 часов снизилась на 78,0 (66,3; 89,7) % и составила 2,2 (1,0; 3,4) мг/л, и через 9 часов после введения препарата – снижение на 93,7 (89,2; 98,2) % и достигает 0,8 (0,6; 1,0) мг/л.

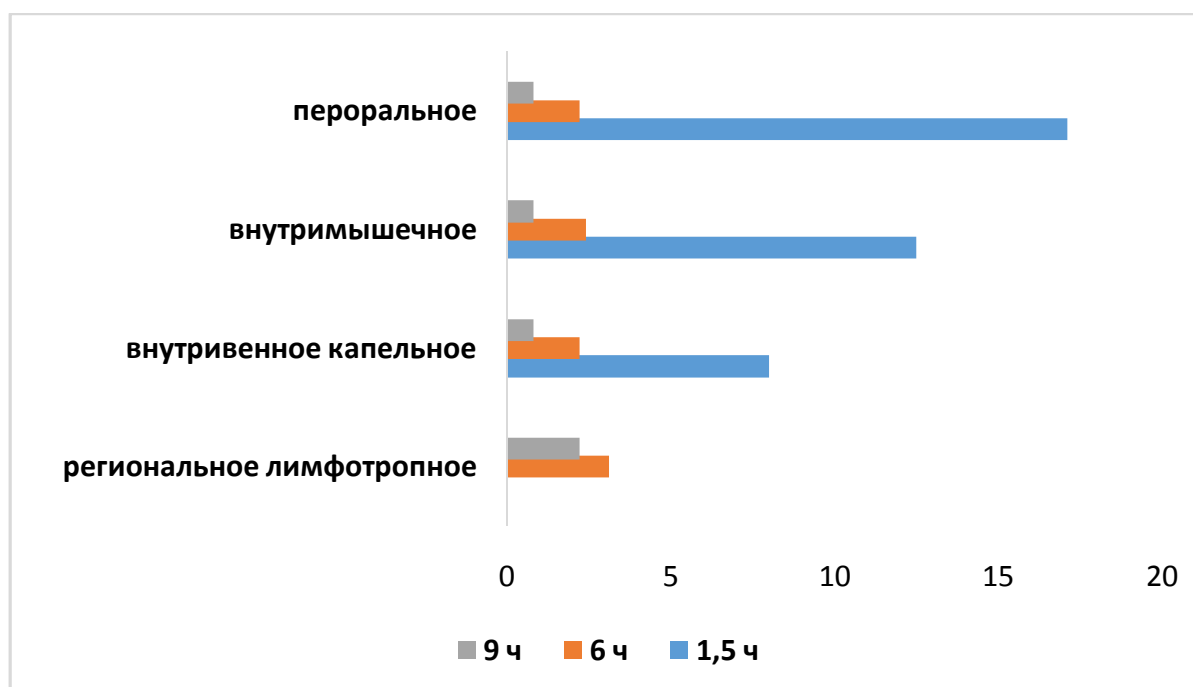


Рисунок 11 – Динамические изменения концентрации изониазида во времени в сыворотке крови при различных путях его введения (мг/л)

На рисунке 11 наглядно показаны динамические изменения концентрации изониазида во времени в сыворотке крови при различных путях его введения (мг/л).

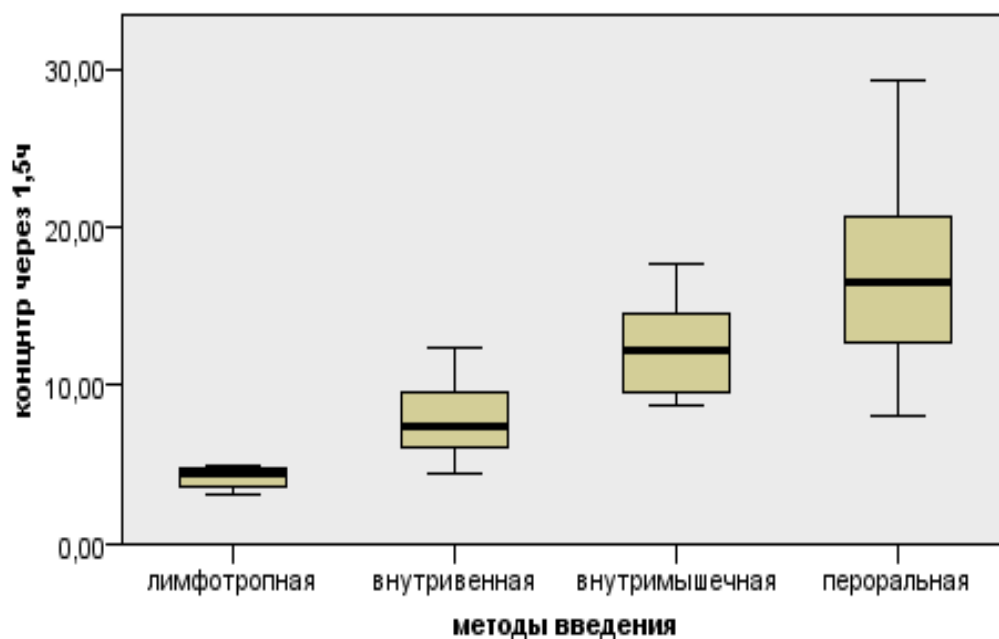


Рисунок 12 – Концентрация изониазида в сыворотке крови пациентов через 1,5 часа, мг/л

Как видно из рисунка 12, в крови у исследуемых групп больных через 1,5 час. выявлены достоверные отличия по концентрации изониазида в сыворотке: лимфотропного пути в сравнении с внутримышечным и пероральным введениями, и внутривенно-капельного в сравнении с пероральным путем. Наименьшие концентрации изониазида в сыворотке крови больных зафиксированы при лимфотропном введении этого препарата, наибольшая при пероральном приеме.

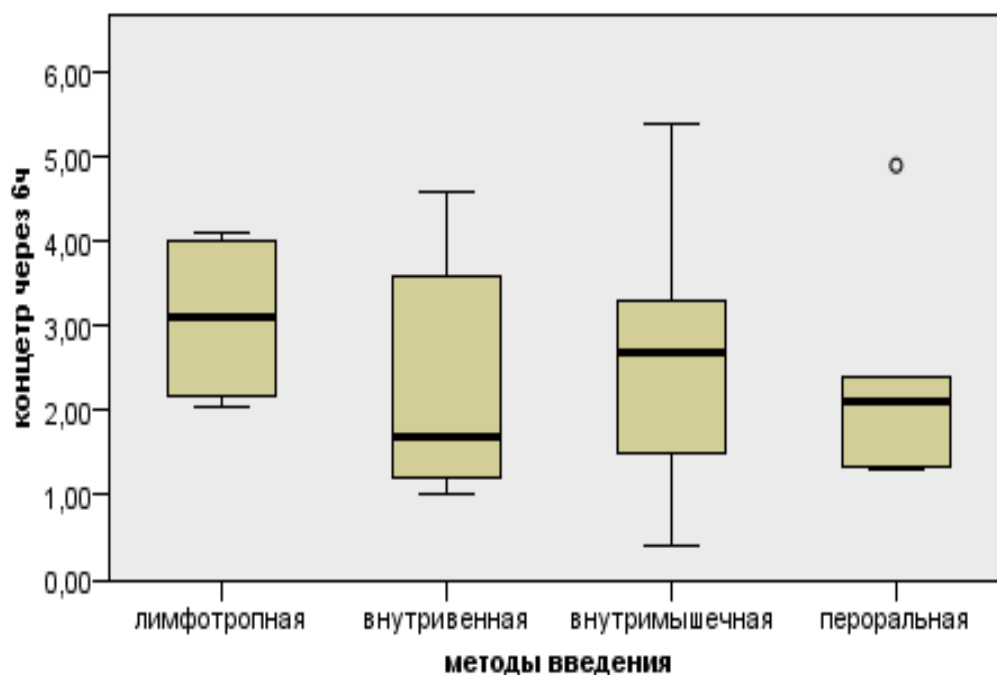


Рисунок 13 – Концентрация изониазида через 6 часов, мг/л

Рисунок 13 наглядно демонстрирует нам, что через 6 часов после приема изониазида между различными путями введения достоверные различия содержания препарата в сыворотке крови не выявлены (таблица 15). При всех путях введения изониазида в сыворотке крови больных сохраняется терапевтическая концентрация препарата, но фиксируется тенденция к понижению его при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном путях введения по сравнению с лимфотропным введением.

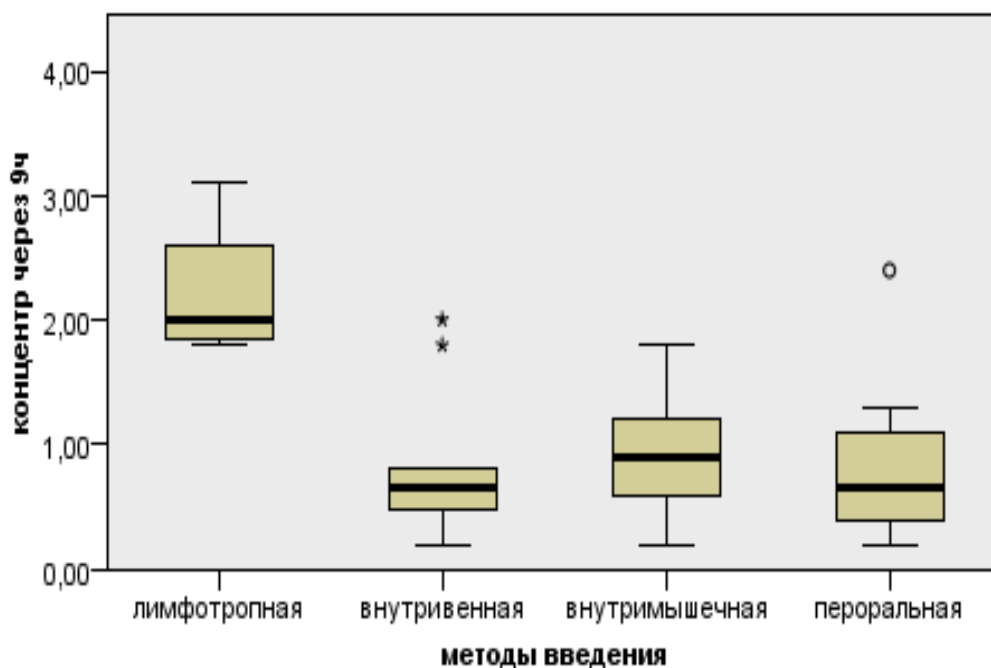


Рисунок 14 – Концентрация изониазида через 9 часов, мг/л

На рисунке 14 видно, что через 9 часов после приема изониазида различными путями, отмечаются достоверные различия концентрации препарата в сыворотке крови при лимфотропном введении в сравнении с остальными группами наблюдения (см. таблицу 13). Лимфотропный путь введения обеспечивает сохранение в сыворотке крови больных терапевтической концентрации изониазида, тогда как при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном введениях отмечается снижение концентрации препарата менее 1 мг/л.

Таким образом, изониазид при всех методах введения через 1,5 ч. достигает системного кровотока, и его концентрация зависит от метода введения. При региональном лимфотропном введении изониазида с фотофорезом обеспечивается содержание бактерицидной концентрации препарата в сыворотке крови больных более продолжительное время и достигается высокий положительный эффект при лечении. Положительный лечебный эффект внутривенного капельного введения объясняется тем, что при введении препарата в вены локтевого сгиба он с кровотоком поступает с начала в легкие, а затем в

печень. При пероральном и внутримышечном методах введения, изониазид активно попадает в кровоток и печень, где практически полностью инактивируется и в очаг поражения доставляется невысокая концентрация препарата.

3.6 Результаты лечения больных инфильтративным туберкулезом с туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью с низким уровнем резистентности к изониазиду

Проведен анализ эффективности лечения больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при различных путях введения 10 % раствора изониазида: региональном лимфотропном, внутривенном капельном, внутримышечном. Сравнение эффективности лечения основных групп проведено с контрольной группой, где пациенты получали лечение по IV режиму химиотерапии без дополнительного включения изониазида. Дополнительное применение изониазида в лечении впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя обосновано с учетом показаний включения его в IV режим химиотерапии, обусловленные региональными особенностями коренного населения Крайнего Севера: низкая степень лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл, слабые и средние инактиваторы изониазида у пациентов. В том числе учитывались приверженность больного к лечению и информированное согласие пациента. Схема подбора препаратов в период интенсивной фазы IV режима химиотерапии проводилась в соответствии с Приказами МЗ РФ №109 от 20 марта 2003 г. и № 951 от 29 декабря 2014 г. Учитывались лекарственная устойчивость к отдельным препаратам, их переносимость больными, тяжесть течения заболевания, наличие сопутствующих патологий. В учреждении организован контролируемый непрерывный ежедневный прием препаратов больными в соответствии с назначенной схемой химиотерапии.

Таблица 14 – Схемы стандартного IV режима химиотерапии, интенсивная фаза с учетом лекарственной устойчивости

Схемы химиотерапии абс., %	Всего n = 152	Группы				p*
		1-я n = 55	2-я n = 25	3-я n = 20	4-я n = 52	
HEZKmFqPto	30 19,7	11 20,0	5 20,0	3 15,0	11 21,2	$\chi^2 = 0,35$ df = 3 p = 0,949
HZKmFqPtoCs/Trd	54 35,6	19 34,5	8 32,0	10 50,0	17 32,7	$\chi^2 = 2,17$ df = 3 p = 0,537
H/CmFqZPtoCs/Trd /PasE/	56 36,8	21 38,2	9 36,0	6 30,0	20 38,5	$\chi^2 = 0,70$ df = 3 p = 0,871
FqZKmPtoCs/Trd /PasE/	12 7,9	4 7,3	3 12,0	1 5,0	4 7,7	$\chi^2 = 0,84$ df = 3 p = 0,839
Примечание: *p – критерий χ^2 Пирсона.						

Как видно из таблицы 14, по назначенным схемам химиотерапии по ИФ IV режима группы наблюдения были сопоставимы.

Эффективность лечения оценивали по темпам регрессии клинической картины туберкулезного процесса, динамике прекращения бактериовыделения, заживлению полостей распада. В клинической картине прослежена динамика основных симптомов: интоксикационных (слабости, утомляемости, снижения аппетита и веса, потливости, повышение температуры тела) и респираторных (одышки, болей в груди, кашля с отделением мокроты). Проведен анализ динамики купирования интоксикационных и респираторных симптомов при региональном лимфотропном, внутривенном капельном, внутримышечном введении изониазида и стандартной химиотерапии (таблица 15).

Таблица 15 – Сроки купирования клинических проявлений (в сутках) у впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя Me (Q_1 ; Q_3)

Симптомы	Сроки купирования в сутках			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Интоксикационный	64,4 (60,3;68,5)	69,7 (66,4;73)	89,9 (83,4;96,4)	83,1 (78,2;88)
Респираторный	75,4 (67,9;82,9)	83,8 (78,3;89,3)	104,8 (99,4;110,2)	105,2 (97,9;112,5)
p	*	**	* **	* **
Примечания: 1. p – Критерий Краскела – Уоллиса; 2. * 1-ой с 3-й и 4-й ($p < 0,001$); 3. ** 2-й с 3-й и 4-й ($p < 0,001$).				

