

Национальный центр проблем туберкулеза  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

# ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

Основан в 2002 году, выходит 2 раза в год

№ 1 (22) 2013

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Абилдаев Т.Ш.

Заместитель главного редактора – Бекембаева Г.С.

Члены редакционной коллегии:

Исмаилов Ш.Ш.

Ракишев Г.Б.

Редакционный совет:

Ахметов В.И. (Казахстан, Астана)

Аканов А.А. (Казахстан, Алматы)

Байгенжин А.К. (Казахстан, Астана)

Беркинбаев С.Ф. (Казахстан, Алматы)

Ерохин В.В. (Россия, Москва)

Кадыров А.С. (Киргизия, Бишкек)

Козлова И.Ю. (Казахстан, Астана)

Нургазиев К.Ш. (Казахстан, Алматы)

Семенова Р.И. (Казахстан, Алматы)

Тиллашаихов М.Н. (Узбекистан, Ташкент)

Шайдаров М.Э. (Казахстан, Астана)

Яблонский П.К. (Россия, Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован Министерством культуры,  
информации и общественного согласия РК  
Регистрационный номер 2535-Ж от 13.12.2001 г.

Адрес редакции:

050010, г.Алматы, ул.Бекхожина 5.

РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗ РК

Тел: (727) 291 03 16, факс: (727) 291 86 58

E-mail info@ncpt.kz, a.ismailova@ncpt.kz

Верстка и печать: ИП «Даниленко»

Учредитель: Национальный центр проблем туберкулеза РК

Тираж 500 экз.

ISSN 2227-1937

## ОГЛАВЛЕНИЕ

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

<b>Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Берикова Э. А., Мусабекова Г.А., Бесстрашнова Я.В., Белинская Г.Д., Баймуханова К.Х., Утепкалиева Г.Т.</b> Приоритетные направления фтизиатрической службы Республики Казахстан и задачи на 2013 г. ....	4
<b>Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С, Аманжолова Л.К., Баймуханова К.Х.</b> Анализ эпидемиологической ситуации по ТБ/ВИЧ в Республике Казахстан .....	7
<b>Бердалиев П.К.</b> Организация диагностики и выявления туберкулеза и лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией .....	9
<b>Копеева Ж.А., Мукажанова А.К., Ахметова Ф.Д., Мелымко Е.И., Байбосынова Г.М.</b> Клинико-социальная характеристика туберкулеза у подростков по г. Жезказган Карагандинской области. ....	12
<b>Кубышова А.К.</b> Анализ случаев неблагоприятных исходов лечения больных туберкулезом населения г. Усть-Каменогорск за период 2010-2012 гг. ....	14
<b>Кубышова А.К.</b> Анализ смертности больных туберкулезом в г. Усть-Каменогорск за период 2010-2012 гг. ....	17
<b>Маймаков Т.А.</b> Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью в Южно-Казахстанской области .....	19
<b>Мусабекова Г.А.</b> Влияние результатов лабораторных исследований на прогноз случаев МЛУ ТБ в Республике Казахстан. ....	22
<b>Смаилова Г.А., Берикова Э.А., Сагинтаева Г.Л., Бесстрашнова Я.В., Мясникова Г.А.</b> Полирезистентность у больных туберкулезом легких, пролеченных препаратами резервного ряда .....	26
<b>Токтогонова А.А.</b> Распространенность МЛУ ТБ случаев в Кыргызской Республике. ....	29
<b>Токтогонова А.А.</b> Характеристика лекарственной резистентности возбудителя в Кыргызской Республике .....	32
<b>Усербаева К.М.</b> Эффективность химиотерапии туберкулеза органов дыхания на современном этапе. ....	35
<b>Маретбаева Ш.М., Мусабекова Г.А., Жатканбаева Б.М.</b> Совершенствование менеджмента противотуберкулезных препаратов в РК. ....	37

## КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

<b>Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Кастыкпаева Л.В., Утепкалиева Г.Т.</b> Результаты клинического исследования Диаскинтеста у детей и подростков в Республике Казахстан .....	39
<b>Аленова А.Х., Абилдаев Т.Ш., Рахимова С.Б.</b> Современные методы молекулярной биологии и генетическое разнообразие микобактерий туберкулеза. ....	43
<b>Аленова А.Х., Бисмилда В.Л., Игликова Ш.К., Чингисова Л.Т., Ибраева А.Р.</b> Частота мутаций и структура семейства <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , циркулирующих в Казахстане .....	47

<b>Альходжаев С.С., Туткышбаев С.О., Аманжолова Л.К., Жетписбаева Н.К.</b> Течение туберкулеза периферических лимфатических узлов в сочетании с туберкулезом легких . . . . .	50
<b>Хаадамова Г.Т., Мясникова Г.А., Уразакова Д.И., Балашова Ю.</b> Течение туберкулеза в сочетании с наркологической патологией . . . . .	51
<b>Разбекова Б.Ж.</b> Сравнительный анализ диагностики и клинических проявлений диссеминированного туберкулеза легких среди больных города и села . . . . .	56
<b>Разбекова Б.Ж.</b> Выявление инфильтративного туберкулеза легких в условиях диспансера . . . . .	58

## ЛЕЧЕНИЕ

<b>Абилдаев Т.Ш., Кастыкпаева Л.В., Бекембаева Г.С.</b> Изучение эффективности химиопрофилактического лечения у контактных детей и подростков из очага МЛУ ТБ . . . . .	60
<b>Абсадыкова Ф.Т., Мухтермова В.Н., Ташпулатова Ф.К.</b> Эффективность лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей . . . . .	62
<b>Адаева У.Б.</b> Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом по Южно-Казахстанской области . . . . .	64
<b>Берикова Э.А., Бектасов С.Ж., Разбекова Б.Ж.</b> Применение эрдомеда в лечении больных туберкулезом органов дыхания . . . . .	66
<b>Еримбетов К.Д., Фирсов В.И., Бектурсинов Б.У., Ибраев Ж.А., Халыков К.У., Салыкова А.А., Абдуллина А.Г.</b> Исходы хирургических методов лечения у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при адекватной химиотерапии . . . . .	69
<b>Куспекова М.М.</b> Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом в 2006 – 2009 годы по Павлодарской области . . . . .	72
<b>Ташпулатова Ф.К., Убайдуллаев А. М.</b> Пути повышения эффективности комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких у больных с разным генетическим фоном . . . . .	75

## РАЗНОЕ

<b>Абдушукурова Г., Абеуова Ж.С., Есимова Б.Е., Боева А.А., Турдиева З.Н.</b> Эффективность и безопасность применения комбинированных отхаркивающих средств при бронхиальной астме . . . . .	79
<b>Нурпеисов Т.Т., Нурпеисов Т.Н., Абдушукурова Г.</b> Современные мукоактивные препараты в Казахстане. . . . .	85

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<b>Новикова Е.А., Ярещенко С.В., Шаймерденова А.К., Родионов В.А.</b> Случай закрытия полости распада в результате наложения искусственного пневмопеританеума на фоне полихимиотерапии у больного с кавернозным туберкулезом верхней доли правого легкого . . . . .	90
--	----

## Приоритетные направления фтизиатрической службы Республики Казахстан и задачи на 2013г.

**Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Берикова Э.А., Мусабекова Г.А.,  
Бесстрашнова Я.В., Белинская Г.Д., Баймуханова К.Х., Утепкалиева Г.Т.**

*Национальный центр проблем туберкулеза РК, г.Алматы*

**Ключевые слова:** туберкулез, фтизиатрическая служба, Национальная Программа борьбы с туберкулезом, эпидемиологические показатели

В Казахстане туберкулез продолжает оставаться одной из главных проблем общественного здравоохранения. Национальная Программа борьбы с туберкулезом осуществляется в рамках Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015г.г., посланий Президента Республики Казахстан – Лидера Нации Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 27 января 2012г. и «Стратегия Казахстана – 2050» от 14 декабря 2012г., Постановления Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007г. № 1263 «О мерах защиты населения от туберкулеза в Республике Казахстан» и нормативных актов по туберкулезу.

Казахстан имеет все возможности для успешной реализации Программы борьбы с туберкулезом и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (далее МЛУ ТБ).

Во-первых, это высокая политическая поддержка Главы Государства и Правительства, которая заключается в ежегодном увеличении бюджета для развития противотуберкулезной службы. Так, в 2012г. объем бюджета, выделенный на Программу, по сравнению с 2011г. возрос на 10,4% и составил 34,6 млрд. тенге.

Во-вторых, слаженное взаимодействие с другими институтами, неправительственными организациями, которые выполняют государственные заказы и, в частности, финансовая поддержка Глобального Фонда по борьбе со СПИД-ом, туберкулезом и малярией, проекты USAID, Немецкого Банка Развития, проекта EXPAND-TB.

Достижением противотуберкулезной службы за 10 лет является успешное выполнение противотуберкулезной Программы, выражающееся в снижении показателя заболеваемости населения туберкулезом на 49% со 160,4 в 2003г. до 81,7 в 2012г., а смертности на 67,9% с 22,4 в 2003г. до 7,2 на 100 тыс. населения.

За последний год показатель заболеваемости населения туберкулезом по стране снизился на 5,7% и составил 81,7 в 2012г. против 86,6 на 100 тыс. населения в 2011г.

Однако есть области, где показатель заболеваемости превышает в 1,1-1,4 раза республиканский уровень (81,7): г. Астана – 111,5; Костанайская – 103,1;

Атырауская – 102,1; Восточно-Казахстанская – 101,1; Акмолинская – 94,0; Кызылординская – 92,0; Павлодарская – 88,8 и Северо-Казахстанская – 86,3 на 100 тыс. населения.

Ситуация в указанных регионах обусловлена наличием большого резервуара больных с лекарственно-устойчивой и хронической формой заболевания, нахождением территориальных учреждений пенитенциарной системы, а также активных миграционных процессов.

Показатель смертности от туберкулеза, как один из основных критериев оценки эпидемиологической ситуации, имеет стабильную тенденцию к снижению по стране. За последние 3 года показатель снизился на 32,1%. В 2012г. смертность снизилась на 14,3% и составила 7,2 против 8,4 в 2011г. на 100 тыс. населения. Причем, более половины контингента умерших составили больные с хроническими осложненными формами заболевания (53,3%). Следует отметить, что наиболее значимо смертность снижается среди впервые выявленных больных туберкулезом.

Увеличение смертности на 37,5% среди больных категории IV отмечено в Мангистауской области (78,9%) и на 5,7% в Алматинской (62,1%). Показатель смертности выше республиканского уровня (7,2) сохраняется в Восточно-Казахстанской – 12,0; Костанайской – 10,2; Карагандинской – 9,8; Кызылординской – 8,2; Павлодарской – 8,3; Мангистауской и Северо-Казахстанской областях – 7,7 и в г. Алматы – 7,5 на 100 тыс. населения.

Анализ возрастной структуры населения указывает на снижение заболеваемости детей в целом по республике на 6,6% с 15,1 в 2011г. до 14,1, а среди подростков с 97,4 в 2011г. до 85,5 (снижение на 12,2%) на 100 тыс. населения.

Усиление профилактики и предупреждение распространения туберкулеза являются важными аспектами борьбы с туберкулезом в Казахстане.

Позитивные изменения в эпидемиологической ситуации выражаются также в снижении регистрации запущенных форм туберкулеза, число которых в 2012г. уменьшилось до 31 против 40 случаев в 2011г. Данный показатель реально оценивает взаимодействие двух служб – ПМСП и ПТО, в плане профилактики и ранней диагностики ТБ среди населения.

Результатом выполнения мероприятий по раннему выявлению туберкулеза, основу которых составляет взаимодействие противотуберкулезной службы, ДГСЭН

и сеть ПМСП, является формирование «групп риска» населения, регулярно осматриваемой на туберкулез.

Приоритетным направлением Национальной противотуберкулезной программы, основанной на рекомендациях ВОЗ, является выявление больных с заразной формой ТБ методом микроскопии на уровне сети ПМСП. В связи с этим на уровне сети ПМСП усиливаются мероприятия по выявлению туберкулеза среди лиц с подозрением.

В 2012г. последовательно осуществлялась принципиально новая реструктуризация противотуберкулезных организаций (ПТО) с оптимизацией коечного фонда в рамках международных требований инфекционного контроля, направленная на предупреждение распространения нозокомиального туберкулеза. В 2012г., в соответствии с требованиями инфекционного контроля, в 11 областях оптимизированы маломощные, неэффективно используемые противотуберкулезные стационары с сокращением в них 895 коек.

Следующим требованием в предотвращении распространения нозокомиального туберкулеза является организация надежной круглосуточной охраны ПТО и наличие сплошных оградительных конструкций вокруг объектов ПТО, отвечающих требованиям инфекционного контроля. Данные требования планомерно исполняются на местах.

В стране выявляется немало больных ТБ без бактериовыделения, в соответствии с рекомендациями миссии ВОЗ и НЦПТ МЗ РК, при поддержке проекта USAID TB CARE I, в Акмолинской области с 2012г., внедряется пилотный проект стационарозамещающей технологии: организация дневного стационара на 35 коек и стационара на дому – на 25 коек.

Приоритетными для лечения в условиях высокоспециализированных областных, городских и региональных противотуберкулезных диспансеров определены больные МЛУ ТБ.

Уменьшение резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза в регионах связано с возможностями изоляции хронических больных бацилловыделителей, с созданием приемлемых условий в противотуберкулезных стационарах для их пребывания. Следует отметить, что к началу 2012г. стационары для изоляции указанной категории больных открыты во всех регионах.

В контроле за МЛУ туберкулезом в Казахстане основной доказательной базой является бактериологическая диагностика постановки теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) всех бациллярных больных и в этом большую роль сыграла Национальная референс-лаборатория (НРЛ), координирующая деятельность всей бактериологической службы республики. Внедрение в Казахстане новой инновационной лабораторной технологии позволило практически всех больных с активным туберкулезом, состоящих на диспансерном учете, охватить культуральными методами исследования и при получении роста микобактерии туберкулеза тестировать

на ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда. Это, в свою очередь, позволило своевременно назначать больным МЛУ ТБ адекватное лечение, с учетом лекарственной чувствительности МБТ к ПТП. Так, по итогам 2012г., охват культуральным исследованием и постановка ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам первого ряда у впервые выявленных больных составил по республике 94,5%, среди повторных случаев заболеваемости - 91% (стандарт ВОЗ-90%).

В 10 регионах, включая НРЛ и лабораторию Карагандинской противотуберкулезной больницы УИС, внедряется ускоренный высокоспецифичный молекулярно-генетический метод Hain-test, с 2012г. в 4 пилотных регионах (Акмолинская, Восточно - Казахстанская области, г. Алматы, НЦПТ) - наиболее ускоренный высокоспецифичный молекулярно-генетический метод Gen-Xpert.

В 2012г. в НЦПТ внедрена методика постановки ТЛЧ к препаратам второго ряда всем больным МЛУ ТБ перед началом лечения с использованием оборудования Hain-test, с 2013г. планируется внедрение этой методики в 10 регионах, где установлено данное оборудование, в том числе и в Карагандинской бактериологической лаборатории пенитенциарной системы.

Немаловажным для успешной реализации противотуберкулезной программы является слаженная работа с международными партнерами. Примером содействия ГФСТМ 8 раунда в 2012г, в рамках Госпрограммы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015г.г. явилось завершение модернизации материальной базы 5 бактериологических лабораторий ОПТД по требованиям инфекционного контроля - с адекватной установкой вентиляционной системы и в г. Алматы и Астаны. Осуществляются мероприятия по реализации I фазы Соглашения проекта EXPAND-TB по безвозмездной поставке оборудования Hain-test, расходных материалов и реактивов в Актюбинский ОПТД, МРПТД г. Алматы и НЦПТ.

Важным направлением в деятельности Министерства здравоохранения РК и НЦПТ по профилактике предупреждения и развития устойчивого туберкулеза являются выявление, диагностика, лечение и система мониторинга лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, и они составляют основу Национальной Программы борьбы с туберкулезом.

С целью снижения распространения МЛУ ТБ, приняты меры по увеличению коечной мощности специализированных отделений в ПТО и на конец 2012г. возвращено 41 отделение на 2792 койки.

Больные МЛУ ТБ бесперебойно обеспечены противотуберкулезными препаратами II ряда (ПВР) гарантированного качества за счет РБ и Комитета Зеленого Света (ВОЗ).

Кроме того, за счет ГФСТМ 8 раунда закуплены противотуберкулезные препараты III ряда для лечения 240 больных туберкулезом с широкой лекарственной

устойчивостью (ШЛУ ТБ). Впервые в НЦПТ внедряется лечение указанных больных, с включением в схему лечения противотуберкулезных препаратов III ряда. При финансовой и технической поддержке ГФСТМ 8 раунда в стране осуществляются мониторинговые визиты по менеджменту МЛУ ТБ.

Благодаря технической помощи Европейского Регионального Бюро ВОЗ, на стадии разработки Национальный План борьбы с МЛУ/ШЛУ ТБ на 2013- 2020гг.

На основании разработанной стратегии контроля над МЛУ ТБ, при дополнительном финансировании из грантов ГФСТМ, ежегодно увеличивается охват адекватным лечением больных МЛУ ТБ в режиме DOTS-плюс, который возрос с 27,5% в 2008г. до 86,9% в 2012г.

Таким образом, противотуберкулезной службе удалось достичь поставленной Цели Программы - достижения 85% охвата лечением больных МЛУ ТБ в 2012г., а в отдельных регионах, таких как Алматинская - 92%; Западно-Казахстанская -90%; Мангистауская - 92%; Южно-Казахстанская - 95%; г. Алматы - 91% уровень охвата лечением ПВР больных МЛУ ТБ превышает данные по республике.

В НЦПТ внедрена новая технология хирургического лечения больных МЛУ и ШЛУ ТБ. К началу 2013г. коллапсохирургические операции на легких с применением силиконовых имплантов выполнены 10 больным ШЛУ ТБ, а клапанная бронхоблокация произведена 50 больным МЛУ ТБ.

Эффективность лечения у впервые выявленных больных с бактериовыделением при сохраненной лекарственной чувствительности достигнута в 81,4% случаях. Эффективность лечения препаратами второго ряда (ПВР) больных МЛУ ТБ из когорты 2009г. в стране оказалась достаточно высокой и составила 73,2%.

Осуществляется модернизация Национального регистра слежения больных туберкулезом по компонентам: лаборатория, лекарственное обеспечение. Ежегодно акиматами областей положительно решается вопрос оказания социальной поддержки больным туберкулезом на амбулаторном этапе лечения. Во всех регионах осуществляется практика оказания социальной помощи и выплаты поощрительного вознаграждения больным туберкулезом. Сумма, выделенная на эти цели в 2012г., составила 335818,2 тыс. тенге против суммы 257827,2 тыс. тенге, выделенной в 2011г. Таким образом, 60% больным, из 25739 нуждающихся по республике, оказана социальная помощь. Проводится обучение системе мониторинга и оценки противотуберкулезных мероприятий задействованных специалистов с ноября месяца 2012 г. по март 2013г.

К сожалению, в республике до сих пор недостаточно развита сеть детских дошкольных учреждений санаторного типа и отсутствует возможность работы этих учреждений в круглосуточном режиме (в Костанайской, Павлодарской на 50%, ВКО - на 25%, Акмолинской- на 10%). Как показали расчеты, по республике требуется дополнительное открытие 64 дошкольных учреждений

санаторного типа для своевременной изоляции детей из очагов туберкулезной инфекции и реабилитации детей и подростков после перенесенного ТБ.

Эффективность противотуберкулезных мероприятий связана с обучением медицинских работников ПТО, сети ПМСП, ДГСЭН, ведомственных организаций принципам стратегии DOTS и DOTS-плюс, инфекционного контроля.

Для поддержания уровня квалификации специалистов противотуберкулезной службы и служб, задействованных в противотуберкулезной Программе, в НЦПТ РК создан Центр интегрированного обучения, в котором ежегодно обучаются специалисты ПМСП, ПТО, ДГСЭН и ведомственных учреждений.

В 2012г. охвачено обучением 14698 специалистов ПМСП, в том числе врачей -5821. При финансовой поддержке ГФСТМ обучено 919 специалистов ПТО, ДГСЭН. На национальном уровне подготовлены тренеры по вопросам инфекционного контроля. Кроме того, в регионах проведено 13 семинаров обучения для 120 специалистов ПТО и 18 семинаров для 280 работников ПМСП. На базе НЦПТ и на выездном цикле в Атырауской области «Основы детской и взрослой фтизиатрии» подготовлено 107 врачей фтизиатров и фтизиопедиатров. Обучение проводилось с использованием 4 модулей, разработанных НЦПТ (для заведующих, ВОП, старших медсестер, медсестер и акушерок).

Продолжается работа инновационно-образовательного Консорциума «АГИУВ-КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова-НЦФЗОЖ-НЦПТ» по совершенствованию УМК для врачей и среднего медицинского персонала сети ПМСП.

*Основными направлениями Программы являются:*

- Разработка и утверждение Национального Плана действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью на 2013-2020 гг.

- Усиление инфекционного контроля в ПТО в соответствии с Руководством по инфекционному контролю.

- Внедрение новых подходов стационарозамещающей технологии: постепенного перевода больных туберкулезом без бацилловыделения на амбулаторное лечение с использованием опыта пилотной области.

- Расширение масштаба внедрения новой инновационной лабораторной технологии диагностики туберкулеза и МЛУ/ШЛУ ТБ (Hain-test, G-Xpert).

- Обеспечение охвата лечением противотуберкулезными препаратами второго ряда больных МЛУ ТБ в 2013г. – 85%, 2014г. – 85%, 2015г.- 85%.

- Обеспечение доступа к противотуберкулезным препаратам на основе централизованного закупа, приобретение патогенетических средств и чистых субстанций для ПТО гражданского и пенитенциарного секторов.

- Совместно с НЦПФЗОЖ РК, сетью ПМСП, ДГСЭН и широким привлечением НПО усилить солидарную ответственность населения по вопросам повышения их инфор-

мированности о необходимости профилактики туберкулеза.

### Литература

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015гг., разделы: 4; 5,2 стр. 17, 31(Указ Президента РК от 29.11.2010г. № 1113).
2. Послание Президента Республики Казахстан – Лидера Нации Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 27 января 2012г. «Социально-экономическая модернизация – главный вектор развития Казахстана».
3. Послание Президента Республики Казахстан – Лидера Нации Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 14 декабря 2012г. «Стратегия «Казахстан – 2050», «Новый политический курс состоявшегося государства».
4. Постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007г. № 1263 «О мерах защиты населения от туберкулеза в Республике Казахстан».
5. Приказы Министерства здравоохранения РК от 25.04.2011г. № 218 «О некоторых вопросах по борьбе с туберкулезом», от 14.03.2011г. № 131 Об утверждении Положения о деятельности противотуберкулезных организаций», от 17.06. 2011г. №404 «О мерах совершенствования мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан».

### Тұжырым

Біздің еліміздегі туберкулезге қарсы Ұлттық бағдарламаның туберкулез жөніндегі негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштері маңызды табыстарға қол жеткізді. Қазақстанда 2012жылдың 10 мамырдан

18 мамыр аралығында дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының миссиясы болды, олардың негізгі мақсаты туберкулезге қарсы көп қырлы іс шараларға кешенді бағалау өткізу болатын. Нәтижесінде Қазақстандағы туберкулезге қарсы Ұлттық бағдарламаны жүзеге асырудың сапасы оң бағаланды. Туберкулезге қарсы бағдарламаны табысты жүзеге асырудың негізгі гаранты барлық деңгейде саяси қолдау болып табылады.

### Резюме

Национальная противотуберкулезная Программа в нашей стране позволила добиться значительных успехов в снижении основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. В период с 10 по 18 мая 2012 г. в Казахстане находилась Миссия ВОЗ, основной целью которой было проведение комплексной оценки профильных противотуберкулезных мероприятий. В результате дана положительная оценка качеству реализуемой Национальной Программы борьбы с туберкулезом в Казахстане. Основным гарантом успешной реализации противотуберкулезной Программы является политическая поддержка на всех уровнях.

### Summary

The National Programme on TB (NPT) in our country allowed to obtain the significant successes in decrease of the main epidemiological indicators on TB. WHO Mission visited Kazakhstan 5-10 May of 2012, the main target was to give the comprehensive evaluation to the profile anti-TB activities. As a result high quality of the NPT was recognized in the fight against TB. The primordial warranty of the successful realization of NPT is the political support in all levels.

УДК:616-002.5-06:616.98:578.828.6[-036.22(574)

## Анализ эпидемиологической ситуации по ТБ/ВИЧ в Республике Казахстан

**Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Аманжолова Л.К., Баймуханова К.Х.**  
Национальный центр проблем туберкулеза МЗ РК

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфицирование, антиретровирусная терапия, химиопрофилактика, лекарственная устойчивость, коинфекция

В настоящее время на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в республике оказывают влияние такие факторы, как уровень множественной лекарственной устойчивости, ситуация в пенитенциарной системе, наличие резервуара хронических бациллярных больных, нуждающихся в изоляции и симптоматическом лечении, а также распространение ВИЧ - инфекции среди населения.

ВИЧ-инфекция может влиять на эпидемиологию туберкулеза тремя разными способами: путем эндогенной реактивации инфекции у лиц, заразившихся ВИЧ-

инфекцией, прогрессированием латентной инфекции в активный туберкулез и передачей туберкулеза от пациентов с ВИЧ-инфекцией в общую популяцию. Доля случаев туберкулеза, развившегося из-за эндогенной реактивации, очень незначительна. Прогрессирование латентной инфекции в активный туберкулез и передача туберкулезных палочек восприимчивым лицам может иметь наибольшее значение на фоне ВИЧ-инфекции [1-5].

Вместе с тем, анализ эпидемиологической ситуации в республике свидетельствует о стабилизации заболеваемости и смертности от туберкулеза населения Казахстана. Пик заболеваемости туберкулезом отмечался в 2002 году, и сравнительно с 2012 годом произошло снижение на 50,6% с 165,4 до 81,7 на 100 тыс. населения.

**Таблица 1 - Доля больных с ТБ /ВИЧ от общего числа больных туберкулезом за 2010 – 2012 г.г.**

Годы	2010	2011	2012
абс.число ТБ/ВИЧ	332	352	441
доля ТБ /ВИЧ	1,6%	1,5%	1,8

Смертность от туберкулеза снизилась на 70,2% с 24,2 в 2002 году до 7,2 в 2012 г. на 100.тыс населения. Несмотря на значительное снижение основных показателей по туберкулезу, Казахстан входит в число стран с высоким бременем туберкулеза.

**Цель исследования** - дать сравнительную характеристику основным эпидемиологическим показателям двойной инфекции по туберкулезу и ВИЧ за 2010 - 2012годы.

**Материалами и методами исследования** служили все случаи двойной инфекции ТБ/ВИЧ за 2010-2012г.г., зарегистрированные в Национальном регистре НЦПТ РК и по данным РЦ СПИД.

**Дизайн исследования:** ретроспективный когортный анализ.

**Результаты и обсуждение**

Анализ общего числа выявленных больных двойной инфекцией в республике показывает относительно невысокий показатель распространенности ТБ/ВИЧ, но в то же время наблюдается ежегодный рост доли больных с двойной инфекцией среди больных туберкулезом. В 2010 году доля ТБ/ВИЧ больных от общего числа больных туберкулезом составляла 1,6%, а в 2012-1,8%.

Анализ выявления двойной инфекции при тестировании на ВИЧ из числа больных туберкулезом показывает, что число больных с коинфекцией увеличивается. В 2010 году из всех случаев туберкулеза при тестировании на ВИЧ было выявлено 298 (1,6%) человек с коинфекцией, и из них 145 (1,0%) больных среди новых случаев, а в 2012 году данный показатель из всех случаев туберкулеза составил 441 (2,1%) человек, и среди новых случаев туберкулеза - 256 (1,9%) с ТБ/ВИЧ (таблица 2).

При сравнительном анализе больных с ТБ/ВИЧ в разрезе областей отмечен высокий удельный вес пациентов в регионах, где высока распространенность ВИЧ-инфекции, так, с 2010 по 2012 годы в Карагандинской области он составил 22%, в г. Алматы- 18%, а также в областях Костанайской - 9%, Алматинской - 9,5%, Южно-Казахстанской – 9%, Павлодарской - 8%.

Среди больных туберкулезом в основном преобладали жители городской местности - 61,0%, а при со-

четанной инфекции ТБ/ВИЧ доля городских жителей возрас- талась до 78,7%.

Больше половины случаев туберкулеза приходилось на мужчин - 61,3%, а при ТБ/ВИЧ доля мужчин достигала 80%. При этом распределение по возрастным группам показало, что значительно выражена распространенность среди больных ТБ/ВИЧ в возрасте от 25-45 лет, что составило почти 70% от зарегистрированных случаев.

Следует отметить, что среди больных ТБ/ВИЧ нередки случаи выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, так, в 2011 году из 352 больных с коинфекцией у 50 (14,2%) подтвержден МЛУ ТБ, а в 2012 году за 10 месяцев среди 347 больных с ТБ /ВИЧ - у 59 (17,0%).

По республике при выявлении туберкулеза проводятся консультирование и тестирование на ВИЧ-инфекцию, и охват тестированием достиг 98% случаев. Также практически все ВИЧ-инфицированные лица охвачены исследованием на МЛУ ТБ с использованием ускоренных методов диагностики (Gein-Хpert МТВ/RIF, Hain-test).

Согласно рекомендациям ВОЗ, противотуберкулезный препарат изониазид имеет большое позитивное воздействие для профилактики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных, и делается акцент на применение профилактической терапии изониазидом (ПТИ) как простого и экономичного способа борьбы с бактериями туберкулеза среди лиц, живущих ВИЧ-инфекцией. По данным РЦ СПИД, общее количество ВИЧ – инфицированных, нуждающихся в профилактическом лечении туберкулеза в 2011 году составило 1345 человек, из них получили лечение 88,6% (1191) ВИЧ – инфицированных.

Несколько иная картина в республике по охвату лиц в двойной инфекцией антиретровирусной терапией. Так, за период 2011-2012 годы из числа зарегистрированных лиц с двойной инфекцией ТБ/ВИЧ были охвачены в 42,3% случаев антиретровирусной (АРВ) терапией, что снижает эффективность проводимого лечения при двойной инфекции. В связи с чем в стране разработан новый приказ по ТБ/ВИЧ, где регламентируется обеспечение доступа к АРВ -терапии всех больных с двойной инфекцией.

**Таблица 2 - Количество выявленных больных с ТБ/ВИЧ при тестировании на ВИЧ**

годы	случаи	Число больных ТБ протестированных на ВИЧ	Число положительных результатов
2010	Все случаи ТБ	23852	298
	Новые случаи	15301	145
2011	Все случаи ТБ	22480	352
	Новые случаи	14248	179
2012	Все случаи ТБ	21184	441
	Новые случаи	13653	256



Исследование показало, что в республике наблюдается тенденция к увеличению доли ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом (с 1,6% в 2010 г. до 1,8% в 2012 г.), чаще регистрируется двойная инфекция в тех областях, где наиболее высок уровень распространенности ВИЧ-инфекции.

Таким образом, принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу и рост числа случаев ВИЧ-инфекции среди населения РК, который приводит к постепенному росту двойной инфекции в Казахстане, проводятся мероприятия необходимые для ограничения распространения ТБ/ВИЧ, в соответствии с рекомендации ВОЗ - совместная своевременная химиопрофилактика, активное выявление, скоординированное лечение обеих инфекций и эпидемиологический надзор за этим контингентом лиц.

#### Литература

1. Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco H.M. et al. // N. Engl. J. Med., 1992; 326: 1514-21.
2. Pearson M.L., Jereb J.A., Frieden T.R. et al. // Ann. Intern. Med., 1992; 117: 191-6.
3. Beck-Sague C., Dooley S.W., Hutton M.D et al. // J. Am. Med. Assoc., 1992; 268: 1280-6.
4. Mientjes G.H.C. et al. // Eur. J. Publ. Health., 1995. 5. P.288-290.
5. Castilla J. Gutierrez-Rodriguez A., Telia O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain AIDS, 1995. 9. P.383-388.

УДК: 616-002.5:579.252.55-06:616.98:578.828.6]-07

## Организация диагностики и выявления туберкулеза и лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией

**Бердалиев П.К.**

ГУ «Областная противотуберкулезная больница» села Сайрам  
Южно-Казахстанской области

**Ключевые слова:** спецконтингент, микобактерии туберкулеза, ВИЧ-инфицирование, гепатит В и С, социальное поведение

Несмотря на положительную динамику снижения заболеваемости туберкулезом в стране (86,6 на 100 тыс. населения против 95,5 в 2010 году), в Южно-казахстанской области 67,1 на 100 тыс. населения, эпидситуация остается напряженной [1]. Вместе с тем существуют огромные проблемы в борьбе с туберкулезом, с множественной лекарственной устойчивостью.

У лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в связи с резким снижением иммунитета, в разы повышается вероятность заболевания туберкулезом.

#### Тұжырым

Мақалада 2010-2012 жылдар аралығындағы Республикада туберкулез және АИТВ-жұқпасы бойынша негізгі эпидемиологиялық жағдайдың салыстырмалы көрсеткіштері келтірілген. Жүргізілген зерттеу, республикамызда АИТВ-жұқпасының таралу деңгейі жоғары көрсеткіштегі облыстарда тіркелген және туберкулез науқастарының арасында АИТВ-жұқпасы 2010 жылы 1,6% -дан 2012 жылы 1,8%-ға дейін артқанын көрсеткен.

#### Резюме

В статье проведен анализ случаев двойной инфекции ТБ/ВИЧ за 2010-2012 гг. в Республике Казахстан. Исследование показало, что в республике наблюдается тенденция к увеличению доли ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом (с 1,6% в 2010 г. до 1,8% в 2012 г.). В этой связи необходимо проведение скоординированных мероприятий по ограничению распространения ТБ/ВИЧ, в соответствии с рекомендациями ВОЗ - своевременной химиопрофилактики, активного выявления ТБ/ВИЧ, лечения двух инфекций и эпидемиологический надзор за этим контингентом лиц.

#### Summary

In this paper there are given the main epidemiological indicators of double infection TB/HIV in the comparative aspects in the country over 2010-2012. The investigation conducted showed the tendency to grow the proportion of HIV-infected among patients with tuberculosis (from 1.6% in 2010 to 1.8% in 2012), the co-infection TB/HIV is registered more frequently in the regions with the highest rate of HIV-infection.

Общее количество лиц, живущих с ВИЧ в Казахстане, составляет 17 700 человек.

Одним из важнейших факторов, влияющих на угрозу эпидемии туберкулеза, является распространённость туберкулеза и ВИЧ в учреждениях пенитенциарного сектора. Так, в 2010г заболеваемость туберкулезом в тюрьмах составляла 522,5 случая на 100 тысяч заключенных.

**Цель исследования:** изучение особенностей диагностики и течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, находившихся на лечении в туберкулезной больнице (ОТБ) Сайрамского района ЮКО в 2012 г.

Проанализировано 158 историй болезни впервые выявленных больных с туберкулезом легочных локализаций и ВИЧ-инфекцией. Среди исследуемых преобладали

**Таблица 1 - Социальный статус больных МЛУ ТБ**

Соц.статус больных	Спец отделение		МЛУ ТБ		Всего больных	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Инвалидность	18	32,7	36	34,9	54	34,1
Работает	-		3	2,9	3	1,9
Пенсионер	-		5	4,9	5	3,2
Домохозяйка	-		13	12,6	13	8,2
Прочие (безработный)	37	67,2	46	44,6	83	52,5

мужчины (81,3%), средний возраст пациентов составил от 36 до 40 лет (68,5%).

В структуре клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез легких (95-60,1%) лиц. Реже диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез (55-34,8%), диссеминированный туберкулез (5-3,2%) и казеозная пневмония (2-1,3%), что указывает на распространенность больных с запущенными формами туберкулеза.

По категориям больные распределились следующим образом: 4 категория - 149 (94,3%) и 2 категория - 9 больных (5,7%).

Социальный уровень больных характеризовался наличием в 52,5% безработных, в том числе среди МЛУ ТБ больных в 44,6%, с инвалидностью по основному заболеванию - 34,1%, домохозяек среди исследуемого контингента оказалось 8,2%, пенсионеров - 3,2% и только 1,8% составили работающие лица.

В основном туберкулез диагностирован в сроке более 5 лет - в 54,8% и до 3 лет - в 16,1% случаев. Средняя длительность заболевания с момента выявления составила 5,7±2,9 лет.

До начала лечения всем больным проводили рентгеномографическое исследование легких, микробиологическое исследование мокроты или промывных вод бронхов на МБТ, а при необходимости - в другом биологическом материале (экссудат, ликвор, отделяемое из свища, биопсийный и др.).

Учитывая отягощенный анамнез и асоциальное поведение исследуемого контингента, больных дополнительно тестировали на наличие маркеров вирусного гепатита В и С, определяли показатели клеточного иммунитета и у части пациентов уровень вирусной нагрузки. При наличии показаний проводили лабораторную диагностику вторичных инфекционных заболеваний (мето-

дом ИФА, ПЦР), диагностическую фибробронхоскопию, УЗИ органов брюшной полости.

Как представлено в таблице 2, маркеры гепатита С были обнаружены у 28(75,6%) больных МЛУ ТБ, а в спецотделении у 21 больного (38,1%), маркеры на гепатит В обнаружены у 8 МЛУ ТБ больных (21,6%).

Изучение сопутствующих заболеваний у больных спецконтингента с ТБ и МЛУ ТБ выявило, что большую часть составлял гепатит С в 31,0%, хронический гастрит и холецистит - 10%, гепатиты В и ВС - 8,2%, сахарный диабет - 6,3%, ВИЧ-инфицирование -3,7%.

Бацилловыделение было выявлено у 135(85,4%,) больных, в том числе у больных МЛУ ТБ - 76,6%.

Бронхолегочная симптоматика у таких больных зачастую не выражена, а рентгенологическая картина характеризуется атипичным для туберкулезного поражения у взрослых синдромом (поражение корней легких, интерстициальная диссеминация, отсутствие деструкции легочной ткани). Кроме того, на атипичное течение клинической картины туберкулеза у этой категории лиц может влиять сочетание его с рядом других вторичных заболеваний [2]. Эти особенности существенно затрудняют своевременную диагностику туберкулеза, и приводят к летальному исходу [3].

**Результаты**

Всем пациентам диагноз туберкулеза был установлен по обращаемости. В то же время почти четверть больных (24,4%) проходили рентгенологическое обследование органов грудной клетки за последние 6 месяцев, с указанием в медицинских документах на отсутствие патологии легочной ткани. Следовательно, туберкулез у этого контингента развивался достаточно быстро.

При поступлении в стационар маркеры вирусных гепатитов регистрировали у 62 (39,2%) больных, из них

**Таблица 2- Обследование на маркеры гепатита В, С и ВС**

выявлено обследованных лиц	Спец отделение		МЛУ ТБ		Всего больных	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гепатит С	21	38,1	28	75,6	49	31,0
Гепатит В	4	7,2	8	21,6	12	7,6
Гепатит ВС	-	-	1	2,7	1	0,6
всего:	25	45,4	37	35,9	62	39,2

Таблица 3 - Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания	Спец отделение		МЛУ ТБ		Всего больных	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Наркомания	4	7,2	-	-	4	2,5
ВИЧ	3	5,4	3	2,9	6	3,7
Сахарный диабет	1	1,8	9	8,7	10	6,3
Хр.гастрит	2	3,6	2	1,9	4	2,5
Хр.холецистит	3	5,4	9	8,7	12	7,5
Гепатит С	21		28	27,1	49	31,0
Гепатит В	4		8	7,7	12	7,6
Гепатит ВС	-		1	0,9	1	0,6
Другие	7	12,7	39	37,8	46	29,1

антитела к вирусу гепатита С у 49 и у 12 – маркеры гепатита В (HBsAg).

Микобактерии туберкулеза (МБТ) были обнаружены у 158 (100%) больных в мокроте. Определение чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) выполнено у 29 больных. Результаты показали, что в 145(91,7%) случаях определена множественная лекарственная устойчивость.

При рентгенографии органов грудной клетки у 68,1% больных выявляли изменение структуры корня легкого (за счет внутригрудной лимфаденопатии); у 29,7% – диссеминацию по интерстициальному типу; у 23,4% – очаговую диссеминацию; весьма редко (7,5%) обнаруживали признаки распада легочной ткани.

Эффективность лечения оценивалась по конверсии мазка мокроты ежемесячно и составила за 1-3 месяц лечения 32,2% (51 больных), на 4-5 мес лечения 28,4% (45 больных), после 6 месяцев лечения до 6,9% (11 больных). В общем, эффективность лечения составила 67,7% (107 больных).

#### Литература

1. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан.- Алматы, 2012.- 69с.
2. Корнилова З.Х. и др. //Туберкулез и болезни легких.- 2010. - №3.- С.3-9.
3. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. канд. мед. наук.- М., 2008.-26с.

#### Тұжырым

Мақалада Сайрам облыстық туберкулезге қарсы аурухананың 2012 жыл аралығында туберкулез және көп дәріге төзімді туберкулезбен (КДТ ТБ) ауыратын 158 науқастың емдеу нәтижелерінің талдауы көрсетілген. Нәтижесінде, 2012 жылы емдеу тиімділігінің көрсеткіші 67,7% пайызды көрсетті. Бұл нәтижелер КДТ ТБ науқастарының үлестік салмағы (145 жағдайда -91,7%) жоғары болуынан емдеу тиімділігінің төмендігін көрсетеді. Емдеу үрдісінде 8 науқас (5,08%) қайтыс болған, оның

ішінде 6-уы АИТВ-жұқпасына шалдыққандар. Өлім нәтижесі асқынған туберкулезбен және ауыр түрдегі ілеспелі аурулардың себептерінен болуда. Осыған байланысты, мұндай санаттағы науқастарға ең алдымен туберкулезге қарсы ем курсы бастағаннан 2-3 аптадан кейін АРВТ емін тағайындап, (пневмоцистті пневмонияға, ЦМВ-инфекциясы мен басқада) ілеспелі ауруларды алдын алу шараларын өткізу қажет.

#### Резюме

В работе представлен анализ эффективности лечения 158 больных ТБ и МЛУ ТБ за 2012 год в Сайрамской областной противотуберкулезной больнице. Результаты показали, что показатель эффективности лечения в 2012 году 67,7%. Полученные результаты свидетельствуют о низкой эффективности лечения за счет высокого удельного веса больных МЛУ ТБ (91,7%-145 случаев). Умерло в процессе лечения 8 больных (5,08%), в том числе ВИЧ-инфицированные - 6 случаев. Причиной летального исхода явилось сочетание генерализованного туберкулеза и других тяжелых вторичных заболеваний. В связи с этим такой категории пациентов необходимо как можно раньше (через 2-3 недели после начала противотуберкулезного лечения) назначать АРВТ и проводить профилактику вторичных заболеваний (пневмоцистной пневмонии, ЦМВ-инфекции и др.).

#### Summary

In this paper analysis of treatment effectiveness in 158 patients with TB and MDR TB in Sairam's oblast TB hospital in 2012 is given. Data obtained showed that the indicator of treatment effectiveness constituted 67.7%. The results are of evidence of the low treatment effectiveness because of high percentage of patients with MDR TB (91.7%- 145 cases). Eight patients (5.08%) died during treatment including 6 cases with HIV infection. Causes of the lethal outcomes were the association of the generalized tuberculosis and other heavy acquired infections. In connection with this, it is necessary to administrate ARVT and conduct the prevention of the acquired diseases (pneumocyst pneumonia, cytomegalovirus infection and others) for this category of patients.

## Клинико-социальная характеристика туберкулеза у подростков по г. Жезказган Карагандинской области

*Копеева Ж.А., Мукажанова А.К., Ахметова Ф.Д., Мельмко Е.И., Байбосынова Г.М.  
ГУ «Противотуберкулезный диспансер г.Жезказган»*

**Ключевые слова:** туберкулез, подростки, заболеваемость, клинико-социальная характеристика

Подростки представляют собой одну из самых высоких групп риска в отношении туберкулеза по целому ряду факторов. Известно, что период полового созревания является наиболее уязвимым периодом жизни человека к воздействию факторов окружающей среды, в том числе и инфекционного агента. Наиболее критическим является период полового созревания, когда происходят изменения функционального состояния всех органов и систем организма. Подростковый возраст характеризует начало эндокринной перестройки организма и значительное усиление процессов роста. Нейрогуморальная перестройка организма характеризуется изменением продукции желез внутренней секреции, что, в свою очередь, приводит к снижению иммунитета, угнетается фагоцитарная активность лейкоцитов. Этим объясняется большая частота экссудативных реакций у подростков в начале полового созревания.

Кроме анатомо-физиологических проблем подросткового возраста, происходит формирование социальной и профессиональной ориентации.

Поступление в новые учебные и трудовые коллективы, нарушение привычных, сложившихся связей с окружающими людьми, полный или частичный отрыв от семьи, столкновение с вредными факторами окружающей среды, приобщение к вредным привычкам (курение, алкоголь, наркомания) способствуют изменению нервно-психической деятельности подростка и снижению защитных сил организма.

**Цель исследования** – изучение клинико-эпидемиологической характеристики туберкулеза у подростков за 2010-2012 годы, зарегистрированных в г. Жезказган Карагандинской области.

### Материалы и методы исследования

Материалом послужили статистические данные годовых отчетов по заболеваемости среди подростков в г. Жезказган за период 2010-2012 годы.

### Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка заболеваемости среди подростков за период 2010-2012 годы, а также проведен анализ заболевших подростков по возрасту, социальному статусу, организованности и клинической структуре.

### Краткий обзор эпидемиологической ситуации в регионе

Согласно таблице 1, наблюдается рост заболеваемости среди подростков в 2012 году. Поражённость подросткового возраста 15-17 лет говорит о том, что чем старше ребёнок, тем вероятнее инфицирование и наличие случайных контактов с туберкулезной инфекцией. Так как в этом возрасте происходит гормональная перестройка организма, снижаются иммунные силы - это приводит к повышенному риску заболевания туберкулёзом. По Карагандинской области, в целом, заболеваемость среди подростков снижена с 83,0 на 100 тыс. населения в 2010 году, на 82,9 в 2011 году и в 2012 году до 76,2 на 100 тыс. населения.

По данным таблицы 2, процентное соотношение по возрастам показало, что наибольшая часть заболевших подростков приходится на возраст 16 лет. Среди выявленных больных подростков доля школьников составляет 40%, а студенты СУЗ-ов 60% - это те подростки, которые впервые оторваны из привычного образа жизни и подвержены риску «стихийных, случайных» контактов с больными туберкулезом.

По половому статусу: из 5-ти выявленных подростков преобладают лица женского пола – 4 (80%).

Проведение пробы Манту с 2ТЕ показало, что подавляющее большинство подростков оказались инфицированными – 80%, при этом гиперчувствительность к туберкулину выявлена в 40% случаев.

Туберкулез у подростков в 80% случаев выявлен при проведении профилактической флюорографии, в 20% выявлен при обращении. Следует отметить, что у больного, выявленного при обращении, отмечался деструктивный процесс, сопровождающийся бактериовыделением.

**Таблица 1 - Заболеваемость подростков туберкулезом по г.Жезказган за период 2010-2012 годы.**

Годы	по г.Жезказган		по Карагандинской области
	Абсолютное число заболевших подростков	Заболеваемость на 100 тыс. населения	Заболеваемость на 100 тыс. населения
2010	7	149,3	83,0
2011	3	66,3	82,9
2012	5	111,5	76,2

Таблица 2 - Социальная и возрастная структуры заболевших подростков в 2012 году

Возраст	Всего	%	Организованность			
			СШ	%	СУЗ	%
15 лет	-	-	-	-	-	-
16 лет	3	60,0	1	33,3	2	66,7
17 лет	2	40,0	1	50,0	1	50,0
Итого:	5		2	40,0	3	60,0

Оценка эффективности специфической профилактики выявила отсутствие поствакцинального знака у 20% подростков, у 40% размер рубчика составил 3мм, у 40% 5-7мм.

Сроки выявления заболевания у подростков в зависимости от давности инфицирования показали, что у 80% подростков заболевание возникало после инфицированности, и давность его составила 4-6 лет.

Тесные семейные контакты с больными активными формами туберкулеза не выявлены, но в 20% случаев имели место наличие отдаленных, случайных контактов с больным туберкулезом.

Одним из отягощающих факторов риска, влияющих на заболевание подростков, является наличие сопутствующей патологии, влияющей на снижение иммунитета. По нашим данным, отклонения в состоянии организма имели 80% случаев заболевших подростков, из них у 50% частые простудные заболевания, хронический пиелонефрит, у 20% (1 подросток) единственная почка, миопия высокой степени, анемия. В 60% случаев подростки из социально-неблагополучных семей, где в силу материального неблагополучия семьи они не получали полноценного питания, что приводило к ослаблению защитных сил организма.

Таким образом, в современных социально-экономических условиях основными факторами риска заболевания туберкулезом у подростков явились эпидемические, социальные, медико-биологические факторы. Диагноз устанавливали на основании тщательного изучения анамнеза, данных вакцинации и ревакцинации БЦЖ, ежегодных результатов туберкулинодиагностики, отсутствия или наличия контакта с больными туберкулезом и его характера, клинического и рентгеномографического обследования, общеклинического и биохимического исследования крови, мочи и мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ). Начало заболевания у всех (100%) было постепенным. Основными жалобами были кашель (80%), похудание (60%), боль в грудной клетке (40%), слабость (60%), потливость (40%), температура (40%). В гемограмме отмечалось повышение СОЭ (60%), лейкоцитоз (80%), лимфопения (60%), моноцитоз (40%). В рентгенологической картине больных туберкулезом органов дыхания процесс был с односторонним поражением легких в 60%, с двухсторонним поражением в 40% случаев.

В структуре клинических форм туберкулеза у всех (100%) диагностирован инфильтративный туберкулез легких, из них с деструкцией в 40% случаев, с бактериовыделением 40%. Все выявленные подростки получали лечение в стационарных условиях.

В связи с установлением первичной лекарственной устойчивости к основным ПТП первого ряда и медленной рентгенодинамикой, решением ЦВКК 1(один) больной (20%) был переведен на лечение в режим 4 категории. В результате проведенного комплексного лечения прекращение бактериовыделения достигнуто в 100% случаев, закрытие полостей распада, путем оперативного лечения, в 50% случаев. У всех пролеченных подростков достигнута положительная клиничко-рентгенологическая динамика процесса.

#### Выводы

Среди подростков г. Жезказгана чаще болеют девушки (80%).

В структуре клинических форм у всех подростков (100%) диагностирован инфильтративный туберкулез легких, из них с деструкцией 40% случаев, с бактериовыделением - 40%.

Заболевание выявлялось в (80%) при профилактических флюорографических осмотрах. Лица с гиперергической реакцией на пробу Манту с 2ТЕ составили 40%.

Факторами риска развития туберкулеза у подростков являются: проживание в малообеспеченных семьях, наличие стресса, связанного со сменой места жительства и коллектива, сопутствующие заболевания, снижающие иммунитет, дополнительный контакт с больным туберкулезом и на фоне тубинфицированности.

#### Литература

1. Анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди подростков по г.Жезказган за период 2010-2012 годы. Статистические данные годовых отчетов за 2010-2012 годы.
2. УЗКО Ежеквартальный информационный статистический бюллетень «Туберкулез» Выпуск 4 (4 квартал 2012 год)
3. Овсянкина Е.С. //Пробл. туб.- 2009.- №1.- С.34-36.
4. Агзамова Р.А., Толеубекова Г.А., Дакенова Ж.К. и др.//Фтизиопульмонология. – 2012.- №1(20) – С.10-13.

**Тұжырым**

Қарағанды облысының Жезқазған қаласында жасөспірімдер арасында туберкулезбен қыздар жиірек аурады (80%). Клиникалық түрлердің құрылымында барлығы (100%) өкпенің шоғырлы туберкулезі, оның ішінде ыдырау сатысында 40%, бактерия бөлетіндері 40%. Ауру (80%) профилактикалық флюорография байқауларында анықталған. Манту 2ТБ сынаққа гиперергия нәтижесін тұлғалардың 40% құрады. Туберкулездің пайда болуының қауіпті себептері тұрмысы төмен отбасында алынған тәрбие, тұратын жері және ұжым ауысуына қатысты стресс ахуалдары, иммунитетін төмендетуге ықпал ететін аурулар, туберкулез науқастарымен қарым-қатынас және анамнезінде бұрын болған жағдайда ТМБ жұққандығы болып табылады.

**Резюме**

Данные результатов анализа показывают, что среди подростков г.Жезказгана Карагандинской области чаще болеют девушки (80%). В структуре клинических форм у всех (100%) диагностирован инфильтративный туберкулез легких, из них с деструкцией в 40% случаев, с бактериовыделением 40%. Заболевание выявлялось в 80% при профилактическом флюорогра-

фическом осмотре. Лица с гиперергической реакцией на пробу Манту с 2ТЕ составили 40%. Факторами риска развития туберкулеза у подростков являются: проживание в малообеспеченных семьях, наличие стресса, связанного со сменой места жительства и коллектива, сопутствующие заболевания, снижающие иммунитет, наличие контакта с больным туберкулезом на фоне тубинфицированности.

**Summary**

The data analyzed showed that among adolescents of Zhezkazgan of Karaganda oblast cases with TB development among girls occurred more frequently than among boys (80%). In all of that patients infiltrative pulmonary TB was diagnosed while in 40% out of 100% there were the processes with destruction cavities, and also, in 40% with M. tuberculosis excretion. In 80% of cases disease had been revealed through preventive investigations. Persons with hyperergic Manitu test with 2TU constituted 40%. Risk factors for TB disease development were the living in the poor families, stress situations due to the change of place of residence, concomitant diseases leading to the immunity incompetence, contacts with TB sources and persons with latent TB infection.

УДК: 616-002.5-0,36.8 (574.42)

## Анализ причин неблагоприятных исходов лечения больных туберкулезом в г. Усть-Каменогорск за период 2010-2012 г.г.

**Кубышова А.К.**

*Восточно-Казахстанский областной противотуберкулезный диспансер,  
г.Усть-Каменогорск*

**Ключевые слова:** туберкулез, эффективность лечения, неудачи лечения, неблагоприятный исход

Одним из показателей эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий является число «неудач лечения» туберкулеза [1].

Частота развития «неудач лечения» туберкулезного процесса зависит от приверженности больного к лечению, распространенности клинической формы и фазы процесса, характера течения болезни, наличия резистентности, возраста, пола больного, различных сопутствующих заболеваний, вредных привычек, а также социально-бытовых условий жизни, культуры поведения больных [2]. Снижение эффективности химиотерапии связано с ростом удельного веса деструктивных форм туберкулеза среди заболевших, учащением слу-

чаев первичной и вторичной устойчивости МБТ к химиопрепаратам, высоким удельным весом сопутствующей патологии, вынужденными перерывами из-за побочного действия препаратов или непереносимости их больными [3].

В настоящее время основным методом лечения больных туберкулезом является химиотерапия. Однако, как показывает анализ впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, случаи излечения при химиотерапии составили лишь 60%-70%, и, к сожалению, эффективность этого метода лечения в последние годы продолжает снижаться [4].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение частоты и анализ причин развития неудач лечения у больных туберкулезом легких, получающих контролируемую химиотерапию.

**Таблица 1 - Срок регистрации «неудач лечения» больных туберкулезом в г. Усть-Каменогорск за период 2010-2012 г.г.**

№	Период.	Всего случаев неудачи терапии	Новые случаи.			Повторно заболевших			
			3 месяца	4 месяца	6 месяцев	3 месяца	4 месяца	5 месяцев	6 месяцев
1	2010 год	11	-	2	1	1	4	3	-
	в %	100	-	18,2	9,1	9,1	36,4	27,2	-
2	2011 год	8	2	4	-	1	1	-	-
	в %	100	25	50	-	12,5	12,5	-	-
3	2012 год	6	2	1	-	-	1	1	1
	в %	100	33,4	16,6	-	-	16,6	16,6	16,6
4	Итого	25	4	7	1	2	6	4	1
	в %	100	16	28	4	8	24	16	4

**Материалом** для изучения послужили статистические отчетные данные за 2010-2012г.г.

Проанализировано 25 случаев «неудач лечения» больных туберкулезом, получавших лечение в режимах стандартной терапии в течение трех лет по г. Усть-Каменогорск.

В абсолютных числах вышеуказанный контингент больных составил в 2010 году 11 случаев, в 2011 году – 8 случаев и в 2012 году – 6 случаев. Динамика «неблагоприятных исходов» за три года показывает, что отмечается тенденция к снижению показателя.

Среди 25 больных с неудачами лечения: 9 - женского пола (36%) и 16 - мужского пола (64%). Основную часть составляли лица от 18 до 50 лет, т.е. лица молодого и наиболее трудоспособного возраста.

Анализируя материал, выясняли роль факторов, которые могли оказать влияние на развитие неудач лечения. Обращает на себя внимание социальный состав больных туберкулезом: 68% (17 случаев) - безработные, 28% (7 случаев) – работающий контингент, и 4% (1 случай) – пенсионер.

Отягощающие факторы, появившиеся в течение жизни больного, как выяснилось, также способствовали развитию неудачи лечения. Так, из общего числа больных, в 5 случаях (20%) лечению предшествовало пребывание в исправительно-трудовых учреждениях, 18 больных (72%) имели тяжелые материально-бытовые условия жизни, 6 больных (24%) находились в контакте с больными, страдающими активным туберкулезом, 9 случаев (36%) – лица, без определенного места жительства.

Сопутствующие заболевания имели практически все исследуемые больные. Так, сахарный диабет, хронический гастрит, ишемическая болезнь сердца, психические расстройства выявлены по 1(4%) случаю, хронические болезни органов дыхания у 2 (8%).

В основном, исход «неудача лечения» встречался среди лиц, страдающих хроническим алкоголизмом и наркоманией – 18 (72%).

Сочетание указанных неблагоприятных факторов способствовало снижению резистентности организма, прогрессирующему течению патологического процесса и соответственно - регистрации неудачи специфической терапии.

При этом у 12(48%) больных «неудача лечения» произошла в когорте больных из новых случаев, а у 13(52%) – из повторных заболевших, когда не исключалось нарушение режима больными. Число больных, получавших лечение с перерывами, вследствие временной отмены или самовольного прерывания составило 14(56%).

Как следует из таблицы 1, в основном исход «неудача лечения» устанавливался на 4 месяце лечения (28% и 24%, как у впервые выявленных, так и среди повторных больных соответственно). Причем среди повторных случаев заболевания исход «неудача лечения» продолжал выявляться до 6 месяца лечения (20%).

Распространенность исходного процесса, наличие первичной лекарственной устойчивости играет важную роль в возникновении «неудач лечения». Анализ нозологических форм показал, что в 22(88%) случаях исходным диагнозом был инфильтративный туберкулез легких, а в 3 случаях (12%) - фиброзно-кавернозный. Имели полости распада в легких - 19 больных (76%), а выделяли МБТ - 25 больных (100%) (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что полости деструкции среди больных с исходом «неудача лечения» имели 76% больных, причем практически в одинаковых соотношениях (36% и 40% среди впервые выявленных и повторных случаев соответственно), в то время как бактериовыделение было определено в 100% случаев. То есть, отсутствие деструкции не может гарантировать и отсутствие бактериовыделения.

Общеизвестно, что лекарственная устойчивость играет не последнюю роль в эффективности проводимой специфической терапии. Анализ исследования показал,

**Таблица 2 - Распространенность процесса и наличие резистентности к ПТП у контингента лиц с исходом «неудача лечения»**

№	Тип больного	Наличие бактериовыделения		Наличие полости деструкции		Наличие резистентности к ПТП	
		Абс.ч	в %	Абс.ч	в %	Абс.ч	в %
1	Новый случай	12	48	9	36	6	24
2	Повторно заболевший	13	52	10	40	9	36
3	Итого	25	100	19	76	15	60

что среди впервые выявленных больных, лекарственная устойчивость встречалась у 6(24%) больных, а среди повторно заболевших, в 9(36%) случаях установлена вторичная лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), в том числе мультирезистентность - в 89%.

Всем больным, у которых была определена лекарственная резистентность, назначали лечение препаратами резервного ряда.

Таким образом, можно сказать, что показатель неудачи специфической терапии следует рассматривать как сумму неблагоприятного состояния организма больного и отягощающих факторов. Поэтому устранение отягощающих факторов, в виде интенсификации лечебных и организационных мероприятий, улучшение материально-бытовых условий и усиление санитарно-просветительной пропаганды являются необходимыми условиями для закрепления результатов химиотерапии и профилактики «неудач лечения» туберкулезного процесса.

**Литература**

1. Агзамов Р.А., Камелова Г.Т. Междунар. конф. по контролю за туберкулезом и V съезд фтизиатров Республики Казахстан: Сб. науч.тр.-Алматы, 1998.- С.7-8.
2. Фармер П.Е., Кононенц А.С., Борисов С.Е. и др. «Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству», Гарвардская мед. Школа // Институт «Открытое общество».- М.,1999.
3. Перельман М.И. и др. Фтизиатрия.- М., 2004.- 520с.
4. Шилова В.М. Хрулева Т.С. //Пробл. туб.-2005. - №3.- С. 3-11.
5. Исмаилов Ш.Ш., Белова Е.С., Агзамов Р.А. ж-не басқалар. Созылмалы туберкулезді емдеу тасілдеріндегі дәрілерге тозімділік: Әдіс. ұсыныстар.- Алматы, 2001.-Б.5

**Тұжырым**

Шығыс Қазақстан облыстық туберкулезге қарсы диспансердегі мәлімет бойынша, өкпе туберкулезінің сәтсіз нәтижесінің себептері зерттелді.

Қысқа мерзімді нәтижелі химиотерапиялық емдеуден өткен туберкулезбен ауырған науқастардың сәтсіз емі бірнеше жағымсыз себептердің адам ағзасына әсер етуіне байланысты. Соған байланысты сәтсіз нәтижені болдырмау үшін қоршаған ортаны сауықтыру, санитарлық – ағарту жұмыстарын жандандыру және емдеу шараларын қарқындау арқылы туберкулезден сәтсіз нәтиженің алдын алуға болады.

**Резюме**

Проанализированы причины развития неудач лечения туберкулеза легких у больных, получавших препараты первого ряда в Усть-Каменогорск за 2010 - 2012г.г. (всего 25 случаев). У 24% больных исход «неудача лечения» зарегистрирован уже через 3 месяца от начала лечения, у 52% через 4 месяца, у 16% через 5 месяцев, а у 8% через 6 месяцев от начала лечения. В 60% случаев установлена лекарственная резистентность МБТ, выделение микобактерий туберкулеза – 100%, имели полости распада 76% больных. Устранение отягощающих факторов, оздоровление окружающей среды, интенсификация лечебных мероприятий и усиление санитарно- просветительной пропаганды являются важными звеньями для закрепления результатов химиотерапии и профилактики «неудачи лечения».

**Summary**

Causes of unsuccessful pulmonary tuberculosis treatment of sick patients treated with anti-TB drugs of the first-line have been analyzed in Ust-Kamenogorsk for 2010 – 2012 (25 cases). 24% of sick people had the treatment failure 3 months later after treatment start. 52% 4 months later, 16% 5 months later and 8% 6 months later. The drug resistance was established in 60% of cases, excretion of tuberculosis mycobacteria did in 100%, TB patients had the destruction cavities in 76%. Elimination of complication factors, environment enhancement, intensification of medical activities and enhancement of sanitary education work are an important part of improvement of chemotherapy outcomes to prevent the treatment failure at tuberculosis process.



## Анализ смертности больных туберкулезом в г. Усть-Каменогорск за период 2010-2012 г.г.

**Кубышова А.К.**

*Восточно-Казахстанский областной противотуберкулезный диспансер, г.Усть-Каменогорск*

**Ключевые слова:** туберкулез, смертность, клинические формы, причина смерти

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Восточном Казахстане стабилизировалась, но при этом в г.Усть-Каменогорске вопросы борьбы с туберкулезом сохраняют свою актуальность. Государственные затраты на профилактику и лечение растут из года в год, однако смертность от туберкулеза социально-уязвимых лиц не уменьшается. Как правило, умирает именно эта категория больных, чаще всего не имеющая работы, мигранты и лица из мест лишения свободы (СИЗО, тюрьмы, колонии).

Смертность от туберкулеза зависит как от клинической формы, фазы специфического процесса, наличия резистентности, так и от социально-бытовых условий жизни, культуры поведения больных, их приверженности к лечению и наличия сопутствующих заболеваний.

Целью настоящего исследования стало изучение причин смерти социально-уязвимых слоев населения г. Усть-Каменогорск.

Материалом для изучения послужили статистические отчетные данные за 2010-2012 годы.

Проанализировано 139 случаев смерти от туберкулеза легких, зарегистрированных в течение 3-х лет по г. Усть-Каменогорск.

В 2010 году умерших всего зарегистрировано 40 случаев, в 2011 году - 52, в 2012 году - 47 случаев. Динамика смертности за 3 года показала, что сильных колебаний (росту/снижению) не наблюдалось.

Следует отметить отсутствие детей и подростков среди умерших за 3 года.

По давности процесса и отношении к лечению – получены следующие данные (таб. 1)

Среди умерших большинство были больные с хроническими процессами (50%, 48%, 46,8%). Среди них высок удельный вес лиц, прерывающих лечение (27,2%, 25,5%, 25,6%). Как правило, это лица без определенного места жительства, и привлечь их к лечению

не представляется возможным. Всего бомжей среди умерших и лиц, прибывших из мест лишения свободы за 3 года, отмечено 15 (37,5%), 21 (40,4%), 15 (31,9%) соответственно.

Таким образом, в диспансерных группах наблюдения снизилось число умерших среди больных 1А (4,3%) группы и имеется тенденция к увеличению числа умерших среди больных 1В (12,8%) группе за 2012г.

Нами изучался состав умерших по полу (таб.№2) и возрасту (таб.№3).

Среди умерших больных в основном преобладали мужчины (80,6%) (табл 2). Лица молодого и трудоспособного возраста (от 20 до 60 лет) - 36 (90%) – 44 (84,6%) – 39 (83%). Среди умерших от туберкулеза за 3 года стало больше лиц 61 лет и старше - 20 (14,4%).

В социальной структуре умерших от туберкулеза преобладало число безработных: из 57,3% - 69,8% - 60,9%, лиц без определенного места жительства (БОМЖ) - 51 (36,7%), то есть лица, не имеющие средств к существованию, трудно привлекаемых к обследованию.

Течение заболевания осложнялось рядом факторов, характерных для поведения этого контингента: табакокурение, алкоголизм и наркомания. Лица, страдающие хроническим алкоголизмом и курением, составляли: 23(57,5%) -30(57,7%) -34 (72,3%). У большинства умерших неблагоприятное течение туберкулеза во многом было обусловлено наличием сопутствующих заболеваний: (сахарный диабет, заболевание ЖКТ, хронические неспецифические заболевания легких, ишемическая болезнь сердца и др) – 85 (61,2%) от общего количества. Вич-инфицированные больные составили – 22(15,8%) от общего числа умерших.

Излечение указанного контингента всегда представляет большие трудности. Эффективность лечения зависит от многих факторов, в том числе от наличия сопутствующих заболеваний и осложнений основного процесса и, как следствие, выраженных нарушений иммунитета, плохой переносимости противотуберкулезных препаратов и, нередко отказа вследствие этого от приема лекарств и нарушения ими стационарного режима.

**Таблица 1 - Распределение умерших от туберкулеза среди населения  
г. Усть-Каменогорск по типу регистрации в динамике 2010-2012 г.г.**

Годы	Всего	1А (1кат.)	1Б(2кат.)	1В(4кат.)	Хроники
2010	40 (100%)	2 (5%)	14 (35%)	4 (10%)	20 (50%)
2011	52 (100%)	7 (13,5%)	16 (30,8)	4 (7,7%)	25 (48%)
2012	47 (100%)	2 (4,3%)	17 (36,2%)	6 (12,8%)	22 (46,8%)
ВСЕГО	139(100%)	11 (7,9%)	47 (33,8%)	14 (10,1%)	67 (48,2%)

**Таблица 2 - Анализ регистрации случаев смерти среди населения г. Усть-Каменогорск по полу в динамике 2010-2012 г.г.**

Годы	Всего	Пол.			
		муж		жен	
		Абс.ч	%	Абс.ч	%
2010	40	34	85	6	15
2011	52	42	80,7	10	19,2
2012	47	36	76,6	11	23,4
Всего	139	112	80,6	27	19,4

**Таблица 3 - Анализ регистрации случаев смерти среди населения г. Усть-Каменогорск по возрасту в динамике 2010-2012 г.г.**

Годы	Всего	Возраст									
		20-30		31-40		41-50		51-60		61 и старше	
		Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
2010	40	5	12,5	11	27,5	12	30,0	8	20,0	4	10,0
2011	52	10	19,2	10	19,2	12	23,1	12	23,1	8	15,4
2012	47	4	8,5	13	27,7	10	21,3	12	25,5	8	17,0
Всего	139	19	13,6	34	24,5	34	24,5	32	23,0	20	14,4

**Таблица 4 - Структура умерших от туберкулеза среди населения г. Усть-Каменогорск по клиническим формам в динамике 2010-2012 г.г.**

Годы	Всего случаев смерти	Клинические формы			
		Инфилт. туб	Диссем. туб	Казеоз. пневм	Фибр-кав туб.
2010	40	12 (30%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	24 (60%)
2011	52	20 (38,5%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	29 (55,7%)
2012	47	16 (34%)	2 (4,3%)	2(4,3%)	27 (53%)
ВСЕГО	139	48 (34,5%)	7 (5,0%)	4 (2,9%)	80 (57,6%)

Чтобы оценить эпидемиологическую опасность при жизни лиц, причиной смерти которых стал туберкулез, изучалась их клиническая структура (таблица № 4).

Сравнительные данные за 3 года показали преобладание больных с фиброзно - кавернозным туберкулезом - 80(57,6%), а также лица с инфильтративным туберкулезом легких - 48(34,5%). Причем лекарственная устойчивость к двум и более препаратам выявлена среди них в 2010 году у 19(47,5%), в 2011 году у 28 (53,8%), в 2012 году у 23 (48,9%).

**Выводы**

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в г. Усть-Каменогорске остается напряженной, несмотря на снижение всех эпидемиологических показателей. Основными причинами смерти явились: прогрессирование туберкулезного процесса, вследствие позднего обращения за медицинской помощью, недисциплинированность и отрывы от лечения, наличие сопутствующих заболеваний, асоциальный образ жизни, халатное отношение к своему здоровью, наличие лекарственной устойчивости у этого контингента.

**Литература**

1. Исмаилов Ш.Ш. // Фтизио - пульмонология. – 2006. – № 2 (10). – с. 71-73.
2. Годиной Д., Дара М.И. др. Остановить туберкулез в Центральной Азии «Всемирный банк»-Вашингтон 2005-240с.
3. Петренко Т.И., Худякова Т.А. и др // Конгресс фтизиатров Казахстана: Сб. Тр.- Алматы, 2004.-С.183-187.
4. Наубетярова А.Н., Исаева А. Г., Тулемисова Г.Д. и др. // Конгресс фтизиатров Казахстана: Сб.тр. Алматы, 2004- С. 177.

**Тұжырым**

Туберкулезден қайтыс болу Өскемен қаласы бойынша жалпы мұқият көңіл аударуды қажет етеді. Туберкулезден қайтыс болудың басым көпшілігі созылмалы туберкулезбен науқастанушылар (50,0-48-46,8%) және тағайындалған емдеу курсың үзгендер болып отыр. Әйелдерге қарағанда, ерлердің қайтыс болуы жиірек - 112 (80,6%), сонымен қатар көпшілігі зейнеткерлік жасқа да жетпегендер(90%). Қайтыс болғандар арасында фиброзды- кавернозды туберкулезбен науқастанушылардың

үлес салмағы 60,0-55,7-53%, туберкулез микобактериясына дәрілік тұрақтылықты бөлуші науқастардың үлес салмағы 47,5-53,8-48,9% құрайды. Әрбір төртінші қайтыс болушы науқастың тұрақты жұмысы және тұрақты мекен-жайы жоқ. Бұл емдеудің нәтижелігіне ғана емес, індеттің таралуына да өзіндік әсерін тигізіп отыр.

### Резюме

Среди умерших от туберкулеза в г. Усть-Каменогорске преобладали лица с хроническими процессами (50,0-48-46,8%) и лица, прерывающие назначенные курсы лечения. Мужчины умирали чаще женщин -112 (80,6%). Большинство из умерших (90%) не достигали пенсионного возраста. Удельный вес больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди умерших составили 60,0-55,7-53%. Среди умерших почти половина больных, выделяли лекарственно устойчивые микобактерии туберкулеза. Каждый четвертый умерший не имел постоянного

места жительства (БОМЖ) и работы, что сказывалось не только на результатах его лечения, но и на распространение ими инфекции.

### Summary

Mortality from tuberculosis requires close attention in Ust-Kamenogorsk. Among those who died of tuberculosis were people with chronic processes of disease (50,0 – 48 – 46,8%) and those who stopped prescribed medical treatment courses. Man die more often of it than women. The majority of them (90%) don't live until the age of retirement. The percentage of people who died of fibrocarvernous pulmonary tuberculosis is 60,0 – 55,7 – 53%. Among them 47,5 – 53,8 – 48,9% were sick, who excreted tuberculosis bacterium adapted to medicines. Every fourth person didn't have home or place of employment. That affected the results of treatment and also spreading the infection these people.

УДК:616-002.5:579.252.55]-036.22(574.5)

## Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью в Южно-Казахстанской области

**Маймаков Т.А.**

*Областной противотуберкулезный диспансер, г. Шымкент.  
Высшая школа общественного здравоохранения, г. Алматы.*

**Ключевые слова:** эпидемиологические показатели, туберкулез, МЛУ ТБ, культуральные методы исследования.

В начале XXI века туберкулез остается глобальной и приоритетной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире. На рост заболеваемости и смертности от туберкулеза, на ухудшение его структуры оказывают влияние неблагоприятные социально-экономические, экологические, демографические факторы, миграционные процессы, а также негативные поведенческие факторы (алкоголизм, наркомания, рост числа больных ВИЧ/ СПИД). Как и во многих странах мира, в Казахстане борьба с туберкулезом и, в особенности, туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (далее МЛУ ТБ) остается важным приоритетным направлением в социальной политике государства.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в республике, в том числе по Южно-Казахстанскому региону, за последние годы имеет стойкую тенденцию к улучшению. Так, заболеваемость по области за последние 7 лет (с 2005 по 2011г.) снизилась на 30,4%, а смертность уменьшилась на 46,1%.

Ниже, в таблице, приведены данные динамики основных эпидемиологических показателей в абсолютных числах и на 100 тысяч населения в ЮКО за период с 2005 по 2011годы.

**Таблица 1 - Эпидемиологические показатели по туберкулезу в Южно-Казахстанской области**

годы	Заболеваемость		Смертность	
	Абс.	100 тыс.	Абс.	100 тыс.
2005	2178	98,4	255	11,5
2006	1855	81,4	216	9,5
2007	1988	87,1	238	10,4
2008	2095	90,8	273	11,8
2009	1879	78,1	241	9,8
2010	1886	74,4	176	6,9
2011	1740	68,6	161	6,3

В процентном выражении темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом в целом по стране составил 41,2%: с 147,3 до 86,6, а смертности - 59,6%: с 20,8 в 2005г. до 8,4 в 2011г. на 100 тыс. населения.

Несмотря на снижение общих показателей по туберкулезу, эпидемиологическая ситуация осложняется развитием и распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [1, 2].

Как видно из таблицы 2, заболеваемость населения ЮКО туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью имеет тенденцию к росту с 2005г. в 2,3 раза (с 3,1 на 100 тыс. населения в 2005г. до 7,1 в 2011г.). При этом увеличилось число больных со вторичной устойчивостью.

**Таблица 2 - Динамика показателя заболеваемости МЛУ ТБ на 100 тыс. нас. по Южно-Казахстанской области.**

годы	Всего ТБ МЛУ	В т.ч.		Заболеваемость ТБ МЛУ на 100 тыс.нас.	Распространенность ТБ МЛУ на 100 тыс.нас.
		первичная	вторичная		
2005	235	69	166	3,1	10,6
2006	91	79	212	3,4	12,8
2007	400	111	289	4,9	17,5
2008	437	106	331	4,6	18,9
2009	487	158	329	6,6	20,4
2010	548	249	299	10,2	22,4
2011	731	185	546	7,1	28,8

Ниже в таблице 3 приводятся данные о частоте встречаемости первичной лекарственной устойчивости в регионе за период с 2005 по 2011 годы.