Как видно из таблицы 15, сроки купирования симптомов туберкулезной интоксикации и бронхолегочных симптомов были различны у больных наблюдаемых основных и контрольной групп. У больных 1-й и 2-й основных групп исчезновение как интоксикационных, так и респираторных симптомов наступило раньше, чем у больных 3-й основной и 4-й контрольной групп. Наименьшие сроки по ликвидации симптомов интоксикации наблюдались у пациентов 1-й группы, наибольшие – у больных 4-й группы. По ликвидации респираторных симптомов, наименьшие сроки наблюдались у пациентов 1-й группы, наибольшие – у больных 4-й группы.

В процессе химиотерапии наблюдалась постепенная регрессия респираторных симптомов и интоксикации, нормализация общего состояния. Через 2 мес. (рисунок 15) от начала лечения с включением изониазида отмечается характерное снижение интоксикационного синдрома во всех исследуемых группах. Быстрее купирование симптомов интоксикации произошло в 1-й и 2-й основных группах, и через 2 мес. составила 90,7 % и 85,0 % соответственно.

Замедленная динамика наблюдается среди пациентов 3-й основной и 4-й контрольной групп – 62,5 % и 52,9 %. Через 4 мес. лечения симптомы интоксикации не наблюдаются практически среди больных 1-й и 2-й групп, в 3-й – в 87,5 %, в 4-й – в 88,2 %. Через 6 и 8 мес. лечения интоксикационный синдром купирован во всех исследуемых группах. Следует отметить, что наиболее дольше сохранялся дефицит массы тела.

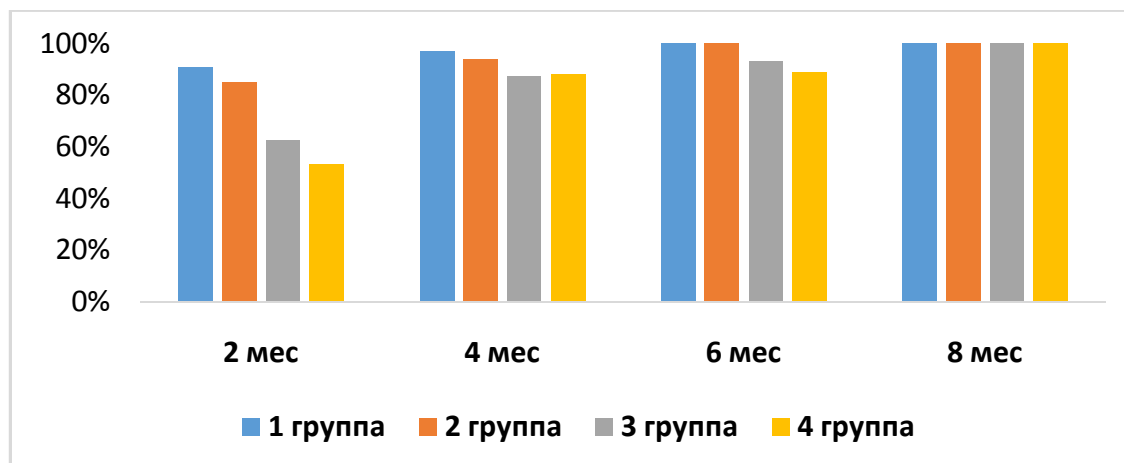


Рисунок 15 – Регрессия интоксикационного симптома в группах исследования

Интенсивность респираторных симптомов (рисунок 16) также снижается у больных всех наблюдаемых групп, но у пациентов 4-й и 3-й групп, получавших стандартную терапию и внутримышечный изониазид, оставалась достаточно высокой. Из всех респираторных симптомов наиболее длительное время больного беспокоила одышка. Так, через 2 мес. лечения, снижение респираторных симптомов в 1-й и 2-й основных группах зафиксированы в 81,8 % и в 70,0 % соответственно, в 3-й – в 62,5 %, в 4-й – в 56,3 %. Через 4 мес. химиотерапии респираторные симптомы наблюдались только у пациентов 3-й и 4-й групп, соответственно в 87,5 % и 81,3 %. Через 6 и 8 мес. лечения бронхолегочный синдром купирован во всех исследуемых группах. Клиническая эффективность лечения была одинаково высокой у больных 1-й и 2-й основных групп, отличалась от 3-й основной и 4-й контрольной групп.

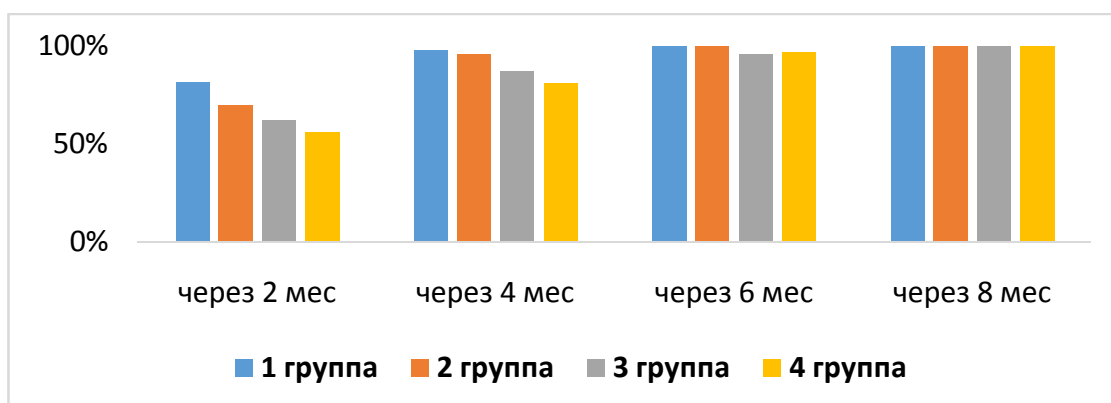


Рисунок 16 – Регрессия респираторного симптома в группах исследования

Проведен анализ длительности стационарного лечения в наблюдаемых группах (таблица 16).

Таблица 16 – Средняя продолжительность стационарного лечения в исследуемых группах, мес. Me (Q₁; Q₃)

Группы	1-я	2-я	3-я	4-я
Длительность лечения в мес.	6,7 (5,8; 7,6)	7,4 (6,2; 8,6)	8,3 (6,7; 9,9)	8,2 (6,8; 9,6)
p	*		*	*
Примечания: 1. p – Критерий Краскала – Уоллиса; 2. *1-ой с 3-й и 4-й (p < 0,05).				

Как видно из данной таблицы 16, продолжительность стационарного курса лечения достоверно различалась у больных 1-ой группы по сравнению с 3-й и 4-й, при сравнении 2-й исследуемой группы с 3-й и 4-й, 3-й и 4-й статистически значимых различий не выявлено.

При этом наименьшие сроки продолжительности стационарного лечения наблюдались у больных 1-й группы, получавших химиотерапию с изониазидом путем лимфотропного метода введения с фотофорезом, наибольшие – при стандартной химиотерапии по IV режиму.

Основными критериями оценки эффективности лечения больных впервые

выявленным инфильтративным туберкулезом с МЛУ МБТ во всех группах наблюдения послужили результаты о частоте и сроках прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада. Анализ эффективности терапии по частоте и срокам прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада при различных путях введения изониазида представлены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17 – Сроки и частота прекращения бактериовыделения по методу посева при различных путях введения изониазида

Группы	Сроки прекращения бактериовыделения (мес.)							
	2		4		6		8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	7	12,7	26	47,3*	49	89,1*	52	94,5*
2-я (n = 25)	3	12,0	9	36,0	20	80,0	22	88,0
3-я (n = 20)	0	0	5	25,0	13	65,0	16	80,0
4-я (n = 52)	2	3,8	10	19,2	32	61,5	40	76,9
Примечания: 1. $p - \chi^2$ Пирсона; 2. *1-ой с 3-й и 4-й ($p < 0,05$).								

Анализ эффективности лечения впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ по показателю прекращения бактериовыделения (таблица 19) при дополнении IV режима химиотерапии в ИФ изониазидом у слабых и средних инактиваторов с низким уровнем лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду в 1 мкг/мл при различных путях его введения, показал, что начиная со 2 мес. лечения в 1-й и 2-й группах отмечается положительная тенденция, чем в 3-й и 4-й группах, статистически не значима. Увеличение количества больных с прекращением бактериовыделения в 1-й группе достоверно чаще прослеживается через 4, 6 и 8 мес. лечения, чем в 3-й и 4-й группах.

Таблица 18 – Сроки и частота закрытия полостей распада при различных путях введения изониазида

Группы	Сроки закрытия полостей распада, (мес.)							
	2		4		6		8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	3	5,4	19	34,5*	41	74,5*	47	85,4*
2-я (n = 25)	1	4,0	5	20,0	15	60,0**	19	76,0**
3-я (n = 20)	0	0	3	15,0	9	45,0	13	65,0
4-я (n = 52)	0	0	6	11,5	24	46,2	34	65,4
Примечания: 1. p – χ^2 Пирсона; 2. *1-ой с 3-й и 4-й (p < 0,05); 3. **2-ой с 3-й и 4-й (p < 0,05).								

При оценке рентгенологической динамики у слабых и средних инактиваторов с низким уровнем лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду в 1 мкг/мл при различных путях его введения и стандартном IV режиме химиотерапии отмечено, что заживление полостей распада в 1-й и 2-й основных группах наблюдается начиная со 2-го мес. лечения, достоверных различий между группами не выявлено. Как видно из таблицы 18, через 4, 6 и 8 мес. лечения положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада достоверно чаще отмечалась у больных 1-й группы, при сравнении с 3-й и 4-й группами, и через 6 и 8 мес. у пациентов 2-й группы достоверные различия выявлены по сравнению с 3-й и 4-й группами. Таким образом, введение изониазида в режим химиотерапии деструктивного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя методом региональной лимфотропной терапии позволяет быстрее купировать интоксикационный и бронхолегочный синдромы, сократить длительность стационарного этапа лечения, ускорить элиминацию возбудителя и процессы заживления легочной ткани. Механизмы достигнутых результатов связаны с более быстрым и эффективным подавлением микобактериальной популяции, как в лимфососудистых структурах легких, так и

в зоне туберкулезного воспаления. Следует отметить, что при внутривенном капельном введении изониазида получены положительные результаты лечения.

Проведен анализ частоты и характера побочных реакций у 152 впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ. У 93 (61,2 %) больных наблюдались 102 побочные реакции на прием ПТП по IV РХТ в ИФ, при этом у 9 (9,7 %) пациентов отмечались две побочные реакции. Наиболее часто выявлялись артралгии – в 37 (36,3 %) случаях; гепатотоксические нарушения – в 23 (22,5 %) с повышением индикаторных ферментов АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы; функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта – в 14 (13,7 %) случаях и сопровождались снижением аппетита, диспепсическими расстройствами; аллергические реакции в виде сыпи со стороны кожных покровов и эозинофилия в крови – в 12 (11,8 %); ототоксические нарушения в виде снижения слуха и шумовых эффектов – в 11 (10,8 %); расстройства со стороны центральной нервной системы в виде головокружения, расстройства сна отмечались в 5 (4,9 %) случаях (рисунок 17). Частота развития и встречаемости побочных реакций была одинакова во всех наблюдаемых группах при региональном лимфотропном, внутривенном капельном, внутримышечном введениях изониазида.

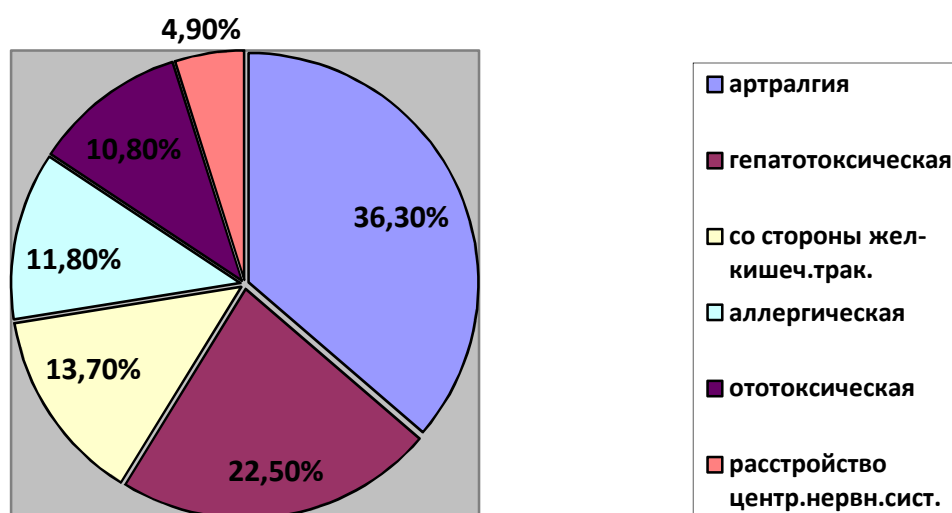


Рисунок 17 – Характеристика и частота побочных реакций (n = 102)

Переносимость изониазида во всех исследуемых группах при различных путях его введения была удовлетворительной. В 4,9 % случаев в группах наблюдения одинаково часто наблюдалась характерная для изониазида токсическая реакция со стороны центральной нервной системы – головокружение, расстройство сна, умеренные головные боли. В случаях развития побочных реакций отмены ПТП не требовалось. Назначение симптоматической терапии было эффективным. По показаниям с целью купирования побочных реакций назначались гепатопротекторы, желчегонные и ферментативные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, противогистаминные, внутривенные инфузии глюкозо-солевых растворов.

В течение всего периода лечения с дополнительным применением изониазида при различных путях его введения, прогрессирования туберкулезного процесса в легких, как в основных, так и в контрольной группах не наблюдалось.

В качестве клинического примера эффективного лечения инфильтративного деструктивного туберкулеза легких с МЛУ МБТ методом регионального лимфотропного введения изониазида приведены клинические наблюдения.

Пример 1. Больная А., 23 года, якутка, студентка, впервые выявлена по обращаемости, взята на учет по I А МБТ+ группе диспансерного учета, лечение начато в районе по I режиму химиотерапии с 23.09.2013 г. В ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» на стационарное лечение поступила из районного ПТД 30.10.2013 с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ+ МЛУ (устойчивость к изониазиду (H), рифампицину(R), стрептомицину(S), этамбутолу(E), канамицину (Km).

Состояние при поступлении средней степени тяжести, предъявляла жалобы на общую слабость, потливость, кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой, ухудшение сна и аппетита. В мокроте при люминесцентной микроскопии мазка 3-хкратно от 31.10 – 02.11.2013 г. выявлялись КУМ (3+), посев мокроты на МБТ положительный, 100 КОЕ. Устойчивость МБТ к ПТП от 25.09.2013 г. методом BACTEC 960 MGIT – к HRSE, методом абсолютных концентраций – к S-5 мкг/мг, R-80 мкг/мг, H-1 мкг/мг, E-2 мкг/мл, Km-30 мкг/мл. Инактивация изониазида от

02.11.2013 г. – определен слабый тип (28,4 %). На Rg-мме органов грудной клетки от 02.11.2013 г. определяется слева в верхней доле участок неоднородной инфильтрации, в толще инфильтрата определяются участки просветления размерами $2,5 \times 1,8$, $1,5 \times 2,8$ см.