**Таблица 3 - Частота выделения первичной лекарственной устойчивости за 2005-2011 гг.**

Годы	Первичная лекарственная устойчивость						
	Общая устойчи- вость	Монорезис- тентность		Полирезис- тентность		Мультирезис- тентность	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
2005	267	70	26,2	128	47,9	69	25,8
2006	257	57	22,2	121	47,1	79	30,7
2007	287	99	34,5	77	26,8	111	38,7
2008	260	89	34,2	65	25,0	106	40,8
2009	411	102	24,8	151	36,7	158	38,4
2010	520	115	22,1	156	30,0	249	47,9
2011	518	166	32,0	167	32,2	185	35,7
итого	2520	698	27,7	865	34,3	957	37,9

В структуре лекарственной устойчивости отмечается уменьшение случаев полирезистентности с 47,9% в 2005г. до 32,2% в 2011г., тогда как число случаев ТБ с монорезистентностью и мультирезистентностью увеличилось с 26,2% до 32,0% и с 25,8% до 35,7% соответственно. Такая же ситуация отмечена и среди больных со вторичной устойчивостью, т.е. уменьшение удельного веса монорезистентности с 11,5% до 6,2% и полирезистентности с 39,5% до 9,6% за счет роста случаев мультирезистентного туберкулеза с 49,0% до 84,2% (табл.4).

**Таблица 4 - Частота выделения вторичной лекарственной устойчивости за 2005-2011 гг.**

Годы	Вторичная лекарственная устойчивость						
	Общая устойчи- вость	Монорезис- тентность		Полирезис- тентность		Мультирезис- тентность	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
2005	339	39	11,5	134	39,5	166	49,0
2006	392	64	16,3	116	29,6	212	54,1
2007	474	80	16,9	105	22,2	289	60,9
2008	509	74	14,5	104	20,4	331	65,0
2009	498	49	9,8	120	24,1	329	66,1
2010	522	75	14,4	148	28,4	299	57,3
2011	648	40	6,2	62	9,6	546	84,2
итого	3382	421	12,5	789	23,3	2172	64,2

Следовательно, в обеих категориях больных отмечаются высокие темпы роста мультирезистентных форм туберкулеза, как самой эпидемиологически опасных для окружающего населения. В этой связи, наметившийся рост мультирезистентности у диспансерного контингента бацилловыделителей с 37,1% в 2008г. до 66,5% в 2011г. представляет собой крайне негативное явление. Подтверждением этого факта являются данные о числе заразившихся взрослых и детей из очагов МЛУ ТБ, которые вынесены в таблицу 5.

**Таблица 5 - Удельный вес МЛУ ТБ среди больных с бактериовыделением**

годы	МБТ+ очаги, всего	В т.ч. с МЛУ ТБ		Число лиц, состоящих на учете в контакте с больными МЛУ ТБ	
		всего	%	всего	В т.ч. детей
2008	1178	437	37,1	164	55
2009	1388	487	35,1	396	149
2010	1196	548	45,8	609	199
2011	1100	731	66,5	1020	201

Встает вопрос о целесообразности проведения химиопрофилактики по стандартным схемам детям и подросткам, инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ, что не всегда оказывает должный эффект для защиты от туберкулеза.

В связи с этим существует необходимость пересмотра режимов химиопрофилактики детям и подростками из очагов туберкулеза с МЛУ ТБ. Думаем, что следует проводить химиопрофилактику с учетом бактериограммы к противотуберкулезным препаратам у источника инфекции.

Кроме того, работникам СЭН необходимо интенсифицировать противоэпидемическую работу в очагах МЛУ ТБ, т.е. увеличить кратность заключительных дезинфекций.

Как известно, большое значение для установления спектра бактериограммы больного и наличия лекарственной устойчивости имеет охват микробиологическим исследованием методом ВАСТЕС и тестом на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Далее приводятся данные охвата в регионе за период с 2008 по 2011 годы.

**Таблица 6 - Охват микробиологическим исследованием посевом и методом ВАСТЕС.**

Годы	Классическим методом				Аппаратом ВАСТЕС			
	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011
Всего исследований	11247	10299	15999	5853	479	380	1753	9011
В т.ч. МБТ+	2194	2842	4212	1490	190	215	551	4481
Обследовано лиц	5076	2914	3931	2353	311	254	467	2376
Выявлено МЛУ ТБ	347	428	548	226	-	48	173	343
В т.ч. первичная	106	158	249	81	-	35	88	180

Как видно из таблицы 6, если в 2008г. культуральных исследований на твердых средах было сделано всего 11247, то аппаратом ВАСТЕС - 479, а уже в 2011 г. число исследований данным методом составило 9011, т.е. увеличилось число обследований в 7 раз. Это позволило в более ранние сроки обследованным больным проводить адекватную специфическую терапию.

В связи с увеличением выявляемости МЛУ ТБ в области, соответственно увеличен охват больных лечением препаратами второго ряда. Ниже приведена динамика охвата лечением больных с МЛУ ТБ и ее эффективность (таблица 7).

**Таблица 7 - Охват больных МЛУ ТБ лечением препаратами второго ряда, ее эффективность.**

годы	Взято на лечение	Эффективность лечения	
		Абс.ч.	%
2006	71	48	67,6
2007	98	75	76,5
2008	147	107	72,8
2009	287	201	73,0
2010	471		
2011	577		

Как видно из таблицы, охват лечением ПВР больных МЛУ ТБ в 2011 году в 8,1 раз больше, чем в 2006 г. (577 против 71). Благодаря своевременному проведению адекватной терапии наметилась тенденция к увеличению эффектив-

ности лечения с 67,6% в 2006 году до 73% в 2009г. Для достижения ВОЗ-овских показателей необходимо в области внедрять более ранние современные методы лекарственной устойчивости, такие как Hain тест и GenExpert.

Таким образом, учитывая вышесказанное, можно сделать следующие **выводы:**

За последние 7 лет уровень МЛУ ТБ в Южно-Казахстанском регионе имеет тенденцию к росту (рост в 2,3 раза)

Выросла частота первичной и вторичной МЛУ ТБ в 1,5 раза.

Внедрение в регионе ускоренного метода на аппарате ВАСТЕС позволило за 5 лет выявлять устойчивые формы в 7 раз чаще, что позволило увеличить охват адекватным лечением больных МЛУ ТБ препаратами второго ряда, а значит, повышать эффективность лечения больных из года в год.

#### Литература

1. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан - за 2007- 2010 г.г. – Алматы.
2. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в РК. – Алматы, 2009. – 108с.
3. Приказ МЗ РК №218 от 15.04.2011г. «О некоторых вопросах по борьбе с туберкулезом».

#### Тұжырым

Оңтүстік Қазақстан облысы 2005- 2011 жылдар бойынша дәріге өзімді туберкулездің эпидемиологиялық көрсеткіштерінің сараптамасы жүргізілді. Облыс бойынша дәріге өзімді туберкулез бойынша сырқаттану 100 мың тұрғынға шаққанда 2005 жылдан 2011 жылға дейін 2,3 есеге өскен: яғни 3,1 ден 7,1- ге дейін. Осыған байланысты бұл мәселе өте күрделі және түпкілікті іс-шараларды талап етеді.

#### Резюме

Проведен анализ динамики мультирезистентного туберкулеза в Южно-Казахстанского региона. Приводятся данные динамики основных эпидемиологических показателей: увеличения заболеваемости МЛУ ТБ с 2005 по 2011 г.в 2,3 раза: с 3,1 до 7,1 на 100 тыс. нас.. Данный факт требует проведения эффективных мер по улучшению ситуации по МЛУ ТБ.

#### Summary

The analysis of the epidemiologic measures of the medicinal – steady forms of tuberculosis in the SKR in the period of 2005-2011 years was conducted. Sickness of the SKR population by tuberculosis with a multiple medicinal steady increased to 2,3 times from 2005 year; to 100 thousand of population from 3,1 times in 2005, till 7,1 in 2011, that makes this problem too extreme and requiring of taking the cardinal arrangements by determining of a control at a multiple medicinal – steady of tuberculosis.

УДК:616-002.05:579.252.55(574)

## Влияние результатов лабораторных исследований на прогноз случаев МЛУ ТБ в Республике Казахстан

**Мусабекова Г.А.**

*Национальный центр проблем туберкулеза РК, г. Алматы*

**Ключевые слова:** туберкулез, первичная и вторичная МЛУ, тест на лекарственную чувствительность, микроскопия мазка мокрот, прогноз.

В Республике Казахстан ежегодно увеличивается показатель охвата больных категории IV лечением противотуберкулезными препаратами второго ряда (далее - ПВР). Для достижения охвата ПВР не менее 85% больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (далее - МЛУ ТБ) необходимо выполнение ряда условий, одним из которых является правильное прогнозирование ожидаемого числа больных МЛУ ТБ среди новых и повторных случаев туберкулеза (далее - ТБ).

Чтобы максимально точно спрогнозировать количество случаев МЛУ ТБ в определенном регионе, следует иметь достоверные данные о первичной и вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В свою очередь, правильное определение уровня первичного и вторичного МЛУ ТБ зависит от надлежащего выполнения стандартов выявления и диагностики туберкулеза.

Данные литературы по выявлению и диагностике туберкулеза [1-3] обращают внимание на следующие показатели, влияющие на уровень первичной и вторичной МЛУ ТБ:

Охват новых и повторных случаев легочного ТБ культуральными исследованиями (стандарт – 100%).

Удельный вес легочных случаев ТБ с положительным результатом культурального исследования среди всех легочных случаев (стандарт – не менее 50%).

Удельный вес случаев ТБ с положительным результатом посева мокроты среди новых и повторных случаев с положительным результатом микроскопии мокроты перед началом лечения (стандарт – не менее 95 %).

Охват тестом на лекарственную чувствительность (далее – ТЛЧ) всех случаев с положительным результатом культуральных исследований (стандарт – 100%).

Чтобы оценить ситуацию в стране по вышеуказанным показателям, была сформулирована **цель исследования**: изучение лабораторных показателей, влияющих на прогнозирование случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

#### Материалы и методы исследования

Были изучены результаты микроскопии и посева мокроты у впервые выявленных и повторно леченных больных туберкулезом органов дыхания, зарегистрированных в 2011 году в гражданском секторе здравоохранения, полученные из электронной базы «Национальный регистр больных туберкулезом» (далее - НРБТ) [4]. Также в данной работе использованы данные лабораторных исследований, которые отражены в Статистическом обзоре по туберкулезу в РК (далее - Статсборник) [5]. Статистические методы обработки данных проведены в программе Excel.

#### Результаты и обсуждение работы

Проведен анализ результатов мазка и посева мокроты, взятых перед началом лечения, у 12399 новых и у 8782 повторно леченных легочных случаев туберкулеза. Из них, у 5,5% впервые выявленных случаев и у 9,0% повторных

случаев туберкулеза не были занесены результаты посева мокроты, либо не были проведены данные исследования. В разрезе регионов максимальный охват посевом среди новых случаев ТБ был достигнут в Атырауской (100%), Кызылординской (99,7%), Акмолинской (99,4%), Алматинской (99,2%) и Мангистауской областях (99%), охват посевом в пределах 95,0% - 98,9% - в Костанайской (98,4%), Жамбылской (97,8%), Южно-Казахстанской (97,2%), Актобинской (95,7%) областях. Среди повторных случаев туберкулеза высокие показатели охвата культуральными исследованиями (более 95%) были получены в 6 регионах - в Алматинской (97,5%), Кызылординской (97,3%), Акмолинской (96,1%), Жамбылской (96%), Костанайской (95,3%), Мангистауской (95,2%) областях. Самый низкий охват культуральными исследованиями среди новых случаев туберкулеза имел место в Западно-Казахстанской области – 82%, среди повторных случаев – в г. Астана (81,8%).

Учитывая, что на достоверность первичной и вторичной резистентности микобактерий туберкулеза (далее - МБТ) к ПТП влияют не только полнота охвата посевами, но и качество мероприятий по сбору, транспортировке патологического материала, были оценены следующие показатели:

культуральное подтверждение положительного результата микроскопии мокроты среди новых и повторных случаев туберкулеза органов дыхания;

положительный результат посева при отрицательных мазках мокроты среди новых и повторных случаев туберкулеза органов дыхания.

Как видно из таблицы 1 по данным НРБТ всего в 2011 году было зарегистрировано 4157 новых случаев с положительным мазком мокроты (далее - ММ), из них только у 3289 (79,1%) случаев были получены положитель-

**Таблица 1 – Культуральное подтверждение положительного результата ММ у новых и повторных случаев легочного туберкулеза**

№ п/п	Регионы	Кол-во новых случаев ММ+	Из них ПМ+	Кол-во повторных случаев ММ+	Из них ПМ+
1	Акмолинская область	263	218-82,9%	230	193-83,9%
2	Актобинская область	124	110-88,7%	258	232-89,9%
3	Алматинская область	543	436-80,3%	420	353-84,0%
4	Атырауская область	210	185-88,1%	346	291-84,1%
5	ЗКО	95	65-68,4%	178	132-74,2%
6	Жамбылская область	242	176-72,7%	259	207-79,9%
7	Карагандинская область	328	237-72,3%	390	273-70,0%
8	Костанайская область	307	291-94,8%	246	222-90,2%
9	Кызылординская	263	245-93,2%	323	296-91,6%
10	Мангистауская область	143	123-86,0%	125	106-84,8%
11	ЮКО	413	222-53,8%	574	317-55,2%
12	Павлодарская область	137	114-83,2%	308	237-76,9%
13	СКО	141	112-79,4%	370	278-75,1%
14	ВКО	391	309-79,0%	409	333-81,4%
15	г.Астана	235	190-80,9%	204	149-73,0%
16	г.Алматы	322	256-79,5%	205	134-65,4%
	РК	4157	3289 -79,1%	4845	3753-77,5%

ный результат методом посева (далее - ПМ). Теоретически, при надлежащем выполнении преаналитического и аналитического этапа лабораторных исследований, положительный результат ПМ в случае активного туберкулезного процесса с положительным мазком должен быть получен в 100% случаев. Приблизились к стандарту всего 2 региона – Костанайская и Кызылординская области, где в 94,8% и 93,2% случаев соответственно совпадают результаты ММ и ПМ мокроты у новых случаев ТБ. Рост культуры у 86-89% новых случаев с положительным мазком был получен в Актюбинской, Атырауской и Мангистауской областях.

Среди повторных случаев ТБ по РК только у 77,5% случаев был подтвержден посевом положительный результат ММ. Приблизились к стандарту следующие регионы: Костанайская, Кызылординская, Актюбинская области, где в 90,2%, 91,6% и 89,9% случаев соответственно совпадают результаты ММ и ПМ мокроты у повторных случаев ТБ. Наибольшее расхождение результатов микроскопии и посева имеют место в ЮКО, где по данным НРБТ лишь у 53,8% новых случаев и у 55,2% повторных случаев с положительным мазком мокроты получен положительный рост культуры.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что в большинстве регионов необходимо выявить и устранить причины, которые не позволяют достичь 100% совпадения результатов микроскопии и посева у одного пациента.

Во всех регионах, где имеет место недостаточный уровень выявления МБТ методом посева при положительной ММ, необходимо провести мониторинг организации и процесса сбора мокроты. Возможно, исследование на ММ и ПМ проводятся не из одного образца, либо суще-

ствуют организационные (например, обследование мигрантов, транспортировка и др.) и технические сложности (например, отключение света, материально-техническое обеспечение реактивами и расходными материалами и др.).

Известно, что благодаря чувствительности культуральных методов исследования по сравнению с микроскопией мокроты, можно увеличить частоту обнаружения МБТ у больных туберкулезом. В связи с этим, был проведен анализ роста культуры у новых и повторных случаев ТБ с отрицательными результатами ММ до начала лечения (таблица 2).

Так, по РК из 8092 новых случаев с отрицательным результатом ММ в 1915 (23,7%) случаях получен рост культуры, среди 3289 повторных случаев с отрицательным результатом ММ - в 1008 (30,6%) случаях. По данным регионов эти показатели среди новых случаев варьируют от 13,3% (г. Астана, Карагандинская область) до 40,4% (Мангистауская область), среди повторных случаев – от 12,8% (Карагандинская область) до 43,2% (Кызылординская область).

Эти данные свидетельствуют о том, что при условии 100% охвата всех новых случаев туберкулеза с отрицательным результатом мазком макроты культуральными методами исследования до начала лечения, может повысить частоту выявления МБТ и, соответственно, возможность увеличения числа больных, которым будет поставлен ТЛЧ. Своевременное же проведение ТЛЧ, позволит повысить эффективность мероприятий по инфекционному контролю и адекватному лечению больных туберкулезом.

В таблицах 3 и 4 приведены результаты исследований, которые позволяют провести оценку до-

**Таблица 2 – Частота выявления МБТ методом посева у новых случаев ТБ с отрицательными результатами микроскопии мокроты**

№ п/п	Регионы	Всего новых случаев ММ- (абс. к-во)	Из них с ПМ+ (%)	Всего повторных случаев ММ- (абс. к-во)	Из них с ПМ+ (%)
1	Акмолинская область	424	21,7%	152	34,9%
2	Актюбинская область	382	28,0%	250	34,4%
3	Алматинская область	666	26,6%	140	28,6%
4	Атырауская область	346	22,3%	216	31,9%
5	ЗКО	365	17,0%	203	29,1%
6	Жамбылская область	475	29,7%	135	39,3%
7	Карагандинская область	569	13,4%	335	12,8%
8	Костанайская область	513	17,5%	146	34,9%
9	Кызылординская область	332	31,3%	95	43,2%
10	Мангистауская область	265	40,4%	136	40,4%
11	ЮКО	879	30,5%	393	35,4%
12	Павлодарская область	448	21,4%	309	29,4%
13	СКО	301	26,6%	126	37,3%
14	ВКО	939	23,6%	272	29,4%
15	г.Астана	640	13,3%	245	20,0%
16	г.Алматы	548	23,9%	136	38,2%
	РК	8092	23,7%	3289	30,6%



Таблица 3 – Оценка достоверности лабораторных данных среди новых случаев легочного ТБ

№ п/п	Регионы	Охват ПМ (%)	ПМ + среди новых случаев (%)	Охват ТЛЧ (%)	Кол-во и % МЛУ ТБ пациентов
	Республика Казахстан	94,5	42,7	98,2	
1	Акмолинская область	99,4	45,2	97,7	71-10,3%
2	Актюбинская область	95,7	43,9	96,9	102-19,8%
3	Алматинская область	99,2	50,9	98,7	203-16,7%
4	Атырауская область	100,0	47,1	96,6	86-15,5%
5	ЗКО	82,0	27,9	95,4	45-9,7%
6	Жамбылская область	97,8	44,3	98,7	132-18,3%
7	Карагандинская область	88,4	35,8	98,5	153-16,1%
8	Костанайская область	98,4	46,9	97,9	47-5,7%
9	Кызылординская область	99,7	58,8	98,9	130-21,8%
10	Мангистауская область	99,0	56,4	97,8	60-14,7%
11	ЮКО	97,2	37,8	98,4	117-9,0%
12	Павлодарская область	93,1	36,1	97,7	56-9,4%
13	СКО	94,8	45,0	96,1	66-14,3%
14	ВКО	93,0	40,1	99,8	193-14,4%
15	г.Астана	87,5	31,4	97,4	100-11,4%
16	г.Алматы	87,2	44,6	99,2	127-14,3%

Таблица 4 – Оценка достоверности лабораторных данных среди повторных случаев

№ п/п	Регионы	Охват ПМ	ПМ +	Охват ТЛЧ	Кол-во и % МЛУ ТБ пациентов
	Республика Казахстан	91,0%	54,5%	98,9%	
1	Акмолинская область	96,1%	59,8%	100%	110-26,8%
2	Актюбинская область	92,9%	59,5%	97,6%	174-31,6%
3	Алматинская область	97,5%	66,7%	100%	190-32,1%
4	Атырауская область	92,6%	55,7%	100%	210-35,5%
5	ЗКО	82,6%	46,5%	95,3%	118-28,4%
6	Жамбылская область	96,0%	61,3%	100%	162-38,2%
7	Карагандинская область	85,5%	42,8%	98,8%	181-22,5%
8	Костанайская область	95,3%	64,7%	100%	126-29,9%
9	Кызылординская область	97,3%	75,4%	100%	165-36,6%
10	Мангистауская область	95,2%	55,3%	100%	84-28,9%
11	ЮКО	90,6%	41,9%	98,7%	254-25%
12	Павлодарская область	87,2%	50,4%	98,2%	119-17,7%
13	СКО	91,6%	61,2%	99,1%	200-35,9%
14	ВКО	91,6%	58,5%	97,6%	224-30,9%
15	г.Астана	81,8%	41,3%	97,0%	122-25,5%
16	г.Алматы	85,8%	50,5%	98,9%	104-27,4%

стоверности уровня МЛУ ТБ среди новых и повторных случаев.

В последнем столбце таблицы 3 приведено абсолютное количество новых случаев с подтвержденным МЛУ ТБ за 2011 год и удельный вес первичного МЛУ ТБ (процент новых случаев МЛУ ТБ среди всех новых случаев легочного ТБ). Аналогичные данные по повторным случаям приведены в последнем столбце таблицы 4.

Как видно из таблицы 3, максимальные уровни охвата ПМ и ТЛЧ, а также наибольший рост культуры среди

всех новых случаев легочного ТБ (с бактериовыделением и без), были достигнуты только в 2 регионах – Алматинской и Кызылординской областях.

Как видно из таблицы 4 в 6 регионах (Акмолинская, Алматинская, Жамбылская, Костанайская, Кызылординская, Мангистауская области) охват повторных случаев посевами мокроты составил более 95%, а охват ТЛЧ - 100%.

Таким образом, наиболее достоверные данные о первичной и вторичной МЛУ ТБ имеют место в Алматин-

ской и Кызылординской областях, так как только в этих регионах изученные лабораторные показатели максимально приближены к стандартам выявления и диагностики.

### Выводы

Анализ проведенных диагностических исследований мокроты и их результатов среди новых и повторных случаев легочного туберкулеза, зарегистрированных в 2011 году, показал, что охват посевом мокроты среди новых случаев легочного ТБ по РК составляет 94,5%, среди повторных случаев – 91% (при стандарте 100%). Охват ТЛЧ среди новых случаев легочного ТБ с положительным посевом составляет по РК 98,2%, среди повторных случаев – 98,9% (при стандарте 100%). Положительный рост культуры у новых случаев легочного туберкулеза не превышает 42,7%, при стандарте ВОЗ не менее 50% (без учета детей 65%). Рост культуры имеет место у 79,1% новых случаев туберкулеза с положительным результатом микроскопии мокроты и у 77,5% повторных случаев (стандарт – не менее 95%).

### Заключение

По данным 2011 года уровень первичной МЛУ ТБ в Республике Казахстан колеблется в пределах 5,7%-21,8%, а уровень вторичной МЛУ ТБ – в пределах 17,7% - 38,2%. Надлежащие показатели охвата диагностическим обследованием и выявляемости МБТ культуральными методами у новых и повторных случаев легочного туберкулеза позволяют достоверно определить первичную и вторичную лекарственную устойчивость МБТ к ПТП первого ряда во всех регионах.

### Литература

1. Harries A.D. et al. Sputum smears for diagnosis of smear<sup>+</sup>positive pulmonary tuberculosis //Lancet. – 1996. -№347. – P.834-835;
2. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children //American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2000 - №161. – P. 1376–1395;

УДК: 616.24-002.5:579.252.55]-08

## Полирезистентность у больных туберкулезом легких, пролеченных препаратами резервного ряда

**Смаилова Г.А., Берикова Э.А., Сагинтаева Г.Л., Бесстрашнова Я.В., Мясникова Г.А.**

*Национальный центр проблем туберкулеза РК, г. Алматы*

**Ключевые слова:** химиотерапия (ХТ), полирезистентность (ПР), противотуберкулезные препараты первого ряда (ППР), противотуберкулезные препараты второго ряда (ПВР).

В настоящее время, несмотря на улучшение эпи-

3. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы /Пер. с англ. – 2-ое изд. – 2004. – 387с;
4. Отчетные данные НРБТ за 2011 год;
5. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. – Алматы, 2012. – С. 30-35.

### Тұжырым

Бұл жұмыста 2011 жылы тіркеуге алынған алғаш анықталған және ауруы қайталанып емделген тыныс алу мүшесінің туберкулезіне шалдыққан науқастың микроскопиялық және қақырық жағындысының нәтижелері стандартқа сай салыстыра зерттелген. Туберкулез микобактериясының туберкулезге қарсы препараттарға бірінші және екінші дәріге төзімділігін анықтаудың сапасына ықпал ететін негізгі көрсеткіштері келтірілген. Аймақтар тұрғысынан туберкулездің жаңа және қайталанған жағдайларының арасында КДТ ТБ деңгейі туралы ең дәлелді мәліметтері көрсетілген.

### Резюме

В работе изучены результаты микроскопии и посева мокроты в сравнении со стандартами у впервые выявленных и повторно леченных больных туберкулезом органов дыхания, зарегистрированных в 2011 году. Приведены основные показатели, влияющие на качество определения первичной и вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. В разрезе регионов показаны наиболее достоверные данные об уровне МЛУ ТБ среди новых и повторных случаев туберкулеза.

### Summary

In this work results of microscopy and sputum cultivation compared with standards in newly detected and repeatedly treated patients with tuberculosis of breathing organs registered in 2011 are studied. Main indicators influencing on quality of testing for primary and acquired drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs are given. Through regions analyzing the most reliably data on levels of MDR TB among new TB cases and TB relapses are showed.

демонологической ситуации по туберкулезу в Казахстане, остается проблема лекарственной резистентности, которая определяет эффективность лечения заболевания. Наряду с больными МЛУ ТБ, повышенного внимания требуют и больные, выделяющие полирезистент-

ные штаммы микобактерий. По данным Национального регистра, удельный вес полирезистентности в целом по стране у впервые выявленных больных в 2006 году составил 20,0%, в 2007 г.- 22,0%, в 2008 г.- 15,6%, в 2009 г.- 16,4%, в 2010 г. – 16,8%, в 2011г.- 17,4%. За выше-названные годы не отмечено тенденции к стабильному снижению данного показателя [1]. Кроме того, следует отметить, что степень эпидемиологической опасности больных полирезистентным туберкулезом также высока, и изучение удельного веса и эффективности лечения последней являются предметом более углубленного изучения [2-4].

В связи с вышесказанным целью нашего исследования было изучение удельного веса и эффективности полирезистентного туберкулеза легких у впервые выявленных больных, леченных препаратами второго ряда по режиму IV категории.

В связи с поставленной целью нами проанализированы истории болезни 73 больных туберкулезом легких с полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам 1 ряда, получивших лечение резервными противотуберкулезными препаратами в режиме IV категории в условиях легочно-терапевтических отделений №1 (46 человек) и №2 (27 человек) Национального центра проблем туберкулеза РК в 2007-2008г.г.

Из пациентов с полирезистентным туберкулезом, вошедших в разработку, мужчин было 45 (61,6%), женщин – 28 (38,4%). По возрасту больные распределились следующим образом: 18-29 лет – 18 (24,7%), 30-39 лет – 29 (39,7%), 40-49 лет – 12 (16,4%), 50 лет и более – 14 (19,2%). Инфильтративная форма туберкулеза легких диагностирована у 36 больных (49,3%), фиброзно-кавернозная – у 34 (46,6%), милиарный туберкулез – у 2 (2,7%), цирротический туберкулез – у 1 (1,4%). Двусторонний процесс наблюдался у 36 (49,3%) больных, односторонний – у 37 (50,7%). Сопутствующие заболевания отмечены в 30 (41,1%) случаях, из которых наиболее часто встречался сахарный диабет (10 – 33,3%), заболевания печени и желчевыводящих путей (12 - 40,0%) и ЖКТ (4- 13,3%), хронический пиелонефрит (4-13,3). Бактериовыделение наблюдалось у 64 (87,7%) больных. Наличие полостей распада наблюдалось у всех больных. Положительные посева получены у всех 73 больных, которым проведен тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к ППР.

Согласно таблице 1, из случаев полирезистентного туберкулеза к 2 препаратам последняя отмечена у 33 (45,3%) больных, к 3-м – у 38 (52,0%), к 4-м – у 2 (2,7%).

**Таблица 1 - Полирезистентность к разному количеству ППР**

Всего больных с ПР	ПР к 2-м ППР		ПР к 3-м ППР		ПР к 4-м ППР	
	абс	%	абс	%	абс	%
73	33	45,3	38	52,0	2	2,7

Нами проанализирована полирезистентность к различным сочетаниям противотуберкулезных препаратов (ППП) первого ряда (таблица 2).

**Таблица 2 - Число случаев полирезистентности к различным сочетаниям противотуберкулезных препаратов 1 ряда**

Сочетания ППП 1 ряда	Всего	
	абс	%
HS	22	30,0
HE	4	5,5
SE	1	1,4
RS	4	5,5
HZ	2	2,7
HSE	28	38,4
HSZ	1	1,4
RSE	6	8,2
RSZ	3	4,1
HZSE	1	1,4
RSZE	1	1,4
Всего	73	100

По данным таблицы 2 видно, что из случаев полирезистентности к 2 ППП наиболее часто встречалась комбинация HS, которая отмечена в 30,0% случаев, реже - комбинация HE, RE, HZ и SE (15,1%). Из случаев полирезистентности к 3-м ППР наиболее часто встречалась комбинация HSE (38,4%), реже – комбинация HSZ, RSZ, RSE (13,7%).

В стационаре все обследованные больные получали интенсивную фазу химиотерапии по режиму IV категории аминогликозидами (капреомицин или канамицин), офлоксацином, тиоамидами (протионамид или этионамид) и циклосерином (6Сm|K+OfI+Pto|Eto+Cs). У больных, у которых была сохранена чувствительность к различным ППР (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол), они наряду с ПБР были включены в схему лечения. Наряду с химиотерапией пациентам были назначены патогенетические и симптоматические средства. Критериями эффективности химиотерапии были сроки исчезновения интоксикационного синдрома, нормализация гемограммы, конверсия мазка и прекращение бактериовыделения по результатам посева.

В результате проведенного исследования нами отмечено, что интоксикационный синдром был устранен в 95,8% случаев, преимущественно к 1 месяцу лечения (89,0% пациентов); нормализация гемограммы (снижение СОЭ и нормоцитоз) произошла также в 95,8% случаев, преимущественно ко 2 месяцу лечения (83,6% пациентов).

При анализе сроков конверсии мазка у больных с полирезистентностью (табл.3) нами отмечено, что она в целом произошла в 100,0 % случаев, причем преимущественно после 1-го (43,7%) и 2-го месяца (26,6%) химиотерапии.

**Таблица 3 - Сроки конверсии мазка в интенсивную фазу лечения**

Число больных с МБТ + до лечения	Сроки конверсии мазка (мес)						Число больных с МБТ+ после интенсивной фазы
	1	2	3	4	5	6	
64	28 43,7	17 26,6	8 12,5	8 12,5	2 3,1	1 1,6	-

При анализе сроков прекращения бактериовыделения методом посева у больных с полирезистентностью (табл.4) нами отмечено, что она в целом произошла в 97,3 % случаев, причем преимущественно после 3-го (52,1%) месяца химиотерапии.

**Таблица 4 - Прекращение бактериовыделения в интенсивную фазу лечения**

Число больных с МБТ + до лечения	Срок прекращения бактериовыделения (мес)						Число больных с МБТ+ после интенсивной фазы
	1	2	3	4	5	6	
73	4 5,5	8 11,0	38 52,1	13 17,8	5 6,8	3 4,1	2 2,7

В результате проведенного анализа были получены следующие **выводы**:

В структуре полирезистентности резистентность к 2-м ППР отмечена в 45,3% случаях и наиболее часто встречалась комбинация HS (30,0%), резистентность к 3-м ППР – соответственно в 52,0% и наиболее частая комбинация HSE (38,4%). Резистентность к 4-м ППР отмечена в 2-х случаях (2,7%) к комбинациям HZSE и RSZE.

Интоксикационный синдром был устранен в 95,8% случаев, преимущественно к 1 месяцу лечения (89,0% пациентов); нормализация гемограммы (снижение СОЭ и нормоцитоз) произошла также в 95,8% случаев, преимущественно ко 2 месяцу лечения (83,6% пациентов).

Конверсия мазка методом микроскопии в целом произошла в 100,0 % случаев, причем преимущественно после 1-го (43,7%) и 2-го месяца (26,6%) химиотерапии. Прекращение бактериовыделения методом посева произошло в 97,3 % случаев, причем преимущественно после 3-го (52,1%) месяца химиотерапии.

**Литература**

1. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан //Под ред. Т.Ш.Абилдаева.- Алматы, 2011.-68с.
2. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: Учебное пособие для врачей.- М., 2005.-201с.
3. Смаилова Г.А., Шаймуратов Ш.Ш., Чингисова Л.Т Частота полирезистентности у впервые выявленных больных туберкулезом легких //Сессия ЦНИИТ РАМН. Тез.- М., 2011.-С.175-176.

4. Смаилова Г.А. и др. // Фтизиопульмонология.-2012.-№2(21).- С.98-100.

**Тұжырым**

Мақалада Туберкулез проблемалары Ұлттық орталығында 2 қатардағы туберкулезге қарсы дәрілердің бактериологиялық жолмен полирезистенттілігі дәлелденген 73 өкпе туберкулезінің науқастар №1 ӨТБ-де 46, №2 ӨТБ-де 27), емінің әсері зерттелген. 2 қатардағы туберкулезге қарсы дәрілердің полирезистенттілік 45,3%, соның ішінде HS (30,0%), 3 ТҚД - 52,0%, ең жиілігі HSE (38,4%) құрады. 4 қатардағы туберкулезге қарсы дәрілердің – 2 жағдайда, HZSE және RSZE 2,7% құрайды. Қақырық талдауы микроскопия бойынша конверсия 100,0% құрап, ол 1-ші айда (43,7%) және 2-ші айда (26,6%) құрады. Дақыл бойынша 97,3% құрап, көбінесе емнің 3-ші айында (52,1%) болды.

**Резюме**

В статье представлен анализ данных микробиологического исследования 73 больных туберкулезом легких с различными видами полирезистентности к противотуберкулезным препаратам 1 ряда и 2 ряда. Которые получали лечение в условиях легочно-терапевтических отделений №1 (46 человек) и №2 (27 человек) НЦПТ РК. В структуре полирезистентности устойчивость к 2-м ППР отмечена в 45,3% случаях и наиболее часто встречающейся комбинацией была HS (30,0%); к 3-м ППР в 52,0% случаев в комбинации HSE (38,4%); резистентность к 4-м ППР отмечена в 2-х случаях (2,7%) в комбинации HZSE и RSZE. Конверсия мазка методом микроскопии в целом произошла в 100,0 % случаев в большинстве случаев через 1 (43,7%) и 2 месяца (26,6%) от начала лечения. Прекращение бактериовыделения методом посева произошло в 97,3% случаев на 3 (52,1%) месяце от начала лечения.

**Summary**

In this paper there is presented the analysis of microbiological investigations of 73 patients with pulmonary tuberculosis with different types of poly-resistance to anti-TB drugs of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> lines treated at clinics of Department n.1 (46 patients) and Department n.2 (27 patients) of the National Center for TB Problems. In the structure of polyresistance resistance to 2 drugs of the 1<sup>st</sup> line was marked in 45.3%, while the most frequent was the combination HS (30.0%), to 3 drugs; to 3 drugs in 52.0% in combination HSE (38.4%, resistance to 4 drugs was marked in 2 cases to drugs of the anti-TB 1<sup>st</sup> line in combination HZSE and RSZE. Sputum smear conversion by microscopy method occurred totally in 100% of cases, at this one month later (in 43.7%) and two months later (in 26.6%) from treatment start. Negativation of the sputum smear took place in 97.3% of cases by the third month of treatment from treatment start.

УДК: 579.873.21:579.252.55(575.2)

## Распространенность МЛУ ТБ случаев в Кыргызской Республике

**Токтогонова А.А., Мырзалиев Б.**

Национальный центр фтизиатрии Министерства здравоохранения  
Кыргызской Республики, г. Бишкек

**Ключевые слова:** химиотерапия (ХТ), полирезистентность (ПР), противотуберкулезные препараты первого ряда (ППР), противотуберкулезные препараты второго ряда (ПВР).

### Введение

Ситуация по туберкулезу в Кыргызстане остается напряженной [1]. Кыргызская Республика одна из первых стран СНГ приступила к реализации стратегии DOTS в рамках Национальной противотуберкулезной программы, что способствовало появлению тенденции к стабилизации и снижению показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза среди населения, что, безусловно, привело к уменьшению распространения туберкулезной инфекции в стране. Однако в течение последних пяти лет наблюдается тенденция к возрастанию числа случаев МЛУ ТБ и ко-инфекции ТБ/ВИЧ [2]. Количество пациентов с МЛУ ТБ неуклонно растет ежегодно как в гражданском, так и в пенитенциарном секторе [3]. Особенно тревожна тенденция к распространению резистентных форм туберкулеза среди впервые выявленных больных. По данным Национальной референс-лаборатории НЦФ, выявление мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза с первичной лекарственной устойчивостью с 1997 по 2005 годы возросло с 8,8% до 20,2%, а с приобретенной лекарственной устойчивостью – с 30,9% до 63,2% [3,4].

В этой связи целью наших исследований явилось изучение распространенности МЛУ ТБ по типам регистрации.

### Материал и методы исследования

Для решения данной задачи мы использовали отчетные данные по МЛУ ТБ по Кыргызской Республике. В нашей стране до 2005 года случаи МЛУ ТБ не регистрировались. С внедрением стратегии DOTS+ начата регистрация больных, начавших лечение препаратами второго ряда.

В настоящий анализ включены данные когорт 2005-2011 годов по отчетной форме ТБ09у, которая включает: первую группу регистрации по типам больных; вторую группу регистрации в зависимости от ранее принятого режима лечения;

информацию исследований мокроты методом микроскопии и посева до начала лечения.

исходы лечения по группам регистрации (вылечен, лечение завершено, прерванное лечение, неблагоприятный исход, умер).

Нас заинтересовал 1-й пункт для решения задач данной статьи. Ниже приводятся данные учетной формы ТБ09у, включающие 1-ю группу случаев:

Новый случай МЛУ ТБ - больной МЛУ ТБ, который никогда не получал лечения по поводу ТБ, или получал противотуберкулезные препараты в течение не более 4-х недель;

Рецидив – больной ТБ, который выздоровел, после полного курса химиотерапии и у которого снова появилась бактериовыделение;

Лечение после перерыва – больной ТБ, который прервал лечение не менее чем на 2 месяца и затем вновь обратился в медицинское учреждение для продолжения лечения;

Неудача во время первого курса лечения – больной ТБ, у которого во время лечения первого эпизода ТБ результаты исследований мокроты остались или вновь стали положительными через 5 месяцев или позже после начала химиотерапии;

Неудача во время повторного лечения – больной ТБ, у которого во время лечения повторным курсом результаты исследований мокроты остались или вновь стали положительными через 5 месяцев или позже после начала химиотерапии;

**Таблица 1 – Количество больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в КР за период 2005-2011г.г.**

Типы случаев	годы							итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
новый случай	6	16	30	28	100	98	104	382
%	24,0	24,2	22,7	10,7	18,3	22,2	11,6	19,5
рецидив	0	0	1	7	53	73	57	191
%	0	0	0,8	2,7	9,7	16,6	11,6	9,7
лечение после перерыва	0	0	3	6	20	22	36	87
%	0	0	2,3	2,3	3,7	5,0	7,3	4,4
*НИ после 1-й катег.	3	11	21	47	101	82	123	388
%	12,0	16,7	15,9	17,9	18,5	18,6	25,1	19,8
*НИ после 2-й катег.	16	39	76	152	225	124	105	737
%	64,0	59,1	57,6	58	41,3	28,1	21,4	37,6
другие	0	0	1	22	46	42	66	177
%	0	0	0,8	8,4	8,4	9,5	13,4	9,0
всего	25	66	132	262	545	441	491	1962

Примечание: неудача лечения приведена как НИ - неблагоприятный исход

Другие – все случаи, несоответствующие предыдущим случаями (например, предыдущее лечение неизвестно).

В таблице 1 приведены данные по количеству МЛУ ТБ по Кыргызской Республике с 2005-2011 годов.

Весь материал подвергался компьютерному анализу данных по программе SPSS – 16.0 (статистический пакет для социальных наук – Statistical Package for the Social Science).

При сравнении средних значений выборок предполагалось, что обе выборки подчиняются нормальному распределению (З.Гаусса). Если значения были нормально распределены ( $>0,05$ ) и 2 выборки связанные, то сравнение считалось парным тестом (Paired-Samples T Test), а если выборки несвязанные, то тест Independent Samples T Test. Если нет наличия нормального распределения ( $<0,05$ ), то вычислялись медианы и для сравнения выборок использовались непараметрические тесты. При этом в случае связанных выборок считался 2 Related-Samples Tests (test type-Wilcoxon), а при не связанных – 2 Independent Samples T Test (U-test Mann-Whitney). Если в результате сравнений  $P < 0,05$ , это свидетельствует о значимой разнице.

Корреляция между двумя переменными и сила связи определялись при помощи критерия взаимосвязи, который получил название коэффициент корреляции. Этот коэффициент может принимать значения между -1 и +1, причем если значение находится ближе к 1, то это означает наличие сильной связи, а если ближе к 0, то слабой. Если коэффициент корреляции отрицательный, то означало наличие противоположной связи: чем выше значения одной, тем, ниже значения другой. Для словесного описания величины коэффициента корреляции использовались следующие градации: до 0,2 – очень слабая корреляция, до 0,5 – слабая корреляция, до 0,7 – значительная (средняя) корреляция, до 0,9 – высокая корреляция, свыше 0,9 – очень высокая корреляция. Если переменные были нормально распределены, применялся коэффициент корреляции Pearson, если хотя бы одна из переменных не была нормально распределена, то использовался коэффициент корреляции Spearman's или Kendall's.

**Результаты исследования**

В конце 2011 года по стране за 7 лет были зарегистрированы 1962 больных с МЛУ ТБ. Среди них с новыми слу-

чаями были 382 (19,5%) больных, для абсолютных чисел получен результат  $54,57 \pm 16,58$  ( $\pm 43,87$ ), а для удельного веса –  $20,47 \pm 1,79$  ( $\pm 4,74$ );

с рецидивами 191 (9,7%) пациента, для абсолютных чисел получен результат  $27,29 \pm 12,18$  ( $\pm 32,2$ ), а для удельного веса –  $4,63 \pm 2,53$  ( $\pm 6,69$ );

с «лечением после перерыва» было 87 (4,4%) лиц, для абсолютных чисел получен результат  $12,43 \pm 5,22$  ( $\pm 13,81$ ), а для удельного веса –  $2,94 \pm 1,0$  ( $\pm 2,64$ );

с типом «после неблагоприятного исхода при лечении по 1-й категории» зарегистрировано 388 (19,8%) больных, для абсолютных чисел получен результат  $55,43 \pm 17,81$  ( $\pm 47,13$ ), а для удельного веса –  $17,81 \pm 1,49$  ( $\pm 3,93$ );

с хроническими случаями или типом «после неблагоприятного исхода при лечении по 2-й категории» было – 737 (37,6%) больных, для абсолютных чисел получен результат  $105,29 \pm 26,77$  ( $\pm 70,81$ ), а для удельного веса –  $47,07 \pm 6,39$  ( $\pm 16,9$ ).

И с «другими случаями» - 177 (9,0%), для абсолютных чисел получен результат  $25,29 \pm 10,05$  ( $\pm 26,6$ ), а для удельного веса –  $4,5 \pm 2,07$  ( $\pm 5,47$ ).

Таким образом, среди больных МЛУ ТБ 1/3 часть составляют больные с хроническими случаями (37,6%), а новые случаи и случаи МЛУ ТБ «после неблагоприятного исхода по 1-й категории» встречаются одинаково часто, составляя одну пятую часть (19,5% и 19,8%) от общего числа.

При сравнении новых случаев с другими группами было выявлено достоверное различие со всеми группами ( $P < 0,05$ ), кроме группы «неблагоприятного исхода после 1-й категории», при этом  $P = 0,215$ . Сравнение с рецидивами показало, что [ДИ] был от 8,78 до 24,05, с группой «лечение после перерыва» был от 13,22 до 27,28, с «неблагоприятным исходом после 2-й категории» - от 5,93 до 31,64, а с «другими» случаями - от 11,62 до 26,11.

При сравнении с группой с «неблагоприятным исходом после 1-й категории» медиана  $Me$  была равна 47,0% (11,0% и 101,0%), а при новых случаях  $Me$  – 30,0% (16,0% и 100%).

Корреляция исследования выявила очень сильную достоверную прямую связь,  $[r] > 0,9$ ,  $P < 0,01$  между новыми случаями МЛУ ТБ с рецидивом, с группой «лечение

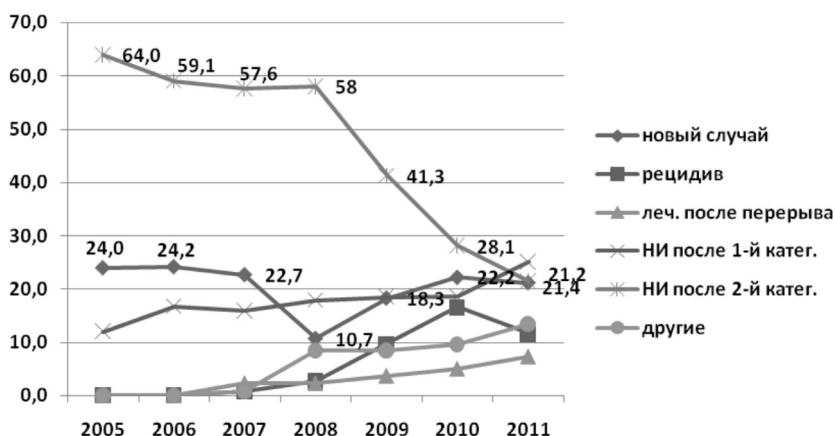


Рис.- Динамика уровня типов МЛУ ТБ случаев по годам, %

Таблица 2. – Сравнительная характеристика типов МЛУ ТБ случаев в различных периодах

Категории случаев МЛУ-ТБ	Периоды сравнения			95% доверительный интервал
	2005-2008 годы	P	2009-2011 годы	
	M±m (±SD)		M±m (±SD)	
Новые случаи, абс	11,25±3,00 (±10,4)	0,02	48,11±13,39 (±40,18)	от 5,7 до 68,0
%	22,74±5,5 (±19,06)	0,80	24,38±2,88 (±8,65)	
Рецидив, абс	1,08±0,60 (±19,06)	0,009	29,33±8,18 (±24,53)	от 9,38 до 47,12
%	1,45±0,70 (±2,43)	0,001	14,43±2,23 (±6,70)	
ЛПП, абс	1,17±0,56 (±1,95)	0,03	11,67±3,95 (±1,95)	от 1,37 до 19,63
%	1,57±0,82 (±2,82)	0,005	5,36±0,85 (±2,55)	
НИ после 1-й категории	10,83±3,67 (±12,71)	0,07	43,00±15,19 (±45,56)	от 3,21 до -67,54
%	18,76±2,90 (±10,05)	0,94	18,51±1,98 (±5,93)	
НИ после 2-й категории	32,5±12,27 (±42,5)	0,23	67,11±24,18 (±72,54)	от 24,43 до -93,65
%	53,27±26,46 (±7,64)	0,008	27,51±3,82 (±11,45)	
Другие, абс	2,42±1,83 (±4,35)	0,014	21,44±7,85 (±23,54)	от 0,76 до 37,29
%	2,18±1,26 (±4,35)	0,043	7,78±1,74 (±5,22)	

Примечание: SD – significance deviation

после перерыва» и «другие». Также сильную коррелятивную связь новые случаи МЛУ ТБ имеют с группой МЛУ ТБ «после неблагоприятного исхода по 2-й категории», [ $r$ ] < 0,9,  $P < 0,01$ .

Следует отметить то, что в течение последних 7 лет удельный вес больных МЛУ ТБ, выявленных после неблагоприятного исхода при повторных курсах химиотерапии, т.е. больных с хроническими случаями, значительно снизился с разницей данных на 42,6% (с 64% в 2005 году до 21,4% в 2011 году) (рис).

Это, видимо, связано с тем, что больные данной категории обследованы ранее, когда они проходили неоднократное лечение и в связи с внедрением DOTS + их стали включать на лечение.

Другой причиной снижения удельного веса больных МЛУ ТБ из 2-й категории, возможно, является улучшение выявления ЛУ ТБ на ранних этапах в связи внедрением методов экспресс-диагностики (MGIT-960, Hain-test). В связи с этим удельный вес больных МЛУ ТБ увеличился среди пациентов, получавших лечение по 1-й категории (от 12,0 до 25,1%). Аналогичная картина также прослеживается среди пациентов, прервавших лечение (от 2,3% до 7,3%) и среди больных, зарегистрированных как «другие» (от 0,5% до 13,4%).

Для анализа динамики всех типов МЛУ ТБ мы сравнивали 2 периода в течение последних 7 лет в Кыргызской Республике: 1-й включал период с 2005 по 2008г., а 2-й - период с 2009 по 2011г. (табл.2).

Из таблицы 2 видно, что новые случаи МЛУ ТБ и случаи МЛУ ТБ, выявленные из 1-й категории, в динамике не изменились. Тип МЛУ ТБ из рецидивов, ЛПП и другие достоверно увеличены, а тип МЛУ ТБ из НИ после 2-й категории, наоборот, достоверно уменьшены,  $P=0,008$ .

Таким образом, в Кыргызской Республике улучшается выявление МЛУ ТБ с внедрением инновационных методов диагностики и больные с МЛУ ТБ начинают лечение на более ранних этапах. Это приведет к улучшению эпидемиологических показателей, снижению смертности от ТБ и инвалидизации больных.

### Выводы

Среди больных МЛУ ТБ 1/3 часть из них составили больные с хроническими случаями (37,6%), а новые случаи и случаи МЛУ ТБ «после неблагоприятного исхода по 1-й категории», встречались одинаково часто, составляя одну пятую часть (19,5% и 19,8%) от общего их числа.

В течение последних 7 лет уровень МЛУ ТБ из рецидивов, ЛПП и другие достоверно увеличились, а МЛУ ТБ из НИ после 2-й категории, наоборот, достоверно уменьшились,  $P=0,008$ .

### Литература

1. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015/ WHO Progress Report 2011. World Health Organization. Geneva, 2011. – p.1-117.
2. National Tuberculosis Control Plan/ Rapport 215081002/2011 /A.S. de Boe/ G. De Vries. – P.1-55.
3. Алишеров А.Ш. и др. //Медицинские кадры XXI века». - 2011. –№1.-С. 60-64.
4. Фармер П., Ким Дж.Й. //Сб.науч.ст. по проблеме туберкулеза с множественной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Выпуск 2. – Томск, 2004. – С.3-9.

### Түжүрүм

Бул мақала Кыргыз Республикасында 2005-2011 жылдар аралығындағы дәріге төзімді туберкулез жағдайлары сипатталған. Дәріге төзімді туберкулез жағдайлары тіркеу түрлері бойынша сарапталған және олардың 7 жылдық өзгерулері талданған.

### Резюме

Настоящая статья включает данные по случаям МЛУ ТБ в Кыргызской Республике, зарегистрированных с 2005 по 2011 годы. При регистрации случаи МЛУ ТБ были разделены по типу. Описание включает динамику уровня МЛУ ТБ в течение 7 лет в зависимости от типа ТБ.

### Summary

In stated article there is information about MDR-TB patients depends on previous treatment (antituberculous drugs of the first or the second line) during 7 years.

## Характеристика лекарственной резистентности возбудителя в Кыргызской Республике

Токтогонова А.А., Мырзалиев Б.

Национальный центр фтизиатрии министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная резистентность, полирезистентность, МЛУ ТБ, тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).

### Введение

Деление микобактерий на чувствительные и устойчивые проводится на основании критериев, установленных клинико-лабораторными исследованиями. Мерой или критерием чувствительности является минимальная концентрация препарата, задерживающая рост МБТ в стандартных условиях. Устойчивыми считают микобактерии, которые сохраняют способность к росту при определенных стандартных концентрациях противотуберкулезных препаратов на питательной среде.

Наряду с понятиями «чувствительность» и «устойчивость» МБТ к противотуберкулезным препаратам используются также термины, определяющие количественную и качественную стороны устойчивости к лекарствам. При устойчивости к двум или более препаратам штамм микобактерий называют полирезистентным. Особое место среди полирезистентных занимают микобактерии, у которых есть устойчивость к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину. Такой вид устойчивости, независимо от ее наличия или отсутствия к другим препаратам называют множественной лекарственной устойчивостью («мультирезистентный туберкулез»). Туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью уделяют особое внимание из-за эпидемической опасности и трудностей лечения.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение распространения ЛУ возбудителя туберкулеза по республике и её характеристика.

### Материал исследования

Нами были изучены данные теста на лекарственную устойчивость (ТЛЧ) Национальной референс-лаборатории Национального центра фтизиатрии за период 2001-2011 г.г., а также г. Бишкек и Ош, в местах, где функционируют лаборатории, проводящие ТЛЧ по стране.

Мы использовали данные ежегодных форм Euro-TB – Drug resistance surveillance data collection form. Данная форма включает данные проведенных ТЛЧ: общее число тестов с сохраненной чувствительностью, любую устойчивость к противотуберкулезному препарату первого ряда, монорезистентность с её общим уровнем. В форме приведены выявляемые полирезистентные штаммы с общим уровнем ПЛУ ТБ, также уровень МЛУ ТБ.

Весь материал подвергался компьютерному анализу данных по программе SPSS – 16.0 (статистический пакет для социальных наук – Statistical Package for the Social Science).

При сравнении средних значений выборок предполагалось, что обе выборки подчиняются нормальному распределению (З.Гаусса). Если значения были нормально распределены ( $>0,05$ ) и 2 выборки связанные, то сравнение считалось парным тестом (Paired-Samples T Test), а если выборки несвязанные, то тест Independent Samples T Test. Если нет наличия нормального распределения ( $<0,05$ ), то вычислялись медианы и для сравнения выборок использовались непараметрические тесты. При этом в случае связанных выборок считался 2 Related-Samples Tests (test type-Wilcoxon), а при не связанных – 2 Independent Samples T Test (U-test Mann-Whitney). Если в результате сравнений  $P<0,05$ , это свидетельствует о значимой разнице.

### Результаты исследования

Из таблицы 1 видно то, что среди штаммов МБТ наибольшую часть составляют штаммы с сохраненной чувствительностью, а затем с множественной лекарственной устойчивостью. Их удельный вес составил  $39,47\pm 2,97\%$  ( $\pm 9,84$ ) и  $30,68\pm 2,55\%$  ( $\pm 8,47$ ). А тесты с полирезистентностью и монорезистентностью – небольшую часть –  $20,18\pm 1,09\%$  ( $\pm 3,63$ ) и  $14,81\pm 1,62\%$  ( $\pm 5,37$ ). Чувствительные штаммы ТБ имели волнообразный подъем и падение.

При сравнении средних, достоверное различие было выявлено между всеми группами и чувствительным и МБТ ( $P<0,05$ ). Доверительный интервал [ДИ] между чувствительными и монорезистентными был от 137,9 до 437,9, и между ними имела сильная достоверная корреляционная связь,  $[r]<0,9$ , при  $P<0,01$ .

А между чувствительными МБТ и полирезистентными [ДИ] был от 107,07 до 346,03, и установлена значительная связь,  $[r]<0,7$ , при  $p<0,05$ .

Сравнение монорезистентности с полирезистентностью и МЛУ ТБ также выявило достоверную разницу ( $P<0,05$ ). При этом [ДИ] был в первом случае сравнения от 4,996 до 117,73, а во втором случае сравнения – 67,65 до 351,98, но корреляционная связь не выявлена. При сравнении полирезистентности с МЛУ ТБ выявлено достоверное различие ( $P<0,05$ ) и [ДИ] был равен интервалу от 24,97 до 27,94. Они между собой сильно коррелируют,  $[r]<0,9$ , при  $P<0,01$ .

Из рисунка видно, что за 11 лет наблюдается снижение удельного веса штаммов с моно- и полирези-



**Таблица 1 – Характеристика результатов тестов на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда**

годы	Общее кол-во тестов	Чувствительность МБТ сохранена		Моно-ТБ		ПЛУ-ТБ		МЛУ-ТБ	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2001	699	139	19,9	155	22,2	143	20,5	262	37,5
2002	638	208	32,6	160	25,1	148	23,2	122	19,1
2003	670	297	44,3	94	14,0	162	24,2	117	17,5
2004	1075	465	49,4	157	16,7	194	20,6	259	27,5
2005	1134	521	52,5	154	15,5	193	19,4	266	26,8
2006	1251	518	46,4	155	13,9	242	21,7	336	30,1
2007	1360	583	47,9	183	15,0	272	22,3	322	26,4
2008	803	304	38,0	78	9,7	157	19,6	264	33,0
2009	2016	595	30,8	160	8,3	426	22,1	835	43,3
2010	941	305	32,4	75	8,0	166	17,6	395	42,0
2011	2297	918	40,0	305	15,2	248	10,8	806	35,1
итого	12063	4853	40,2	1721	14,3	2351	19,5	3984	33,0
M±m (±SD)		440,27±65,95 (±218,72)		152,36±18,91 (±62,70)		213,73±25,0 (±82,90)		362,18±72,69 (±241,10)	
M±m (±SD) %		39,47±2,97 (±9,84)		14,81±1,62 (±5,37)		20,18±1,09 (±3,63)		30,68±2,55 (±8,47)	

стенностью, а штаммы с МЛУ ТБ имели тенденцию к постепенному повышению. Если удельный вес монорезистентных штаммов в 2001г. был равен 22,2%, а в 2011 году составил 14,3%. Причинами данных явлений являются возможный переход (амплификация) менее грозных резистентных штаммов в МЛУ ТБ, отсутствие адекватного лечения моно- и полирезистентного ТБ из-за отсутствия программы, внедрение экспресс-методов выявления ЛУ-ТБ (с 2008года - MGIT-960 и биочип-анализа, с 2011 года Hain-теста).

Следовательно, моно- и полирезистентные штаммы в течение 11 лет постепенно стали переходить в МЛУ ТБ из-за отсутствия их адекватного лечения. В связи с этим в настоящее время в Кыргызской Республике созрела необходимость внедрения программы по лечению таких форм ЛУ ТБ. Среди тестов наибольшую часть составили

штаммы с сохраненной чувствительностью, затем с множественной лекарственной устойчивостью (39% и 30% соответственно).

Мы сравнивали 2 периода для анализа динамики всех МЛУ ТБ случаев в течение последних 11 лет в Кыргызской Республике: 1-й период включал период с 2001 по 2006г.г., а 2-й период - с 2007 по 2011г.г. (табл.2).

Как видно из таблицы 2, при сравнении 2-х периодов выявлено достоверное увеличение удельного веса МЛУ-ТБ, при этом  $P < 0,05$ . Удельный вес монорезистентного ТБ, наоборот, достоверно снижается. Уровень чувствительного и полирезистентного ТБ не менялся.

Таким образом, в течение 11 лет при сравнении двух периодов удельный вес МЛУ ТБ на 9,68% увеличился, а монорезистентного ТБ уменьшился на 6,8%.

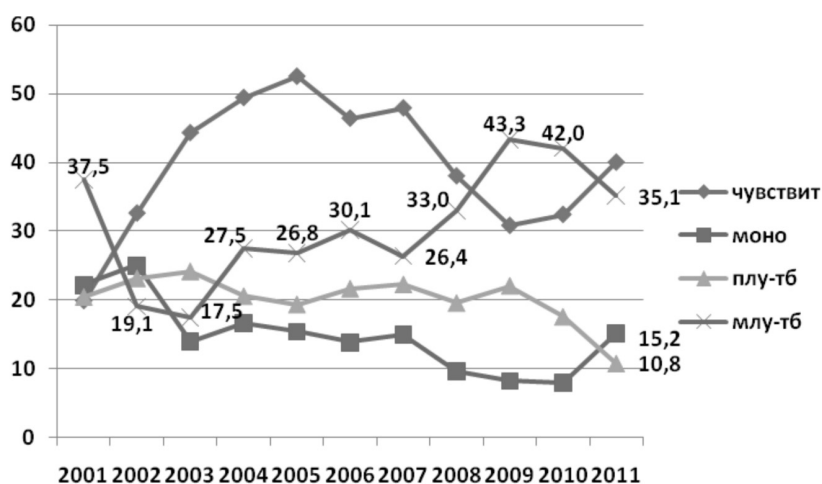


Рис. 1. – Динамика результатов тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя туберкулеза в период 2001-2011г.г., %

Таблица 2. – Сравнительная характеристика типов МЛУ ТБ случаев в различных периодах

Штаммы МБТ	Периоды сравнения			95% доверительный интервал
	2001-2006 годы	P	2007-2011 годы	
	M±m (±SD)		M±m (±SD)	
Чувствительные, абс	358,0±67,77 (±166,01)	0,21	539,0±112,08 (±250,61)	- 493,15 и 131,15
%	40,85±5,03 (±12,32)	0,62	37,82±3,04 (±6,80)	
монорезистентные, абс	145,83±10,40 (±25,48)	0,76	160,2±42,13 (±94,21)	- 129,85 и 101,12
%	17,90±1,90 (±4,66)	0,02	11,1±1,64 (±3,67)	
полirezистентные, абс	180,33±15,19 (±37,22)	0,21	253,8±48,53 (±108,51)	-295,96 и 59,03
%	21,6±0,74 (±1,81)	0,22	18,48±2,11 (±4,71)	
мультирезистентные, абс	227,0±35,95 (±88,06)	0,07	524,4±122,74 (±274,45)	31,13 и 563,668
%	26,28±3090 (±7,36)	0,05	35,96±3,09 (±6,91)	

**Выводы**

Среди тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя ТБ наибольшую часть составили штаммы с сохраненной чувствительностью, затем с множественной лекарственной устойчивостью (39% и 30% соответственно).

При сравнении 2-х периодов (1-го – 2001-2006г.г. и 2-го – 2007-2011г.г.) выявлено достоверное увеличение удельного веса МЛУ ТБ, при этом P<0,05. Удельный вес монорезистентного ТБ, наоборот, достоверно снижался, а уровни чувствительного и полirezистентного ТБ не менялись.

**Литература**

1. Рекомендации ВОЗ по лечению ТБ. 4-ое изд. (ВОЗ, 2009).
2. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого ТБ, 2011 (ВОЗ, 2011).
3. WHO. Guidelines on Multidrug-resistant tuberculosis, Geneva, World Health Organization, 2006 (Document WHO/HTM/TB/2006.361).
4. Попов С.А. Достоверность эпидемиологических показателей лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [текст] // С.А. Попов, Т.П. Сабгайда, М: - №2, 2009 <http://vestnik.mednet.ru/content/view/126/30/lang,ru/>

5. Характеристика микобактерий туберкулеза [текст] [http://tuberkulez-forever.com/page\\_id=2422](http://tuberkulez-forever.com/page_id=2422)
6. Ходашова М. Л. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких у социально адаптированных больных (клиника, непосредственные и отдаленные результаты лечения) [текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 12.00.03. /М. Л. Ходашова. – Москва, 2003. – 25с. <http://www.dissercat.com/content/lekarstvenno-ustoichivyi-tuberkulez-legkikh-u-sotsialno-adaptirovannykh-bolnykh-klinika-nepo>

**Тужырым**

Бул мақалада Кыргыз Республикасында 11 жыл аралығындағы туберкулез қоздырғышының дәріге төзімділікке тестілерін анықтау талдауы сипатталған.

**Резюме**

Настоящая статья посвящена изучению тестов лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза проведенных в Кыргызской Республике за 11 лет.

**Summary**

This article includes information results of drug-susceptibility tests of TB agent in Kyrgyz Republic during 11 years.

## Эффективность химиотерапии туберкулеза органов дыхания на современном этапе

Усербаева К.М.

ГККП противотуберкулезный диспансер Медеуского района, г. Алматы

**Ключевые слова:** туберкулез, химиотерапия, поддерживающая фаза, диспансер.

Повышение эффективности химиотерапии туберкулеза легких является одним из важнейших и приоритетных направлений современной фтизиатрии. Разделение химиотерапии туберкулеза на 2 фазы лечения обусловлено тем, что наряду с активно размножающейся бактериальной популяцией, чувствительной к антибактериальным препаратам, существует бактериальная популяция, резистентная к противотуберкулезным препаратам. Интенсивная фаза лечения направлена на подавление быстро размножающейся и активно метаболизирующей микобактериальной популяции и содержащихся в ней лекарственно-резистентных популяций. Назначение поддерживающей фазы лечения - это воздействие на расположенные внутриклеточно персистирующие, медленно размножающиеся микобактерии туберкулеза [1, 2]. Главной задачей поддерживающей фазы является предупреждение размножения оставшихся микобактерий, а также стимуляция репаративных процессов в легких с помощью различных патогенетических средств [3].

**Цель исследования:** изучение эффективности химиотерапии в условиях противотуберкулезного диспансера Медеуского района г. Алматы.

### Материал исследования

Прослежены результаты лечения 36 пациентов, получивших лечение в условиях противотуберкулезного диспансера за 2010-2011 г.г. Оценены стойкость клинического излечения, характер репаративных процессов и остаточные изменения в легких. Исследуемые больные имели следующую клиническую структуру заболевания (таблица №1).

Из данной таблицы видно, что основной клинической формой туберкулеза в 55,5% являлся инфильтративный туберкулез. У 2,7% больных установлен фиброзно-кавер-

**Таблица 1 - Клинические формы туберкулеза органов дыхания**

№	Клинические формы туберкулеза	Число больных
1	Очаговый	9 (25,0%)
2	Инфильтративный	20(55,5%)
3	Фиброзно-кавернозный туберкулез	1(2,7%)
4	Экссудативный плеврит	6 (16,6%)
	Итого	36 (100,0%)

нозный туберкулез. Из 36 больных у 88,9% выявлены распространенные процессы. Поражение одной доли отмечено у 40,0%, 2-3 долей - у 31,7%, двусторонние процессы у 28,3%. Полости распада выявлены у 63,8% больных (23 чел.), а обсеменение в 42,1% случаев (рисунок 1).

По окончании стационарного этапа лечения от 2 до 4 мес. у большинства больных лечение оказалось эффективным. Отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика у 63,1% больных. Абациллирование наступило у 82,5%, полости распада закрылись, либо имелась тенденция к закрытию у 62,5%. У 17,5% больных была установлена устойчивость к 3 и более противотуберкулезным препаратам (рис 2).

Больные с подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) были переведены на лечение препаратами второго ряда (ПВР). У одной больной (2,7%) отмечалось прогрессирование заболевания в виде нарастания инфильтративных изменений и увеличения полости распада, обусловленное сочетанием декомпенсированной формы сахарного диабета. Обострение купировалось после удлинения сроков лечения на интенсивной фазе.

К началу поддерживающей фазы лечения определялись выраженные остаточные изменения в легких у 89,7% больных. Кроме специфической химиотерапии,

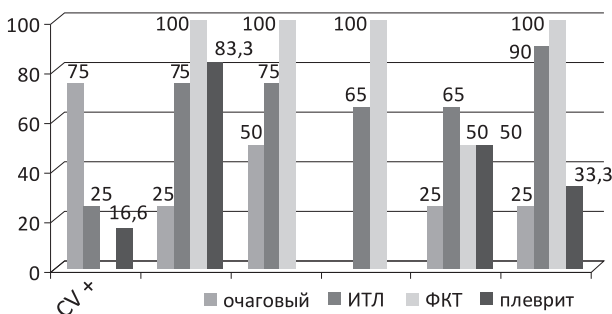


Рис. 1 - Распределение больных по характеру туберкулезного процесса (%)

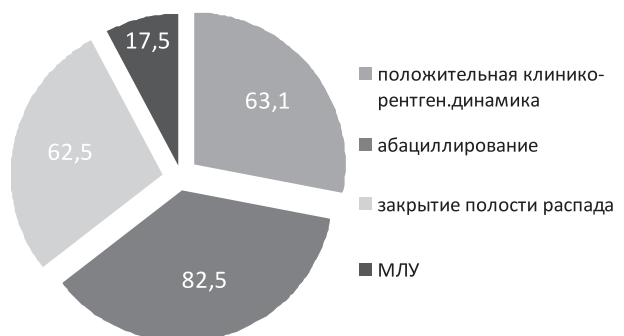


Рис. 2 - Динамика процесса к окончанию стационарного этапа лечения (в % к итогу)

на этапе интенсивного лечения проводилась патогенетическая терапия, для достижения более благоприятного исхода специфического процесса, для этого применяли курсы рассасывающей терапии лидазой, физио- и витаминотерапию.

Анализ эффективности лечения показал, что купирование симптомов интоксикации отмечалось у больных к 3-5 месяцам лечения. Рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легких, в среднем, было отмечено к 5-8 мес. лечения, а закрытие полостей распада - к 6-9 мес. лечения (таблица 2).

**Таблица 2 - Показатели эффективности комплексного лечения больных**

№	Показатели	Месяцы (среднее значение)
1	Конверсия	2-3 мес.
2	Исчезновение симптомов интоксикации	3-5 мес.
3	Значительное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений	5-8 мес.
4	Закрытие полости распада	6-9 мес.

Сравнительный анализ эффективности лечения в отдаленные сроки (в течение 1-2 лет) больных с сохраненной чувствительностью и выделяющих лекарственно-устойчивые МБТ, показал, что у пациентов с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза абациллирование наступило в более поздние сроки (к 3-4 месяцу лечения в интенсивной фазе). Аналогичная тенденция отмечена и по рентгенологической динамике специфического процесса. Процентное соотношение характера остаточных изменений (малые и большие) отражено в таблице 3. К концу поддерживающей фазы лечения среди 36 больных наибольший процент остаточных изменений составил 87,6%, а в 12,4% случаев – преимущественно у больных МЛУ ТБ - большие остаточные изменения в легких (таблица 3).

**Таблица 3 - Остаточные изменения в легких к окончанию химиотерапии(%)**

Остаточные изменения		Итого
малые	большие	
87,6	12,4	100,0

С целью дальнейшей реабилитации, 3 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, которому сопутствовали сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, были направлены в санаторий.

Таким образом, происходит купирование симптомов интоксикации в среднем к 2-3 месяцам интенсивной фазы, положительная рентгенологическая динамика в среднем к 8 месяцам, закрытие полостей распада - к 9

месяцам лечения. Применение патогенетической терапии позволило добиться благоприятного исхода туберкулезного процесса в 87,6% случаев.

**Литература**

1. Исмаилов Ш.Ш. и др. Руководство по контролю над туберкулезом в РК .- Алматы, 2010. - С.39-57.
2. Ильина Т.Я. и др. // Междунар. конф. по контролю за туберкулезом и V съезд фтизиатров РК: Сб. науч. тр. - Алматы, 1998. - с. 20-21.
3. Ерохин В.В. Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: Материалы науч. сессии, посвящ. 85-летию ЦНИИТ РАМН. – М., 2006. – С. 13-14.

**Тұжырым**

Мақалада амбулаторлық деңгейде жалғаспалы кезеңде ем алған 36 емделуші емінің нәтижелері келтірілген. Қақырық жағындысының талдауы, репаративті үрдістің сипатымен, қалған өзгерістерге талдау жасалды. Улану белгілері науқастар арасындағы қарқынды емдеу кезеңінде орта есеппен 2-3 айда жойылды, айқын рентгендік динамикасы 5-8 айда байқалса, ыдырау қуысының жабылуы 9 айда көрсетті. Тиімді патогенетикалық терапияны қолданудың арқасында туберкулез үрдісінің жағымды нәтижесі - 87,6%-ға жетті.

**Резюме**

В статье приведены результаты анализа лечения 36 пациентов, в условиях противотуберкулезного диспансера Медеуского района г. Алматы. Проведен анализ сроков конверсии мазка мокроты, характера репаративных процессов и остаточных изменений. Анализ показал, что у больных купирование симптомов интоксикации наступило в среднем к 2-3 месяцу интенсивной фазы лечения, положительная рентгенологическая динамика отмечалась в среднем к 8 месяцам, а закрытие полостей распада - к 9 месяцам. Применение патогенетической терапии позволило добиться благоприятного исхода туберкулезного процесса в 87,6% случаев.

**Summary**

There are reviewed the treatment outcomes in 36 patients after comprehensive therapy in the continuation phase. The stability of clinical treatment, character of reparative processes and, also, presence of residual sequelae were evaluated. On average intoxication symptoms elimination occurred by 5<sup>th</sup> month, significant improvement of roentgenological dynamics did by 8<sup>th</sup> month, cavity closing did by 9 months of treatment. The effective chemotherapy led to the insignificant residual changes in 19.4%, moderate changes in 68.2%. while expressed ones in 12.4% of cases.

## Совершенствование менеджмента противотуберкулезных препаратов в Республике Казахстан

Маретбаева Ш.М.<sup>1</sup>, Мусабекова Г.А.<sup>2</sup>, Жатканбаева Б.М.<sup>1</sup>

Проект USAID «Качественное здравоохранение»<sup>1</sup>, НЦПТ МЗ РК<sup>2</sup>

**Ключевые слова:** менеджмент противотуберкулезных мероприятий, индикаторы, ТБ12, ТБ12/1

Непрерывное обеспечение всем перечнем противотуберкулезных препаратов (далее - ПТП) надлежащего качества, является одним из пяти основных принципов противотуберкулезной программы РК [1-4]. Сегодня государством ежегодно выделяется достаточно средств на закуп ПТП для больных туберкулезом. Казахстан охватывает лечением всех зарегистрированных больных, при этом охват лечением больных категории IV, т.е. с устойчивыми формами туберкулеза в 2012 году достиг 86,9%. Кроме ПТП, закупаемых из средств республиканского бюджета, Казахстан получает из Гранта ВОЗ детские формы ПТП. С 2010 года по проекту ГФ (8 раунд) в Казахстан начали поступать препараты второго ряда гарантированного качества, как в гражданский, так и в пенитенциарный сектор здравоохранения. Однако, наряду с решением проблемы лекарственного обеспечения больных ПТП 1, 2 и 3 ряда, актуальными остаются вопросы, связанные с другими аспектами лекарственного менеджмента. Например, недостаточно изучены причины формирования избыточных объемов или, наоборот, нехватки каких-либо ПТП, что приводит к неполному набору ПТП, неадекватному лечению, необоснованным изменениями схем лечения и т.д.

На основании вышеизложенного, целью настоящей работы явилась оценка этапов распределения и использования в менеджменте ПТП в РК.

В настоящее время существующая информационная система лекарственного менеджмента не позволяет проводить детальный анализ расхода ПТП. В этой связи проект USAID «Качественное здравоохранение» и Национальный центр проблем туберкулеза МЗ РК начали совместную работу по совершенствованию учетно-отчетных форм информационной системы лекарственного менеджмента ПТП. Были пересмотрены все существующие учетно-отчетные формы (далее УОФ), так как получение достоверной, регулярной и полной информации о распределении состояний ПТП является ключевым моментом для обеспечения качественной работы всех этапов лекарственного менеджмента. Например, не имея достоверную информацию о препарате (курсовые и базовые дозы, процент отмены врачами в связи с возникшими побочными действиями, процент отказа больных, процент устойчивости к данному препарату подтвержденных лабораторно и др.) нельзя правильно определить его базовый коэффициент при закупе, что будет причиной его недостатка или переизбытка. Также необходимо отметить, что полученная информация чаще всего индивидуальна для каждого региона страны и может иметь кардинальные отличия по отдельным показателям.

В течение 6 месяцев пересмотренные УОФ прошли апробацию в противотуберкулезном учреждении ВКО. Ежемесячно проводился мониторинг данных форм с целью оценки его информативности и удобства ведения для медицинского работника. Кардинальное изменение среды всех учетно-отчетных форм перетерпел журнал ТБ12, который ежедневно заполнялся постовыми медсестрами и химизаторами поликлиник и диспансеров, т.е. там, где проводилось НКЛ больных ТБ и расходовались ПТП. Если утвержденная форма ТБ12 имела информацию об общем количестве полученных и отпущенных ПТП за день или за отчетный период, то пересмотренная форма ТБ12/1 имеет более обширную информацию для проведения углубленного и структурированного анализа.