Больной с 02.11.2013 г. назначен IV режим химиотерапии Z, Fq, Cm, Cs/Trd, Pto и через 2 недели от начала лечения дополнительно начат курс регионарного лимфотропного введения изониазида в суточной дозе – 5,0 с последующим фотофорезом, всего 25 сеансов. Через 2 мес. (15.01.2014) от начала курса регионарного лимфотропного введения изониазида с фотофорезом по рентгенологической картине отмечается положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в верхней доле левого легкого, уменьшения полостей распада в размерах. По люминесцентной микроскопии от 02–03.12.2013 и 15–16.01.2014 г. в мокроте КУМ не обнаружены. С учетом положительной клинико-рентгенологической динамики назначен повторный курс РЛТТ изониазида с фотофорезом (19.01.2014). Через 5 мес. интенсивной фазы химиотерапии и двух курсов изониазида с фотофорезом при рентгенологическом контроле органов грудной клетки от 17.03.2014 г. отмечается значительное рассасывание инфильтрации и закрытие полости распада ограниченным фиброзом. Стойкое прекращение бактериовыделения методом посева установлено через 2 мес. (15–16.01.2014; 10–11.02.2014; 17–18.03.2014). В период интенсивной фазы лечения через 2 мес. химиотерапии наблюдалось повышение уровня трансаминаз в крови пациента в 3–4 раза без клинических проявлений, назначена симптоматическая терапия с положительной лабораторной динамикой, без отмены ПТП. По получению 180 доз интенсивной фазы химиотерапии больная переведена на фазу продолжения в условиях амбулаторного контролируемого лечения.



Рисунок 18 – Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больной А., до начала лечения

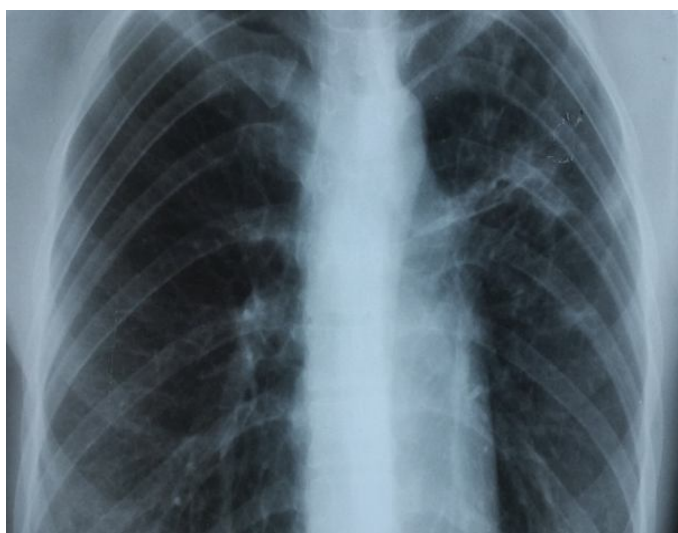


Рисунок 19 – Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больной А., после курса лимфотропного введения изониазида с фотофорезом

Пример 2. Больной Б., 25 лет, якут, городской, работающий, впервые выявлен профосмотром при прохождении ФЛГ, туберкулезный контакт не установлен, взят на учет по I А МБТ+ группе диспансерного учета, лечение начато по I режиму химиотерапии с 20.08.2011 г. в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», 22.09.2011 г. переведен в ОТТЛ № 3 в связи с установлением МЛУ

ТБ с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ+ МЛУ (устойчивость к изониазиду (H), рифампицину (R), стрептомицину (S), этамбутолу (E), канамицину (Km), протионамид (Pto).

Состояние при поступлении удовлетворительное, предъявлял жалобы на общую слабость, потливость, кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой, ухудшение сна и аппетита, снижение веса примерно на 5 кг за последние месяцы. В мокроте при люминесцентной микроскопии мазка 3-хкратно от 23–26.09.2011 г. выявлялись КУМ (3+), посев мокроты на МБТ положительный, 100 КОЕ. Устойчивость МБТ к ПТП от 23.08.2011 г. методом ВАСТЕС 960 MGIT – к HRSE, методом абсолютных концентраций – к S-5 мкг/мг, R-80 мкг/мг, H-1 мкг/мг, E-2 мкг/мл, Km-30 мкг/мл, Pto-30 мкг/мл. Инактивация изониазида от 25.09.2011 г. – определен слабый тип (17 %). На Rg-мме органов грудной клетки от 23.09.2011 г. справа в верхней доле определяется участок неоднородной инфильтрации, определяются полости распада размерами $1,5 \times 2,8$, $2,5 \times 2,3$ см., с обсеменением нижних отделов правого легкого.

Больному с 22.09.2011 г. назначен IV режим химиотерапии Z, Fq, Km, Cs/Trd, PAS. При получении результатов теста на лекарственную устойчивость к канамицину, проведена коррекция химиотерапии: назначен Cm в суточной дозе 1,0. Через 2 недели от начала лечения дополнительно начат курс регионарного лимфотропного введения изониазида в суточной дозе – 5,0 с последующим фотофорезом, всего 25 сеансов. Через 2 мес. (05.12.2011) от начала курса изониазида рентгенологически отмечается положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в верхней доле правого легкого, уменьшения полостей распада в размерах. По люминесцентной микроскопии от 01–02.12.11 и 09–10.01.2012 г. в мокроте КУМ не обнаружены. С учетом положительной клинико-рентгенологической динамики назначен повторный курс изониазида с фотофорезом (16.01.2012). Через 5 мес. интенсивной фазы химиотерапии и двух курсов лимфотропного введения изониазида с фотофорезом при рентгенологическом контроле органов грудной клетки от 19.03.2012 г. отмечается значительное рассасывание инфильтрации и закрытие полости

распада с формированием ограниченного фиброза. Стойкое прекращение бактериовыделения методом посева установлено через 3 мес. (09–10.01.12; 06–07.02.2012; 07–08.03.12). В период интенсивной фазы через 1,5 месяца химиотерапии отмечалась аллергическая реакция со стороны кожных покровов с умеренным повышением уровня эозинофилов в крови больного. Назначена симптоматическая терапия с положительной клинико-лабораторной динамикой, без отмены ПТП. По получению 180 доз интенсивной фазы химиотерапии больной переведен на фазу продолжения в условиях амбулаторного контролируемого лечения.

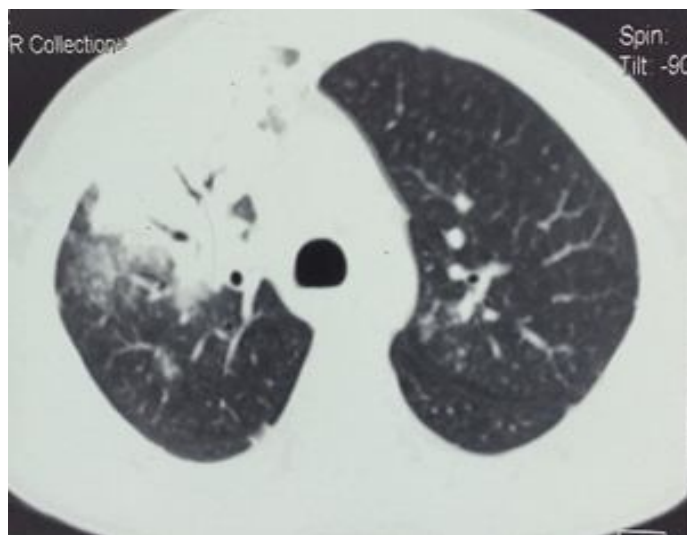


Рисунок 20 – Компьютерная томография органов грудной клетки больного Б.
до начала лечения

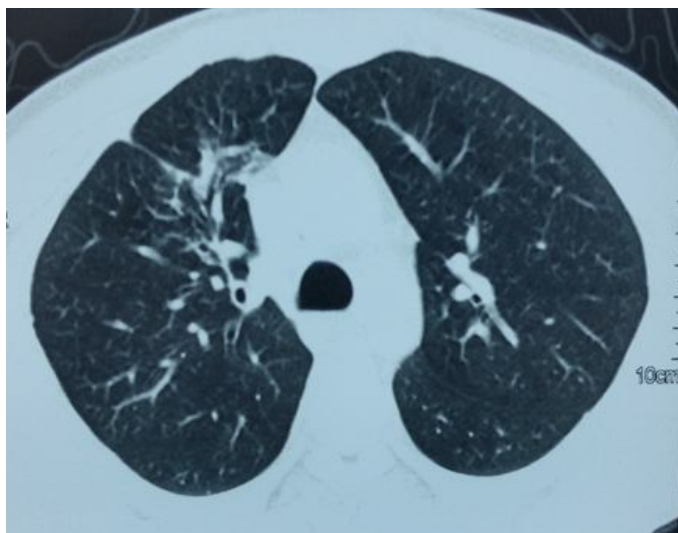


Рисунок 21 – Компьютерная томография органов грудной клетки больного Б. после курса лимфотропного введения изониазида с фотофорезом

Пример 3. Больная Р., 31 год, якутка, городская, неработающая, впервые выявлена профосмотром при прохождении ФЛГ, туберкулезный контакт не установлен, взята на учет по I А МБТ+ группе диспансерного учета, лечение начато по IV режиму химиотерапии (ZKmFqPtoCs/Trd) с 21.03.2013 г. в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в ОТТЛ № 3 в связи с установлением МЛУ ТБ с диагнозом: Двусторонний инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ+ МЛУ (устойчивость к изониазиду (H), рифампицину(R), стрептомицину(S), этамбутолу(E), офлоксацин Of).

Состояние при поступлении удовлетворительное, предъявляла жалобы на общую слабость, кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой в умеренном количестве, ухудшение аппетита, снижение веса примерно на 5–7 кг за последний месяц. В мокроте при люминесцентной микроскопии мазка 3-хкратно от 21.03 – 25.03.2013 г. выявлялись КУМ (3+), посев мокроты на МБТ положительный, 100 КОЕ. Устойчивость МБТ к ПТП от 04.02.2013 г. методом ВАСТЕС 960 MGIT – к HRSE, методом абсолютных концентраций – к S-5 мкг/мг, R-80 мкг/мг, H-1 мкг/мг, E-2 мкг/мл, Of 2 мкг/мл. Инаktivация изониазида от 21.03.2013 г. – определен слабый тип (19 %). На компьютерной томографии органов грудной

клетки от 18.03.2013 г. в правом легком в S2, S3 сегментах на фоне локальной деформации определяются сливающиеся инфильтративные фокусы, в S3 сегменте в толще фокуса определяются мелкие до 4 мм полости, перифокально имеются очаги отсева. В левом легком в S1-2 сегменте определяется инфильтрат с полостью распада в толще размером до 20 мм, перифокально, вдоль междолевой плевры и в S3 сегменте определяются очаги отсева. С 25.03.2013 г. дополнительно начат курс регионального лимфотропного введения изониазида в суточной дозе – 6,0 с последующим фотофорезом, всего 25 сеансов. Через 2 мес. (20.05.2013) от начала курса изониазида рентгенологически отмечается положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в легких, уменьшения полостей распада в размерах. По люминесцентной микроскопии от 09–10.12.2013 г. в мокроте КУМ не обнаружены. С учетом положительной клинικο-рентгенологической динамики назначен повторный курс изониазида с фотофорезом (21.05.2013). Через 4 мес. интенсивной фазы химиотерапии и двух курсов лимфотропного введения изониазида с фотофорезом при компьютерной томографии органов грудной клетки от 22.07.2013 г. отмечаются положительные изменения в виде уплотнения и рассасывания очаговых и инфильтративных изменений в апикальных сегментах обоих легких, полость распада в S1 сегменте правого легкого зарубцевалась. Рассасывание очаговых изменений в S10 сегменте левого легкого. Стойкое прекращение бактериовыделения методом посева установлено через 3 мес. (10–11.06.2013; 15–16.07.2013; 13–14.08.2013). Переносимость химиотерапии удовлетворительная. По получению 180 доз интенсивной фазы химиотерапии больная переведена на фазу продолжения в условиях амбулаторного контролируемого лечения.

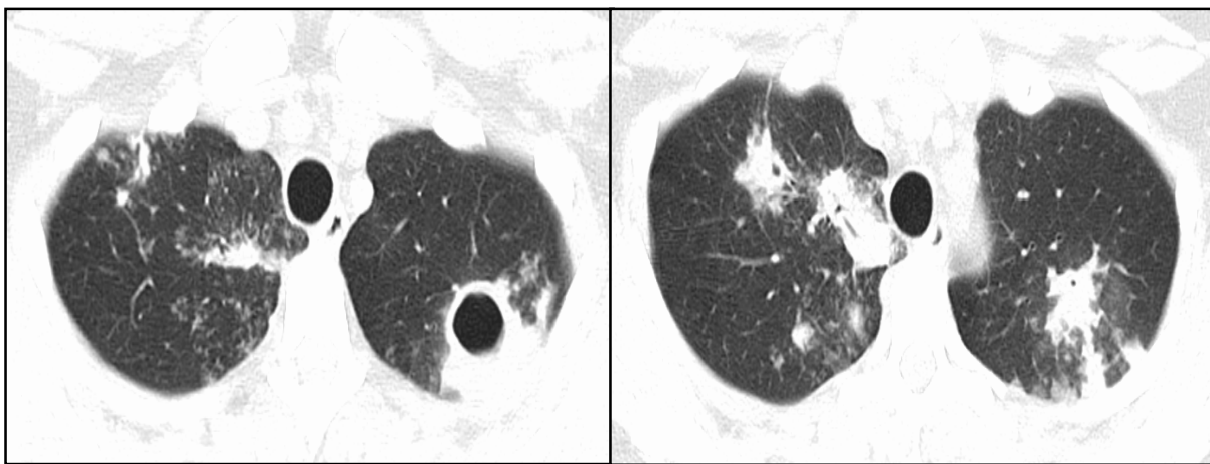


Рисунок 22 – Компьютерная томография органов грудной клетки больной Р.
до начала лечения