Это такие индикаторы, как:

### Процент соблюдения НКЛ по отдельным препаратам

Данный индикатор является одним из ключевых показателей противотуберкулезной программы в целом. От соблюдения НКЛ напрямую зависят исходы лечения больных туберкулезом. При апробации выяснилось, что некоторые больные периодически могут отказываться от принятия тех или иных противотуберкулезных препаратов, однако медработник в мед карте поставит общую отметку о принятии общего количества ПТП назначенные врачом, т.е. НКЛ будет интерпретировано выполненным, упуская момент пропуска отдельных ПТП или доз. Утвержденные учетно-отчетные формы в таких случаях, также не несут информацию по таким случаям, лишь показывая общее количество израсходованных препаратов на этот день. Такие случаи чаще всего не фиксируются и остаются без внимания специалистов по мониторингу и оценке.

Усовершенствование журнала ТБ12, заполняемого химизатором и постовой медсестрой, позволит проследить процесс выдачи ПТП на руки больному. Также, в пересмотренных формах предусмотрены отметки в случае ухода больных из стационара на несколько дней, когда химизаторы затрудняются списывать выданные на несколько дней больному ПТП. В новых формах медработник вписывает общее количество препарата, которое было отпущено больному на несколько дней, а в последующие дни отсутствия больного ставят знак «Х». По другому говоря знак «Х» говорит, о том, что препарат больному был выдан для приема, но НКЛ в этот день не было. Кроме этого в пересмотренную форму был введен знак «А» - что означает отсутствие данного ПТП во время проведения НКЛ, знак «Р» - означает отмену ПТП врачом и знак «О» - означает отказ приема данного ПТП пациентом.

### Показатель врачебных отмен того или иного ПТП

Переносимость ПТП занимает важное место в достижении высокой приверженности пациентов и повышении

эффективности лечения больных туберкулезом. Пересмотренный журнал ТБ12 точно оценит процент пациентов, у которых была отмена на тот или иной ПТП на стационарном и амбулаторном этапе. Эта информация дает возможность оценивать качество ПТП, делать коррекцию при закупе, адекватно прогнозировать закуп симптоматических ПТП для больных туберкулезом и оценить практическую работу врачей.

#### Процент фактического потребления ПТП

Данный индикатор дает количественную оценку ПТП т.е. разницу между расчетным количеством и его фактическим потреблением. К примеру, если при расчете необходимого количество ПТП суточная дозировка циклосерина 250 мг. закладывалась по 3 таблетки, т.е. 750 мг., а фактическое потребление ПТП в данном учреждении составило 0,75 мг от расчетного. Это говорит о том, что 25% расчетного количества может остаться в избытке.

Оценка качества ПТП важный элемент менеджмента ПТП. Не имея качественные препараты нельзя добиться высокой приверженности пациентов и достичь высоких результатов успеха лечения больных туберкулезом.

#### Показатель нагрузки на медработника

Немаловажным положительным моментом данных форм является то, что с помощью них можно адекватно оценить нагрузку на медработника, который занимается выдачей ПТП. В данных формах можно четко проследить количество больных, которым проводят НКЛ в данном учреждении. Это цифра может варьировать от 5 до 60 больных на 1 медработника в день. Конечно, возникает вопрос, а стоит ли освобождать медработника от других обязанностей, если в течение года к нему приходят только 3-5 больных в день на лечение. Либо какое качество работы должен быть в отделении, где 1 медсестра проводит НКЛ 60 пациентам с МЛУ.

Помимо всего, данные формы являются входными данными для создания электронной базы слежения по движению ПТП в стране, которые будут автоматически высчитывать все вышеназванные индикаторы и тем самым облегчать работу специалистов.

Данные индикаторы являются важными не только для специалистов по лекарственному менеджменту и фтизиатров, но и для специалистов ПМСП и организаторов здравоохранения на местах для оценки работы противотуберкулезной программы и принятия своевременных мер по устранению ее недостатков.

#### Выводы

Усовершенствование учетной формы ТБ12, заполняемой химизатором и постовой медсестрой, позволит проводить детальный анализ расхода ПТП с использованием индикаторов для дальнейшего совершенствования информационной системы лекарственного менеджмента ПТП. Кроме того, пересмотренная форма позволяет оценить причины нерационального использования ПТП и провести оценку переносимости и безопасности каждого препарата. Все эти данные являются важными не только для фтизиатров и специалистов по лекарственному менеджменту, но и для специалистов ПМСП и организаторов здравоохранения для оценки эффективности работы противотуберкулезной программы и своевременного принятия мер по устранению недостатков.

#### Литература

1. Исмаилов Ш.Ш., Назирова Н.И., Токтабаянов А. и др. Методические рекомендации по мониторингу и оценке противотуберкулезных мероприятий в Республике Казахстан.-Алматы, 2008.-175с.
2. Мусабекова Г.А., Маретбаева Ш.М., Курбанова А.Т., Турсынбаева А.С. Результаты мониторинга побочного действия противотуберкулезных препаратов в Республике Казахстан //Фтизиопульмонология. – Алматы, - 2011. - №1. – С.42-45.
3. Исмаилов Ш.Ш. и др. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан. - Алматы, 2009. - 108с.
4. Исмаилов Ш.Ш. и др. Руководство по контролю над туберкулезом в Республике Казахстан.-Алматы, 2008.-257с.

#### Тұжырым

Жұмыс кезінде дәрілерді басқару жүйе ақпаратының есептік түрлері зерттеліп, стационарлық және амбулаторлық деңгейде туберкулез науқастарын емдеуде, туберкулезге қарсы дәрілерді пайдалану және бөліп беру сатысы талданды. Жетілдірілген ТБ12 есептік түрлерінің апробация қорытындысы және бұл нысанның фамилиялық есеп ерекшелігі көрсетілді. Жүйенің негізгі индикаторлары түзеу коэффициенттерін қолдануға мүмкіндік туғызады, олар дәрігердің дәрілік белгісінің өзгерту көрсеткіші, емнің бақылау пайыздылығының көрсеткіші, дәрінің нақты қолданған көрсеткіші және де дәріні науқасқа қабылдауға беретін мед.қызметкердің күш-қуатын есептеу болып табылады.

#### Резюме

В работе изучены учетные формы информационной системы лекарственного менеджмента для детального анализа этапа использования и распределения ПТП на стационарном и амбулаторном уровнях лечения больных туберкулезом. Описаны результаты апробации усовершенствованной формы ТБ12, особенностью которой является пофамильный учет расхода ПТП. Также описаны основные индикаторы, которые позволяют обоснованно использовать поправочные коэффициенты при расчете годовой потребности ПТП: показатель врачебных отмен каждого наименования ПТП, % соблюдения НКЛ, % фактического потребления, а также нагрузку на медработников.

#### Summary

In this work registration forms of information system of medicinal management are studied for the detailed analysis of an operational stage and PTP distribution at in-patient and out-patient phases of treatment of patients with tuberculosis. Results of approbation of the advanced TB form which feature is on the name accounting of an expense of PTP are described. The main indicators which will allow to use reasonably correctional coefficients at calculation of annual delivery of anti-TB drugs are also described: indicator of drugs cancellation of each species of drugs, percentage of compliance of directly observed treatment, percentage of real drug consumption and, also, load of medical workers.

УДК: 616-002.5-053.2-07(574)

## Результаты клинического исследования Диаскинтеста у детей и подростков в Республике Казахстан

**Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Кастыкпаева Л.В., Утепкалиева Г.Т.**  
Национальный центр проблем туберкулеза РК

**Ключевые слова:** туберкулинодиагностика, поствакцинальная аллергия, инфицированность, дети и подростки

### Актуальность

На сегодняшний день в Казахстане основным диагностическим методом раннего выявления туберкулеза у детей является туберкулинодиагностика. Однако положительная реакция на туберкулин может развиваться из-за перекрестной сенсибилизации в результате вакцинации БЦЖ (M.bovis BCG), перенесенный в прошлом туберкулез также сохраняет положительной туберкулиновую реакцию. К тому же туберкулинодиагностика обладает низкой специфичностью и не дифференцирует поствакцинальную аллергию от инфекционной. Наиболее перспективным направлением в совершенствовании диагностики и раннего выявления туберкулеза у детей и подростков является использование нового реагента для кожного теста «Диаскинтест» (ДСТ). Действие препарата основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для микобактерий туберкулеза антигены. Препарат предназначен для повышения качества диагностики туберкулезной инфекции, обладает практически 100% чувствительностью и специфичностью, сводя к минимуму вероятность развития ложноположительных реакций, которые в 40-60% случаев наблюдаются при использовании традиционного внутрикожного туберкулинового теста (проба Манту с 2 ТЕ).

**Цель исследования:** совершенствование ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков в РК.

### Задачи

Изучить сравнительную эффективность препарата Диаскинтеста с очищенным туберкулином в стандартном разведении (ППД-Л 2 ТЕ) для раннего выявления инфицирования среди детей с высоким риском развития заболевания.

Изучить чувствительность пробы Диаскинтест в сравнении с очищенным туберкулином в стандартном разведении (ППД-Л 2 ТЕ) у детей и подростков, больных туберкулезом легких.

Оценить профиль безопасности и переносимости препарата (общие и местные реакции).

### Анализ эффективности

Оценку эффективности препарата Диаскинтест® проводили на клинических базах – РГКП «Национальный центр

проблем туберкулеза МЗ РК» и 4 противотуберкулезных диспансерах г.Алматы (Медеуский, Жетысуйский, Ауезовский, Турксибский). Всем детям одновременно была поставлена проба Манту с 2ТЕ на правой руке, а проба Диаскинтест на левой. В исследовании приняли участие 180 человек.

Для проведения исследования сформировано 7 групп:

*В первую группу* вошли дети и подростки, больные туберкулезом органов дыхания, в т.ч. с МЛУ ТБ – 30 больных;

*Во вторую группу* - дети из очага туберкулезной инфекции с бактериовыделением в возрасте от 6 до 10 лет – 25 детей;

*В третью группу* - дети из очага туберкулезной инфекции с бактериовыделением в возрасте от 11 до 14 лет – 25 детей;

*В четвертую группу* - дети из очага туберкулезной инфекции без бактериовыделения в возрасте от 6 до 10 лет – 25 детей;

*В пятую группу* - дети из очага туберкулезной инфекции без бактериовыделения в возрасте от 11 до 14 лет – 25 детей;

*В шестую группу* - дети, первично инфицированные микобактериями туберкулеза (до проведения химиопрофилактического лечения), в возрасте от 6 до 10 лет - 25 человек;

*В седьмую группу* исследуемых вошли дети, первично инфицированные микобактериями туберкулеза (до проведения химиопрофилактического лечения), в возрасте в возрасте от 11 до 14 лет - 25 детей.

Всем пациентам было проведено обследование:

Сбор анамнеза и жалоб (за 7-10 дней до включения в исследование): наличие факторов риска по заболеванию туберкулезом (эпидемиологические, медико-биологические, социальные), симптомы интоксикации;

Общий статус + оценка «параспецифических реакций» (общий осмотр, масса тела, физическое развитие, состояние кожи и видимых слизистых, состояние внутренних органов) – за 7-10 дней до постановки проб;

Общий осмотр, масса тела, физическое развитие, состояние кожи и видимых слизистых, состояние внутренних органов – через 48 часов и 72 часа после постановки проб.

### Инструментальное обследование

Детям, включенным в исследование, рентгенологическое обследование органов грудной клетки проводилось за 1-7 дней до постановки проб.

**Лабораторное обследование включало в себя:**

Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты (общее число), эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты, тромбоциты) 2 раза – за 24 часа до и через 48 часов после постановки диагностических проб;

Общий анализ мочи (удельный вес, pH, общий белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты) за 24 часа до и через 48 часов после постановки диагностических проб;

При необходимости повторяли общеклинические исследования крови и мочи (в случае получения отклонений в показателях) через 3-5 дней.

Сравнительные результаты пробы Манту и ДСТ у детей и подростков, больных туберкулезом.

Основной клинической формой активного туберкулеза была диагностирована инфильтративная - из 30 детей и подростков у 20 (66,6%). Реже встречался первичный туб. комплекс – у 7 (35,0%) больных, туб. плеврит – у 3 (15,0) больных. У 13 (43,3%) больных в мокроте микроскопически были выявлены микобактерии туберкулеза, осложненное течение туберкулезного процесса в виде дыхательной недостаточности определено в 6 (20,0%) случаях, в виде поражения бронхов - в 7 (23,3%), умеренно выраженные симптомы интоксикации были практически у всех больных. Тяжелое состояние расценено у 3 (10,0%) больных, у остальных больных, как средней степени тяжести. Рентгенологически – двухсторонний процесс выявлен у 26,7%,

полости распада выявлены у половины больных (50,0%), получавших лечение в интенсивной фазе.

В анализах крови перед постановкой проб, снижение гемоглобина отмечено у 17 (56,7%) больных, лейкоцитоз констатирован в 83,3% случаев, лимфопения отмечена у 80,0%, ускоренное СОЭ наблюдалось у 86,7% больных, что указывало на активность туберкулезного процесса. Динамическое изучение показателей через 72 часов достоверной разницы не выявило ( $P \geq 0,05$ ). В анализах мочи удельный вес был в пределах нормы, умеренный лейкоцитоз встречался редко – 16,6% больных, следы белка наблюдались у 26,6% больных, в динамике, через 72 часа - также без изменений.

Согласно таблице 1, положительный результат пробы Манту при инфильтративной форме туберкулеза легких был отмечен в 75,0% случаев (средний размер папулы  $18,4 \pm 0,96$  мм), а после пробы с Диаскинтестом - в 55,0% случаев (средний размер папулы  $32,0 \pm 0,96$  мм). Гиперергическая реакция при постановке пробы Манту составила 25,0% (средний размер папулы  $32,0 \pm 0,96$  мм), а при пробе с Диаскинтестом 45,0% (средний размер папулы  $21,6 \pm 0,96$  мм). Разница была достоверной  $P < 0,05$ .

Таким образом, при всех формах локального туберкулеза отмечены положительные результаты пробы Манту и Диаскинтеста. Определен высокий процент гиперергических реакций на ДСТ (45,0%) по сравнению с туберкулинодиагностикой (25,0%), что говорит о более высокой чувствительности и специфичности ДСТ. Следует отме-

**Таблица 1 - Результаты пробы Манту и ДСТ у детей и подростков, больных туберкулезом**

Диагноз	Кожные пробы	Результаты проб							
		Сомнительная		Отрицательная		Положительная		гиперергия	
		абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
ИТЛ n=20	Манту	-	-	-	-	15	75,0	5	25,0
	ДСТ	-	-	-	-	11	55,0	9	45,0
ПТК n=7	Манту					3	42,9	4	57,1
	ДСТ					3	42,9	4	57,1
Туб. плеврит n=3	Манту					2	66,7	1	33,3
	ДСТ					1	33,3	2	66,7

**Таблица 2 - Результаты пробы Манту с 2 ТЕ и ДСТ у детей, инфицированных МБТ**

Диагноз	Кожные пробы	Результаты проб							
		Сомнительная		Отрицательная		Положительная		в т.ч. гиперергия	
		абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Инфицированные дети в возрасте 6-10 лет (n=25)	Манту	-	-	-	-	25	100,0	2	5,0
	ДСТ	-	-	21	84,0	4	16,0	1	4,0
Инфицированные дети в возрасте 11-14 лет (n=25)	Манту					25	100,0	5	12,5
	ДСТ			19	76,0	6	24,0	3	50,0



тить, что в процессе исследования не выявлено проявлений неспецифической аллергии на Диаскинтест®.

Как видно из таблицы 2, из 25 инфицированных детей в возрасте 6-10 лет, положительная проба Манту (средний размер папулы 12мм) наблюдалась у всех детей (100,0%). Однако результат Диаскинтеста показал, что в 84,0% случаях он оказался отрицательным и эти дети были впоследствии сняты с диспансерного учета. В 16,0% случаях ДСТ оставался положительным, эти дети, после дообследования и исключения туберкулезного процесса, были поставлены на диспансерный учет по поводу виража, и проведено химиопрофилактическое лечение изониазидом.

Таким образом, у детей, инфицированных МБТ в возрасте 6-10 лет, в 84,0% случаях имела место гипердиагностика первичной инфицированности.

Из 25 (100,0%) туберкулиноположительных детей в возрасте 11-14 лет ДСТ оказался отрицательным у 19(76,0%), и они впоследствии также были сняты с Д-учета. У 6 (24,0%) детей проба Манту и ДСТ оставались положительными, и им также после дообследования назначена химиопрофилактика. Реакция на пробу Манту и ДСТ у одного ребенка совпала, она была отрицательной.

Следовательно, у детей, инфицированных МБТ (100,0%), в возрасте 11-14 лет результат Диаскинтеста в 76,0% оказался отрицательным. Данный факт подтверждается эпидемиологическими исследованиями, проводимыми в разных возрастных категориях детей: чем старше

ребенок, тем выше инфицированность МБТ, из-за более частого контакта с больным ТБ.

Из таблицы 3 явствует, что у детей в возрасте 6-10 лет из очага туберкулезной инфекции с бактериовыделителем, проба Манту была положительной у 19(76,0%) контактных детей, в т.ч. гиперергическая проба отмечена у 2(10,5%) детей, отрицательная и сомнительная пробы констатированы у 6, т.е. по 12,0% детей. Результат ДСТ показал, что результат Диаскинтеста оставался положительным у 12 (48,0%) детей, у оставшихся детей проба была отрицательной.

У детей из очага туберкулезной инфекции с бактериовыделителем в возрасте 11-14 лет, проба Манту была положительной у 24 (96,0%) и отрицательной у одного ребенка (4,0%). Диаскинтест показал отрицательный результат только у 9 (36,0%) контактных детей. Из 24 детей проба Манту и ДСТ оставались положительными у 16 (64,0%) контактных детей этой группы.

Таким образом, Диаскинтестом подтверждена инфицированность у контактных детей с бактериовыделителем в возрасте 6-10 лет лишь в 48,0% случаев в сравнении с пробой Манту - 76,0%. У детей в возрасте 11-14 лет инфицированность МБТ Диаскинтестом показала в 64,0% случаях из 96,0% туберкулиноположительных. Все дети дообследованы, активного туберкулезного процесса не выявлено, но у одного ребенка 6 лет из очага туберкулезной инфекции с бактериовыделением, рентгенологически выявлены кальцинаты во внутригрудных лимфа-

**Таблица 3 - Результаты пробы Манту с 2 ТЕ и ДСТ у детей из очагов туберкулезной инфекции с бактериовыделением**

Диагноз	Кожные пробы	Результаты проб							
		сомн		отриц		положит		в т.ч. гиперергия	
		-	-	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
дети из очага с МБТ+ в возрасте 6-10 лет (n=25)	Манту	3	12,0	3	12,0	19	76,0	2	10,5
	ДСТ	-	-	13	52,0	12	48,0	2	16,7
дети из очага с МБТ+ в возрасте 11-14 лет (n=25)	Манту			1	4,0	24	96,0	1	4,2
	ДСТ			9	36,0	16	64,0	1	6,3

**Таблица 4 - Результаты пробы Манту с 2 ТЕ и ДСТ у детей из очагов туберкулезной инфекции без бактериовыделения**

Диагноз	Кожные пробы	Результаты проб							
		Сомни-тельная		Отрица-тельная		Положи-тельная		в т.ч. гиперергия	
		абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
дети из очага с МБТ- в возрасте 6-10 лет (n=25)	Манту	1	4,0	4	16,0	20	80,0	2	10,0
	ДСТ	-	-	24	96,0	1	4,0	1	100,0
дети из очага с МБТ- в возрасте 11-14 лет (n=25)	Манту	-	-	6	24,0	19	76,0	2	10,5
	ДСТ	-	-	24	96,0	1	4,0	1	100,0

тических узлах, что указывает на спонтанно излеченный туберкулез внутригрудных лимфоузлов.

В группе контактных детей в возрасте 6-10 лет из очага без бактериовыделения, обследование по пробе Манту с 2 ТЕ у 4 (16,0%) выявило отрицательный результат, сомнительная проба определена у одного ребенка (4,0%), а у 20 (80,0%) она была положительной. Результат Диаскинтеста был отрицательным у 24 (96,0%) контактных детей, то есть инфицированность не подтверждена в 76,0% случаях, лишь у одного ребенка ДСТ оставался положительным (4,0%), что подтвердило истинное инфицирование.

Таким образом, у детей из очага туберкулезной инфекции без бактериовыделения в возрасте 6-10 лет, лишь в 4,0% случаев Диаскинтест подтвердил инфицированность.

У детей в возрасте 11-14 лет из этой группы инфицированность имела место лишь у одного ребенка (4,0%). Следовательно, в 94,7% случаях инфицированность не подтверждена и в этих случаях имела место гипердиагностика.

Полученные результаты обосновывают применение Диаскинтеста с целью диагностики туберкулеза и оценки активности процесса; дифференциальной диагностики туберкулеза; дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа); наблюдения за эффективностью лечения, как локальных форм туберкулеза, так и инфицирования туберкулезными микобактериями (в комплексе с другими методами исследования).

#### Выводы:

При наличии локального туберкулеза во всех случаях были отмечены положительные результаты пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста.

Высокий процент гиперергических реакций на ДСТ у больных туберкулезом - 45,0% по сравнению с туберкулинодиагностикой - 25,0% говорит о высокой чувствительности и специфичности Диаскинтеста.

Результат Диаскинтеста у детей, инфицированных МБТ, в возрасте 6-10 и 11-14 лет, показал, что в 84,0% и в 76,0% случаях соответственно имела место гипердиагностика.

Подтверждена инфицированность МБТ пробой Диаскинтест среди контактных детей с бактериовыделителем в возрасте 6-10 лет лишь в 48,0% случаев по сравнению с пробой Манту (76,0%).

Инфицированность детей при исследовании ДСТ из очага туберкулезной инфекции с бактериовыделением в возрасте 11-14 лет оказалась ниже по сравнению с туберкулинодиагностикой (64,0% и 96,0% случаев соответственно).

У детей из очага туберкулезной инфекции без бактериовыделения в возрасте 6-10 лет и 11-14 лет инфицированность МБТ пробой Диаскинтеста установлена лишь по одному случаю (4,0%), в то время как туберкулинодиагностика показала инфицированность МБТ в 80% и 76% случаев.

#### Литература

1. Аксенова В.А. «Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России» // Пробл.туб.-2002.-№1.-С.6-9.
2. Овсянкина Е.С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам.// Пробл. туб.- №1.- 2009.- С.3-4.
3. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion // Am J. Respir. Care Med. - 1999. - Vol.159. - P.15 -21.
4. А.С. 1094444 (СССР) Способ получения туберкулина. Хроматография белков и нуклеиновых кислот / Благодарный Я.А, Клышев Т.Л.; опубл. 1984.-12 с.
5. Николаева Г.М., Голышевская В.И., Пузанов В.А. Состояние и перспективы разработки препаратов для диагностики вирусных гепатитов и инфекций, управляемыми специфическими средствами профилактики // Тезисы докладов 2 Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство».- М., 1993.- С.91-92.

#### Тұжырым

Мақалада ҚР Туберкулез проблемалары Ұлттық орталығы мен Алматы қаласының туберкулезге қарсы диспансерлерінде өткізілген «Диаскинтест» жаңа реагенттің клиникалық зерттемесінің нәтижелері баяндалған. 2008 жылдан Ресей Федерациясында тіркеліп пайдаланылған препарат қазіргі уақытта диагностика жоспарында өзіне тән жемісі мол күш болмақ. Нәтижесінде, туберкулезді дифференциалды анықтау, егуден кейін және инфекциялық аллергияны ақиқаттау мақсатында Қазақстан Республикасында «Диаскинтесті» қолдану дәлелді қорытынды.

#### Резюме

В статье описаны результаты клинического исследования нового реагента «Диаскинтест», проведенное на базе НЦПТ РК и противотуберкулезных диспансеров г. Алматы. Разработанный и зарегистрированный в РФ с 2008 года препарат на сегодняшний день является наиболее перспективным в плане диагностики, в силу высокой его специфичности и чувствительности. Полученные результаты обосновывают применение Диаскинтеста в РК с целью верификации поствакцинальной и инфекционной аллергии, дифференциальной диагностики туберкулеза, а также оценки активности специфического процесса у детей и подростков.

#### Summary

In this paper results of the clinical investigation of the new reagent Diaskintest conducted on the base of the National Center for TB Problems and TB Dispensaries of Almaty city are described. This diagnosticum elaborated and registered in The Russian Federation since 2008 is the most promising in term of diagnostics nowadays because of its high specificity and susceptibility. The results obtained proved the use of Diaskintest in order to verify the postvaccinal and infection allergy, differential diagnostics of TB, and evaluation of the activity of specific process in children and adolescents.

## Современные методы молекулярной биологии и генетическое разнообразие микобактерий туберкулеза (Обзор)

Аленова А.Х.<sup>1</sup>, Абилдаев Т.Ш.<sup>1</sup>, Рахимова С.Б.<sup>2</sup>  
Национальный центр проблем туберкулеза МЗРК, Алматы<sup>1</sup>  
ЦНЖ, Астана<sup>2</sup>

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, молекулярная биология, генетика, штаммы МБТ, метод MIRU-VNTR, VNTR типирование

Молекулярная биология считается относительно молодой наукой, так, всего лишь 50 лет назад были опубликованы данные о строении ДНК, а для исследования штаммов микобактерий туберкулеза молекулярно-генетические методы были применены на практике только в начале 90-х годов XX века [1,2]. В этот период были выявлены 9 штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с идентичными RFLP (restriction fragment length polymorphism) паттернами, а именно, повторяющимися последовательностями IS986 в геноме МБТ. В последующем был предложен золотой стандарт IS6110, для изучения трансмиссии МБТ, обладающий наибольшей дискриминирующей способностью штаммов МБТ [3].

С помощью IS6110 RFLP было установлено, что активная передача, трансмиссия МБТ в условиях низкой распространенности микобактериальной инфекции происходит среди определенной группы населения: наркоманов, бездомных и некоторых групп иммигрантов. В условиях скученности населения, трансмиссия одного и того же штамма МБТ может длиться годами. Такая ситуация наблюдалась в США, Сан-Франциско, когда несколько случаев заболевания туберкулезом имели один и тот же источник [4]. Генетические исследования показали, что в условиях широкого распространения туберкулезной инфекции более чем в половине случаев (54%) пациенты заражались вне дома, в общественных местах: общественном транспорте, барах, дискотеках и т.д. [5, 6, 7].

Благодаря внедрению современных методов молекулярной биологии во фтизиатрию, установлен ряд интересных фактов по эволюции МБТ, в частности, то, что бактерия - прародитель рода *Mycobacterium* ранее была свободноживущей в окружающей среде бактерий, а микобактерии сапрофиты, которые живут в настоящее время в окружающей среде, являются консервативной ветвью ее эволюции. Другим важным открытием является то, что *M. bovis* является более молодым микроорганизмом по сравнению с *M. tuberculosis*, так как геном *M. bovis* меньше по размерам, чем геном *Mycobacterium tuberculosis* [8].

Важная роль в патогенезе туберкулеза отводится взаимодействию макро и микроорганизма. На базе ин-

ститута геномных исследований, штата Мэриленд, США изучены аспекты вирулентности МБТ и иммунитета «хозяина» у различных штаммов [9] на основе сравнительного секвенирования всего генома клинического штамма CD C1551 *Mycobacterium tuberculosis* и лабораторного штамма H 37Rv. Был установлен полиморфизм в ряде генов МБТ, в частности это касалось фофолипазы С, мембраны липопотеинов, аденилатциклазы, PE/PPE, некоторые из этих генов играют важную роль в вирулентности микобактерий и в иммунном ответе. Эти данные свидетельствуют о продолжающейся эволюции и селекции клинических штаммов МБТ, а также о том, что полиморфизм у штаммов *Mycobacterium tuberculosis* является более обширным, чем предполагалось ранее, а генетические изменения могут иметь важную роль в патогенезе туберкулеза и иммунном ответе.

Молекулярное генотипирование внесло важный вклад в дифференциацию рецидивов туберкулеза, так, при экзогенной реинфекции генотипические характеристики возбудителя туберкулеза при первом и при повторном заболевании будут различными, а при эндогенной экзacerbации - идентичными [10].

Результаты генотипирования подтвердили, что экзогенное инфицирование происходит значительно чаще, чем считалось ранее. Можно предположить, что именно данный механизм имеет место при заболеваниях у лиц, инфицированных туберкулезом в отдаленном прошлом и преодолевших инфекцию без видимых клинических проявлений.

У данной категории пациентов не удается определить штаммы микобактерий, явившихся причинами обоих эпизодов заболевания. Единственный способ оценить роль реинфекции у них состоит в генетической характеристике возбудителей, вызвавших несколько случаев туберкулеза в течение непродолжительного времени (так называемые «пучки инфекции»). Для этого необходимо наблюдение за когортой ранее уже инфицированного населения [11].

В контексте современного представления генотипически идентичные пучки заболеваний интерпретируются как результат недавней трансмиссии инфекции. В противоположность этому уникальные генотипы микобактерий туберкулеза характерны для эндогенной экзacerbации. В этой связи, считается общепризнанным, что эндогенную реактивацию вызывают микобактерии различных геноти-

пов, и представляется маловероятным, что один и тот же генетический штамм микобактерий способен вызвать эндогенную реактивацию сразу у нескольких больных. В то же время, важно отметить, что трансмиссия туберкулезной инфекции и последующее развитие процесса связаны не только с контактом внутри семьи.

В частности, методы молекулярной биологии позволили уточнить роль окружающей обстановки в процессе трансмиссии туберкулезной инфекции. Наиболее демонстративным было исследование структур ДНК МБТ при 538 парных случаях заболевания туберкулезом, преимущественно внутри семейных контактов. Генотипирование показало, что идентичная геномная структура имеет место у 70% пациентов, а различная у остальных 30%. Эти данные подтверждают, что трансмиссия туберкулезной инфекции и последующее развитие туберкулезного процесса связаны не только с контактом в домашних условиях [12].

Проведенные фундаментальные молекулярно-генетические исследования позволили установить неоднородность популяции штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в различных частях света [13]. Распространению - трансмиссии штаммов МБТ в окружающей среде - способствуют ряд причин, такие как миграция населения, запоздалая диагностика туберкулеза, отсутствие «культуры» кашля и, вероятно, определенные микробиологические характеристики микобактерий туберкулеза.

Наиболее изученным на сегодняшний день является генотип Beijing. Ряд исследователей из Института Пастера и США отмечают, что штаммы W-Beijing широко распространены по всей Азии и странах бывшего Советского Союза и они также были зарегистрированы в ряде других географических регионах, включая Северную Америку. По некоторым данным, эти штаммы более чем другие склонны к трансмиссии и последующему развитию активного туберкулеза. Штамм W стал причиной 500 случаев заболевания туберкулезом в Нью-Йорке [14].

В Российской Федерации и Казахстане генотип Beijing МБТ является также преобладающим, в том числе в системе исполнения наказаний [15, 16, 17].

Интерес представляют результаты, свидетельствующие о том, что при полиорганным и генерализованном туберкулезе возбудителями чаще являются полирезистентные культуры МБТ, а у 17 (65,4%) из 26 больных с множественными очагами поражения выделены штаммы семейства Beijing. То есть эти данные отражают доминирование генотипа W- Beijing. Культуры МБТ из различных очагов поражения при генерализованном туберкулезе у одного и того же больного имели идентичные сполитипы (за исключением одного случая). Наблюдение показало, что при персистенции в организме больного возбудитель туберкулеза может претерпевать незначительные изменения генома, касающиеся, как правило, профилей IS6110 [18].

Некоторые исследователи предполагают у штаммов МБТ, принадлежащих к генотипу Beijing наличие повышенной вирулентности и возможность обойти иммунологическую защиту, сформированную вакциной БЦЖ [19]. В то же время, хотя массивное распространение W-Beijing штаммов в различных популяциях хорошо документировано, ключевые причины патогенного его влияния на организм «хозяина» полностью до сих пор не изучены [14].

Ниже приводятся результаты генотипирования микобактерий туберкулеза, проведенные в последние годы в различных частях света.

В частности, в 14 провинциях Кубы проведено изучение генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* от больных туберкулезом.

Методом сполитипирования исследованы 312 изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, собранные за период 2009-2010 годы, данные сопоставлены с международной базой SPOLDB4. Результаты показали, что доминирующими являются штаммы Beijing (28,4%); в меньшем проценте случаев встречались штаммы LAM (19,8%), Haarlem (18,0%) и S (14,4%). В отдаленных регионах доминировали штаммы Beijing и LAM, в столице Гаване в 30% изоляты относились к семейству S. Кроме того, было обнаружено большое количество (22,5%) новых «сполитипических» образцов [20].

В восточном Китае (Z. M. Liu, H. Lu,) проведено молекулярно-генетическое исследование 448 изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, 393 из них принадлежали к семейству Beijing (87,72%). Методом мультиплексной ПЦР изучены делеции RD 105, методом MIRU из общего числа изолятов определен 431 генотип, включая 417 уникальных паттернов и 14 кластеров. Все штаммы принадлежали к семейству Beijing. Авторы считают, что метод MIRU-VNTR может быть использован как надежный для эпидемиологических исследований трансмиссии микобактерий туберкулеза, так является достаточно простым, быстрым и обладающий высокой дискриминирующей способностью [21].

Совместная работа гвинейских и немецких исследователей в Папуа Новой Гвинее позволила обнаружить у больных туберкулезом следующий спектр мутаций: устойчивые к рифампицину штаммы имели мутации в *groB* D516F, D516Y или S531L; изониазид устойчивые штаммы имели мутации в *katG* MUT1 S315T1. Был проведен кластерный молекулярный анализ для выявления трансмиссии штаммов. В то же время, в стране первичная лекарственная устойчивость к одному препарату составляет 15,7%, а мультирезистентность - 5,2%. Авторы это связывают с тем, что обычное тестирование лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам в этой стране пока недоступно [22].

Интересное генетическое разнообразие МБТ обнаружено при анализе 244 изолятов в Эфиопии. В популяции доминировали: Delhi/CAS (38,9%), Haarlem

(8,6%), Ural (3,3%), Lam (3,3%), TUR (2,0%), Xtype (1,2%), Stype(0,8%), W-Beijing (0,4%), Uganda (0,4%). Данных о результатах устойчивости не приводится. Таким образом, установлено, что на северо-западе Эфиопии имеет место доминирование штаммов Dehli|CAS, что чрезвычайно важно для инфекционного контроля, выяснения путей распространения МБТ [23].

Одним из классических подходов молекулярно-генетического исследования является фингерпринтинг, основанный на изучении IS6110 инсерционного элемента. Доказано, что существуют штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, имеющие очень мало (5-10%) IS6110 либо он совсем отсутствует. [24]. Исследование проводилось несколькими методами: сполиготипированием, IS6110 ДНК фингерпринтингом и VNTR анализом. Наличие либо отсутствие инсерционного элемента подтверждалось ПЦР диагностикой. Оно показало, что среди 2664 больных туберкулезом пациентов сельской местности Вьетнама у 109 (4,1%) вообще не было инсерционного элемента IS6110 и у 983 (36,9%) лиц имело место очень малое его количество. Первый вариант ситуации чаще наблюдался у больных туберкулезом старше 65 лет и с сохраненной чувствительностью к стрептомицину, второй вариант достоверно чаще выявлялся у больных туберкулезом мужского пола, старше 35 лет и с сохраненной чувствительностью к стрептомицину. Необходимо отметить, что в данном исследовании больные, выделявшие штаммы W-Beijing, были исключены из исследования.

Исследователи из Санкт-Петербурга [25] предложили минимальную схему для скринингового анализа штаммов МБТ генотипа W-Beijing. Сочетанное применение методов VNTR и IS6110-RFLP позволило провести высококоразрешающее типирование этих штаммов. В результате анализа генетически гетерогенной коллекции штаммов показано, что группа близкородственных штаммов Beijing (кластер BO/W148) представляет «успешный» клон МБТ, широко и недавно распространившийся в России.

Согласно результатам VNTR типирования по 6 локусам (MIRU 10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETR-A) среди изолятов семейства Beijing преобладали такие кластеры, как 355335, 355344, 355345, 356335, 356344, 375334, 375344, 385345, 385334. Среди изолятов группы non-Beijing наиболее распространенным был кластер 452242. Все изоляты семейства Beijing (кластеры 355335, 375334, 385334) и группы non-Beijing (кластеры 562242, 712234) отличались высоким уровнем мультирезистентности. Комбинированное определение всех шести локусов для генотипирования как среди изолятов группы Beijing так и среди образцов non-Beijing было высокоэффективным [26].

Известно, что в настоящее время в тюрьмах имеет место высокий уровень МЛУ ТБ и в этом контексте представляют интерес данные RFLP и сполиготипирования, полученные в России на 114 штаммах МБТ [17]. Согласно этим результатам генотипирования, 87 (76,3%)

штаммов принадлежали к W-Beijing семье. Почти все (96,6%) W-Beijing изоляты были частью кластера, тогда как другие изоляты отнесены к кластеру только в 25,9% случаев ( $P < 0.01$ ). В крупнейший кластер вошли 43 пациента. Множественная лекарственная устойчивость была высока среди новых (34,0%) и ранее получавших лечение (55,0%) случаях. Лекарственная устойчивость к этамбутолу и стрептомицину была в значительной степени связана с инфицированием больных W-Beijing изолятами [24].

Наряду с классическими генетическими исследованиями во всех странах, включая Казахстан, активно внедряются экспресс методы диагностики МЛУ ТБ, такие как MTBDR Plus (Hain LifeScience, GmbH, Германия). В работе Doris Hillemann и соавт. (2005) [27] при исследовании методом MTBDR Plus 103 штаммов от больных с МЛУ ТБ в 102 случаях установлены мутации на H и R. Наиболее частые мутации наблюдались в гене groV (99%) и в гене katG (88,4). Сопоставимость между MTBDR Plus и секвенированием составила 100%. Чувствительность и специфичность соответственно 99% и 100% к рифампицину и 88,4% и 100% к изониазиду.

Высокую чувствительность и специфичность этого метода подтверждают также другие исследователи [28]. В то же время, они отмечают наблюдавшийся ими феномен гетерорезистентности при постановке метода MTBDR Plus, так как наблюдали двойные полосы в 25,8% случаев, что можно объяснить одновременным присутствием различных типов: устойчивых и чувствительных микобактерий в клинических образцах. Феномен гетерорезистентности усложняет интерпретацию результатов и может быть причиной расхождения между данными фенотипических и молекулярно-генетических методов. На практике наблюдаются двойные полосы (положительная гибридизация с пробами дикого и мутантного типов) в тест системе MTBDR Plus. Гетерорезистентность встречается чаще в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, а также в образцах пациентов, получавших лечение в прошлом.

Аналогичную ситуацию при анализе результатов, полученных методом Хайн-MTBDR Plus отмечали И.Елисеев, Е.И.Никишова, Г.П.Горина и соавт. (2012г.). При интерпретации результатов они наблюдали в 5 случаях присутствие как «диких проб», свидетельствующих о чувствительности МБТ к препарату, так и мутантных проб, доказывающих устойчивость к препарату. То есть имела место гетерорезистентность, результат оценили как устойчивость к препарату, так как это было подтверждено в последствии фенотипическими методами [29].

Казахстанские исследователи [30] по данным генотипирования ДНК МБТ от больных с МЛУ ТБ методом MTBDR Plus установили, что наиболее частые мутации наблюдались в гене groV MUT3 S531L независимо от региона, но все же чаще они имели место (в порядке убывания) у больных Карагандинской области (99,1%), Ал-

матинской (96,3%), Акмолинской (95,1%), Актюбинской (94,4%) и Северо-Казахстанской (93,5%). Что касается резистентности к изониазиду, то результаты генотипирования методом MTBDR Plus свидетельствовали о доминировании во всех регионах сильных мутаций в гене katG MUT1 S315T1. В разных соотношениях определялись мутации в гене inh A MUT1C15T, наибольший процент установлен в Карагандинской (7,5%) и Северо-Казахстанской (7,0%) областях. По данным секвенирования, наиболее частые мутации в данной выборке определены в 531 кодоне в 81,25 % случаев, с преобладанием замены серина на лейцин (77,5%). Вторыми по значимости обнаружены мутации в 526 кодоне (11, 25%): замена гистидина на лейцин (5%), на треонин (3,75%) и на аргинин (2,5%). При секвенировании гена katG, мутации обнаружены в 97,5%, все они были в 315 кодоне с заменой серина на треонин, в двух изолятах мутаций не обнаружено, что, возможно, связано с ошибкой, либо наличием мутаций в другом гене.

Учитывая то, что эволюция микобактерий не стоит на месте, продолжается поиск новых биомаркеров для экспресс-диагностики туберкулеза. Группой исследователей из ЮАР установлено, что mtr gene присутствует в 100% случаев в 32 изученных клинических изолятах *Mycobacterium tuberculosis*, которые включали 13 штаммов F15/LAM4/KZN семейства, 3 из семейства Beijing и 14 из других семейств. В то же время, нетуберкулезные микобактерии и бактерии респираторного тракта не имели этого гена. Рассматривается возможность использования этого гена как приемлемого маркера для диагностики туберкулеза [31].

#### Заключение

Таким образом, анализ исследовательских работ по генетике МБТ свидетельствует, во-первых, о постоянной изменчивости и эволюции штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и, во-вторых, о большом разнообразии семейств микобактерий и методов идентификации мутаций ДНК МБТ.

На основе генетических маркеров штаммы МБТ со сходными генетическими паттернами были классифицированы в ряд семейств: Beijing, Latin American Mediterranean, Family, the Central asian clade, Haarlem, East African Indian clade и т.д.

Применение новых методов молекулярной биологии для исследования МБТ предоставляет широкие возможности для их прикладного использования во фтизиатрической практике: экспресс-диагностике различных типов резистентности, дифференциации генеза заболевания, эпидемиологического надзора и т.д.

#### Литература

1. Watson J.D., Crick F.N. // *Nature*. -1953.-Vol.248, № 5451.-P.765.
2. Hermans P.W., Van Soolingen D., Dale J.W. et al. // *J. Clin. Microbiology* -1990. -Vol.9, № 2051.-P.2051-2058.

3. Van Soolingen D // *J. Intern. Med.* -2001. -Vol.249, № 1.-P.1-26.
4. Small P.M., Hopewell P.C., Singh S.P. et al. // *N. Engl. Med.* - 1994. -Vol.330 № 24. -P.1703-1709.
5. Sebek M. // *Intern. J. Tuberc. Lung. Dis.* -2000. -Vol. 4.- № 2.- Suppl. 1.-P. S.45- 48.
6. Lambergts-van Weezenbeek C.S., Sebek M. et al. // *Intern. J. Tuberc. Lung. Dis.* -2003. -Vol. 7, № 12.- Suppl. 3.-P. S463- S470.
7. Verver T.C., Warren R.M., Munch Z. et al. // *Lancet*. -2004. -Vol.363.- № 9404.-P.212-214.
8. Brosch R., Gordon S.V., Marmiesse M.P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* -2002. -Vol. 99, № 6.- P. 3684- 3689.
9. Fleischmann R.D., Alland D., Eisen J.A. et al. // *J. Bacteriol.* -2002. -Vol.184.-P.5479-549
10. Suply P., Mazars E. et al. // *Microbiol.* -2000. -Vol.36. -P.762-771.
11. Карачунский М.А, Черноусова Л.Н. // *Пробл. туб. и болезней легких* .- 2007.-№4.-С.3- 7.
12. Beggs M., Eisenach K.D., Cave M.D. // *J. Clin. Microbiology.* - 2000. -Vol.38. -P.2923-2928.
13. Brudey K., Driscoll., Rigouts L. et al. // *BMS Microbiol.* -2006. -Vol.6.-P.23-40.
14. Bifani P.J, Mathema B, Kurepina N.E et al. // *Trend Microbiol.* -2002. -Vol.10.-P.45-50.
15. Баранов А.А. и др. // *Экол. человека* .- 2007.-№8.- С.9-12.
16. Ахметова А.Ж., Ибраева А.Р., Кожамкулов У.А. и др. // *VIII Междунар. Науч.-практич. конф. Экология, радиация, здоровье.- Семей, август 28-29 2012.- С.- 214.*
17. Toungousova O.S., Mariandyshev A., Bjune G. // *Clin. Infect. Dis.* -2003 Sep 1;37(5):665-72.
18. Оттен Т.Ф., Нарвская О.В., Олейник В.В. и др. // *Пробл. туб. и болезней легких* .- 2003.-№10.- С.44-47.
19. Abebe F., Bjune G. // *Clin. Exp. Immunol.* -2006. -Vol.145. .-№3. -P.389- 39.
20. Herrera Y. Avila, R. Diaz // *43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia.*
21. M. Liu, H. Lu, X. Wang, X. Dong et al. // *43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia.*
22. M. Ballif, P. Harino, S. Nieman et al. // *BMS Microbiology. Drug resistance – conferring mutation in Mycobacterium tuberculosis from Madang, Papua New Guinea*
23. B. Tessema, J. Beer, M. Merker et al. PC-231-17 // *43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia*
24. H. Mai, E. Tiemersma, K. Kremer et al. // *43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia*

25. Мокроусов. И.В., Вязовская А.А., Старкова Д.А. и др. //Пробл. туб. и болезней легких .- 2012.-№7.- С.46-53.
26. Антоненко П.В.и др. // Пробл. туб. и болезней легких .- 2011.-№12.-С.47-52.
27. D. Hillemann et and. // J. of clinical Microbiology, Aug. 2005, Vol. 43, №. 8.-Р. 3699–3703.
28. Николаевский В.В., Балабанова Я.М., Миронова С.А. и др. //Пробл. туб. и болезней легких .- 2007.- №4.-С.3-7.
29. Елисеев П.И., Никишова Е.И., Горина Г.П. и др. // Пробл. туб. и болезней легких .- 2012.-№6.-С.31- 34.
30. Аленова А.Х , Бисмилда В.Л., Ибраева А.Р. и др. // Материалы Всерос. съезда фтизиатров.- СПб, 2012.-С.5.
31. N.Pillay, N.Chotun,N Mhlongo et and. //43<sup>rd</sup> World Conference on Lung Health,13-17 November 2012, Malasia

### Тұжырым

Мақалада соңғы жылдары әлемнің әртүрлі елдерінде өткізілген *Mycobacterium tuberculosis* молекулалық-генетикалық зерттеу нәтижелерінің талдауы келтірілген. Ұсынылған шолу молекулалық генетика мен эпидемиология саласындағы жетекші ғалымдардың 30-ға жуық баспасының толық талдауында негізделген. Туберкулез микобактериясы

тұқымдасының жиынтығы баяндалған, тағы да классикалық және теңестірілген маркерлер мен мутациялардың көмегімен әртүрлі әдістер құрылған, олардың жетістіктері мен жеткіліксіз жағдайлары келтірілген.

### Резюме

В статье приведен анализ результатов молекулярно-генетического исследования *Mycobacterium tuberculosis*, проведенных в различных странах мира за последние годы. Представленный обзор основан на детальном анализе более 30 публикаций ведущих ученых в области молекулярной генетики и эпидемиологии. Описан спектр семейств микобактерий туберкулеза, классические и вновь созданные различные методы, с помощью которых были идентифицированы маркеры и мутации, приводятся их достоинства и недостатки.

### Summary

In this paper analysis of the results of molecular genetic investigation of *M. tuberculosis* conducted in the different countries of the World for the last is given The review presented was based on the detailed analysis of 30 publications of leading scientists in the field of genetics and epidemiology. The specter of species of tuberculosis mycobacteria and different methods, classic and newly elaborated, for identification of markers and mutations are described, their advantages and weaknesses are indicated.

УДК: 579.873.21:575.224.2(574)

## Частота мутаций и структура семейства *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Казахстане

Аленова А.Х.<sup>1</sup>, Бисмилда В.Л.<sup>1</sup>, Игликова Ш.К.<sup>1</sup>, Чингисова Л.Т.<sup>1</sup>, Ибраева А.Р.<sup>2</sup>  
НЦПТ МЗ РК<sup>1</sup>, НЦБ МОН<sup>2</sup>

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, *MTBDR plus*, *Hain-тест*, *BACTEC MGIT 960*, *VNTR* анализ

На сегодняшний день во всем мире, включая Казахстан, наблюдается рост числа мультирезистентных штаммов, обуславливающих резистентность к основным противотуберкулезным препаратам. Но в разных географических регионах распространены резистентные штаммы микобактерий, несущие разные мутации. Так на Кубе, Китае доминировали штаммы W-Beijing, соответственно в 28,4 и 87,7% случаев, а в Эфиопии преобладал штамм: Dehli/CAS(38,9%) [1, 2, 3]. Поэтому необходимо исследование природы резистентности местных штаммов микобактерий.

Цель исследования: изучение частоты мутаций в генах *groB*, *katG* и *inhA*, а также структуры семейств *M. tuberculosis*, выделенных от больных с впервые выявленными и хроническими лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких в гражданском секторе здравоохранения.

На базе бактериологической референс-лаборатории НЦПТ были проведены исследования по определению

лекарственной чувствительности МБТ к ПТП первого ряда методом *MTBDR plus* и изучена частота мутаций в генах *groB*, *katG* и *inhA* ДНК микобактерий туберкулеза у 42 впервые выявленных и 38 больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких в гражданском секторе здравоохранения. Постановка метода *MTBDR plus* (*Hain-теста*) проводилось в соответствии с методическими рекомендациями [4]. Амплификация проводилась по 15 *VNTR* локусам *M. tuberculosis* в Национальном центре биотехнологий, Астана. В качестве положительного контроля использовался референтный штамм H37 Rv.

Из 42 больных, находящихся на стационарном лечении в отделении впервые выявленного туберкулеза НЦПТ МЗ РК, мужчин было 25 (59,5%), женщин – 17 (40,5%). Из обследованных больных преобладали больные 30-40 лет и 20-30 лет (17 (40,5%) и 15 (35,7%) больных соответственно), больных до 50 лет и до 60 лет было – 6 (14,3%) и 4 (9,5%) соответственно.

У больных с впервые выявленным туберкулезом встречались такие клинические формы, как: инфильтративный туберкулез у 34 (80,9%) больных; фиброзно-ка-

**Таблица 1 - Спектр мутаций, приводящих к устойчивости к изониазиду и рифампицину у 40 впервые выявленных больных туберкулезом**

Пробы дикого штамма и мутантные пробы	Мутации	Число случаев	% от общего числа
groV WT8 MUT 3	S531L	12	28,6
Rpo B WT7 MUT 2B	H526D	1	2,3
katG WT MUT 1	katG S315T1	13	30,9
katG WT MUT 1 + inhA WT1 MUT1	katG S315T1 + inhA C15T	-	-
inhA WT1 MUT1	InhA C15T	-	-
HR		13	30,9

вернозный туберкулез – у 6 (14,3%), милиарный по 1 (2,4%) и очаговый (2,4%) случаю.

У всех 42 больных (100%) с впервые выявленным туберкулезом легких при бактериоскопии нативного мазка мокроты были обнаружены КУБ (от + до +++); бактериологическом посеве мокроты на МБТ на среду Левенштейна-Йенсена – от + до +++++, методом ВАСТЕС MGIT 960 – положительный рост.

Для определения частоты мутаций в генах groV, katG и inhA ДНК микобактерий туберкулеза всем 42 больным с впервые выявленным туберкулезом легких был проведен экспресс-метод диагностики лекарственной чувствительности МБТ к ПТП первого ряда MTBDR plus.

При анализе мутаций в генах, ответственных за чувствительность к H и R было обнаружено:

в гене *groV* MUT 3 обнаруживалась в 28,6% (12 больных), MUT 2B – в 2,3% (1 больной) случаев;

в гене *katG* MUT 1 обнаруживалась в 30,9% (13 больных) случаев;

в гене *inhA* не были обнаружены мутации ни в одном случае (таблица 1).

При сравнении результатов лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду у данной категории больных двумя методами (методом ВАСТЕС и MTBDR-plus) было выявлено, что совпадение по устойчивости к рифампицину и изониазиду наблюдалось в 100% случаев.

Среди 38 больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, находившихся на стационарном лечении в отделении ЛТО-1 и ЛТО-2 НЦПТ МЗ РК, мужчин было 19 (50,0%), женщин – 19 (50,0%). Больных в возрасте до 20 лет было 2 (5,3%), от 20 до 29 лет – 9 (23,7%), от 30 до 39 лет - 17 (44,7%), от 40 до 49 лет – 5 (13,2%), от 50 до 59 лет – 4 (10,5%), старше 60 лет – 1 (2,6%).

При анализе клинических форм были отмечены: инфильтративный туберкулез – у 22 (57,9%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 13 (34,2%), милиарный – 2 (5,3%) больных и диссеминированный у 1 (2,6%) чел.

При обследовании мокроты 38 больных данной категории бактериоскопическим методом были обнаружены в 100% случаев: положительный рост на среде Левенштейна-Йенсена и методом ВАСТЕС MGIT 960.

Для определения частоты мутаций в генах groV, katG и inhA ДНК микобактерий туберкулеза всем 38 больным с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких был проведен экспресс-метод диагностики ле-

карственной чувствительности МБТ к ПТП первого ряда MTBDR-plus.

При анализе частоты мутаций в генах groV, katG и inhA ДНК микобактерий туберкулеза у 38 больных ЛУ формами туберкулеза из гражданского сектора здравоохранения было выявлено следующее:

в гене *groV* MUT 3 обнаруживалась в 97,4% (37 больных), MUT 2A – в 2,6% (1 больной) случаев;

в гене *katG* MUT 1 обнаруживалась в 97,4% (37 больной) случаев. Причем в одном (2,6%) случае, когда не было мутаций в гене katG, то мутации обнаруживались в другом гене, ответственном за устойчивость к изониазиду, т.е. в гене inhA.

в гене *inhA* была обнаружена мутация MUT 1 лишь в одном (2,6%) случае (таблица 2).

При этом, анализируя данные анамнеза, предыдущего лечения ПТП, у всех больных была определена вторичная лекарственная устойчивость (100,0% случаев). Больные ЛУ формами туберкулеза со вторичной устойчивостью ранее неоднократно получали химиотерапию по I, II категории, у них были получены результаты ТЛЧ с устойчивостью МБТ к ПТП первого ряда. Среди больных с рецидивом специфического процесса было 17 (44,7%) и с неудачей лечения – 21 (55,3%).

Сравнивая результаты MTBDR-plus (Hain-теста) с результатами ВАСТЕС MGIT 960, было определено 100% совпадение результатов лекарственной устойчивости, т.е., имело место совпадение фенотипической и генотипической устойчивости.

Нами параллельно проведен VNTR анализ 80 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных и от больных с повторными случаями туберкулеза (табл. 3) и по полученным данным было построено филогенетическое дерево с помощью web-ресурса [www.miru-vntrplus.org](http://www.miru-vntrplus.org). Среди этих штаммов выявлены следующие семейства *Mycobacterium tuberculosis*: W-Beijing, Lam, Ural, Haarlem, CAS и другие. В популяции отмечено преобладание генотипа Beijing, причем он преобладал как среди впервые выявленных больных туберкулезом, так и среди больных с повторным случаем заболевания и составили соответственно: 66,7% и 89,4% случаев. Согласно полученным данным, вторым по встречаемости среди клинических изолятов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Казахстана, является семейство Lam. Частота его встречаемости была несколько выше у впервые выявленных больных (7,3%), чем у лиц с повторным



**Таблица 2 - Спектр мутаций, приводящих к устойчивости к изониазиду и рифампицину у 38 больных с МЛУ**

Пробы дикого штамма и мутантные пробы	Мутации	Число случаев	% от общего числа
ropB WT8 MUT 3	S531L	37	97,4
ropB WT7 MUT 2A	H526Y	1	2,6
katG WT MUT 1	KatG S315T1	37	97,4
katG WT1 MUT 1 + inhA WT1 MUT1	katG S315T1 + inhA C15T	-	-
inhA WT1 MUT1	inhA C15T	1	2,6
HR		38	100,0

**Таблица 3 - Семейства клинических штаммов МБТ, выделенные от впервые выявленных больных туберкулезом и от больных с повторными случаями заболевания**

Семейства Mycobacterium tuberculosis	M. tuberculosis впервые выявленных больных (42 человека)	M. tuberculosis с повторными случаями туберкулеза (38 чел)
W-Beijing	(28чел) 66,7%	(34чел) 89,4%
Lam	(3чел) 7,3%	(2чел) 5,2%
Ural	(1чел) 2,4%	(1чел) 2,6%
Haarlem	(1чел) 2,4%	(1чел) 2,6%
CAS	(1чел) 2,4%	(1чел) 2,6%

заболеванием туберкулезом. Остальные семейства M. tuberculosis, такие как : Ural, Haarlem, CAS, S и другие встречались достаточно редко , мене чем в 4% случаев.

Таким образом, по данным MTBDR plus (Hain-теста) для всей изученной популяции M. tuberculosis характерна высокая частота встречаемости мутации в Ser531 кодоне гена ropB, обуславливающим устойчивость к рифампицину, и мутации в 315 кодоне гена katG , определяющем устойчивость к изониазиду. Мутации достоверно чаще имели место у больных с повторными случаями (97,4%), чем у лиц с новыми случаями заболевания (30,9%). Результаты генотипирования показали также, что генотип W-Beijing является преобладающим и, по некоторым данным, наиболее вирулентным, поэтому определение глобальной эпидемиологии этого генотипа в Казахстане играет важную роль.

#### Литература

1. Herrera Y. Avila, R. Diaz //43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia.
2. M. Liu, H. Lu, X. Wang, X. Dong et and. //43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia.
3. V.Tessema, J Beer, M.Merker et and. PC-231-17 //43<sup>RD</sup> World Conference on Lung Health, 13-17 November 2012, Malasia
4. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.Н. и др. Вирулентность микобактерий туберкулеза// Пробл.туб.-2002.-№10.-С.33-36.

#### Тұжырым

Мақалада ropB, katG және inhA генадағы мутацияның жиілігі мен сонымен қатар ауруы алғаш анықталған 42 науқастан бөлінген және созылмалы дәріге төзімді 38 өкпе туберкулезі науқасының M. tuberculosis тұқымдасының құрылымы келтірілген. Барлық зерттелген M. Tuberculosis популяциясында изониазидке төзімділігі анықталған 315 кодон гена katG мутациясы мен рифам-

пицинге төзімділігіне байланысты Ser531 кодон гена ropB жоғарғы жиілікте кездесуі сипатталған. Мутация- аурудың жаңа жағдайындағы науқастарға (30,9%) қарағанда аурудың қайталау жағдайындағы науқастарда (97,4%) жиі орын алғаны анықталған. Генотиптеу нәтижесі W-Beijing генотипінің басымдылығын көрсеткен.

#### Резюме

Проведено изучение частоты мутаций в генах ropB, katG и inhA, а также структуры семейств M. tuberculosis, выделенных от больных с впервые выявленными (42 чел) и хроническими лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких (38 чел). Установлено, что для всей изученной популяции M. tuberculosis характерна высокая частота встречаемости мутации в Ser531 кодоне гена ropB, обуславливающим устойчивость к рифампицину и мутации в 315 кодоне гена katG, определяющем устойчивость к изониазиду. Мутации достоверно чаще имели место у больных с повторными случаями (97,4%), чем у лиц с новыми случаями заболевания (30,9%). Результаты генотипирования показали также, что генотип W-Beijing является преобладающим.

#### Summary

Study of mutation frequency in the genes ropB, katG and inhA was conducted. Along with, structure of M. tuberculosis genus isolated from patients with newly detected (42 patients) and chronic drug resistant forms of pulmonary tuberculosis (38 patients) was analyzed. It was stated that the high frequency o mutations in Ser531 in the ropB genus codon leadind to the resistance to rifampicin and mutation in katG genus codon leading to the resistance to isoniazid. Mutatins occurred reliably more frequently in the patients with relapses (97.4%) than in the new cases of TB disease (30.9%). Also, results of genotyping showed the prevalence of genotype W-Beijing.

## Течение туберкулеза периферических лимфатических узлов в сочетании с туберкулезом легких

**Альходжаев С.С.<sup>1</sup>, Туткышбаев С.О.<sup>1</sup>, Аманжолова Л.К.<sup>1</sup>, Жетписбаева Н.К.<sup>2</sup>**

*Национальный центр проблем туберкулеза МЗ РК<sup>1</sup>,*

*КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова, кафедра детских болезней №1<sup>2</sup>, г. Алматы*

В течение последних лет туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом в Республике Казахстан прочно занимает второе место [1].

По данным национального регистра по туберкулезу (НРТБ), удельный вес больных с ТПЛУ среди всех больных с впервые выявленным туберкулезом внелегочной локализации в Республике Казахстан варьировал от 6,6% в 2007г. до 8,7% в 2010г.

Имеются различные мнения о патогенезе и его взаимосвязи с легочным туберкулезом. Туберкулез периферических лимфатических узлов является заболеванием общего характера, связанным с легочным туберкулезом [2], в связи с чем туберкулез определяется как заболевание всей лимфатической системы [3].

**Цель работы:** провести анализ особенностей клинического течения изолированного ТПЛУ и в сочетании с туберкулезом легких.

### **Материалы и методы исследования**

Для выполнения исследования, нами обследовано 149 больных, находившихся на лечении по поводу ТПЛУ в отделении хирургического лечения внелегочного туберкулеза на базе НЦПТ РК. Больные были разделены на две группы: основная - 88 больных с ТПЛУ и контрольная - 61 больной с ТПЛУ в сочетании с туберкулезом легких. Критерием разделения данных групп был туберкулез периферических лимфоузлов в сочетании с туберкулезом легких разной степени активности. При поступлении всем больным делали прямую и боковую рентгенограммы, а также томограммы в прямой проекции, при необходимости - боковые томограммы.

### **Обсуждения и результаты**

Для выявления особенностей клинической картины туберкулеза периферических лимфатических узлов были проанализированы данные анамнеза и клинико-лабораторные проявления болезни в сравниваемых группах. У 63(71,6%) больных основной группы начало заболевания было бессимптомным, у 8(9,1%) - подострым, и у 17(19,3%) - острым. В контрольной группе начало заболевания в большинстве случаев было острым - у 33 (54,0%), подострое начало - у 21 (34,4%), и бессимптомное течение всего было у 7 (11,5%) больных.

Анализ распространенности поражения лимфоузлов показал, что среди больных основной группы в 71,6%(63) случаев поражалась одна группа лимфоузлов и чаще всего это были шейные лимфатические узлы, а поражение нескольких групп имело место в 28,4%(25) случаев. В

контрольной группе поражение одной группы отмечено у 25(41,0%) больных, а поражение нескольких групп отмечено в 36(59,0%) случаях. Согласно клинко-рентгенологической картине исследуемые лица контрольной группы были разделены по нозологическим формам туберкулеза легких. В большинстве случаев ТПЛУ сочетался с инфильтративным туберкулезом - в 61,0% (25), с очаговым туберкулезом легких - в 21,9%(9), с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких - в 17,0%(7) случаев. При этом в 53,7%(22) случаях процесс в легких был активный, а в 46,3%(19) случаях отмечалось затихание процесса.

Клиническая картина заболевания зависела и от распространенности туберкулезного процесса. При сочетании туберкулеза периферических лимфоузлов и туберкулеза легких клиническая картина отличалась своеобразием. Помимо общих симптомов интоксикации у 51(83,0%) больного контрольной группы наблюдались грудные симптомы: боль в грудной клетке, одышка, кашель, в основном сухой, аускультативно выслушивались разнокалиберные хрипы в легких с патологическими изменениями на рентгенограмме легких. При этом грудные жалобы отмечались у больных инфильтративным туберкулезом легких в 18(30,0%) и фиброзно-кавернозным - в 6(9,8%) случаях. При перкуссии укорочение легочного звука установлено при инфильтративном туберкулезе легких и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких - в 17,4% случаев.

У 63(71,6%) больных основной и у 49 (80,0%) контрольной группы в начале заболевания определялись подвижные, безболезненные цепочки лимфатических узлов средне-плотной консистенции, обычно располагающиеся по переднему краю, вдоль m. sternocleidomastoideus, в подчелюстной и надключичной областях. В последующем воспаленные лимфатические узлы теряли свою подвижность. В зависимости от степени воспаления, над конгломератом лимфатических узлов появлялось покраснение с определением флюктуации воспаленных лимфоузлов. Гнойники, вскрываясь, образовывали свищи, частота их возникновения в основной группе составила 45,0%(40) наблюдений, а в контрольной группе - 78,7%.

Таким образом, наличие туберкулезного процесса в легких является отягощающим фактором при туберкулезе периферических лимфатических узлов. У больных контрольной группы сочетание ТПЛУ с туберкулезом легких в активной стадии чаще протекало с поражением нескольких групп лимфоузлов (59,0%) и острым началом заболевания (54,0%).

**Литература**

1. Хоменко А.Г. Туберкулез органов дыхания. -М., 1998. - 150 с.
2. Беллендир Э.Н., Шендерова Р.И. // Пробл. туб. – 1998. - № 4. – С.46.
3. Баринов В.С. и др. // Актуальные вопросы клиники, диагностики, лечения. - СПб.: БМА, 1995.
4. Каржавина Г.И. и др. // II (XII) съезда фтизиатров: Сб.резюме -Саратов, 1994.-с.199.

**Тұжырым**

Шеткі лимфа түйіндері туберкулезі кезіндегі асқынудың себебі өкпедегі туберкулез үрдісінің болуы. Бақылау тобындағы науқастардың 59,0% өкпе туберкулезінің белсенді сатысының жедел басталуымен, (54,0%), бірнеше лимфа түйіндерінің зақымдалуының бірлесуі мен анықталады.

**Резюме**

Наличие туберкулезного процесса в легком является отягощающим фактором при туберкулезе периферических лимфатических узлов. У больных сочетанный внелегочный процесс с туберкулезом легких в активной стадии протекал с поражением нескольких групп лимфоузлов (59,0%) и острым началом заболевания (54,0%).

**Summary**

The existence of a tubercular process in lung is an aggravating factor in the tuberculosis of peripheral lymph nodes. In patients of the control group it is combined with pulmonary tuberculosis in active phase, which flows with injury of multiple groups of lymph nodes (59.0%), with acute onset of disease (54.0%).

УДК:616.002.5-036-06:616.89-008.441.33

**Течение туберкулеза в сочетании с наркологической патологией**

**Хауадамова Г.Т.<sup>1</sup>, Мясникова Г.А.<sup>1</sup>, Уразакова Д.И.<sup>2</sup>, Балашова Ю.<sup>2</sup>**

*Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан, г.Алматы*

*Казахстанско-Российский медицинский университет, г.Алматы*

**Ключевые слова:** туберкулез, наркологическая патология, динамика эпидемиологических показателей, эффективность лечения

**Актуальность**

Алкоголизм и наркомания – это медленно прогрессирующие заболевания, вызываемые систематическим употреблением спиртных напитков или психоактивных веществ (ПАВ), характеризующееся патологическим влечением к ним, развитием психической (непреодолимое влечение), физической зависимости (появлением абстинентного синдрома при прекращении употребления) и соматическими расстройствами [1]. Туберкулез в сочетании с наркозависимой патологией представляет серьезную и актуальную социально-медицинскую и эпидемиологическую проблему. Лица, страдающие алкоголизмом, заболевают туберкулезом легких в 4-6 раз, а по некоторым данным - в 12-21 раз чаще остального взрослого населения. Обусловленность частого сочетания алкоголизма и туберкулеза остается неясной. Одни авторы полагают, что в основе подобного патологического состояния лежат нарушение обмена веществ, депрессивные состояния, часто наблюдаемые при алкоголизме, психическое угнетение, антисанитарные условия жизни [2, 3]. Другие полагают, что помимо сложных социаль-

но-психологических факторов между ними существует нейрогенетическое родство [4, 5]. Высказывается также мнение, что алкоголь вызывает токсическое поражение печени, нарушение иммунных процессов и обмена веществ, особенно белкового и витаминного. Все это ведет к падению резистентности организма к инфекциям и способствует развитию туберкулеза [6]. Исследования Н.М.Рудого, Т.Ч.Чубакова (1985) показали, что среди больных с хроническим алкоголизмом в значительной степени преобладали выделители лекарственно-устойчивых микобактерий [7]. В современной литературе мало сведений о больных с наркологической патологией среди больных туберкулезом.

В связи с этим актуальной остается проблема эффективности лечения больных туберкулезом на фоне сопутствующей наркологической патологии.

**Цель исследования** - изучить эпидемиологию и влияние наркологической патологии на клиническое течение туберкулеза и эффективность лечения на современном этапе.

**Задачи исследования**

Провести сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по наркологической патологии и туберкулезу.

Установить взаимосвязь наркологической патологии и туберкулеза.

Провести оценку течения туберкулеза у лиц, страдающих наркологической зависимостью.

**Дизайн исследования**

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ эпидемиологической ситуации с наркологической патологией в Республике Казахстан за период с 2009-2012г.г., а также исследовано 78 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в специализированном отделении Национального центра проблем туберкулеза РК для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в период с 2009-2012гг.

Больные были разделены на 2 группы сравнения. Критериями разделения на группы являлось наличие наркологической зависимости. I основная группа – 51 (65,38%) больной с наличием выраженной зависимости к алкоголю и наркомании; II контрольная группа – 27 (34,62%) лиц без сопутствующей патологии. Контингент рассматриваемых больных был представлен преимущественно мужчинами в возрасте от 20 до 59 лет. Значительную часть анализируемых больных (71,79%) составили лица наиболее трудоспособного, репродуктивного возраста (от 31 до 50 лет). При госпитализации и в процессе лечения изучались общее состояние больных, наличие и частота симптомов интоксикации (общая слабость, утомляемость, потливость, похудание, субфебрильная и фебрильная температура), наличие локальных симптомов болезни (кашель, одышка, кровохарканье и легочное кровотечение, боль в грудной клетке), контролировались данные объективного исследования (наличие и интенсивность катаральных явлений в легких). Исследование мокроты на наличие МБТ бактериоскопическим и культуральным методами осуществлялось трехкратно при поступлении в стационар, двукратно – в динамике химиотерапии. Рентгеномографические исследования органов грудной клетки проводились при госпитализации с повторением этих исследований через 2-3 месяца от начала лечения и к моменту окончания всего курса лечения. Статистическая достоверность результатов определялась при помощи программы SPSS версия 16.0.

**Обсуждение и результаты**

Нами проведен сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости наркологической патологией и заболеваемости туберкулезом населения Республики Казахстан за период с 2009-2012 г.г. (рисунок 1):

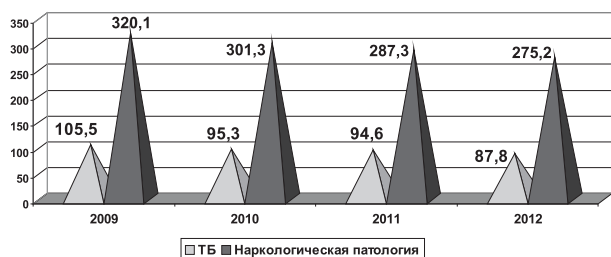


Рис. 1 – Динамика заболеваемости ТБ и наркологической патологии

Из рисунка 1 видно, что в 2009г. заболеваемость наркологической патологией составляла 320,1, а к концу 2012г. она снизилась в 1,2 раза и составила 275,5 на 100 тыс.населения. Аналогично ведет себя показатель заболеваемости туберкулезом населения РК. Если в 2009г. этот показатель составлял 105,5, то к концу 2012г. он также снизился в 1,2 раза и составил (по предварительным данным) 87,8 на 100 тыс.населения. Следовательно, темпы снижения заболеваемости туберкулезом и наркологической патологией населения Республики Казахстан находятся в прямо пропорциональной зависимости. Однако следует обратить внимание, что, несмотря на тенденцию к снижению обеих нозологий, все же заболеваемость туберкулезом стабильно занимает третью часть в доле наркологической патологии.

При изучении статуса исследуемых больных установлено, что в основной группе 82,35% больных имели статус безработного, что более чем в 3,3 раза превысило их число в контрольной группе. При сборе в анамнезе заболевания сведений о тубконтакте установлено, что 27,45% больных из группы с наркологической зависимостью длительное время и неоднократно находились в местах лишения свободы, в 60,78% случаев больным тубконтакт не известен.

Проанализировав данные о начале заболевания, удалось установить определенную взаимосвязь наркологической патологии и туберкулеза. В 98,04% случаях туберкулез легких у больных с наркологической патологией развивался на фоне алкоголизма. Из анамнеза также было установлено, что к приему алкоголя и наркотиков больные основной группы пристрастились в подростковом периоде.

Длительность туберкулезного анамнеза при алкоголизме отражалась на клинических проявлениях и течении туберкулезного процесса. Процесс в легких у больных алкоголизмом характеризовался выраженными грудными симптомами. Так, жалобы на кашель, чаще всего с обильной мокротой, предъявляли 54,9±2,85% пациентов основной группы, что в 1,2 раза больше по сравнению с контрольной группой, где кашель встречался у 48,1±1,67% пациентов и качественно отличался от пациентов основной. Статистически достоверная разница по данному показателю составила  $p > 0,05$ . В таблице 1 представлена клиническая симптоматика у больных в группах сравнения при поступлении на стационарное лечение:

Из таблицы 1 видно, что у 35,29±1,45% больных с сочетанной патологией встречались рецидивирующие кровохаркания различной степени тяжести или легочные кровотечения, в то время как в контрольной группе подобные осложнения наблюдались в 9,5 раз реже и эпизоды наблюдались лишь в 3,7% случаев. Известно, что эти осложнения чаще наблюдались при деструктивных формах туберкулеза на фоне пневмосклероза и повышенной проницаемости кровеносных сосудов, а также несвоевременностью выявления специфического про-

**Таблица 1 – Предъявляемые жалобы при поступлении в стационар в группах сравнения (%)**

	Основная (n=51)		Контрольная (n=27)		p
	абс	%	абс	%	
Боли в ГК	16	31,37±1,22	3	11,1±0,16	< 0,001
Боли в позвоночнике	1	1,96	-	-	
Боли в эпигастрии	1	1,96	-	-	
Кашель	28	54,9±2,85	13	48,1±1,67	> 0,05
Кровохаркание, кровотечение	18	35,29±1,45	1	3,7	
Одышка	3	5,88±0,08	-	-	
Повышение температуры	10	19,61±0,59	4	14,8±0,26	< 0,001
Потливость	11	21,57±0,68	4	14,8±0,26	< 0,001
Похудание	12	23,53±0,78	6	22,2±0,49	> 0,05
Слабость	9	17,65±0,49	-	-	

цесса. Этот симптом чаще, чем другие, заставлял обращаться за медицинской помощью. Выявление туберкулеза по обращаемости за медицинской помощью, как правило, характеризовалось более распространенным и деструктивным туберкулезом с бактериовыделением. В таблице 2 представлены нозологические формы туберкулеза в группах сравнения.

Отмечено, что характер течения туберкулезного процесса в определенной мере зависит от тяжести хронического алкоголизма. Так, в основной группе больных с выраженной наркологической патологией запущенные, деструктивные формы туберкулеза легких с прогрессирующим течением наблюдались более чем в 80,0%: инфильтративный туберкулез легких диагностировался в 58,82±3,17% случаев и чаще имел фазу распада и обсеменения. В контрольной группе чаще встречались нераспространенные формы туберкулеза, такие как очаговый туберкулез в фазе инфильтрации, который встречался у 37,0±1,11%, а фиброзно-кавернозный туберкулез диагностировался в 5,6 раз реже, чаще имел ограниченный характер и был диагностирован в 39,22±% случаев, что значительно превышает показатель контрольной группы, где эта форма туберкулеза встречалась в 7,0±0,07%, а статистически достоверная разница составила p<0,001. Таким образом, течение туберкулеза легких, развившегося и прогрессирующего на фоне хронического алкоголизма, характеризуется склонностью к диссеминации и казеозно-некротическим реакциям, что в большей степени обусловлено несвоевременностью выявления туберкулеза в связи с уклонением этого контингента больных от профилактической и своевременной медицинской помощи.