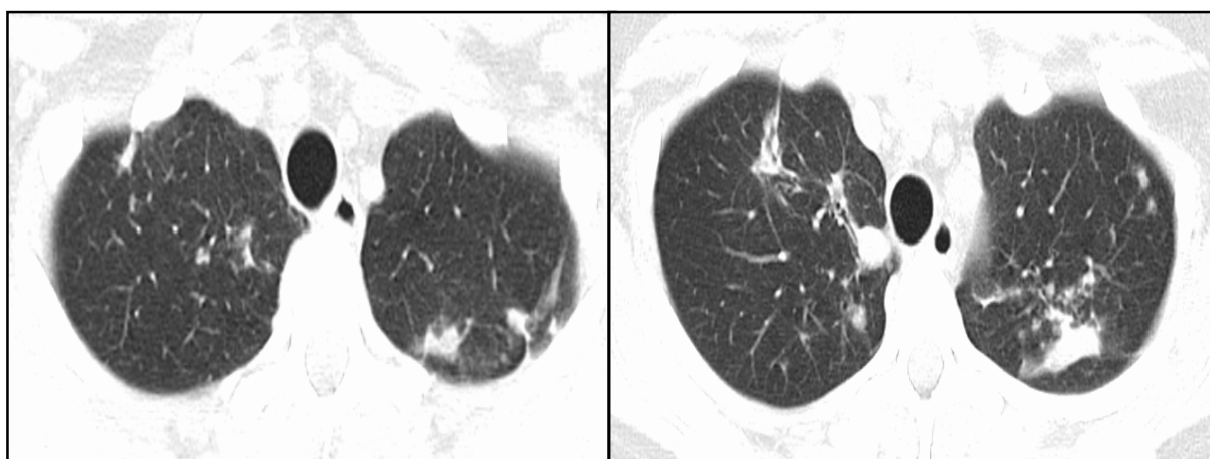


Рисунок 23 – Компьютерная томография органов грудной клетки больной Р.
после 2 курсов лимфотропного введения изониазида с фотофорезом

РЕЗЮМЕ

Изучена медико-социальная характеристика пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, при котором характерен низкий уровень доходов и неудовлетворительные условия проживания. В исследуемых группах половина больных не работающие лица трудоспособного возраста, также больше половины пациентов проживают в неблагоустроенном жилье, хотя преимущественно являются городскими жителями. У 3/4 больных отмечалось нарушение прохождения установленных

сроков ФЛГ-обследования, при этом туберкулез легких в половине случаев выявлялся по обращаемости, каждый третий пациент подтверждал в прошлом контакт с больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. Клиническая картина заболевания инфильтративным деструктивным туберкулезом легких у больных, проживающих в регионе Севера, характеризуется умеренно выраженными симптомами интоксикации на фоне распространенности специфического процесса в легких, только у трети больных наблюдается выраженная тяжелая интоксикация. Инфильтративный туберкулез легких носил распространенный характер, чаще выявлялось поражение до 2 долей с очагами обсеменения на стороне пораженного или противоположного легкого, полости распада преимущественно от 2 до 4 см в диаметре, в том числе у трети больных выявлены множественные деструкции с обильным бактериовыделением. В половине случаев МЛУ определена устойчивость в сочетании к основным и резервным препаратам. При этом молекулярно-генетическим методом установлено, что резистентность к изониазиду обусловлена в основном изолированной мутацией в гене *katG* и в 3/4 случаев определен генотип семейства Beijing. По типу ацетилирования изониазида коренные жители Якутии относятся к слабым и сильным инактиваторам, что позволяет более дольше сохранять терапевтическую концентрацию изониазида в организме больного. При изучении концентрации изониазида в сыворотке крови больных при различных путях введения преимущественным путем, более длительное время удерживающим препарат вблизи зоны поражения, является региональный лимфотропный путь введения.

При анализе эффективности применения изониазида у слабых и средних инактиваторов с низкой степенью резистентности к нему при МЛУ ТБ установлено, что преимущественным являются региональный лимфотропный, с последующим фотофорезом на место инъекции, и внутривенный капельный пути введения изониазида. При этом существенно повышается эффективность лечения: по исчезновению симптомов интоксикации и бронхолегочных проявлений в более ранние сроки; по частоте и темпам прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. Следовательно, сокращаются и сроки интенсивной фазы и

стационарного этапа лечения у пациентов с МЛУ МБТ. Таким образом, обоснована эффективность дополнительного использования изониазида региональным лимфотропным и внутривенным капельным путями введения в химиотерапию больных МЛУ ТБ с учетом региональных особенностей бактериологической характеристики возбудителя туберкулеза с низким уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду и особенностям метаболизма коренных жителей Севера, относящимся к слабым и средним инактиваторам изониазида.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность проблемы лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ не снижается. В Российской Федерации показатель эффективного курса химиотерапии у больных МЛУ ТБ составил 39,1 % за 2012 г., велика доля прервавших лечение – 13,0 %, существенная роль принадлежит недостаточной приверженности пациентов к лечению [30]. При оценке результатов лечения больных с МЛУ ТБ в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) за 2011 г. показатель эффективного курса химиотерапии составил 46,5 %, прервавших лечение – 14,0 %. В РС (Я) показатель эффективного курса химиотерапии – 62,3 %, отрывов от лечения – 4,0 % [30]. Высокая доля неэффективных исходов лечения создает условия для распространения штаммов МБТ с МЛУ и увеличивает длительность лечения более 2-х лет.

Исходя из вышеуказанных проблем, нами была поставлена цель исследования – повышение эффективности лечения больных впервые выявленным распространенным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при низкой степени резистентности к изониазиду.

Использование в лечении туберкулеза легких лимфотропного введения препаратов имеет теоретические предпосылки и обоснование. Отечественными и зарубежными исследователями доказаны возможности коллатерального и ретроградного тока лимфы [137; 139; 226]. Таким образом, создание депо химиопрепаратов в региональных к лёгочной ткани клетчаточных пространствах, лимфатических узлах позволяет поддерживать эффективные концентрации ПТП на протяжении длительного времени, что объясняет неоспоримые преимущества данного метода. Это дает возможность использовать региональную лимфотропную терапию для ослабления токсичности химиопрепаратов, предотвращения и преодоления лекарственной устойчивости МБТ [44; 109; 150]. При этом необходимо учитывать и особенности возбудителя туберкулеза, циркулирующего в регионе, например в Якутии МБТ с МЛУ в 92,4 % случаев

характеризуются минимальным уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл), и в то же время, коренные жители относятся в большинстве случаев к слабым инактиваторам изониазида и видоизменение путей введения может создать в крови высокую бактерицидную концентрацию препарата [38; 93].

В задачи исследования входило: определить медико-социальную характеристику впервые выявленного инфильтративного деструктивного туберкулеза легких с МЛУ МБТ в современных социально-эпидемиологических условиях Республики Саха (Якутия); изучить молекулярно-генетическую и бактериологическую характеристики микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ; определить частоту встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера; разработать показания к включению изониазида в индивидуализированную химиотерапию больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ на основе данных уровня резистентности МБТ к изониазиду и его инактивации у жителей Крайнего Севера; оценить эффективность индивидуализированной химиотерапии больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ при различных путях введения изониазида.

Для решения задач данного исследования было обследовано 152 взрослых ВИЧ-негативных больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ, получивших стационарное лечение в отделении терапии туберкулеза легких с МЛУ ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в период с 2012 по 2014 гг.

В рамках проведенного исследования был проведен анализ социально-клинической характеристики данных пациентов.

В группах наблюдения преобладали мужчины – 81 (53,2 %) пациент, женщин – 71 (46,8 %). Возраст больных варьировал от 18 лет до 61 года, большинство составили лица молодого и среднего возраста от 21 до 50 лет – 125

(82,5 %) чел. Городские жители, всего 92 (60,5 %), сельских – 60 (39,5 %) чел., не работающих лиц трудоспособного возраста 77 (50,6 %) чел., постоянное место работы имели всего 46 (30,3 %), студентов средних специальных и высших учебных заведений было 20 (13,2 %) чел., пенсионеры по возрасту – 9 (13,2 %) больных. Сбор анамнестических данных выявил нарушение сроков прохождения ФЛГ-обследования, в установленные сроки прошли обследование всего 41 (26,9 %) чел. среди исследуемых групп ($p < 0,0001$). Чаше специфический процесс диагностировался по обращаемости – в 78 (51,3 %) случаях ($p < 0,0001$), при прохождении очередных медицинских профосмотров или при трудоустройстве 56 (36,8 %) чел. были признаны как ФЛГ-положительные; привлеченных к обследованию по контакту с больным туберкулезом легких было 18 (11,8 %). Сбор и анализ эпиданамнеза показал, что 60 (39,5 %) пациентов подтвердили в прошлом контакт с больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, при этом 1/3 больных утверждали о давнем контакте от 2-х и более лет, из них тесный семейный контакт установлен у 32 (54,4 %) больных, у 28 (46,6 %) – бытовой. Анализ выявления больных показал, что у 18 (30,0 %) пациентов, имеющих контакт в анамнезе, туберкулез легких диагностирован при активном привлечении на обследование, у 23 (38,0 %) чел. – при профилактическом обследовании, у 19 (32,0 %) – при обращении за медицинской помощью к терапевту или к фтизиатру. Туберкулезная интоксикация проявлялась повышением температуры тела (73,8 %), слабостью (75,4 %), потливостью (42,9 %), снижением веса (46,8 %); бронхолегочный синдром – одышкой (47,4 %), болями в грудной клетке (28,9 %), кашлем (73,7 %) и хрипами в легких (18,4 %). Наиболее часто выявлялось поражение до 2 долей – в 49,3 % случаев, с захватом 1 доли – в 32,9 %, до 2–3 сегментов – в 17,8 % ($df = 2 \chi^2 = 13,495 \ p = 0,0037$), двусторонний процесс установлен в 36,8 % случаев; очаги обсеменения в прилегающие сегменты на стороне пораженного легкого или в противоположное легкое в исследуемых группах выявлялись в 84,9 % случаев ($df = 1 \chi^2 = 62,865 \ p < 0,0001$); полости распада преимущественно (67,8 %) от 2 до 4 см в диаметре, реже (32,2 %) полости распада не превышали 2 см ($df = 1 \chi^2 = 16,071 \ p = 0,0001$);

множественные полости распада выявлялись у 1/3 пациентов в 38,1 % наблюдений. В результате БФС обследования неспецифический эндобронхит выявлен у 88,9 % (135 чел.), лишь у 11,1 % (17 чел.) больных патологии не выявлено ($df = 1$ $\chi^2 = 74,675$ $p < 0,0001$). ФВД исследование у наблюдаемых пациентов показало, что нарушение в основном по рестриктивному типу зафиксированы в 82,2 % (125 чел.) случаев, в 17,8 % (27 чел.) нарушений не было ($df = 1$ $\chi^2 = 52,071$ $p < 0,0001$). Сопутствующие заболевания выявлены у 123 (80,9 %) больных, а именно: заболевания органов дыхания (31,1 %) составляли хронические необструктивные бронхиты и обструктивные болезни легких; заболевания желудочно-кишечного тракта (26,2 %) составляли хронические холециститы, панкреатиты, гастриты и гепатиты; заболевания мочевыводящей системы (5,8 %) – хронические циститы, уретриты, пиелонефриты; заболевания органов зрения (6,8 %) – миопии I или II степени; заболевания эндокринной системы (12,6 %) – сахарный диабет 1 и 2 типов, эутиреоидный зоб. Отдельно следует отметить синдром алкогольной зависимости у 58 (38,2 %) пациентов, встречался с одинаковой частотой ($p = 0,3367$), как среди женщин – 24 (41,4 %), так и мужчин – 34 (58,6 %) и табакокурения – у 115 (75,6 %) пациентов, также одинаково часто встречался среди мужчин и женщин, у 63 (54,8 %) и 52 (45,2 %) пациентов соответственно ($p = 0,4280$). У больных с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ на момент начала лечения, как методом люминесцентной микроскопии (47,6 %) ($df = 2$ $\chi^2 = 13,286$ $p = 0,0013$), так и методом посева мокроты (45,2 %) ($df = 2$ $\chi^2 = 8,143$ $p = 0,0171$) достоверно преобладало обильное бактериовыделение. В медико-социальной характеристике больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в современных социально-эпидемиологических условиях Республики Саха (Якутия) существенных различий по сравнению с другими регионами РФ не выявлено.

Изучение спектра лекарственной устойчивости по характеру сочетания МЛУ с резистентностью к препаратам основного и резервного ряда показало, что

в исследуемых группах МЛУ в сочетании с устойчивостью только к препаратам основного ряда встречалась в 55,6 %, а к комбинации основных и резервных – в 44,4 %, отмечалась высокая частота сочетанной лекарственной устойчивости к стрептомицину (96,0 %), канамицину (36,5 %), этамбутолу (30,9 %) и капреомицину (18,7 %), реже – к ПАСК (12,3 %), офлоксацину (7,9 %), этионамиду (4,6 %) и циклосерину (3,2 %). Показатели лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза распределены неравномерно и колеблются в широком диапазоне по всей территории Российской Федерации. По данным Комиссаровой О. Г. и соавт., при первичном МЛУ ТБ устойчивость к этамбутолу встречается у 57,5 %, к канамицину – у 18,7 %, к фторхинолонам – у 3,9 %, к протионамиду – у 12,7 %, к капреомицину – у 6,1 %, к циклосерину – у 3,3 %, к ПАСК – у 1,7 % пациентов [142].

С целью наиболее полной характеристики МБТ с МЛУ, определены генотипические характеристики в образцах пациентов с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких, проживающих в РС (Я). Молекулярно-генетическими методами в 74,6 % (94 чел.) случаев определены генотипы семейства Beijing, остальные 25,4 % (32 чел.) – non-Beijing. Таким образом, в исследованных штаммах МБТ с МЛУ преобладал генотип семейства Beijing ($df = 1$, $\chi^2 = 7,314$, $p = 0,0068$). В результате исследований ДНК МБТ с МЛУ в 8 (6,4 %) образцах обнаружены изолированные мутации в генах *katG* и *inhA*, устойчивые к изониазиду. Изолированные мутации в гене *groV* обнаружены лишь в 4 (3,2 %) образцах. Наличие одновременной мутации в генах *katG* и/или *inhA*, и *groV* выявлено в 110 (87,1 %) образцах. Чувствительными как к изониазиду, так и к рифампицину оказались 4 (3,2 %). Из 118 случаев установленной устойчивости к изониазиду, чаще резистентность обусловлена изолированной мутацией в гене *katG* – в 86,2 % случаев, в гене *inhA* – только в 3,5 %, сочетание мутаций в *katG* и *inhA* встречалась только в 10,3 % случаев ($df = 2$, $\chi^2 = 73,379$, $p < 0,0001$). В ряде регионов Российской Федерации доминирующим штаммом МБТ является Beijing, ассоциированный с МЛУ [37; 41; 60; 61; 87; 134; 147]. По литературным данным, мутации в гене *katG* 315 Ser-Thr 1

AGC-ACC обладают наибольшим потенциалом широкого распространения в качестве изолятов МБТ МЛУ. В центральной части России, при аналогичных исследованиях, частота мутаций в гене *katG* встречается от 54,5 % до 68,4 %, в гене *inh A* – от 3,4 до 29,7 % [124; 161].