Распространенные легочные процессы, как правило, сопровождались массивным бактериовыделением и наличием полостей распада более чем у половины больных в основной группе (рисунок 2):

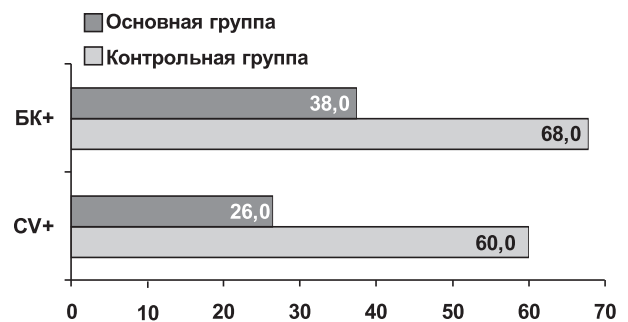


Рис. 2 – Наличие бактериовыделения и полостей распада при поступлении в стационар в группах сравнения

Из рисунка 2 видно, что подавляющее большинство бактериовыделителей было выявлено в основной группе и составило 68,0%, что в 1,8 раза больше, по сравнению с контрольной группой, где показатель бактериовыделения составил 38,0%, а наличие ригидных полостей распада у пациентов основной группы обнаруживалось в 1,5 раза чаще по сравнению с контрольной группой, и показатели, соответственно, составили 38,0% и 26,0%. Это отразилось на клиническом течении специфического процесса.

Кроме эпидемиологического компонента, на клиническое течение туберкулеза легких у больных хроническим алкоголизмом существенно влияли различные сопутствующие соматические заболевания, утяжеляя его,

**Таблица 2 - Нозологические формы туберкулеза в группах сравнения (%)**

Клиническая форма туберкулеза	Итого (n=78)	Основная (n=51)		Контрольная (n=27)		p
		абс.	%	абс.	%	
Очаговый	10	-	-	10	37,0±1,11	
Экссудативный плеврит	2	1	1,96	1	4,0	
Инфильтративный	44	30	58,82±3,17	14	52,0±1,87	> 0,05
Фиброзно-кавернозный	22	20	39,22±1,71	2	7,0±0,07	< 0,001

усложняя проведение комплексного лечения. Так, сопутствующие заболевания были выявлены у 65,63% пациентов основной группы и распределялись они следующим образом (рисунок 3):

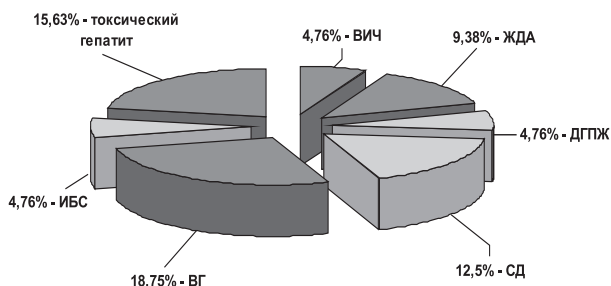


Рис. 3 – Сопутствующая патология в основной группе больных

На первом месте у пациентов основной группы наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были неспецифические хронические заболевания печени и поджелудочной железы, такие как вирусный гепатит в активной стадии (18,75%), токсический гепатит (15,63%) и сахарный диабет (12,5%). Реже встречалась железодефицитная анемия (9,4%), ВИЧ-инфекция, ДГПЖ и ИБС (4,76%). Наличие сопутствующей соматической патологии вызывало большие трудности в лечении больных туберкулезом легких и наркозависимыми заболеваниями, которые обусловлены не только выраженными побочными реакциями на прием противотуберкулезных препаратов, как основного, так и резервного ряда, так и уклонением больных от лечения; частым нарушением режима химиотерапии туберкулеза. Вышеизложенные факторы являются следствием развития большого процента лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулеза. Проводимая специфическая противотуберкулезная тера-

пия больных туберкулезом легких с сопутствующим хроническим алкоголизмом дает низкий показатель эффективности: закрытие полостей наблюдается реже на 47,6%, и на 58,9% – абациллирование. На рисунке 4 показана динамика бактериовыделения в группах сравнения:

Из рисунка 4 видно, что динамика бактериовыделения в основной группе менее выражена по сравнению с контрольной. Если в контрольной группе 55,6% больных имели конверсию мокроты в конце 1 месяца химиотерапии, то этот результат более чем в 2,0 раза был ниже в основной группе и составил 25,0%, а к концу интенсивной фазы не имели конверсии 50,0% больных. Этот факт еще раз подтверждает данные литературного обзора о том, что в группе с наркозависимой патологией чаще других развивается лекарственная устойчивость к основным препаратам (92,0-98,0%), что препятствует эффективному лечению [6, 7]. В нашем случае в основной группе мультирезистентная форма туберкулеза была установлена у 98,04% больных и лишь у 3,92% - полирезистентная форма, что, безусловно, отразилось на исходах интенсивной фазы химиотерапии. В таблице 3 представлены результаты интенсивной фазы химиотерапии в группах сравнения:

Из таблицы 3 следует, что далеко не все больные с наркозависимой патологией до конца выдерживают стационарный режим. Так, эффективность интенсивной фазы в основной группе больных составила  $39,22 \pm 1,71\%$ ; в контрольной группе эффективность интенсивной фазы химиотерапии была выше в 1,9 раз и составила  $74,07 \pm 0,74\%$  со статистически достоверной разницей  $p > 0,05$ , а показатель ухудшения ниже в 1,6 раз и составил  $7,41 \pm 0,74\%$ . Статистически достоверная разница по данному критерию составила  $p < 0,001$ . Таким образом, низкий показатель эффективности интенсивной фазы хи-

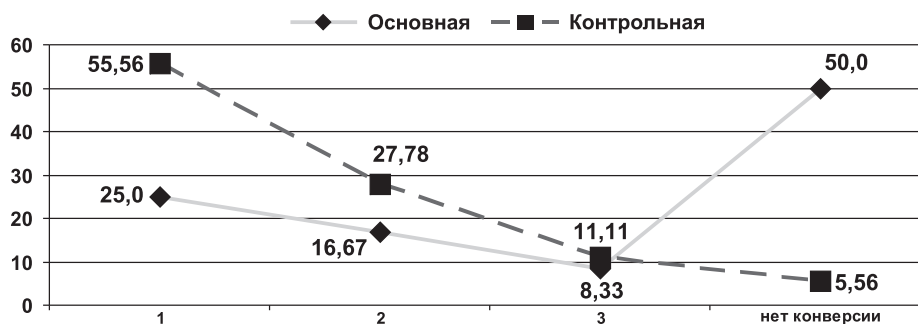


Рис. 4 – Динамика бактериовыделения в ИФ в группах сравнения

Таблица 3 - Исход интенсивной фазы противотуберкулезной терапии в группах сравнения (%)

	Итого (n=78)	Основная (n=51)		Контрольная (n=27)		p
		абс	%	абс	%	
Без изменений	18	13	$25,49 \pm 0,88$	5	$18,52 \pm 0,37$	$< 0,001$
Выписано за нарушение	11	11	$21,57 \pm 0,68$	-	-	
Летальный исход	1	1	1,96	-	-	
Улучшение	40	20	$39,22 \pm 1,71$	20	$74,07 \pm 2,05$	$> 0,05$
Ухудшение	8	6	$11,76 \pm 0,26$	2	$7,41 \pm 0,74$	$< 0,001$

миотерапии был обусловлен тем, что 21,57±% были выписаны из стационара за нарушение больничного режима или самовольный уход, еще 25,49±0,88% были выписаны из стационара без изменений, у 11,76±0,26% отмечается прогрессирование специфического процесса. Следовательно, эта когорта больных в последующем и будет формировать 1 «Г» ГДУ – симптоматическое лечение.

На основании проведенного исследования нами сделаны следующие **выводы:**

Темпы снижения заболеваемости туберкулезом и наркологической патологией населения Республики Казахстан находятся в прямо пропорциональной зависимости. Заболеваемость туберкулезом стабильно занимает  $\frac{1}{3}$  часть в доле наркологической патологии.

Деструктивные формы встречаются в 60,0% случаев, бактериовыделение – в 68,0%. Мультирезистентная форма туберкулеза была установлена у 98,04%.

Эффективность интенсивной фазы в основной группе составила 39,22±1,71%; в контрольной группе - 74,07±0,74% со статистически достоверной разницей  $p > 0,05$ , а показатель ухудшений ниже в 1,6 раза и составил соответственно 7,41±0,74% и 11,76±0,26%. Статистически достоверная разница по данному критерию составила  $p < 0,001$ .

#### Литература

1. Совместный приказ УЗ и УГСЭН г.Алматы № 165 от 17.04.2009 года «Об улучшении работы по раннему выявлению туберкулеза среди лиц, страдающих алкоголизмом и наркоманией».
2. Тихомилов С. //Мед. журнал. – 2011.- № 18 – С.11.
3. Молофеев А.Н., Пантелеева Л.Г., Манушина И.В. и др. //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2007.- № 1.-С. 124-128.
4. Мотавкина Н.С., Шаркова В.А. //Современные наукоемкие технологии. - 2006.- № 3. -С. 53-532.
5. Вешнева С.А., Бисалиев Р.В. //Наркология. - 2008.- Т. 7.- № 2.- С. 78-84.
6. Абашев И.М. и др. // Пробл. туб. и болезней легких.- 2008.- № 1.- С.33-35.
7. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Туберкулез легких и алкоголизм.- М., 1985. – 174с

#### Тұжырым

Мақалада Қазақстан Республикасында туберкулезбен және наркологиялық аурулардың эпидемиологиялық көрсеткіштерінің салыстырмалы жағдайы келтірілген, сонымен қатар 2009-2012жылдары арасындағы ҚР ТПҰ-ның №2 ӨТБ-де стационарлық түрде емделген 78 өкпе туберкулезі науқастары тексерілген. Маскүнемдікпен зардап шеккен өкпе туберкулезі науқастарын арнайы

туберкулезге қарсы емдеудің тиімділігі мен клиникалық ағымдарының мәліметтеріне талдау жасалған. Үдемелі маскүнемдіктің даму сатысындағы өкпе туберкулезінің ағымдары, дер кезінде медициналық көмекке жүгінуі мен аурудың алдын алуға байланысты диссеминация мен казеозды некротикалық әсерге бейім болады және туберкулезді анықтауға негізделеді. Ал химиотерапияның қарқынды кезеңінің төмен көрсеткіші, туберкулездің төзімді түрінің артуы мен аурухана тәртібін жиі бұзушылықтың салдарынан болады.

#### Резюме

В данной статье в сравнительном аспекте представлены эпидемиологические показатели заболеваемости наркологической патологией и туберкулезом в Республике Казахстан, а также исследовано 78 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в ЛТО-2 НЦПТ РК за период 2009-2012 годов. Проанализированы данные клинического течения и эффективности специфической противотуберкулезной терапии больных туберкулезом легких с сопутствующим хроническим алкоголизмом. Установлено, что течение туберкулеза легких, развившегося и прогрессирующего на фоне хронического алкоголизма, характеризуется склонностью к диссеминации и казеозно-некротическим реакциям, что в большей степени обусловлено несвоевременностью выявления туберкулеза в связи с уклонением этого контингента больных от профилактической и своевременной медицинской помощи. А низкий показатель эффективности интенсивной фазы химиотерапии был обусловлен частым нарушением больничного режима, как следствие, большого числа мультирезистентных форм туберкулеза.

#### Summary

In this paper epidemiological indicators of narcotic abuse and TB incidence are presented comparatively in the Republic of Kazakhstan. Also, 78 patients treated in the Department of Therapy of Pulmonary Tuberculosis at the National Center for TB Problems during 2009-2012 were studied. There were analyzed the data on clinical course and specific anti-TB treatment for patients having the concomitant chronic alcoholism. It was stated that the course of pulmonary TB which developed and progressed against the background of the chronic alcoholism is characterized by tendency to dissemination and caseous necrotic reactions that is due mainly to the untimely tuberculosis detection in connection with non-compliance of those patients avoiding from preventive examination and timely medical assistance. Along with the low rate of the effectiveness in intensive phase of chemotherapy is due to the frequent disturbance of the hospital regimen by those patients that led to the emergence of multidrug resistant tuberculosis forms.

## Сравнительный анализ диагностики и клинических проявлений диссеминированного туберкулеза легких среди больных города и села

Разбекова Б.Ж.

Ауэзовский противотуберкулезный диспансер, г. Алматы

**Ключевые слова:** диссеминированный, флюорография, бактериовыделение, мокрота, туберкулез

### Актуальность

Своевременная диагностика диссеминированного туберкулеза является сложной клинической проблемой. Во многих случаях в группе больных старше 60 лет диссеминированный туберкулез выявлялся лишь при обращении к врачу по поводу различных других жалоб, не характерных для данного заболевания, причем всегда обращение было поздним [1, 2].

**Цель исследования:** провести анализ диагностики и клинических проявлений диссеминированного туберкулеза легких среди жителей города и села

### Материалы и методы

Клинические, микробиологические методы исследования.

### Результаты и обсуждение

Для более детального анализа нами проанализированы данные у 28 больных из Ауэзовского РТД г. Алматы и 50 больных из Сайрамского района ЮКО.

Все больные были распределены на 2 группы: 1 группа (сельские жители - 50 больных) и 2 группа (городские жители - 28 больных).

Среди больных 1-й группы женщин было 23 (46,0%), 2-й группы - 9 (32,1%), мужчин - 27 (54,0%) и 19 (67,9%) соответственно.

Из данных таблицы 1 следует, что диссеминированным туберкулезом легких в основном болеют лица в молодом или пожилом возрасте: в 1 группе среди больных лица до 30 лет встречались в 32,0%, пожилые – 28,0% случаев, во 2 группе заболевших в возрасте до 30 лет было 32,1 %, в возрасте 60 лет и старше в - 14,3% случаев. В соответствии с этим, наибольшее число заболевших составили лица наиболее трудоспособного, репродуктивного, т.е. молодого и среднего возраста (от 18 до 39 лет) в I и II группах. Лиц пожилого возраста с диссе-

минированным туберкулезом легких в I группе было в 2 раза больше, чем во II группе больных. В обеих группах среди заболевших в доминирующем большинстве были пациенты в возрасте 18-29 лет. Далее по частоте шла возрастная категория 30-39 лет, из них в 1 группе 18,0%, а среди городских жителей несколько больше – 28,6%. Выявление заболевания в данных возрастных группах можно объяснить тем, что активный метод выявления проводится именно в данной когорте лиц, т.е. призывная комиссия, студенты, устройство на работу и т.д.

При анализе социального статуса установлено, что в основном заболевшие диссеминированным туберкулезом легких были безработные, так, в 1 группе - 56,0%, во 2-й - 67,8%. В сельской местности (I гр.) другим существенным фактором в развитии диссеминированного туберкулеза легких является пенсионный возраст.

При профилактическом осмотре заболевание было выявлено у 3 (6%) больных 1 группы, при обращении к врачу у 47(94%) больных. Во 2 группе в 100% случаев заболевание выявлено при обращении к врачу.

Данные показатели указывают на недостаточность проводимых профилактических методов выявления больных диссеминированным туберкулезом легких, низкий уровень санитарно-просветительной работы как в сельской, так и в городской местности.

Диагностика диссеминированного туберкулеза легких представляет определенные трудности. Так, в первой группе клинический диагноз в течение одного месяца был установлен у 14 (28,0±1,0%), от 1-го месяца до 3 месяцев у 25 (50,0±2,44%), от 3 до 6 месяцев потребовалось 8 (16,0±0,42%) пациентам и 3(6,0±0,08%) пациентам - свыше 6 месяцев. Во второй группе клинический диагноз до одного месяца был установлен лишь у 5 (17,9±0,35%) больных, в сроки от 1 до 3 месяцев - у 12(42,9±1,42%), от 3 до 6 месяцев потребовалось 9 пациентам (32,1±0,91%) и свыше 6 месяцев - 2 (7,1±0,07%) больным. Однако при этом отмечается относительно большой удельный вес

Таблица 1 – Распределение больных диссеминированным туберкулезом легких I и II группы по полу и возрасту

Группы	абс.	18-29		30-39		40-49		50-59		60 и >		Всего	
		%	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I гр.	М	8	29,6	6	22,2	5	18,5	2	7,4	6	22,2	27	100
	Ж	8	34,8	3	13,0	3	13,0	1	4,3	8	34,8	23	100
	Итого	16	32,0	9	18,0	8	16,0	3	6,0	14	28,0	50	100
II гр.	М	5	26,3	7	36,8	2	10,5	4	21,1	1	5,3	19	100
	Ж	4	44,4	1	11,1	1	11,1	-	-	3	33,4	9	100
	Итого	9	32,1	8	28,6	3	10,7	4	14,3	4	14,3	28	100



больных, у которых диагноз был установлен окончательно в более поздние сроки (от 1 до 3 месяцев – в 1 группе 50 % случаев, а во 2 группе - в 42,9 % случаев). В целом, очевидно, что у более ¼ больных, как в селе, так и в городе, диагноз диссеминированного туберкулеза легких был установлен в сроки более 3-6 месяцев.

Анализируя клинические проявления заболевания, отмечено, что наиболее часто больные 1 группы жаловались на кашель (в 92% случаев), а во 2 группе чаще отмечали слабость (в 82,1% случаев). При поступлении острое течение процесса в 1 группе констатировано у 4 (8%) больных, подострое течение у 46 (92%) больных, во 2 группе у 6 (21,4%) и у 22 (78,6%) соответственно.

Наше внимание привлекло наличие у больных контакта с больными туберкулезом. При этом отмечено, что в 1-й группе у 7 (14,0%) и во 2 группе у 4 (14,3%) больных был контакт с больным туберкулезом. При этом в 1 группе чаще отмечался семейный контакт в 8,0% случаев, а во 2 группе контакт в местах лишения свободы в 7,1% случаев.

Осложненное течение диссеминированного туберкулеза легких было отмечено в 1 группе у 12 (24,0%), а во 2 группе у 11 (39,3 %) больных ( $p < 0,05$ ).

Сопутствующие заболевания выявлены в 1 группе у 14 (28,0 %) больных. Из них отмечены ХНЗЛ у 4 (8%), патология со стороны ССС - у 4 (8%), патология печени - у 1 (2%), сахарный диабет - у 2 (4%), хронический пиелонефрит - у 1 (2%), алкоголизм и наркомания - у 2 (4%) пациентов. Во 2 группе сопутствующие заболевания были у 19 (67,8%) больных: из них ХНЗЛ у 1 (3,6%), патология со стороны ССС у 2 (7,1%), ЖКТ у 2 (7,1%), патология печени у 3 (10,7%), патология со стороны мочеполовой системы у 2 (7,1%), ЦНС у 2 (7,1%), алкоголизм и наркомания у 7 (25%) больных. Сопутствующая патология среди городских жителей встречалась в 1,4 раза чаще, чем среди сельских жителей. У жителей города наряду с туберкулезом преобладали такие заболевания, как алкоголизм и наркомания (25,0% против сельских жителей 4,0%), патология со стороны желудочно-кишечного тракта (7,1% против 0%); болезни печени (10,7% против 2,0%); мочевыделительной системы (7,1% против 2,0%).

Бактериовыделение было выявлено у больных 1 группы в 24 (48,0%) случаях методом микроскопии, во 2 группе - в 16 (57,1%). При этом культуральным методом МБТ были выявлены у больных 1 группы в 50,0% и в 42,9% случаев во 2 группе.

Таким образом, при профилактическом осмотре заболевание было выявлено у 3 (6%) больных 1 группы, при обращении к врачу у 47 (94%) больных. Во 2 группе в 100% случаев заболевание выявлено при обращении к врачу. Острое течение процесса в 1 группе констатировано у 4 (8%) больных, подострое течение у 46 (92%) больных, во 2 группе у 6 (21,4%) и у 22 (78,6%) соответственно.

Диагноз диссеминированного туберкулеза легких устанавливался в сроки от 1 до 3 месяцев после появления первых симптомов. Более ¼ анализируемых больных обращались за медицинской помощью и выявлялись в поздние сроки (3-6 месяцев) от начала заболевания.

### Литература

1. Диденко В.Ф., Корецкая Н.М., Москаленко Л.В. и др // Врачеб. дело. – 1988. - №2. - С. 62-64.
2. Хоменко А.Г., Озерова Л.П. // Пробл. туб.- 1985. - №1. - С. 25-29.

### Тұжырым

Мақалада, профилактикалық тексеру кезінде, 1 топтағы науқастардың 3(6%), дәрігерге қаралған науқастардың 47(94%) анықталды. 2 топтағы науқастардың 100% дәрігерге қаралу кезінде анықталды. Үрдістің жедел ағымында 1 топтағы науқастарда 4 (8%), жеделдеу ағымында 46 (92%) науқаста, 2 топта 6(21,4%) және сәйкесінше 22(78,6%) науқастарда анықталған. Диссеминирленген туберкулез диагнозы өкпедегі алғашқы симптомдар пайда болған соң 1-3 айдан кейін қойылады. Зерттелетін науқастардың ¼ көбі ауру басталғаннан кейінгі соңғы кезеңдерде (3-6 ай) медициналық көмекке жүгінеді.

### Резюме

В статье указано, что при профилактическом осмотре заболевание было выявлено у 3 (6%) больных 1 группы, при обращении к врачу у 47 (94%) больных. Во 2 группе в 100% случаев заболевание выявлено при обращении к врачу. Острое течение процесса в 1 группе констатировано у 4 (8%) больных, подострое течение у 46 (92%) больных, во 2 группе у 6 (21,4%) и у 22 (78,6%) соответственно. Диагноз диссеминированного туберкулеза легких устанавливался в сроки от 1 до 3 месяцев после появления первых симптомов. Более ¼ анализируемых больных обращаются за медицинской помощью и выявляются в поздние сроки (3-6 месяцев) от начала заболевания.

### Summary

Thus, preventive inspection of the disease was detected in 3(6%) patients of group 1, to see a doctor in 47 (94%) patients. In group 2, 100% of the cases the disease is detected to see a doctor. Acute during the process in one group stated in 4 (8%) of patients, subacute in 46 (92%) of patients in group 2, 6 (21.4%) and 22 (78.6%) respectively. The diagnosis of disseminated pulmonary tuberculosis is easily installed in a period of 1 to 3 months after the first symptoms. Over ¼ analyzed patients seek medical help treatment and detected in the later stages (3-6 months) from the onset of disease.

## Выявление инфильтративного туберкулеза легких в условиях диспансера

**Разбекова Б.Ж.**

*Ауэзовский противотуберкулезный диспансер, г. Алматы*

**Ключевые слова:** флюорография, бактериовыделение, мокрота, инфильтративный туберкулез легких

На современном этапе, в условиях социально-экономического неблагополучия наряду с ухудшением эпидемической обстановки по туберкулезу изменилась его клиническая картина за счет выявления распространенных и остро прогрессирующих процессов [1, 2, 3]. И сегодня инфильтративный туберкулез является одной из часто встречающихся клинических форм среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

**Цель исследования:** Изучить степень выраженности клинических симптомов и степень эпидемиологической опасности впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких.

### **Материалы и методы**

Клинические, микробиологические, рентгенологические методы исследования.

### **Результаты и обсуждение**

Проанализированы данные 132 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Все больные были разделены на две группы. В 1-ую группу вошли 67 больных, обратившихся за медицинской помощью с симптомами, подозрительными на туберкулез. Во 2-ую группу вошли 65 человек, прошедших плановое профилактическое флюорографическое обследование при посещении поликлиники и обследованные по контакту с больными туберкулезом. В лечебное учреждение с жалобами, подозрительными на туберкулез, обратились 67 (50,7%) больных (1-ая группа). При флюорографическом обследовании были выявлены 65 (49,2%) больных туберкулезом (2-ая группа). При плановых профилактических флюорографических обследованиях выявлено наибольшее число - 39 (60,6%) больных. При посещении поликлиники был выявлен 21 (32,3%) больной туберкулезом, которые обратились за медицинской помощью к различным специалистам по поводу многочисленных заболеваний и предъявляли жалобы, не связанные с туберкулезным процессом. При обследовании по контакту с больным туберкулезом - 4 (6,1%) человека.

Всего среди впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких мужчин было 73 (55,3%), из них 25 (34,2%) выявлены при флюорографических обследованиях, а 48 (65,8 %) обратились за медицинской помощью с подозрением на туберкулез. Среди впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких женщин было значительно меньше - 59 (44,7%), из них при флюорографических обследованиях выявле-

ны 34 (57,6%), а 25 (42,4%) обратились за медицинской помощью с жалобами, подозрительными на туберкулез. Из общего числа впервые выявленных больных туберкулезом обоим пола были в возрастной категории 20-39 лет - это 81 (61,4%) пациент.

При сравнении выраженности клинических симптомов у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких при флюорографическом обследовании и по обращаемости с жалобами, подозрительными на туберкулез, заметны четкие различия. Клинические признаки туберкулезного процесса сильнее выражены у больных, выявленных по обращению. У 40 (23,8%) больных, выявленных активно, клинические признаки туберкулезного процесса отсутствовали. В целом из 67 (50,7%), выявленных по обращению больных (1-я группа), и из 65 (49,3 %), выявленных активно (2-я группа), повышенная температура тела отмечалась у 50 (74,6 %) и 13 (20,0 %) из них, кашель - у 57 (85,1 %) и 20 (30,8 %), кашель с мокротой - у 28 (41,8%) и 11 (16,9%), одышка - у 9 (13,4%) и 2 (3,1%), слабость - у 57 (85,1%) и 26 (40,0%), похудание - у 13 (19,4%) и 9 (13,8%), потливость - у 13 (19,4%) и 8 (12,3%) больных соответственно. Боли в груди отмечали 15 (22,4%), кровохарканье - 2 (2,9%) больных, выявленных по обращению. У больных обеих групп заболевание часто характеризовалось малосимптомной и маловыраженной клинической картиной.

У 30 (46,1%) выявленных больных при флюорографическом обследовании с инфильтративным туберкулезом легких клинические симптомы туберкулеза отсутствовали. Клинические симптомы интоксикации наблюдались значительно реже, чем у больных, выявленных по обращаемости.

Рентгенологически фаза распада и обсеменения была диагностирована у 98 (74,2%) впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких. Это свидетельствует о позднем выявлении больных туберкулезом. Чем больше промежуток времени от начала заболевания до выявления больного и начала лечения, тем выше его эпидемиологическая опасность как источника и резервуара туберкулезной инфекции, так как прогрессирование заболевания приводит к увеличению среди еще не выявленных больных числа бактериовыделителей. Увеличение времени между возникновением заболевания и его выявлением ведет к более длительному контакту с ними окружающих лиц и получению ими большей дозы возбудителя даже при скудном бактериовыделении. Всего среди впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких бактериовыделителей за-

регистрировано 72 (54,5%), из них по обращаемости - 44 (65,7%), при флюорографическом обследовании - 28 (34,3%) больных.

Таким образом, клинические симптомы у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких при флюорографическом обследовании были менее выражены или отсутствовали. Сравнительно малосимптомное и маловыраженное клиническое течение заболевания у большинства впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких привело к более позднему их выявлению. Эти контингенты больных являлись активным резервуаром туберкулезной инфекции, поддерживали высокий уровень инфицированности населения, повышали вероятность развития у многих здоровых лиц активного туберкулезного процесса.

#### Литература

1. Саин Д.О., Цымбаларь Г.Г., Рывняк Л.П. и др. // Пробл. туб.- 1999.-№1.- С.27-29.
2. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю. // Пробл. туб.- 1996.- №5.- С.21-23.
3. Черкасов В.А., Степанов С.Н., Мирошникова И.Л. и др. // Пробл. туб.- 2002.-№4.- С.16-19.

#### Тұжырым

Мақалада бірінші рет инфильтратты туберкулезбен ауырған науқастарда флюорографиялық зерттеу нәтижесінде клиникалық белгілері айқын емес немесе мүлде анықталмайды. Бірінші рет анықталған инфильтратты

туберкулез аз симптомдар және аз клиникалық көріністер салдарынан кеш анықталады. Осы ауру контингенті туберкулез инфекциясының белсенді көзі болып табылды, халықтың жоғары инфицирленуін және дені сау адамдарда туберкулез жұқтыру қауіпін жоғарлатады.

#### Резюме

В статье приводятся данные анализа клинических симптомов впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких. Клиническое течение на современном этапе характеризуется малосимптомностью и маловыраженностью клинического течения заболевания у большинства впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, что привело к более позднему их выявлению. Эти контингенты больных являлись активным резервуаром туберкулезной инфекции и поддерживали высокий уровень инфицированности населения, повышали вероятность развития у многих здоровых лиц активного туберкулезного процесса.

#### Summary

Clinical symptoms of newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in x-ray screenings were less pronounced or absent. Just noticeable and the clinical course of the disease in the majority of newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis led to later identify them. This group of patients is an active reservoir of TB infection, maintain a high level of infection in the population, increased the chances of having healthy individuals active tuberculosis.

## Изучение эффективности химиопрофилактического лечения у контактных детей и подростков из очага МЛУ ТБ

*Абилдаев Т.Ш., Кастыкпаева Л.В., Бекембаева Г.С.  
Национальный центр проблем туберкулеза РК, Алматы*

**Ключевые слова:** контакт с больным, лекарственно-устойчивый туберкулез, инфицирование, сенсibilизация организма.

### Актуальность

В условиях напряженной эпидемической ситуации по туберкулезу у детей из групп риска эффективным методом его предупреждения продолжает оставаться химиопрофилактика (ХП) [1, 2]. Однако некоторые авторы в настоящее время считают, что ХП неполноценна и ее низкая эффективность вследствие неконтролируемости сопровождается развитием лекарственной устойчивости (ЛУ) и рецидивами туберкулеза [3, 4]. Следует отметить, что эффективность химиотерапии зависит от своевременности выявления первичного инфицирования [5, 6]. При этом максимальное внимание должно быть уделено группам риска по инфицированию и заболеванию туберкулезом [7]. Немаловажное значение для снижения заболеваемости контактных лиц имеет изоляция ребенка и подростка из очага туберкулезной инфекции, желательнее, в санаторное учреждение [8]. В общеобразовательных и профессиональных учебных заведениях организовывается бесплатное горячее питание для детей и подростков, получающих химиопрофилактику [9]. Изучение эффективности химиопрофилактического лечения в очагах туберкулезной инфекции по различным литературным источникам недостаточно противоречиво и весьма актуально в связи с выявлением среди детей и подростков из очагов туберкулеза, с первичной лекарственной устойчивостью.

### Материалы и методы

Основным критерием эффективности химиопрофилактики (ХП) туберкулеза является динамика туберкулиновых реакций, анализ которой был проведен у 50 детей и 50 подростков из очагов туберкулеза с лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза на фоне стандартной схемы химиопрофилактики изониазидом (г. Алматы).

### Результаты и обсуждение

По возрасту детей раннего возраста (0-3 года) было 12 (24,0%), детей дошкольного возраста (4-6 лет) – 10 (20,0%), школьного возраста – 28 (56,0%) детей, вторую группу составили подростки. По полу среди детей и подростков преобладали девочки – 32 (64,0%) и 36 (72,0%) соответственно, и все они являлись городскими жителями.

Социальный статус семей оценивался по совокупности данных о месте и условиях проживания, трудоустроенности родителей, уровне материального достатка (относительно среднего уровня заработка), полноценности семьи, наличию вредных привычек. По социальному статусу 52,0% детей были из малоимущих семей, а 28,0%

- из семей мигрирующего населения, а среди подростков больше было контактных из семей мигрантов 33 (66,0%).

При изучении видов контакта у наблюдаемого контингента было выяснено, что большинство детей (90,0%) имели тесный семейный контакт, (чаще всего с матерью), в 10,0% случаев контакт был родственник. В основном, отмечен контакт сроком 2-3 года. Подростки также в основном контактировали с родителями, чаще с отцом - 39 (78,0%), из них в 12 (30,7%) случаях выявлен очаг смерти, у двоих (5,1%) - множественный контакт, в 10 (20,0%) случаях контакт был родственник, и у одного подростка МЛУ ТБ с другом. В среднем, срок контакта составил 1 год.

При анализе лабораторных исследований у детей в гемограмме выявлены изменения в виде снижения гемоглобина (гипохромная анемия) в 44,0% случаев, также у 5,0% контактных выявлено снижение числа лимфоцитов (лимфопения). У подростков в 55,0% случаях определялась анемия, повышение числа эозинофилов было у 24,0% подростков.

Как показало исследование, на момент выявления очага туберкулезной инфекции МЛУ и взятия на «ДУ» все дети и подростки были уже инфицированы МБТ, что было установлено при постановке туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ. Первичное инфицирование отмечено у 46 (92,0%), а у 4 (8,0%) инфицированных детей установлена гиперергическая проба. Детям и подросткам с первичным инфицированием – 80 человек (80,0%) химиопрофилактика проводилась традиционно одним противотуберкулезным препаратом изониазидом, с гиперергической реакцией четверо детей и 15 подростков получили химиопрофилактическое лечение двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид + этамбутол) в течение двух месяцев.

Контролируемое химиопрофилактическое лечение получили 100,0% детей, подростков - 90,0%, а родители пятерых подростков отказались от проведения лечения.

В виду отсутствия санаторных садов для детей раннего возраста химиопрофилактическое лечение было проведено в амбулаторных условиях 12,0% контактным детям, остальным детям химиопрофилактика проводилась в организованных учреждениях (детские сады, школы).

Подростки в основном получили химиопрофилактику в школах, но следует отметить, что на время каникул (весенних и осенних), праздничных дней, препараты выдавались на руки.

Эффективность проводимой химиопрофилактики оценивалась по результатам контрольной туберкулиновой пробы Манту после окончания 2-3-месячного курса химиопрофилактики, положительный результат определялся стабилизацией или снижением чувствительности к туберкулину.

Определенный интерес вызвал результат туберкулиновой чувствительности после проведенного курса ХП: снижение чувствительности реакции Манту с 2ТЕ установлено только у 8(16,0%) детей из очага резистентного туберкулеза. Имели место случаи нарастания туберкулиновой чувствительности после химиопрофилактического лечения в лекарственно-резистентных очагах - 16(32,0%). Удельный вес гиперергических туберкулиновых реакций после проведения химиопрофилактического лечения не снижался и оставался на прежнем уровне.

Среди подростков у 23(46,0%) человек туберкулиновая проба оставалась положительной после проведения химиопрофилактического лечения. Снижение туберкулиновой чувствительности после проведения химиопрофилактического лечения констатировано у 14(28,0%) и у 2 с гиперергией, а у 13(26,0%) подростков отмечено нарастание туберкулиновой чувствительности.

Нами также была прослежена динамика туберкулинодиагностики среди подростков, отказавшихся от проведения химиопрофилактики. В этих случаях отмечалось нарастание чувствительности к туберкулину до гиперергической. Это указывает на высокую специфическую сенсibilизацию в условиях тесного семейного контакта с больным туберкулезом.

Важным моментом исследования явилось то, что до проведения химиопрофилактики среди детей средний размер туберкулиновой реакции соответствовал 12мм, среди подростков – 13-15 мм, а после проведения химиопрофилактики изониазидом средний размер папулы у детей увеличился до 14 мм, у подростков – до 18мм.

Высокая частота случаев нарастания туберкулиновой чувствительности, стойкая гиперергическая реакция после ХП свидетельствуют о низкой эффективности ее стандартных режимов у детей и подростков из очага лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Таким образом, проведение традиционного химиопрофилактического лечения малоэффективно у детей и подростков из очага лекарственно-устойчивого туберкулеза. В семьях, где больной умер от туберкулеза, есть основание для пересмотра режимов и сроков профилактического применения химиопрепаратов. Учитывая высокую опасность развития тяжелых, в том числе генерализованных форм туберкулеза у детей из очагов МЛУ ТБ, сроки проведения должны составлять не менее 6 месяцев. Химиопрофилактика должна быть обязательно контролируемой в очагах с высокой опасностью, к которым в первую очередь относятся социально-дезадаптированные семьи.

#### Литература

1. Вязьмина Л.Н. //Пробл. туб. - 1980. - №10. - С.12.
2. Ганиев К.Г., Бутыльченко О.В. // Пробл. туб. - 1992. - №5. - С.6-9.
3. Державин В.И. Усовершенствование диспансеризации и химиопрофилактики лиц высокого риска рецидива и заболевания туберкулеза легких: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1983. - 24 с.
4. Карабач С.С. //Пробл. туб. - 1977. - №12. - С.8-11.

5. Касарда В.В. //Пробл. туб. - 1988. - №12. - С.8-11.
6. Коркина И.В., Пермьякова З.А. //Пробл. туб. - 1988. - №7. - С.68-71.
7. Кривошеева Ж.И. // Белорус. мед. жур. - 2006. - №3. - С.14-18.
8. Аксенова К.И. Химиопрофилактика в очагах туберкулезной инфекции //Материалы юбил. сессии: 80-летие ЦНИИ туберкулеза РАМН. - М., 2001. - С.95-96.
9. Митинская Л.А. //Пробл. туб. - 2003. - №3 - С.19-25.

#### Тұжырым

Мақалада көп дәріге төзімді туберкулез ошағынан балалар мен жасөспірімдер арасында туберкулез қоздырғышының жұғу жағдайын, химио-профилактикалық емдеудің тиімділігін зерттеу жөніндегі мәліметтер келтірілген. Тек химиопрофилактикалық курс өткізілгеннен кейін ғана, балаларда 16,0%-да, жасөспірімдерде 28,0% туберкулинді сезімталдық жағдайлары төмендеген және балалар арасындағы туберкулинді сезімталдықтың өсу жағдайы 32,0% болса, жасөспірімдер арасында 26,0% анықталған. Балалар мен жасөспірімдерге химиопрофилактикалық ем жүргізгеннен кейін гиперергиялық туберкулинді әсердің үлестік салмағы бұрынғыдай деңгейді көрсеткен. Бұл мәлімет туберкулез науқасымен тығыз отбасылық қатынастағы баланың ағзасындағы өзіне тән жоғары сенсibilизация деңгейінің сақталғандығын көрсетеді.

#### Резюме

В статье представлены данные по изучению эффективности химиопрофилактического лечения среди инфицированных МБТ детей и подростков из очагов МЛУ ТБ. После проведения курса химиопрофилактики снижение туберкулиновой чувствительности установлено только в 16,0% случаев у детей и в 28,0% - у подростков. Нарастание же туберкулиновой чувствительности отмечено в 32,0% случаев среди детей и у 26,0% - среди подростков. Удельный вес гиперергических туберкулиновых реакций, после проведения химиопрофилактического лечения у детей и подростков, оставался на прежнем уровне. Этот факт указывает на сохранение высокого уровня специфической сенсibilизации организма ребенка в условиях тесного семейного контакта с больным туберкулезом.