Для повышения эффективности лечения посредством включения изониазида в схему IV режима химиотерапии в интенсивной фазе, проведено исследование мочи на ацетилирование изониазида для определения типов инактивации. Известно, что определение типа ацетилирования изониазида является важным составляющим для оптимизации противотуберкулезной терапии. Инактивация изониазида приводит к его обезвреживанию и снижению бактериостатической активности препарата. Способность к инактивации является индивидуальным свойством каждого человека и обусловлена также тем, что разнообразный состав генофонда отдельных популяций всегда требует уточнения именно для конкретных географических зон, в которых отличия фенотипов могут быть весьма значительны [108]. В данном исследовании сильный тип инактиваторов преобладает среди пришлого населения (43,5 %) ($p < 0,01$), средние инактиваторы встречается одинаково часто как среди пришлого (47,8 %), так и среди коренного населения (48,6 %), слабый тип инактивации чаще встречается среди коренного населения Якутии (44,8 %) ($p < 0,01$).

В современной медицине фармакокинетические основы назначения лекарственных препаратов касаются выбора правильной стратегии их введения в организм человека. Известно, что в основе эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе с устойчивыми формами, лежит длительность циркуляции, а также концентрация химиопрепаратов в крови и очаге поражения и тип инактивации [141]. Из фармакокинетики изониазида известно, что при использовании терапевтических доз изониазида (уровень доз выше минимальной ингибирующей, но ниже токсической концентрации) в крови создаётся концентрация 0,3–10,0 мкг/мл, а терапевтическая доза составляет 1,5 мкг/мл. Бактериостатическая активность составляет 0,03 мкг/мл. Изониазид проникает во все физиологические жидкости – спинномозговую, плевральную,

асцитическую, молоко у кормящих матерей, притом уровень его концентрации в этих жидкостях похож на его уровень в плазме [143].

Проведенное исследование по определению изониазида в сыворотке крови с использованием метода ВЭЖХ при различных путях введения изониазида выявило существенные различия. При региональном лимфотропном введении через 1,5 часа после введения препарата отмечена концентрация изониазида $(4,2 \pm 0,8)$ мг/л, через 6 часов отмечается снижение концентрации в сыворотке крови на $(27,5 \pm 13,9)$ % от исходного, что составляет $(3,1 \pm 1,1)$ мг/л, а через 9 часов снижение от исходной концентрации на $(48,5 \pm 8,9)$ % и достижение $(2,2 \pm 0,5)$ мг/л. По сравнению с другими методами введения изониазида, при лимфотропном введении установлена наименьшая концентрация его в сыворотке крови в начальное время и более постепенная тенденция его к снижению, которое через 9 часов остается достоверно выше, чем при остальных путях введения. Данное обстоятельство связано с образованием локальной биозоны в местах инъекции с повышенной концентрацией изониазида в региональной лимфатической системе и в очагах поражения (ткани легкого), и происходит медленное высвобождение препарата из очага в кровь, что способствует ее медленной биотрансформации и длительном сохранении в нативном состоянии в организме. При этом локальное введение изониазида лимфотропным путем обеспечивает содержание бактерицидной концентрации в очаге более продолжительное время, тем самым достигается более высокий положительный эффект при лечении больного [12; 44; 65; 158]. При внутривенном капельном введении – через 1,5 часа концентрация препарата в сыворотке крови равняется $(8,0 \pm 2,7)$ мг/л, через 6 часов – снижается на $(74,0 \pm 10,3)$ % и составляет $(2,2 \pm 1,3)$ мг/л, через 9 часов – снижение на $(84,3 \pm 9,6)$ % от исходной концентрации и составляет $(0,8 \pm 0,6)$ мг/л. При сравнении с остальными группами при внутривенном капельном введении через 1,5 часа в сыворотке крови уровень концентрации препарата отмечается в пределах терапевтического уровня, но при этом ниже, чем при пероральном и внутримышечном введениях. Такие данные, вероятно, связаны с тем, что наивысшая точка уровня

концентрации достигается непосредственно сразу после начала введения препарата в кровоток. Внутривенное капельное введение позволяет достигнуть значимого положительного терапевтического эффекта, как по литературным данным, так и в проведенной исследовательской работе, и связано с тем, что введенный препарат в неизменном активном виде попадает сначала в легкие, где накапливается в очагах специфического воспаления, а затем инактивируется в печени [74]. При внутримышечном введении изониазида через 1,5 часа уровень концентрации достигает $(12,5 \pm 3,1)$ мг/л, через 6 часов – снижается на $(79,0 \pm 11,3) \%$ и достигает $(2,4 \pm 1,4)$ мг/л, через 9 часов – на $(92,6 \pm 4,0) \%$ и составляет всего $(0,8 \pm 0,4)$ мг/л. Пероральный путь введения показывает, что через 1,5 часа уровень концентрации изониазида достигает $(17,1 \pm 6,7)$ мг/л, через 6 часов снижается на $(78,0 \pm 11,7) \%$ и составляет $(2,2 \pm 1,2)$ мг/л, через 9 часов после приема внутрь – снижение на $(93,7 \pm 4,5) \%$ и достигает $(0,8 \pm 0,7)$ мг/л. Таким образом, наибольшая концентрация изониазида и резкое ее снижение в крови установлены при пероральном и внутримышечном методах введения, что объясняется попаданием в большем количестве активного изониазида в кровоток и его ускоренной индукцией в печени, тем самым снижается ее биодоступность, следовательно, достигается незначительная концентрация в очаге поражения. Это объясняется тем, что препарат, введенный внутримышечным или пероральным путем, вначале поступает через систему воротной вены в печень, где частично происходит его инактивация, и только позже в невысоких концентрациях доставляется с кровью в легкие. Поэтому накопление препарата в пораженном участке недостаточно для достижения положительного терапевтического эффекта [150; 151; 153].

В результате данного диссертационного исследования определены показания для индивидуализированного применения изониазида в химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ путем его регионального лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом: МЛУ МБТ с низким уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл; слабый и средний тип инактиватора изониазида; впервые выявленный инфильтративный

деструктивный туберкулез легких.

При анализе сроков купирования симптомов туберкулезной интоксикации и бронхолегочных симптомов показатели были различными в наблюдаемых группах. В процессе химиотерапии наблюдалась постепенная регрессия респираторных симптомов и интоксикации, нормализация общего состояния. Через 2 мес. от начала лечения с применением изониазида отмечалось снижение интоксикационного синдрома во всех исследуемых группах. Быстрее купирование симптомов интоксикации произошло в 1-й и 2-й основных группах и концу 2 мес. составила 90,7 % и 85,0 % соответственно. Замедленная динамика наблюдается среди пациентов 3-й основной и 4-й контрольной групп – 62,5 % и 52,9 %. К концу 4 мес. лечения симптомы интоксикации среди больных 1-й и 2-й групп не наблюдаются, в 3-й группе – в 87,5 %, в 4-й – в 88,2 %. К концу 6 и 8 мес. лечения интоксикационный синдром купирован во всех исследуемых группах. Интенсивность респираторных симптомов также снижается у больных всех наблюдаемых групп, но у пациентов 4-й и 3-й групп, получавших стандартную терапию и изониазид внутримышечно, оставалась достаточно высокой. Из числа всех респираторных симптомов наиболее длительное время больных беспокоила одышка. Так, через 2 мес. лечения, снижение частоты проявлений респираторных симптомов в 1-й и 2-й основных группах зафиксированы в 81,8 % и в 70,0 % соответственно, в 3-й – в 62,5 %, в 4-й – в 56,3 %. К концу 4 мес. химиотерапии они наблюдались только у пациентов 3-й и 4-й групп, соответственно в 87,5 % и 81,3 %. Через 6 и 8 мес. лечения респираторные симптомы купированы во всех исследуемых группах. Клиническая эффективность лечения по критериям исчезновения интоксикационного и респираторного симптомов была одинаково высокой у больных 1-й и 2-й основных групп и несколько ниже у пациентов 3-й основной и 4-й контрольной групп. Таким образом, при региональном лимфотропном и внутривенном капельном введении изониазида в период интенсивной фазы химиотерапии исчезновение как интоксикационных, так и респираторных симптомов наступило раньше, чем у больных с внутримышечным введением

изониазида и у пациентов контрольной группы. Наименьшие сроки по ликвидации респираторных и интоксикационных симптомов наблюдались у пациентов 1-й основной группы, наибольшие – у больных 4-й контрольной группы.

Основными критериями оценки эффективности лечения больных впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом с МЛУ МБТ являются результаты о частоте и сроках прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. Анализ эффективности химиотерапии по данным критериям проведен при различных путях введения изониазида. По прекращению бактериовыделения, начиная со второго месяца лечения в 1-й и 2-й группах отмечается положительная динамика: у 12,7 % пациентов, получавших региональную лимфотропную терапию и у 12,0 % – с внутривенным капельным введением. Заметное увеличение числа больных с прекращением бактериовыделения наблюдается в 1-й группе – через 4, 6 и 8 мес. лечения у 47,3 %, 89,1 % и 94,5 % пациентов соответственно, во 2-й группе – у 36,0 %, 80,0 % и 88,0 % больных. В 3-й группе, где пациенты получали изониазид внутримышечно, через 2 мес. случаев прекращения бактериовыделения не наблюдалось, через 4 мес. – 25,0 %, через 6 мес. – 65,0 %, 8 мес. – 80,0 % случаев. В 4-й контрольной группе, где пациенты получали лечение по стандартному IV режиму прекращение бактериовыделения через 2 мес. лечения отмечено у 3,8 % больных, через 4 мес. – у 19,2 %, через 6 мес. – у 61,5 %, через 8 мес. – у 76,9 %. Прекращение бактериовыделения через 4, 6 и 8 мес. лечения достоверно чаще выявлялось в 1-й группе с лимфотропным методом введения изониазида, чем в 3-й и 4-й группах ($p < 0,05$).

Заживление полостей распада в 1-й и 2-й основных группах через 2 мес. лечения наблюдается у 5,4 и 4,0 % больных соответственно. Через 4, 6 и 8 мес. лечения положительная рентгенологическая динамика была еще более выражена у больных 1-й группы (34,5 %, 74,5 % и 85,4 % соответственно), чем в 3-й (15,0 %, 45,0 % и 65,0 %) основной и 4-й контрольной (11,5 %, 46,2 % и 65,4 %) группах. При внутривенном капельном введении изониазида через 6 и 8 мес. лечения

частота закрытия полостей распада выше, чем при внутримышечном введении и стандартной химиотерапии.

Дополнительное включение изониазида по индивидуализированным показаниям в режим химиотерапии больных с МЛУ МБТ, а именно с учетом региональных особенностей характеристики возбудителя туберкулеза с низким уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду 1 мкг/мл и с учетом особенностей метаболизма коренного населения Крайнего Севера с преобладанием слабых и средних инактиваторов изониазида, существенно повышает эффективность лечения, как по показателям прекращения бактериовыделения, так и по темпам заживления деструктивных изменений в легких, по сокращению сроков интенсивной фазы и стационарного этапа лечения.

Таким образом, высокая эффективность клинического применения изониазида путем лимфотропного введения с последующим фотофорезом в лечении больных деструктивным инфильтративным туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ с учетом индивидуализированных показаний: МЛУ МБТ с низким уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду 1 мкг/мл, слабый и средний тип инактиватора изониазида, впервые выявленный инфильтративный деструктивный туберкулез легких позволяют рекомендовать метод для применения в практическом здравоохранении.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Саха (Якутия) у впервые выявленных больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза преобладает социально-сложный контингент больных: отсутствие постоянной работы (50,6 %), тесный контакт с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (34,5 %), наличие вредных привычек (75,6 %), нарушение сроков ФЛГ-обследования (73,1 %).

2. Инфильтративный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях Крайнего Севера характеризуется высокой частотой выраженной туберкулезной интоксикации (75,4 %) и респираторных симптомов (73,7 %), имеет распространенный характер с очагами обсеменения до 84,9 % и полостями распада от 2 до 4 см в 67,8 %, сопровождается обильным бактериовыделением (45,2 %) и неспецифическими эндобронхитами (88,9 %).

3. В Республике Саха (Якутия) по бактериологическим и молекулярно-генетическим исследованиям первичная множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких характеризуется:

- преобладанием генотипа семейства Beijing в 74,6 % случаев в популяции микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий ($p < 0,01$);
- в 86,2 % случаях резистентность к изониазиду обусловлена мутацией в гене *katG*, в 10,3 % – в сочетании *katG* и *inhA* и в 3,5 % случаях – только в гене *inhA*;
- в 44,4 % случаев одновременной резистентностью к препаратам основного и резервного ряда;
- высокой частотой устойчивости к стрептомицину (96,0 %), канамицину (36,5 %) и этамбутолу (30,9 %).

4. Установлено, что по типу инактивации изониазида коренные жители Якутии являются преимущественно слабыми (45,2 %) ($p < 0,01$) и средними (48,1 %) инактиваторами по сравнению с пришлым населением, где преобладают сильные (43,5 %) ($p < 0,01$) и средние инактиваторы (47,8 %).

5. При региональном лимфотропном введении изониазида с последующим фотофоре́зом в сыворотке крови больных через 1,5, 6 и 9 часов ($p < 0,01$) по сравнению с другими методами определяется терапевтическая концентрация изониазида с более замедленным снижением, свидетельствующая о сохранении максимальной концентрации в местах направленных инъекций, приближенных к проекции пораженных участков легочной ткани.

6. Индивидуализированная химиотерапия больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с низкой степенью резистентности к изониазиду при применении лимфотропного введения изониазида в сочетании с фотофоре́зом значительно повышает эффективность лечения через 6 месяцев: по срокам ликвидации клинических проявлений в 1,3 раза (ОШ 6,31; 95 %-й ДИ 1,31–30,37); по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза (ОШ 5,1; 95 %-й ДИ 1,85–14,09); по закрытию полостей распада – в 1,6 (ОШ 3,42; 95 %-й ДИ 1,51–7,72) и до 1,2 раза ($p < 0,01$) сокращает сроки стационарного этапа лечения для проведения интенсивной фазы химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями для включения изониазида в интенсивную фазу IV режима химиотерапии являются: множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза с низким уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл, слабый и средний тип инактиватора изониазида, впервые выявленный инфильтративный деструктивный туберкулез легких.

2. При дополнительном включении изониазида в интенсивную фазу IV режима химиотерапии целесообразно видоизменить путь его введения преимущественно на региональный лимфотропный и внутривенный капельный, так как достигается достаточная бактерицидная концентрация в очаге поражения.

3. При региональном лимфотропном введении изониазида рекомендуется чередовать зоны введения (подмышечное пространство, область пятого межреберья у края грудины, подключичная область в проекции соединения первого ребра с грудиной) в соответствии с локализацией процесса, его характером и распространенностью.

4. В качестве лимфостимулятора изониазида при региональном лимфотропном введении необходимо применить метод фотофореза с использованием полупроводникового лазера. После окончания курса фотофореза продолжить региональное лимфотропное введение и использовать в качестве лимфостимулятора гепарин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АБП	антибактериальные препараты
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия»	Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Научно- практический центр «Фтизиатрия»
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
ИФ	интенсивная фаза
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулеза
МГМ	молекулярно-генетические методы
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ ТБ	туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ
МНС	малочисленные народы Севера
ОТТЛ	отделение терапии туберкулеза легких
ПТД	противотуберкулезный диспансер
ПТП	противотуберкулезные препараты:
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РЛТ	региональная лимфотропная
РНК	рибонуклеиновая кислота

РС (Я)	Республика Саха (Якутия)
РФ	Российская Федерация
РХТ	режим химиотерапии
ТБ	туберкулез легких
ФБС	фибробронхоскопия
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЛГ	флюорография
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
PAS	ПАСК
R	рифампицин
S	стрептомицин
Trd	теризидон
Z	пиразинамид
E	этамбутол
Km	канамицин
H	изониазид
Pto	протионамид
Cm	капреомицин
Cs	цикloserин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Г. И. Выявление бактериовыделителей и характеристика возбудителя при туберкулезе легких в Якутии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.03, 14.02.02 / Алексеева Галина Ивановна ; ФГБУ НИИТ РАМН. – М., 1993. – 22 с.
2. Алексеева, Г. И. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Республике Саха (Якутия) / Г. И. Алексеева, А. Ф. Кравченко // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 7. – С. 30–32.
3. Анализ лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в экспериментальных регионах России, внедряющих программу ВОЗ по борьбе с туберкулезом / Э. В. Севастьянова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 11–14.
4. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России / Я. М. Балабанов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 25–31.
5. Ароматические изоникотинолгидразоны – новый класс химиотерапевтических противотуберкулезных веществ / М. Н. Щукина [и др.] // Химия и медицина. «Фтивазид». – М., 1953. – С. 12–25.
6. Ахметзянов, А. А. Лимфатическая система при вакцинном и туберкулезном процессе / А. А. Ахметзянов. – Иркутск : Восточно-Сибирское книжное изд-во, 1977. – 132 с.
7. Бабский, Е. Б. Физиология человека / Е. Б. Бабский / Под ред. Г. И. Косицкого. – 3-е изд. – М. : Медицина, 1985. – С. 290.
8. Банин, В. В. Адаптивные и компенсаторные механизмы системы микроциркуляции / В. В. Банин [и др.]. – М. : МОЛГМИ. – 1984. – С. 29–39.
9. Барбова, А. И. Молекулярно–генетические подходы к идентификации микобактерий и определению их лекарственной устойчивости / А. И. Барбова, А. А. Чайка // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении

туберкулеза взрослых и детей. – М., 2014. – С. 16–19.

10. Батыршина, Я. Р. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области: результаты популяционного исследования / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко, П. Н. Филимонов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – № 1. – С. 56–65.

11. Башарин, К. Г. Патологическая анатомия туберкулеза легких на Крайнем Севере в современных условиях / К. Г. Башарин. – Якутск : НИПК Сахаполиграфиздат, 1999. – 192 с.

12. Бекмухамедова, Н. Ф. Лечение туберкулеза пролонгированным изониазидом в эксперименте : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бекмухамедова Найля Фаридовна ; Казахский НИИ туберкулеза. – Алматы, 1996. – 23 с.

13. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов и [и др.]. – М., 1997. – 400 с.

14. Белоусова, К. В. Характеристика клинически значимых биологических свойств возбудителя туберкулеза, выделенного из резецированных участков легких больных туберкулезом : дис. ... канд. биол. наук : 03.02.03 / Белоусова Ксения Валерьевна : Уральский НИИ фтизиопульмонологии. – Екатеринбург, 2013. – 148 с.

15. Берлин, Ю. А. Лауреаты Нобелевской премии 1993 года / Ю. А. Берлин, Л. П. Белянова // Природа. – 1994. – №1. – С.104–109.

16. Борисов, А. В. Проблемы функциональной лимфологии / А. В. Борисов. – Новосибирск : Сибирское отделение АМН СССР, 1982. – С. 24–26.

17. Борисова, Р. П. Теория активного транспорта лимфы и ее применение в клинике / Р. П. Борисова, Н. А. Бубнова // Вестник лимфологии. – 2012. – № 2. – С. 21–22.

18. Бородин, Ю. И. Институт лимфологии и проблемы лимфологии / Ю. И. Бородин // Бюллетень СО РАМН. – 2001. – № 4. – С. 5–11.

19. Бородин, Ю. И. Лимфатический регион. Структура и функции / Ю. И. Бородин // II Съезд физиологов Сибири и Дальнего Востока : материалы

съезда. – Новосибирск, 1995. – Ч. I. – С. 51.

20. Бородин, Ю. И. Лимфология как интегративная медико-биологическая наука / Ю. И. Бородин // Вестник лимфологии. – 2011. – № 2. – С. 4–7.

21. Бородин, Ю. И. Общая анатомия лимфатической системы / Ю. И. Бородин [и др.] // Новосибирск. – Наука : Сибирское отделение. – 1990. – 243 с.

22. Бородин, Ю. И. Современные представления о туберкулёзном воспалении / Ю. И. Бородин, А. А. Зыков // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 3. – С 11–21.

23. Бородин, Ю. И. Фармакологические средства стимулирующие дренажную функцию лимфатической системы / Ю. И. Бородин, А. А. Зыков // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 52. – С.106–110.

24. Бричкова, А. Ю. Применение лимфотропной терапии в комплексном лечении детей с первичными формами туберкулёза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Бричкова Анна Юрьевна ; Рос. НИИ фтизиопульмонологии. – М., 1995. – 22 с.

25. Бурукина, Л. В. Способ лечения туберкулезного экссудативного плеврита / Л. В. Бурукина // Туберкулез и болезни легких. – 2006. – № 25. – С. 442.

26. Валь, Н. С. Патогенетические особенности течения инфильтративного туберкулеза легких у больных в Якутии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Валь Наталья Семеновна ; Российский НИИ фтизиопульмонологии МЗ и МП РФ. – М., 1995. – 29 с.

27. Варианты комплексной терапии различных категорий больных туберкулезом легких / В. А. Краснов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 27–31.

28. Васильева, И. А. Спектр лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* больных туберкулезом легких при множественной и обширной лекарственной устойчивости / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 202.

29. Веденский, А. Н. Пластические и реконструктивные операции на магистральных венах / А. Н. Веденский. – Л. : Медицина. – 1979. – 146 с.
30. Винокурова, М. К. Мониторинг новых случаев туберкулеза легких в Республике Саха (Якутия) по итогам 2014 года / М. К. Винокурова, А. У. Бурнашева // Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики : материалы симп. с международным участием. – Якутск, 2015. – С. 11–18.
31. Винокурова, М. К. Применение полупроводникового лазера в сочетании с антиоксидантами в комплексном лечении больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Винокурова Мария Константиновна ; РНИИФ МЗ РФ. – М., 1996. – 21 с.
32. Владимирский, М. А. Молекулярно–биологические методы исследования / М. А. Владимирский // Фтизиатрия: национальное руководство / под. ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2007. – С. 170–183.
33. Внутривенная химиотерапия туберкулеза / Н. И. Герасименко [и др.] – Якутск, 1973. – 141 с.
34. Воробей, В. А. Фармакогенетика изониазида при различном дозировании и способах его введения у пациентов с туберкулезом органов дыхания / В. А. Воробей [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 94–95.
35. Воробьева, О. А. Проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / О. А. Воробьева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 55–57.
36. Выренков, Ю. Е. Клиническая лимфология. Итоги и перспективы развития / Ю. Е. Выренков, В. И. Карандин // Вестник лимфологии. – 2009. – № 3. – С. 25–30.
37. Высокоразрешающее типирование штаммов генотипа Beijing Российской популяции *Micobacterium tuberculosis* / И. В. Мокроусов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 7. – С. 46–52.

38. Гаврильев, С. С. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких / С. С. Гаврильев, М. К. Винокурова, Т. С. Илларионова – Якутск, 2003. – 128 с.
39. Гаврильев, С. С. Полупроводниковые лазеры во фтизиатрии. Новые технологии лечения / С. С. Гаврильев, М. К. Винокурова, Л. И. Мордовская – Новосибирск, 2004. – 150 с.
40. Гаврильев, С. С. Химиотерапия деструктивных форм туберкулеза легких с применением различных методов введения препаратов : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Гаврильев Семен Семенович ; ФГБУ ЦНИИТ РАМН. – М., 1997. – 216 с.
41. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 42–44.
42. Генотипирование изолятов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью, циркулирующих в южных регионах Казахстана / П. В. Тарлыков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 41–46.
43. Гордеева, Е. К. Динамика воспалительного процесса под влиянием интермиттирующей лимфотропной терапии при инфильтративном деструктивном туберкулезе легких у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16, 14.00.26 / Гордеева Екатерина Константиновна ; Ин-т клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН. – Новосибирск, 2001. – 20 с.
44. Губкина, М. Ф. Химиотерапия туберкулеза легких у подростков с применением регионального лимфотропного метода лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Губкина Марина Федоровна ; ЦНИИТ РАМН. – М., 1996. – 20 с.
45. Дауров, Р. Б. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервных химиопрепаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Дауров Рамазан Борисович ; ФГБУ ЦНИИТ РАМН.

– М., 2011. – 26 с.

46. Детекция изолятов дикого типа и устойчивых к изониазиду микобактерий туберкулеза / О. Ю. Лиманская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 9. – С. 45–50.

47. Диагностика туберкулеза у детей и подростков : учебное пособие / О. В. Филинчук [и др.]. – Томск : Сибирск. гос. мед. ун-т, 2013. – 174 с.

48. Дымова, М. А. Лекарственная устойчивость у *Micobacterium tuberculosis*: молекулярные аспекты / М. А. Дымова, Е. А. Храпов, М. Л. Филипенко // Лабораторная медицина. – 2012. – № 12. – С. 41–47.

49. Дымова, М. А. Преобладание *Mycobacterium tuberculosis* семейства *Beijing* у больных с тяжелыми формами туберкулеза / М. А. Дымова // Вестник НГУ: Биология, клинич. мед. – 2008. – Т. 6 (3). – С. 106–109.

50. Егоров, Е. А. Эффективность стандартных схем химиотерапии деструктивного туберкулеза легких с осложненным течением / Е. А. Егоров // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров – М., 2003. – С. 254.

51. Ерохин, В. В. Культуральные методы диагностики туберкулеза : учеб. пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / под ред. В. В. Ерохина. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2008. – С. 35.

52. Ерохин, В. В. Клеточные технологии в терапии хронического мультирезистентного туберкулёза лёгких / В. В. Ерохин // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 1. – С. 3–8.

53. Жданов, Д. А. Успехи современной биологии / Д. А. Жданов. – 1966. – Т. 61. – № 3. – С. 442–460.

54. Жданов, Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. – М. : Медицина. 1952. – 530 с.

55. Жук, И. А. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом / И. А. Жук // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 4. – С. 34–39.

56. Жуков, Б. Н. Лазерные технологии в медицине : монография /

Б. Н. Жуков, Н. А. Лысов, В. И. Анисимов. – Самара : СамГМУ, 2001. – 224 с.

57. Жукова, М. П. Распространенность лекарственно–устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом бактериовыделителей / М. П. Жукова // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 1. – С. 14–16.

58. Захаров, А. В. Ретростеральная лимфотропная химиотерапия больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Захаров Андрей Владимирович ; ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Росздрава. – 2009. – 180 с.

59. Изучение мутагенного действия нанокompозита изониазида и наночастиц серебра / Б. С. Кибрик [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 76–79.

60. Инфекция среди больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области / Г. П. Горина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 39–43.

61. Исаева, Т. Х. Течение и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M.tuberculosis* : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Исаева Тамила Хисамутдиновна ; ФГБУ ЦНИИТ РАМН. – М., 2012. – 25 с.

62. Казаков, А. В. Лимфотропная противотуберкулезная терапия в сочетании с ронколейкином в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Казаков Алексей Владимирович ; ГОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России. – Новосибирск, 2011. – 20 с.

63. Караганов, Я. Л. Актуальные вопросы нарушений гемодинамики и регуляции микроциркуляции в клинике и эксперименте / Я. Л. Караганов, В. В. Банин. – М., 1984. – С. 75–76.

64. Караганов, Я. Л. Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция / Я. Л. Караганов, В. В. Банин. – М., 1981. – С. 224–228.

65. Карпина, Н. Л. Эффективная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий / Н. Л. Карпина // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 28–33.

66. Карпина, Н. Л. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий / Н. Л. Карпина, Ю. Е. Коссий, В. И. Федорова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 28–33.

67. Кибрик, Б. С. Эффективность ретростеральной лимфотропной химиотерапии в лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких / Б. С. Кибрик, А. В. Захаров // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 4 – С. 23–27.

68. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-биочип» / Р. Б. Дауров [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 10–13.

69. Ковалев, М. И. О механизме действия низкоинтенсивного лазерного излучения / М. И. Ковалев // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8, Вып. 3. – С. 163–164.

70. Комиссарова, О. Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа : автореф. дис. ... д-ра мед наук : 14.01.16 / Комиссарова Оксана Геннадьевна ; ФГБУ ЦНИИТ РАМН. – М., 2011. – 25 с.

71. Компоненты мониторинга лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза для оценки эффективности национальной программы противотуберкулезной помощи населению / С. А. Попов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 2. – С. 18–20.

72. Коровкин, В. С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / В. С. Коровкин // Медицинские новости. – 2003. – № 9. – С. 5–8.

73. Краснов, В. А. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе / В. А. Краснов, Н. К. Зенков, А. Р. Колпаков // Проблемы туберкулеза легких. – 2005. – № 9. – С. 9–17.

74. Краснов, В. А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом / В. А. Краснов, И. Г. Урсов // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2004. – № 3. – С. 21–29.

75. Кузьмин, А. В. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рафампицину тест-системой «ТБ-БИОЧИП» / А. В. Кузьмин, И. А. Васильева, Л. Н. Черноусова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. – № 8. – С. 17–23.

76. Лазерная терапия и профилактика под ред. А. В. Картелищева [и др.]. – М. : Практическая медицина, 2012. – 400 с.

77. Лекарственное насыщение лимфатической системы / В. М. Буянов [и др.] – Саратов, 1990. – 215 с.

78. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза : пособие для врачей / Г. Б. Соколова [и др.]. – М., 2002. – 11 с.

79. Лимфедема (материалы IV Съезда лимфологов). Анатомия и физиология лимфатической системы / Ю. Е. Выренков [и др.] // Вестник лимфологии. – 2012. – № 1. С. 4–9.

80. Макарова, С. И. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к atopическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов : автореф. дис. ... д-ра биологических наук : 03.02.07 / Макарова Светлана Ивановна ; УРАМН НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. – Уфа, 2011. – 46 с.

81. Малиев, Б. М. Лазерные технологии в лечении больных туберкулёзом лёгких с сопутствующей патологией / Б. М. Малиев, И. Л. Егорова, И. А. Сорокина // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 36–41.

82. Метод выбора введения изониазида и тип инактивации ГИНК у больных полирезистентным туберкулезом легких / Д. З. Мухтаров [и др.] //

Украинский пульмонологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 5.

83. Метод определения активности N-ацетилтрансферазы-2 в сыворотке крови : инструкция по применению / Т. В. Сатырова [и др.] // УО Гомельский государственный медицинский университет. – Гомель, 2010. – 9 с.

84. Мишин, В. Ю. Химиотерапия туберкулеза легких / В. Ю. Мишин // Сборник статей по химиотерапии туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. – М., 2008. – С. 29–45.

85. Мишин, В. Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение / В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2001. – № 4 – С. 40–46.

86. Мишин, В. Ю. Эффективность лечение туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 18–23.

87. Молекулярная эпидемиология туберкулеза / О. В. Нарвская [и др.] // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2000. – № 7 – 8. – С. 4–6.

88. Мохирева, Л. В. Эффективность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных впервые выявленным туберкулезом легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.06 / Мохирева Людмила Викентьевна ; ФГБУ ЦНИИТ РАМН. – М., 2015. – 48 с.

89. Мурашкина, Г. С. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в дальневосточном округе / Г. С. Мурашкина // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 10. – С.10–16.

90. Мякишева, Т. В. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16 / Мякишева Татьяна Владимировна ; ГБОУ ВПО Моск. гос. медико-стомат. ун-т имени А. И. Евдокимова. – М., 2013. – 47 с.

91. Новожилова, И. А. Значимость определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза для успешного лечения туберкулеза легких / И. А. Новожилова // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 4. – С. 29–31.

92. Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра / Б. С. Кибрик [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 37–41.

93. Оптимизация организации мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) : метод. пособие / М. К. Винокурова [и др.]. – Якутск : ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я), 2012. – 27 с.

94. Орлов, Р. С. Лимфатические сосуды. Структура и механизм сократительной активности / Р. С. Орлов, А. В. Борисов, Р. П. Борисова // Л. : Наука. Ленингр. отд-ние, 1983. – 254 с.

95. Особенности лимфатического русла различных отделов висцеральной плевры / Н. А. Калашникова [и др.] // Вестник лимфологии. – 2013. – № 2. – С. 19–20.

96. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и морфологических реакций в легочной ткани у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О. Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 44–49.

97. Пальцев, М. А. Значение биомедицинских фундаментальных исследований для фтизиатрии / М. А. Пальцев // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 2. – С. 3–7.

98. Партнёры во имя здоровья : руководство по лечению туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью // «Партнёры во имя здоровья», 2003. – 173 с.

99. Пат. 2132209 РФ. МПК А61N5/06, А62N/00, А61N39/00. Способ лечения туберкулезной интоксикации у детей / Анисимов И. В., Гаврильев С. С., Павлова В. Т., Дураева Л. И. ; заявитель и патентообладатель Научно-практическое объединение «Фтизиатрия». – № 96121228/14 ; заявл. 29.10.1996 ; опубл. 26.06.1999.

100. Пат. 2204408 РФ. МПК А61K35/78, А61N5/06. Способ лечения туберкулеза легких / Гаврильев С. С., Винокурова М. К., Васильева Л. Д.,

Илларионова Т. С., Баишева Н. Н. ; заявитель и патентообладатель Научно-практическое объединение «Фтизиатрия». – № 96121489/14 ; заявл. 29.10.1996 ; опубл. 20.01.1999.

101. Пат. 2234320 РФ. МПК А61К31/4409, А61К31/727, А61К31/132, А61К31/245, А61К31/06. Способ лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / Черкасов В. А., Пеленева И. М., Бурухина Л. В., Горяева Н. А. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермская ГМА» МЗ РФ. – № 2003 110954/14 ; заявл. 16.04.2003 ; опубл. 27.11.2004.

102. Пат. 2257150 РФ. МПК А61В10/00. Способ дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза и неспецифической пневмонии / Губкина М. Ф., Овсянкина Е. С., Фирсова В. А. ; заявитель и патентообладатель ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН. – № 2003110884/14 ; заявл. 16.04.2003 ; опубл. 27.11.2004.

103. Пат. 2281093 РФ. МПК А61К31/395, А61К31/7004, А31К36/835, А61Р11/00, А61Р31/00. Способ не прямой регионарной лимфотропной химиотерапии инфильтративного деструктивного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Полтавцева В. В., Чубарян В. Т., Полтавцева Е. Г. ; г. Ростов-на-Дону. – № 2004132065 ; заявл. 2006.01 ; опубл. 10.04.2006.

104. Пат. 2283109 РФ. МПК А61К31/4409, А61N5/067, А61К36/25, А61N2/08, А61Р11/00. Способ лечения туберкулезного экссудативного плеврита / Бурухина Л. В., Ширинкина А. Е., Перминова И. В. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермская ГМА Росздрава». – № 2005115940/14 ; заявл. 25.05.2005 ; опубл. 10.09.2006.

105. Пат. 2338524 РФ. МПК А61К31/245, А61К31/4409, А61К31/727, А61Р31/06, А61N5/00. Способ лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / Пеленева И. М., Степанова С. А., Цгоева Е. А., Кузнецов П. В. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – № 2007121984/14 ; заявл. 13.06.2007 ; опубл. 20.11.2008.

106. Пат. 940115015 РФ. МПК А61К31/00. Способ лечения туберкулеза

легких/ Фирсова В. А., Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф. ; заявитель и патентообладатель ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН. – № 94015015/14 ; заявл. 22.04.1994 ; опубл. 27.12.1995.

107. Пахиева, Х-К. Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких у подростков при различных режимах химиотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.26 / Пахиева Халун-Качар Юсуповна ; ГОУ ВПО Дагестан. гос. мед. акад. МЗ СР РФ. – Махачкала, 2005. – 24 с.

108. Пашутин, С. Б. Этнические болезни и этнические лекарства / С. Б. Пашутин // Биология. – 2005. – № 6 (768). – С. 16–31.

109. Пеленева, И. М. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации технологий лимфологического профиля в лечении больных туберкулезом легких : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26, 14.00.02 / Пеленева Ирина Михайловна ; Перм. гос. мед. акад. – Пермь, 2005. – 302с.

110. Перельман, М. И. Новый этап борьбы с туберкулезом в России / М. И. Перельман // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 5. – С. 20–23.

111. Перельман, М. И. Общие принципы лечения туберкулеза / М. И. Перельман // Сборник статей по химиотерапии туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. – М., 2008. – С. 5–25.

112. Петренко, В. М. Структурные основы активного лимфотока в грудном протоке на границе смежных лимфангионов. О вариантах сокращений лимфангионов / В. М. Петренко // Вестник лимфологии. – 2013. – № 3. – С. 6.

113. Петренко, Т. И. Результаты лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующими хроническими вирусными гепатитами / Т. И. Петренко, Т. А. Рейхруд // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 106.

114. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин // Серия «Экзамен на отлично». – М. : ГЭОТАР–МЕД, 2002. – С. 36–38.

115. Плетнев, Г. В. Перибронхиальная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с прогрессирующим туберкулезом легких / Г. В. Плетнев, Д. В. Краснов // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 12. – С. 3–5.

116. Попов, С. А. Этиология / С. А. Попов, В. А. Пузанов, О. В. Нарвская // Фтизиатрия: национальное руководство / под. ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2007. – С. 90–91.
117. Приказ МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 30 с.
118. Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
119. Применение лазеров в хирургии и медицине / В. Г. Добкин [и др.] // Тез. международного симпозиума. Ч. 1. – М. : Б. и., 1994. – С. 503–505.
120. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза / М. А. Владимирский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 38–44.
121. Применение регионального лимфотропного метода введения лекарственных препаратов в дифференциальной диагностике и комплексном лечении туберкулеза у подростков. Методическое пособие / В. А. Фирсова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С. 53–57.
122. Проблемы мониторинга туберкулеза с лекарственной устойчивостью в Российской Федерации. Оценка результатов первого цикла мониторинга / С. А. Попов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 16–21.
123. Рабухин, А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом / А. Е. Рабухин. – М. : Медицина, 1971. – 170 с.
124. Распространенность мутаций в генах *M. tuberculosis*, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, среди городского и сельского населения Саратовской области / Т. Ю. Салина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 31–34.
125. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью / В. В. Пунга [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 6–15.
126. Режимы химиотерапии туберкулеза легких на основе раннего

определения лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическим методом «ТБ-БИОЧИН» : метод. рекомендации / И. А. Васильева [и др.] / ЦНИИТ РАМН. – М., 2011. – 23 с.

127. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению комитета «зеленый свет» всемирной организации здравоохранения в 2005г., в Архангельской области / Н. А. Власова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 44–49.

128. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза (Пер. с англ). ВОЗ, 1998.

129. Роль лимфатической системы в патогенезе воспалительных процессов. Методы лимфатической терапии / Ю. Е. Выренков [и др.] // Вестник лимфологии. – 2014. – № 2. С. 4–8.

130. Рудой, Н. М. Лекарственная непереносимость противотуберкулёзных препаратов и методы её устранения / Н. М. Рудой, Г. А. Смаилова, С. К. Марданов // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 6. – С. 32–35.

131. Рудой, Н. М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (значение в клинике и эпидемиологии туберкулеза) / Н. М. Рудой – М., 1969. – С. 255.

132. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Международное издание / под ред. А. Пасечникова, Майкла Л. Рича. – США. – партнеры во имя здоровья, 2003. – 173 с.

133. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза – Всемирная организация здравоохранения, 2007 г. – 209 с.

134. Савилов, Е. Д. Эпидемиология туберкулеза на евро-азиатском континенте. Оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин» : монография / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков. – Иркутск : ГБОУ ДПО ИГМАПО МЗ РФ. ФГБУ НЦПЗСРЧ СО РАМН, 2013. – 119 с.

135. Самойлова, А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – актуальная проблема фтизиатрии / А. Г. Самойлова,

А. О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 7. – С. 3–9.

136. Сапин, М. Р. Новый взгляд на лимфатическую систему и ее место в защитных функциях организма / М. Р. Сапин // Морфология. – 1997. – № 5. – С. 84–87.

137. Сапин, М. Р. Новый взгляд на место и функции лимфатической системы / М. Р. Сапин // Морфология. – 2002. – № 2–3. – С. 140.

138. Смирнов, Г. А. Клиническая характеристика противотуберкулезных препаратов / Г. А. Смирнов. – Л. : Б. и., 1982. – 123 с.

139. Смоличев, Е. П. Венозное кровообращение и лимфообращение / Е. П. Смоличев, С. Г. Топорова // Тезис докладов 3-го Всесоюзного симпозиума. – Таллин : АНЭССР, 1985. – С. 211.

140. Совершенствование технологии химиотерапии туберкулеза легких, отягощенного сопутствующими заболеваниями / С. С. Гаврильев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 2. – С. 8–11.

141. Соколова, Г. Б. Терапия больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Г. Б. Соколова // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров – М., 2003. – С. 263.

142. Спектр лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости / О. Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 202.

143. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия : рук. для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М. : Боргес, 2002. – 432 с.

144. Струков, А. И. Морфология туберкулёза в современных условиях / А. И. Струков, И. П. Соловьёва. – М. : Медицина, 1986. – 227с.

145. Тенденции развития множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких в РС (Я) / М. К. Винокурова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : материалы 1-го Конгр. Асоц. «Национальная Ассоциация фтизиатров». – СПб.,

2012 – С. 97–98.

146. Томан, К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы / К. Томан : пер. с англ. – Женева, 2004. – 387 с.

147. Тунгусова, О. С. Молекулярная генетика туберкулеза / О. С. Тунгусова, А. О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – № 11. – С. 39–41.

148. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистомы, ее объем, разнообразие и развитие / К. А. Виноградова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 5–6. – С. 38–46.

149. Факторы лимфотока / Р. А. Гаврильев [и др.] // Алма-Ата : Наука. 1982. – 127 с.

150. Фармакотерапия туберкулеза и болезней органов дыхания / С. С. Гаврильев [и др.]. – Новосибирск, 2010. – 189 с.

151. Фармакотерапия туберкулеза и болезней органов дыхания: руководство для врачей / С. С. Гаврильев [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2010. – С. 15–31, С. 170–185.

152. Характеристика мутаций в генах *rpo B*, *kat G*, *inh A* и *ahp C* *M. tuberculosis*, выделенных у больных туберкулезом гражданского сектора и пенитенциарной системы Кыргызской Республики / Ж. Т. Исакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 45–49.

153. Харкевич, Д. А. Основы фармакологии : учебник для ВУЗов / Д. А. Харкевич. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 720 с.

154. Хейфец, Л. Б. Микробиологические аспекты выявления больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью / Л. Б. Хейфец // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 5. – С. 3–6.

155. Хоменко, А. Г. Диагностика и лечение остропрогрессирующих форм туберкулеза / А. Г. Хоменко, В. Ю. Мишин // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 5. – С. 21–23.

156. Хоменко, А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями / А. Г. Хоменко, В. И. Чуканов,

А. А. Корнеев // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 6. – С. 42–44.

157. Цамерян, А. П. Ультраструктура и проницаемость стенки кровеносных капилляров в норме и патологии / А. П. Цамерян. – М. : Институт морфологии человека АМН СССР, 1982. – С. 30–31.

158. Цгоева, Е. А. Комплексная непрямая эндолимфатическая терапия больных ограниченными формами туберкулеза легких в пенитенциарной системе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Цгоева Елена Анатольевна ; Перм. гос. мед. акад. им. ак. Е. А. Вагнера. – Новосибирск, 2012. – 25 с.

159. Чернух, А. М. Воспаление: очерки патологии и экспериментальной терапии / А. М. Чернух. – М. : Медицина, 1979. – 448 с.

160. Чернышенко, Л. В. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии / Л. В. Чернышенко // 1986. – Т. 90. – № 4. – С. 9–13.

161. Чувствительность и специфичность молекулярно-генетической тест-системы HAINMTBDRPLUS для экспресс-диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза на материале мокроты / В. В. Николаевский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 28–33.

162. Чуканов, В. И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В. И. Чуканов // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – № 21. – С. 60–63.

163. Шайхаев, Г. О. Туберкулез – проблема не только социальная / Г. О. Шайхаев // Природа. – 1999. – № 10. – С. 12–15.

164. Шахламов, В. А. Очерки по ультраструктурной организации сосудов лимфатической системы / В. А. Шахламов, А. П. Цамерян // Новосибирск : Наука. – Сибирское отделение, 1982. – 120 с.

165. Штефко, В. Г. Вопросы патологической анатомии лимфогенных фаз туберкулезного процесса легких / В. Г. Штефко // Проблемы туберкулеза. – 1935. – № 9. – С. 20–40.

166. Эндолимфатическая терапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных и хронических заболеваний (лекция) / Ю. Е. Выренков [и др.] // Вестник лимфологии. – 2013. – № 1. С. 4–9.

167. Эффективность применения комбинированной коллапсотерапии в

лечении больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009 – № 11. – С. 23–25.

168. Яковлева, Л. П. Применение электромагнитного излучения крайне высокой частоты в сочетании с антиоксидантами в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Яковлева, Людмила Петровна ; Якутский филиал НИИФ ММА им. И. М. Сеченова МЗ РФ. – М., 1999. – 23 с.

169. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is «science» enough to tackle the epidemic? / G. B. Migliori, R. Loddenkemper, F. Blasi, M. C. Raviglione // Eur Respir J. – 2007. – Vol. 29, No. 3. – P. 423–427.

170. A DOTS-plus handbook: Guide to the community-based treatment of MDR TB / Partners In Health; Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School. – Boston, 2002.

171. Anti-mycobacterial activity of plumericin and isoplumericin against MDR Mycobacterium tuberculosis / P. Kumar [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 26, No. 3. – P. 332–335.

172. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO / IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance Report 3. – Geneva: World Health Organization, 2005. – (WHO/HTM/TB/2004.343).

173. Banu, S. Multidrug-resistant tuberculosis in admitted patients at a tertiary referral hospital of Bangladesh / S. Banu, A. M. Mahmud, M. T. Rahman // Plos One. – 2012. – Vol. 7, No. 7. – P. 405.

174. Bastian, I. Multidrug-resistant tuberculosis / I. Bastian, F. Portaels. – London : Kluwer Academic Publishers, 2000. – P. 50–51.

175. Bhattar, P. Mycobacterium tuberculosis “Beijing” epidemics: a race against mutations? / P. Bhattar, A. Chatterjee, N. Mistry // Tuberculosis (Edinburg, Scotland). – 2012. – Vol. 92, No. 1. – P. 92–4.

176. Castenholz, A. Strukturbild und Wirkungsweise der "initialen

Lymphbahn". A. Castenholz // *Z Lymphol.* – 1984. – Vol. 8, No. 2. – P. 55–64.

177. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Third edition / Edited by Anthony C. Moffat, M. David Osselton, Brian Widdop – Pharmaceutical Press, 2003. – 2136 p.

178. Clinical and programmatic mismanagement rather than community outbreak as the cause of chronic, drug-resistant tuberculosis in Buenaventura, Colombia, 1998 / K. F. Laserson [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4. – P. 673–683.

179. Costs of inpatient for multi-drug-resistant tuberculosis in South Africa / K. Schnippel [et al.] // *Tropical Medicine & International Health.* – 2013. – Vol. 18, No. 1. – P. 109–116.

180. Cullan, G. E. Scanning and transmission electron microscopy of lymphatic endothelial lining / G. E. Cullan, G. L. Todd // *Anat. Rec.* – 1977. – Vol. 189, No. 3. – P. 539–540.

181. De Rossi, E. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question / E. De Rossi, J. A. Ainsa, G. Riccardi // *FEMS Microbiol Rev.* – 2006. – Vol. 30, No. 1. – P. 36–52.

182. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S. T. Cole [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 393, No. 6685. – P. 537–544.

183. Deitz, A. C. Impact of Misclassification in Genotype-Exposure Intarection Studies: Example of N-Acetyltranferase 2 (NAT 2), Smoking, and Bladder Cancer / A. C. Deitz, N. Rothman, T. R. Rebbeck // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – V. 13. – P. 1543–1546.

184. Detection of inhibitors of phenotypically drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis* using an in vitro bactericidal screen / I. M. Bassett [et al.] // *Journal of Microbiology (Seoul Korea).* – 2013. – Vol. 51 (5) – P. 651–658.

185. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* / A. Telenti [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341, No. 8846. – P. 647–50.

186. Detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by double

gradient–denaturing gradient gel electrophoresis / P. Scarpellini [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43. – P. 2550–2554.

187. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / R. Johnson [et al.] // *Curr Issues Mol Biol.* – 2006. – Vol. 8, No. 2. – P. 97–111.

188. Drug resistance patterns in 111 cases of drug-resistant tuberculosis spine / K. Mohan [et al.] // *European Spine Journal.* – 2013. – Vol. 22, No. 4. – P. 647–652.

189. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: critical role of emb B mutations / S. Sreevatsan [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, No. 8. – P. 1677–1681.

190. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF Assay / R. Blakemore [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48, No. 7. – P. 2495–2501.

191. Fox, W. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications / W. Fox, G. A. Ellard, D. A. Mitchison // *J Tuberc Lung Dis.* – 1999. – Vol. 2. – P. 231–279.

192. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses / A. Piubello [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 18, No. 10. – P. 1188–1194.

193. High prevalence of *inh A* promoter mutations among patients with drug-resistant tuberculosis in Kwa Zulu-Natal, South Africa / A. J. Niehaus [et al.] // *PLoS ONE.* – 2001. – Vol. 39, № 10. – P. 3736–3739.

194. Honore, N. Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in *Mycobacterium tuberculosis* / N. Honore, G. Marchal, S. T. Cole // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1995. – Vol. 39, No. 3. – P. 769–770.

195. Hudack, A. The permeability of the wall of the lymphatic capillary / A. Hudack, P. D. McMaster. // *J Exp Med.* – 1932. – Vol. 56. – P. 223–238.

196. Inhibitors of mycobacterial efflux pumps as potential boosters for anti-tubercular drugs / M. Viverios [et al.] // *Expert Review Of Anti-Infective Therapy.* – 2012. – Vol. 10, No. 9. – P. 983–98.

197. Introduction of new drugs and drug regimens for the management of drug

resistant tuberculosis in South Africa: Policy framework. Version:1.0. – [Approved: June 2015].

198. Iosifov, G. Das Lymphgefässystem des Menschen / G. Iosifov. – Jena : Verlag von Gustav Fischer, 1930. – 176 p.

199. Isoniazid, even at low dose, exerts some anti-tuberculosis activity against isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in mice / Swanson R. [et al.] // Abstract Book. 46th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, No. 12, Suppl. 2. – P. S318.

200. Isoniazid. International Programme on Chemical Safety. Poisons Information: Monograph 288. – Available at : <http://www.inchem.org>.

201. Katiar, S. K. Randomized controlled trial of high-dose isoniazid for tuberculosis with MDR *Mycobacterium tuberculosis* / S. K. Katiar, S. Bihari, S. Prakash // Int J Tuberc Lung Dis. – 2008. – Feb. – Vol. 12, No. 12. – P. 139–145.

202. Libby, P. The active roles of cells of the blood vessel wall in health and disease / P. Libby // Mol Aspects Med. – 1987. – Vol. 9, No. 6 – P. 500.

203. Matrix assisted laser desorption ionization time of flight (mass spectrometry) for hepatitis C virus genotyping / E. N. Ilina [et al.] // J Clin Microbiol. – 2005. – Vol. 43, No. 6. – P. 2810–2815.

204. Mitchison, D. The chemotherapy of tuberculosis: past, present, future / D. Mitchison, G. Davies // The International Journal Of Tuberculosis And Lung Disease. – 2012. – Vol. 16, No. 6. – P. 724–732.

205. Molecular analysis of kanamycin and viomycin resistance in *Mycobacterium smegmatis* by use of the conjugation system / H. Taniguchi [et al.] // J Bacteriol. – 1997. – Vol. 179, No. 15. – P. 4795–801.

206. Multi-resistant tuberculosis at the hôpital d'instruction des armées de Libreville (Gabon) about 16 cases / D. Mounguengui [et al.] // Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique. – 2012. – Vol. 105, No. 1. – P. 1–4.

207. Musser, J. M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights / J. M. Musser // Clin Microbiol Rev. – 1995. – Vol. 8, No. 4. – P. 496–514.

208. Mutation in *pncA* is a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / K. Hirano [et al.] // *Tuber Lung Dis.* – 1997. – Vol. 78, No. 2. – P. 117–122.
209. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam / D. D. Anh [et al.] // *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. – 2000. – Jun. – Available from <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/6/3/00-0312>.
210. Nachega, J. B. Tuberculosis drug resistance: a global threat / J. B. Nachega, R. E. Chaisson // *Clin Infect Dis.* – 2003. – No. 36. – P. 24–30.
211. Novel gyrase mutations in quinolone-resistant and hypersusceptible clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: functional analysis of mutant enzymes / A. Aubry [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, No. 1. – P. 104–112.
212. Padiadpu, J. Rationalization and prediction of drug resistant mutation in targets for clinical anti-tubercular drugs / J. Padiadpu, S. Mukherjees, N. Chandra // *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics.* – 2013. – Vol. 31, No. 1. – P. 44–5.
213. Prevalence and risk factors on the resistance related to second-line drugs among multi drug resistant tuberculosis cases in Shanghai, China / J. Li [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 33, No. 8. – P. 796–798.
214. Primary drug resistance to anti-tuberculosis drugs in major towns of Amhara region, Ethiopia / S. A. Yimer [et al.] // *Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica.* – 2012. – Vol. 120, No. 6. – P. 503–9.
215. Rous, P. The gradient of vascular permeability / P. Rous, H. P. Guilding, F. Smith // *J Exp Med.* – 1930. – Vol. 51. – P. 807.
216. Schluger, N. W. The impact of drug resistance on the global tuberculosis epidemic / N. W. Schluger // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, No. 2, Suppl. 1. – P. 71–75.
217. Slayden, R. A. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *mycobacterium tuberculosis* / R. A. Slayden, C. E. Barry // *Microbes Infect.* – 2000. – Vol. 2, No. 6. – P. 659–669.
218. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia / A. Krüüner [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 3339–3345.

219. Svensson, J. Ion-pair high-performance liquid chromatographic determination of isoniazid and acetylisoniazid in plasma and urine / J. Svensson, A. Muchtar, O. Ericsson. // J Chromatogr. – 1985. – Vol. 341. – P. 193–197.
220. Timmins, G. S. Mechanisms of action of isoniazid / G. S. Timmins, V. Deretic // Mol Microbiol. – 2006. – Vol. 62, No. 5. – P. 1220–7.
221. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. – Geneva: World Health Organization, 2011. – [WHO/HTM/TB/2011.183].
222. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. – 3rd ed. – Geneva: World Health Organization, 2003. – [WHO/HTM/TB/2003.313].
223. Uges D. R. A. TIAFT bulletin of the international association of forensic toxicologist. – 1996. – Vol. 26 (1). – Supp 1.
224. Use of the Geno Type® MTBDR plus assay to assess drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in rural Uganda / J. Bazira [et al.] // BMC Clinical Pathology. – 2010. – Vol. 10, No. 5. – P. 1472–1476.
225. Vatsis, K. P. Nomenclature for N-acetyltransferases / K. P. Vatsis, W. W. Weber, D. A. Bell // Pharmacogenetics. – 1995. – V. 5. – P. 1–17.
226. Weinder, W. A. / W. A. Weinder, R. M. Steiner // Radiology. – 1971. – Vol. 100, No. 3. – P. 533–540.
227. WHO Global Task Force outlines measures to combat XDR–TB worldwide. Press release / World Health Organization (2006).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Схема дизайна исследования.	С. 43
2.	Рисунок 2 – Проведение инъекции в подмышечную область.	С. 52
3.	Рисунок 3 – Проведение инъекции в область V межреберья.	С. 53
4.	Рисунок 4 – Проведение инъекции в подключичную область.	С. 53
5.	Рисунок 5 – Сроки прохождения ФЛГ-обследования.	С. 59
6.	Рисунок 6 – Результаты исследования ФВД и ФБС.	С. 66
7.	Рисунок 7 – Структура сопутствующих заболеваний у впервые выявленных больных с инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ.	С. 67
8.	Рисунок 8 – Массивность бактериовыделения у больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.	С. 68
9.	Рисунок 9 – Распределение больных в группах по массивности бактериовыделения люминесцентной микроскопией и посевом мокроты.	С. 69
10.	Рисунок 10 – Частота лекарственной устойчивости к отдельным АБП.	С. 71
11.	Рисунок 11 – Динамические изменения концентрации изониазида во времени в сыворотке крови при различных путях его введения (мг/л).	С. 78
12.	Рисунок 12 – Концентрация изониазида в сыворотке крови пациентов через 1,5 часа, мг/л.	С. 79
13.	Рисунок 13 – Концентрация изониазида через 6 часов, мг/л.	С. 80
14.	Рисунок 14 – Концентрация изониазида через 9 часов, мг/л.	С. 81
15.	Рисунок 15 – Регрессия интоксикационного симптома в группах исследования.	С. 85
16.	Рисунок 16 – Регрессия респираторного симптома в группах	

	исследования.	С. 86
17.	Рисунок 17 – Характеристика и частота побочных реакций (n = 102).	С. 89
18.	Рисунок 18 – Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больной А., до начала лечения.	С. 92
19.	Рисунок 19 – Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больной А., после курса лимфотропного введения изониазида с фотофорезом.	С. 92
20.	Рисунок 20 – Компьютерная томография органов грудной клетки больного Б. до начала лечения.	С. 94
21.	Рисунок 21 – Компьютерная томография органов грудной клетки больного Б. после курса лимфотропного введения изониазида с фотофорезом.	С. 95
22.	Рисунок 22 – Компьютерная томография органов грудной клетки больной Р. до начала лечения.	С. 97
23.	Рисунок 23 – Компьютерная томография органов грудной клетки больной Р. после 2 курсов лимфотропного введения изониазида с фотофорезом.	С. 97
24.	Таблица 1 – Возрастно-половой состав пациентов в группах наблюдения.	С. 57
25.	Таблица 2 – Медико-социальная характеристика пациентов в группах наблюдения.	С. 60
26.	Таблица 3 – Проявления симптомов туберкулезной интоксикации в группах наблюдения.	С. 62
27.	Таблица 4 – Проявления респираторных симптомов в группах наблюдения.	С. 62
28.	Таблица 5 – Распределение больных в группах наблюдения по распространенности туберкулезного процесса в легких.	С. 63
29.	Таблица 6 – Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности очагов обсеменения в легких.	С. 64

30.	Таблица 7 – Распределение больных в наблюдаемых группах по характеристике деструктивных изменений в легких.	С. 65
31.	Таблица 8 – Распределение больных в группах наблюдения по характеру сочетания МЛУ с резистентностью к препаратам основного и резервного ряда.	С. 70
32.	Таблица 9 – Характер инактивации изониазида в моче среди коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера.	С. 72
33.	Таблица 10 – Распределение пациентов в группах по типу инактиватора изониазида.	С. 73
34.	Таблица 11 – Характеристика спектра мутаций МБТ у больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ (n = 118).	С. 74
35.	Таблица 12 – Распределение в группах по спектру мутаций в генах МБТ.	С. 75
36.	Таблица 13 – Изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения, мг/л. (Me (Q ₁ ; Q ₃)).	С. 76
37.	Таблица 14 – Схемы стандартного IV режима химиотерапии, интенсивная фаза с учетом лекарственной устойчивости.	С. 83
38.	Таблица 15 – Сроки купирования клинических проявлений (в сутках) у впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя Me (Q ₁ ; Q ₃).	С. 84
39.	Таблица 16 – Средняя продолжительность стационарного лечения в исследуемых группах, мес. Me (Q ₁ ; Q ₃)).	С. 86
40.	Таблица 17 – Сроки и частота прекращения бактериовыделения по методу посева при различных путях введения изониазида.	С. 87
41.	Таблица 18 – Сроки и частота закрытия полостей распада при различных путях введения изониазида.	С. 88