#### Summary

In this paper there are presented the data on study of the effectiveness of chemopreventive therapy for children and adolescents infected with MDR TB from MDR TB sources. After chemoprevention regimen decrease in TB sensitivity was stated in 16.0% of children and 28.0% of adolescents only, while increase in tuberculin sensitivity was marked in 32.0% in children and 26.0% of adolescents. Percentage of hyperergic tuberculin reactions after chemoprevention therapy in children and adolescents remained in the same level. It indicates on keeping the high level of the specific sensibilization of child' body under conditions of family TB contact with TB source.

## Эффективность лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей

**Абсадыкова Ф.Т., Мухтермова В.Н., Ташпулатова Ф.К.**  
 РСНПМЦ Фтизиатрии и Пульмонологии, кафедра фтизиатрии Ташкентского  
 педиатрического медицинского института, г.Ташкент, Узбекистан.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфицированные дети, лечение ТБ/ВИЧ, АРВТ, эффективность терапии

### Актуальность

Разработка оптимальных режимов лечения туберкулеза у ВИЧ инфицированных детей, является одной из актуальных проблем современной фтизиопедиатрии.

В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ, для лечения больных детей с ТБ/ВИЧ применяются стандартизированные схемы лечения.

Вместе с тем, в Национальных программах имеются разногласия в отношении доз противотуберкулезных препаратов при длительном лечении туберкулеза у детей.

Ряд Национальных программ содержат положение о том, что детей с ВИЧ-статусом необходимо лечить 9 месяцев при легочном туберкулезе и 12 месяцев при внелегочном.

К настоящему моменту в доступной литературе особенности лечения больных в условиях применения АРВТ (антиретровирусной терапии) не отражены.

Регистрация случаев ТБ/ВИЧ у детей в Узбекистане за последние годы создала необходимость изучения аспектов терапии в сочетании с АРВТ.

С целью определения эффективности лечения детей больных ТБ/ВИЧ нами были анализированы истории болезни и диспансерные карты 78 детей, получавших лечение в условиях детского отделения РСНПМЦ ФиП в 2010 году. Интенсивный этап комплексного лечения проводился в стационаре в течение 2-3 месяцев однокомпонентными противотуберкулезными препаратами, так как вес детей колебался от 10 кг до 30 кг.

После клинико-рентгенологического обследования у большинства детей был диагностирован диссеминированный туберкулез легких (24,3%), у 6 (7,7%) - генерализованный первичный туберкулез, у 10 (12,3%) – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) и у 7 (9,1%) – внелегочные формы туберкулеза.

Тяжелая степень иммунодефицита установлена у 11 (14,1%) детей, прогрессирующая - у 58 (74,4%), умеренная - лишь у 9 (11,5%) детей с ТБ/ВИЧ.

По ходу проведения противотуберкулезной терапии всем обследуемым детям решался вопрос присоединения АРВТ. При этом дети, в зависимости от срока подключения АРВТ к противотуберкулезной терапии, были разделены на 3 группы.

В первую группу вошли 18 больных с ТБ/ВИЧ, которым АРВТ была назначена на 3-4 неделе от начала интенсивного курса противотуберкулезной терапии.

Во второй группе наблюдалось 39 больных, получивших АРВТ после завершения интенсивного этапа лечения, а больным 3 группы (21 ребенок) АРВТ назначалась после завершения основного курса противотуберкулезной терапии.

Распределение обследуемых детей по степени иммунодефицита и клиническим формам туберкулеза представлено в таблице 1.

Более раннее проведение АРВТ было начато у 18 детей (23,1%) с тяжелым и прогрессирующим иммунодефицитом.

Половине обследуемых (50%) АРВТ назначена после завершения интенсивного этапа противотуберкулезной терапии, несмотря на наличие тяжелой и прогрессирующей степени иммунодефицита. Одним из важных факторов позднего присоединения АРВТ явился характер

**Таблица 1 - Клинические формы туберкулеза у больных ТБ/ВИЧ**

Группы	Количество больных	Клинические формы туберкулеза							По степени иммунодефицита		
		ТВГЛУ		ПТК		Диссеминированный	Генерализованный	Внелегочный	Умеренный	Прогрессирующий	Тяжелый
		Осложненный	неосложненный	Осложненный	неосложненный						
Первая	18	2	4	-	2	7	2	1	-	14	4
Вторая	39	9	6	1	4	11	4	4	1	26	12
Третья	21	9	2	7	-	-	-	3	19	2	-
<i>Всего</i>	<i>78</i>	<i>32</i>		<i>14</i>		<i>18</i>	<i>6</i>	<i>5</i>	<i>20</i>	<i>42</i>	<i>16</i>
%	100	41,1		17,9		23,1	7,7	10,2	25,1	53,8	20,5

Примечание: разделение по степени иммунодефицита проведено по рекомендации ВОЗ (2009 год) – классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей.

**Таблица 2 - Эффективность противотуберкулезной терапии в комбинации с АРВТ через 2 месяца лечения.**

Группы обследования	Количество больных	Эффективность терапии		
		Значительное	Незначительное	Без эффекта
Первая	18	6 (33,3%)	10 (55,6%)	2 (11,1%)
Вторая	39	15 (38,5%)	24 (61,5%)	-
Третья	21	11 (52,4%)	10 (47,6%)	-
Всего	78	32 (41%)	44 (56,4%)	2 (2,6%)

специфического процесса: генерализованные, осложненные формы туберкулеза, зарегистрированные в первой (83,3±8,8%) и во второй (64,1±7,7%) группах. В то же время, среди больных третьей группы указанный фактор зарегистрирован у 9,6% детей.

Таким образом, одними из ведущих критериев возможности присоединения АРВТ к противотуберкулезной терапии явились: характер туберкулезного процесса и степень иммунодефицита.

На фоне комбинированной (противотуберкулезной) терапии у 3 детей первой группы наблюдался синдром иммунной реконституции, характеризующейся ухудшением клинической картины после улучшения состояния больного в начале курса лечения. Клинически в двух случаях отмечено нарастание симптомов интоксикации, появление деструкции в легочной ткани с выделением МБТ, а в одном случае - развитие симптомов ВИЧ - менингоэнцефалита.

Летальность отмечена у 2(2,6%) больных с явлениями менингоэнцефалита и прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности на фоне прогрессирующего туберкулеза легких.

К концу первого месяца лечения у 38,9% детей первой, 46,2% - второй и у 76,2% третьей группы, достигнут клинический эффект в виде полного исчезновения симптомов интоксикации, прибавки веса, улучшения психомоторного развития, исчезновения катаральных проявлений в легких, нормализация показателей гемограммы и общего анализа мочи.

После двухмесячной комбинированной терапии при контрольном рентгенологическом обследовании установлено значительное рассасывание очагов диссеминации, экссудата в плевральной полости, увеличенных л/узлов с минимальными остаточными изменениями у 33,3±11,1% детей из первой, 38,5±7,8% второй и 52,4±10,9% детей из третьей группы.

Незначительная рентгенологическая динамика с частичным рассасыванием патологических сдвигов с фор-

мированием метатуберкулезных остаточных изменений зарегистрированы в 1,1-1,3 раза реже в первой и второй группах, в отличие от третьей группы.

Окончательную сравнительную эффективность терапии оценивали после завершения основного курса противотуберкулезной терапии. Длительность основного курса лечения составила в среднем 10 месяцев для обследуемых первой - 8,5 месяцев для второй и 7 месяцев - для третьей группы.

Побочные реакции на препараты 1 ряда отмечены у 11(14,1%) исследуемых, при этом побочные реакции на противотуберкулезные препараты установлены до введения АРВТ. На фоне АРВТ дополнительных побочных реакций не отмечено.

Результаты противотуберкулезной терапии в сочетании с АРВТ у детей с ТБ/ВИЧ отражены в таблице 3.

Итак, к концу завершения курса противотуберкулезной терапии у 96,2% детей с ТБ/ВИЧ достигнут клинико-рентгенологический эффект с преобладанием совершенного типа заживления у 58,9%.

Неудача в терапии отмечена у 3-х больных с прогрессирующим иммунодефицитом в сочетании с туберкулезом.

Достоверных различий по эффективности терапии, в зависимости от срока присоединения АРВТ, к концу завершения лечения не отмечено, хотя осложнения от лечения в виде развития синдрома иммунной реконституции отмечены в группе детей с ранними сроками присоединения АРВТ, до завершения интенсивного этапа лечения.

#### **Выводы**

1. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей в большинстве случаев (74,5%) протекает на фоне тяжелого и прогрессирующего иммунодефицита, что затрудняет введение противотуберкулезной терапии.

2. Своевременное присоединение АРВТ с учетом течения и характера специфического процесса, степени иммунодефицита, способствует излечению от туберкулеза 96,2% детей с ТБ/ВИЧ.

**Таблица 3 - Эффективность лечения больных детей ТБ/ВИЧ.**

Группы	Число детей	Средний срок лечения (в днях)	Эффективность лечения		
			Значительные	Незначительные	Без эффекта
Первая	18	268	9 (50%)	6 (34,4%)	3 (16,6%)
Вторая	39	235	22 (56,4%)	17 (43,4%)	-
Третья	21	205	15 (71,4%)	6 (28,6%)	-
Всего	78	236	46 (58,9%)	29 (37,3%)	3 (3,8%)

3. Комбинация АРВТ с противотуберкулезными препаратами не оказывает дополнительного влияния на частоту развития побочных реакций к противотуберкулезным препаратам.

4. Отсутствие четких лабораторных критериев иммунодефицита для определения оптимальных сроков присоединения АРВТ к противотуберкулезной терапии требует дальнейшего изучения.

#### Литература

1. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health. And the Infectious Diseases Society of America. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity Weekly Report, 2004, 53( RR- 14): 1-63.
2. TB/HIV a clinical manual, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/ TB 2004.329).
3. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Weekly epidemiological record, 1999, 74: 385-400.
4. Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. AIDS, 2001, 15: 143-152.

#### Тұжырым

Соңғы 5 жыл ішінде балалар арасында ТБ/АИТВ-ың өсу жағдайлары АРВТ-мен қоса туберкулезге қарсы дәрілермен емдеудің аспектілерін зерттеуді қажет етеді. АИТВ жұқпасына шалдыққан балалардағы туберкулез ауруы көбінесе (74,5%) ауыр және үдемелі иммунды тапшылық белгісінде өтеді, бұл туберкулезге қарсы ем өткізуге қиыншылық туғызады. АРВТ үрдісімен қоса дер кезінде ауруды алдын алу шаралары өткізілсе, ТБ/

АИТВ-на шалдыққан балалардың 96,2% туберкулезден сауықтыруға мүмкіндік туады. Туберкулезге қарсы дәрі дәрілер мен АРВТ үйлестіру кезінде туберкулезге қарсы дәрілерге жанама әсердің пайда болуына кері ықпалын тигізбейді.

#### Резюме

Рост регистрации случаев ТБ/ВИЧ среди детей за последние 5 лет создал необходимость изучения аспектов ПТП терапии в сочетании с АРВТ. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей в большинстве случаев (74,5%) протекает на фоне тяжелого и прогрессирующего иммунодефицита, что затрудняет проведение противотуберкулезной терапии. Своевременное присоединение АРВТ с учетом течения и характера специфического процесса, степени иммунодефицита, способствует излечению от туберкулеза 96,2% детей с ТБ/ВИЧ. Комбинация АРВТ с противотуберкулезными препаратами не оказывает дополнительно влияния на частоту развития побочных реакций к противотуберкулезным препаратам.

#### Summary

The Growing to registrations of the events TB/HIV amongst children for the last 5 years created need of the study aspect therapy in combination with ARVT. The Tuberculosis beside HIV polluted children in most cases (74,5%) runs on background heavy and progressing of immunity that obstructs introduction an anti-TB therapy. The Well-timed joining ARVT with provision for currents and nature of the specific process, degree of immunity, promotes curing from tuberculosis 96,2% children with TB/ HIV. The Combination ARVT with anti-TB preparation does not render in addition influences upon frequency of the development side reaction to anti-TB preparation.

УДК: 616-002.5:579.252.55]-036.8(574.5)

## Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом по Южно-Казахстанской области

Адаева У.Б.

Областной противотуберкулезный диспансер Южно-Казахстанской области

**Ключевые слова:** туберкулез, эффективность лечения, МЛУ ТБ, Южно-Казахстанский регион

Несмотря на некоторую стабилизацию эпидемиологической ситуации по туберкулезу в регионах и в целом по республике, значимой проблемой является увеличение числа случаев лекарственно-устойчивых форм ТБ.

Развитию и увеличению роста устойчивых форм туберкулеза способствовало множество факторов, а именно: перерывы в лечении, недостаточный контроль применения препаратов на протяжении всего курса, особенно на амбу-

латорном этапе, низкое качество препаратов, наличие стойких побочных эффектов, из-за которых приходилось прерывать лечение. Немалую роль в увеличении роста устойчивых форм туберкулеза способствовал жесткий отбор на лечение препаратами резервного ряда из-за их недостаточности с момента учета таких больных практически до 2010 года.

Так, за последние 2 года (2010 - 2011г.г.) число зарегистрированных больных этой формой в ЮКО составляет 468 и 542, что соответствует 18,3% и 25,1% соответственно от общего количества (2559 и 2161) больных туберкулезом I группы диспансерного учета.



Таблица 1 - Клинические формы туберкулеза у больных

Клинические формы	абс. ч.	%
Инfiltrативный туберкулез легких	366	78,2
Диссеминированный туберкулез легких	14	3,0
ФКТ	65	13,9
Казеозная пневмония	2	0,4
Первичный тубкомплес	1	0,2
Туберкулез костей и суставов	4	0,9
Туберкулезный плеврит	9	1,9
Милиарный туберкулез легких	2	0,4
Очаговый туберкулез легких	1	0,2

Все больные на интенсивной фазе лечились в стационаре. До начала терапии была обследована мокрота бактериоскопически и культурально.

Среди больных, взятых на лечение в 2010 году, больных мужского пола было 292 (62,3%), женского 176 (37,7%), в возрасте от 7 до 75 лет. Большинство больных в возрасте 20-49 лет – 355 (75,9%). Из общего количества больных не работали – 337 (72,0%), прибыли из мест лишения свободы – 16 (3,4%), ранее леченные – 359 (76,7%).

По клиническим формам у 65 больных (13,9%) выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез, у 366 (78,2%) инfiltrативный туберкулез, у 14 (3,0%) – диссеминированный туберкулез, у 2 (0,4%) казеозная пневмония (таблица 1).

Сопутствующими заболеваниями страдали 76 больных (16,2%):

- сахарный диабет – 12 (2,6%);
- ВИЧ/СПИД – 11 (2,4%);
- хронический бронхит – 35 (7,5%);
- хронический гастрит – 8 (1,7%);
- хронический гепатит – 2 (0,4%);
- язвенная болезнь желудка и 12п.к. – 2 (0,4%);
- артериальная гипертензия – 6 (1,3%).

При госпитализации в стационар у всех больных были обнаружены МТ в мокроте методом микроскопии.

Мультирезистентная устойчивость обнаружена у 117 больных (25,0%), полирезистентность – у 59 (12,6%), монорезистентность – у 42 больных (9,0%).

Побочные явления на препараты наблюдались у 198 (42,3%) больных, находящихся на интенсивной фазе лечения. Из них в виде диспепсических реакций (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, отрыжка, снижение аппетита) наблюдалось у 96 больных (20,5%). Токсический гепатит диагностирован у 27 (5,8%), аллергические реакции (кожный зуд, сыпь, покраснение) – у 29 больных (6,2%), психические нарушения (галлюцина-

ции, психомоторное возбуждение, бессонница) – у 35 (7,5%), тугоухость у 1 больного (0,2%). Симптомы плохой переносимости препаратов появлялись у больных уже на первой неделе от начала лечения. Следует отметить тот факт, что чаще всего побочные явления возникали при употреблении препаратов отечественного производства (Ромат, SANTO). Препараты временно отменялись лишь в случаях некупирования от назначаемой терапии, но имеются случаи и полной отмены препарата в связи с непереносимостью. Дополнительно назначались витамины группы В, глютаминовая кислота, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

По исходам лечения больных можно сделать следующее заключение: положительные исходы лечения (вылечен и лечение завершено) имели 306 больных (229 и 77 соответственно), что составило 65,4%; неблагоприятный исход наблюдался у 32 больных (6,8%), нарушили режим 22 больных (4,7%), умерло 45 больных, что составило 9,6%, переведено 25 больных (5,3%), продолжали лечение 38 больных (8,1%).

Нами постоянно проводились беседы как с самими больными, так и с их родственниками о необходимости непрерывного лечения для успешного завершения (с этой целью в последние годы организованы Школы пациента во всех противотуберкулезных учреждениях области) и лечащим врачом, и обслуживающим средним медперсоналом. Несмотря на проводимые мероприятия, из 468 больных нарушило режим 22 больных. 10 из этих больных в дальнейшем продолжили лечение, 10 оторвались от диспансеризации, 2 умерло. Один из 22 нарушителей имел судимость, один не имел определенного места жительства.

Из 32 неудач лечения 14 (43,7%) больных умерло, 5 из них от других причин, у 4 – при дальнейшем продолжении лечения вновь был установлен неудачный исход, 11 продолжают лечение по настоящее время, 3 – вылечены. Один из этих больных не имел определенного места жительства.

Таблица 3 - Исходы лечения больных

Всего больных	Вылечен, лечение завершено		Неудача лечения		Нарушило режим		Умерло		Переведено	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
468	306	65,4	32	6,8	22	4,7	45	9,6	25	5,3

Обобщая анализ данных о больных, взятых на лечение в 2010 году, можно сделать следующее заключение:

1. Основной процент больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом составляют лица молодого возраста (71,1%) и безработные (72,0%).
2. В 76,7% случаев резистентные формы туберкулеза возникают у ранее лечившихся пациентов.
3. В клинической структуре преобладает инфильтративный туберкулез (78,2%).
4. При достаточной приверженности к лечению можно добиться успеха. Так, 65,4% больных были излечены, а при дальнейшем лечении из когорты неудача лечения было вылечено еще 9,4% больных.
5. Необходимо повысить качество и количество проводимых с больными и их родственниками бесед о необходимости непрерывного лечения и об опасности заражения окружающих, т.к. процент отрицательных исходов остается высоким (21,0%).

#### Литература

1. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан: Метод. рекомендации. - Алматы, 2009. - 123с.
2. Приказ №218 «О некоторых вопросах по борьбе с туберкулезом». Инструкция по выявлению, регистрации, лечению и диспансерному наблюдению туберкулеза в организациях первичной медико-санитарной помощи и противотуберкулезных организациях. - Алматы, 2011.

#### Резюме

Представлены результаты лечения 468 больных резистентным туберкулезом легких, зарегистрированных в 2010 году. Длительность курса химиотерапии составляла не менее 18 месяцев, 6 месяцев из них на интенсивной фазе. Возникновение резистентных форм туберкулеза напрямую связано с получением предшествующего курса химиотерапии. Но, несмотря на плохую переносимость, наличие сопутствующих заболеваний, при прилежном и своевременном употреблении препаратов второго ряда можно добиться высоких результатов лечения.

#### Тұжырым

Бұл мақалада 2010 жылы тіркелген өкпе туберкулезінің резистентті түрімен ауыратын 468 науқастың емдеу нәтижесі көрсетілген. Химиотерапия емінің ұзақтығы 18 айдан кем болмаған, оның 6 айы – қарқынды кезеңінде. Өкпе туберкулезінің резистентті түрлерінің пайда болуы алдыңғы ем қабылдауына байланысты. Екінші қатардағы препараттарының ауырлығына, қосымша аурудың барына қарамастан, үзбей ем қабылдағанда бұл аурудан жазылып кетуге әбден мүмкіндік бар.

#### Summary

The results of treatment are presented 468 patients by a resistance with of registered plague in 2010 year. Duration of course of chemotherapy of not less than 18 months, from them on an intensive phase. The origin of resistant forms of tuberculosis is straight related to the receipt of preceding course of chemotherapy. But in spite of bad bearableness presence of concomitant diseases at the diligent and timely use of preparations of the second row it is possible to obtain the high results of treatment.

УДК: 616.24-002.5-08

## Применение эрдомеда в лечении больных туберкулезом органов дыхания

**Берикова Э.А.<sup>1</sup>, Бектасов С.Ж.<sup>1</sup>, Разбекова Б.Ж.<sup>2</sup>.**

*Национальный центр проблем туберкулеза МЗ РК<sup>1</sup>*

*Ауэзовский ПТД г. Алматы<sup>2</sup>*

**Ключевые слова:** эрдомед, муколитик, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, лечение.

В лечении больных туберкулезом широко используется муколитики, количество которых в последнее время заметно увеличилось. Эрдомед является муколитиком нового поколения, обладающим, помимо муколитического действия, также антибактериальным, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами. Это новый препарат, эффективность которого обусловлена действием активных метаболитов. Тиоловые группы метаболитов вызывают разрыв дисульфидных мостиков, которые связывают одно с другим волокна гликопротеинов, это при-

водит к уменьшению эластичности и вязкости мокроты. В результате этого эрдомед усиливает и ускоряет освобождение респираторных путей от секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и увеличивает эффективность мукоцилиарного транспорта в верхних и нижних отделах респираторного тракта.

**Целью данного исследования** является изучение эффективности и безопасности препарата эрдомед в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

#### Материалы и методы

Эрдомед посредством аминовых групп антагонистически действует местно на свободные радикалы кислоро-

да и препятствует подавлению альфа-1-антитрипсина у табакокурльщиков, тем самым снижает повреждающее действие табачного дыма у хронических курильщиков. Эрдомед увеличивает концентрацию иммуноглобулина А в слизистой оболочке дыхательных путей у больных с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей, а также снижает подавляющее действие табачного дыма на функции гранулоцитов. При совместном применении эрдостеин увеличивает концентрацию амоксицилина в бронхиальном секрете.

Эффект от терапии препаратом развивается на 3-4 сутки лечения. Эрдомед как таковой не содержит свободные SH-радикалы. Поэтому препарат не оказывает повреждающего действия на желудочно-кишечный тракт и побочные эффекты со стороны пищеварительной системы не отличаются от эффектов плацебо.

Быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется в печени до трех активных метаболитов, наиболее важный из которых – N-тиодигликоль-ил-гомоцистеин (Метаболит 1 или М1). Время полувыведения - более 5 часов. Повторное применение препарата или прием пищи не влияют на фармакокинетические параметры. Максимальная концентрация препарата - 3,46 мкг/мл; время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови – 1,48 час.; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (0-24 час) – 12,09. 64,5% Эрдомед связывается с белками плазмы крови. Препарат выводится в виде неорганических сульфатов через почки и с фекалиями.

Согласно утвержденному протоколу по клиническому испытанию препарата Эрдомед, капсулы 300мг №10 «MedicomInternationals.r.o.», Чехия, для «EdmondPharmaS.r.l.», Италия, в отделении легочного туберкулеза с МЛУ ТБ №1 Национального центра проблем туберкулеза МЗ РК с 8 октября по 18 октября 2012 года было отобрано проспективным методом 30 больных с туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 55 лет. Среди них мужчин было 19 (63,3%), женщин - 11(36,7%).

При клиническом испытании препарата Эрдомед, капсулы 300мг №10 «Medicom International s.r.o.», Чехия, для «Edmond Pharma S.r.l.», Италия, не включались больные с заведомо известной лекарственной болезнью, имеющие тяжелые формы печеночной или почечной недостаточностью, судорожный синдром, психические заболевания.

Эрдомед назначался внутрь в дозе 300 мг в соответствии с весом больного в комбинации с 4 или 5 противотуберкулезными препаратами резервного ряда в течение 5 дней 1 раз в сутки, по 8,5 мл (300 мг) два раза в день. Дозировка на вес тела: 10 мг/кг веса тела два раза в день.

В исследование включены были по 11 (36,7%) больных с фиброзно-кавернозным и 17 (56,7%) больных с инфильтративным туберкулезом легких и 2 (6,6%) больных с казеозной пневмонией. Все больные до начала ле-

чения выделяли мультирезистентные штаммы микобактерий туберкулеза.

Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет наблюдался у 2 больных.

При оценке клинических качеств данного препарата все больные ежедневно осматривались лечащими врачами, изменения регистрировались в историях болезней. Постоянно учитывались сроки элиминации симптомов интоксикации и грудных жалоб, сроки нормализации показателей лейкограммы, а также переносимость данного препарата больными по показателям биохимических исследований крови, мочи.

### Результаты и обсуждение

Для изучения эффективности и безопасности применения эрдомеда в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью мы проанализировали данные о 15 больных (основная группа), получавших лечение в режиме DOTS-plus и препарата эрдомед, капсулы 300мг №10 «Medicom Internationals.r.o.», Чехия, для «Edmond Pharma S.r.l.», Италия, в сравнительном аспекте с данными контрольной группы.

Контрольную группу составили 15 больных МЛУ ТБ, получавших лечение в режиме DOTS-plus.

Больным в обеих группах по поводу МЛУ ТБ при поступлении в стационар назначались противотуберкулезные препараты второго ряда (ПВР) в стандартном режиме DOTS-plus. В дальнейшем схема лечения корректировалась с учетом переносимости больными ПВР и данных теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к ПВР, а также клинико-рентгенологической динамики.

Возраст больных в обеих группах колебался от 18 до 50 лет. В основной группе мужчин было 6 (40,0%), женщин - 9 (60,0%), а в контрольной группе число мужчин составило 7 (46,7%), а женщин - 8(53,3%).

У всех больных сравниваемых групп при поступлении в стационар выявлено бактериовыделение методами микроскопии и посева. При постановке теста лекарственной чувствительности у всего анализируемого контингента лабораторно подтвержден туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, т.е. резистентность микобактерий туберкулеза (МБТ), по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину.

При поступлении в отделение общее состояние больных в основной группе оценивались как тяжелое у 4 больных, у 2 – средне-тяжелое и у 9 больных как удовлетворительное. В контрольной группе у 1 больного оценивалось тяжелое состояние, 9 – средней тяжести и у 5 больных – как удовлетворительное состояние.

В таблице 1 представлено распределение больных по нозологическим формам туберкулеза легких.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что группы сравнения по нозологической структуре были практически идентичными. В обеих группах преобладали больные с фиброзно-кавернозными и инфильтративными формами туберкулеза легких, в группах двое больных сравнения страдали казеозной пневмонией.

**Таблица 1 - Нозологическая структура анализируемого контингента больных**

группа	Клинические формы туберкулеза легких									
	ИТЛ		ФКТ		диссеми- рованный		казеозная пневмония		Всего	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
основная	10	66,7	3	20,0	-	-	2	13,3	15	100,0
контрольная	7	46,7	8	53,3	-	-	-	-	15	100,0

У большинства больных отмечались различные осложнения основного заболевания. Так, легочно-сердечная недостаточность выявлена у 7 (46,7%) больных в основной и у 11 (73,3%) больных в контрольной группах; кровохарканье наблюдалось у 2 больных в контрольной группе.

Наряду с этим, у 4 больных основной и у 6 больных контрольной групп отмечались сопутствующие заболевания. Частота сопутствующих заболеваний в обеих группах представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, сахарным диабетом II типа страдали 2 больных основной группы и 1 больной контрольной группы.

В целом, по нозологической структуре, по наличию осложнений, сопутствующих заболеваний и тяжести состояния пациентов сравниваемые группы были идентичны.

Грудные жалобы в виде кашля с мокротой, одышки и болей в грудной клетке до лечения наблюдались у 13 больных основной группы и у всех больных контрольной. При этом больные, принимавшие Эрдомед на фоне специфической антибактериальной терапии, перестали предъявлять грудные жалобы уже через 3 дня лечения - в 7 (46,7%) случаях, через 5 дней лечения - в 3 (20,0%) случаях и через неделю от начала лечения - у 5 больных.

В контрольной группе после 1 месяца лечения грудные жалобы купировались в 12 (80,0%) случаях. Из них

через 2 недели от начала лечения - у 7 (46,7), через 1 месяц - у 5 (33,3%). У 3 (20,0%) больных сохранялась симптоматика заболевания.

В целом, грудные жалобы и симптомы интоксикации купировались у 25 (83,3%) больных, получавших Эрдомед и у 13 (86,7%) больных.

Исходные патологические изменения в лейкограмме в виде лейкоцитоза отмечались у 2 больных, лимфопении - у 6 больных и ускорения СОЭ - у 7 (46,7%) больных в основной группе. В контрольной группе ускорение СОЭ отмечалось у 10 (66,7%) больных, других патологических сдвигов в лейкограмме не наблюдались. Нормализация показателей лейкограммы и СОЭ в периферической крови к 1 месяцу лечения отмечалась у 13 (86,7%) больных в основной группе и у 10 (66,7%) больных в контрольной группе.

Результаты лечения по конверсии мокроты представлены в таблице 3.

По данным, представленным в таблице 3, установлено, что в основной группе из 15 больных с бактериовыделением до начала лечения конверсия мазка мокроты к 1 мес. химиотерапии по DOTS-plus была достигнута у 10 (66,7%). В контрольной группе прекращение бактериовыделения микроскопическим методом достигнуто у 7 (46,7%) больных.

Каких-либо тяжелых токсико-аллергических реакций на Эрдомед и его взаимодействие с другими парал-

**Таблица 2 - Частота сопутствующих заболеваний в группах сравнения**

группа	Вид сопутствующего заболевания							
	СД		гастрит		ИБС		гепатит	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
основная	2	13,3	1	6,7	-	-	1	6,7
контрольная	1	6,7	3	20,0	-	-	2	13,3

**Таблица 3 - Конверсия мазка мокроты микроскопическим методом через 1 мес. в сравниваемых группах**

Группы	Сроки прекращения бактериовыделения, мес.		Всего	
	1 мес.			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Основная, n - 15	10	66,7	10	66,7
Контрольная, n - 15	7	46,7	7	46,7

лельно применяемыми препаратами на организм больных нами не наблюдалось.

Токсико-аллергические реакции на эрдомед и его взаимодействие с другими параллельно применяемыми препаратами на организм больных нами не наблюдались.

Таким образом, результаты изучения клинической эффективности Эрдомеда, капсулы 300мг №10 «MedicomInternationals.r.o.», Чехия, для «EdmondPharmaS.r.l.», Италия, в комплексном применении с другими противотуберкулезными препаратами второго ряда указывают на его высокую клиническую эффективность. Препарат оказывал муколитическое, противовоспалительное и антиоксидантное действия. При включении эрдомеда в комплекс лечения симптомы интоксикации и грудные жалобы элиминировались в ранние сроки. Изучение побочных реакций по клиническому течению, частоте, срокам возникновения свидетельствует о том, что данный препарат не обладает токсическими и аллергическими действиями.

На основании полученных результатов, рекомендуем эрдомед, капсулы 300мг №10 «MedicomInternationals.r.o.», Чехия, для «EdmondPharmaS.r.l.», Италия, для широкого применения в лечении больных туберкулезом в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами.

#### Литература

1. Иванова, Л. А., Павлова М. В., Арчакова Л.И. // Пробл. туб. и болезней легких. - 2003. – № 5. - С. 14-16.
2. Исакова Ж.Т., Гончарова З. К., Алдашев А. А. // Пробл. туб. и болезней легких. - 2008. – № 11. - С. 39-42.

3. Фирсова В. А. и др. // Пробл. туб. и болезней легких. - 2007.-№ 1. - С.61-64.
4. Мишин В. Ю., Степанян И. Э. //Рус.мед. журн. - 2000. - №12. - С. 496-500.
5. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И. //Пробл. туб. и болезней легких. - 2003. – №9. - С. 6-9.
6. Новожилова И. А. //Пробл. туб. и болезней легких. - 2004. - № 4. -С.29-31.
7. Мишин В. Ю., Комиссарова О. Г., Чуканов В. И. и др.// Пробл. туб. и болезней легких. - 2009. – №2. - С. 50-52.
8. Исмаилов Ш.Ш. и др. //Актуальные вопросы фтизиатрии. - Алматы, 2010. - С. 274-278.

#### Тұжырым

Мақалада негізгі және бақылау топтарында күніне екі рет 8,5мл-нан (300мг) 5 күн ішінде 4 немесе 5 екінші қатардағы туберкулезге қарсы эрдомед дәрісімен емдеудің нәтижелері келтірілген.

#### Резюме

В статье представлены результаты лечения эрдомедом с 4 или 5 противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение 5 дней, по 8,5 мл (300 мг) два раза в день в основной и контрольной группах.

#### Summary

In this paper there are presented the outcomes of treatment with preparation *Erdomed* along with fourth or five anti-TB drugs of the second line during 5 days by 8.5 vL (300mg) two times a days in the main and control groups.

УДК: 616.24-002.5.579.252.55]-089

## Исходы хирургических методов лечения у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при адекватной химиотерапии

**Еримбетов К.Д.<sup>1</sup>, Фирсов В.И.<sup>1</sup>, Бектурсинов Б.У.<sup>1</sup>, Ибраев Ж.А.<sup>1</sup>, Халыков К.У.<sup>1</sup>, Салыкова А.А.<sup>2</sup>, Абдуллина А.Г.<sup>3</sup>**

*Национальный Центр проблем туберкулеза<sup>1</sup>,  
Атырауский областной противотуберкулезный диспансер<sup>2</sup>,  
Медеуский противотуберкулезный диспансер г. Алматы<sup>3</sup>*

#### Введение

Высокий уровень лекарственной резистентности МБТ к АБП у половины больных с впервые выявленным туберкулезом является причиной неэффективности химиотерапии [1,2,3,4,5]. И только в 50-75% случаев использование стандартных режимов химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда при поли- и мультирезистентных формах туберкулеза позволяет добиться прекращения бактериовыделения.

Применение противотуберкулезных препаратов II ряда у впервые выявленных больных с лекарственной устойчивостью позволяет добиться эффективности (прекращения бактериовыделения) в 93,8% случаев, а у хронических больных – в 75,5% случаев [6,7,8,9].

Между тем, у 15-20% больных с лекарственной устойчивостью не удается добиться абациллирования и у них зачастую возникает необходимость в хирургических вмешательствах.

Таблица 1 – Клинические формы больных с ТБ МЛУ

Группа	Инфильтра-тивный туберкулез с осложне-нием		Кавернозный тубер-кулез		Фиброзно-каверноз-ный туберкулез		Туберкулома	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I (n=159)	12	7,5	6	3,8	121	76,1	20	12,6%
II (n=67)	29	43,3	2	3,0	31	46,3	5	7,4
III (n=51)	-	-	-	-	51	100,0	-	-

Изучение причин неэффективности антибактериального лечения больных с устойчивыми формами туберкулеза и анализ оперативных вмешательств в последние десятилетия доказывают высокую значимость хирургии при данной патологии [10,11,12,13,14].

**Цель работы:** повышение эффективности хирургических методов лечения больных с МЛУ ТБ на основе оценки исходов их лечения.

#### Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 277 больных с МЛУ ТБ.

Первую (основную) группу составили 159 больных, оперированных на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами второго ряда в стандартном режиме.

Во вторую (контрольную) группу включены 67 больных, оперированных на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами первого ряда.

В третью (контрольную) группу отнесен 51 пациент, получивший консервативную терапию в условиях терапевтического отделения Национального центра проблем туберкулеза за период 2005-2008 годы.

Среди исследуемых больных I группы преобладающее большинство было мужчин - 100 (62,9%), женщин - 59 (37,1%).

Аналогичная картина отмечена во II и в III контрольных группах: число мужчин составило 45(67,2%) и 33 (64,7%), а женщин 22(32,8%) и 18(35,3%) соответственно.

Во всех группах преобладали лица молодого возраста. В возрастном интервале с 21 года до 30 лет в I группе было 85 (53,4%) больных, во II группе – 30 (44,8%) и в III группе – 23 (45,0%) человека.

Впервые выявленный туберкулез легких установлен в 36 (22,6%) случаях первой группы, в 16 (23,9%) – второй и в 5 (9,8%) случаях третьей групп.

Рецидивы заболевания отмечены у 55 (34,6%) лиц первой группы, у 28 (41,8%) – во второй и у 21 (41,2%) больного третьей группы.

Исход «неудача лечения» до оперативного вмешательства был у 68 (42,7%), 23 (34,3%) и 25 (49,0%) больных туберкулезом легких в первой, во второй и третьей группах соответственно.

#### Результаты

В структуре клинических форм во всех группах больных доминирующим являлся фиброзно-кавернозный туберкулез легких: в первой группе - 121 (76,1%) случай, во второй группе – 31 (46,3%) и в третьей 51 (100,0%) случай (таблица 1).

Далее по удельному весу в I группе преобладали туберкуломы – 20 (12,6%) случаев, во II группе их было 5 (7,4%).

Наличие инфильтративного туберкулеза легких с легочным кровотечением отмечено в I группе у 12 (7,5%) больных, во II группе – у 29 (43,3%).

В остальных случаях диагностирован кавернозный туберкулез, у 6 (3,8%) и 2 (3,0%) больных I и II групп.

При поступлении методом микроскопии в мокроте у больных первой группы МБТ обнаружены в 60 (37,7%) случаях, во второй группе бацилловыделителями были 34 (50,7%) больных. У 46 (90,2%) пациентов третьей группы результаты микроскопии мокроты на МБТ были положительными. ( $\chi^2 = 42,514$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ).

Культуральное исследование мокроты на МБТ дало положительный результат в первой группе у 81 (51,0%)

Таблица 2 – Характер оперативных вмешательств у больных I и II групп

Характер операции	I группа (n=159)		II группа (n=67)	
	абс	%	абс	%
Атипичная сегментарная резекция	40	25,1	7	10,4
Лобэктомия	61	38,4	14	20,9
Пневмонэктомия	36	22,6	4	6,0
Комбинированная резекция	3	2,0	1	1,5
Торакомиопластика	12	7,5	39	58,2
Трансстернальная и трансперикардальная окклюзия главного бронха	5	3,1	2	3,0
Турникетная перевязка	2	1,2	-	-
Всего	159	100	67	100

Таблица 3 – Исходы лечения больных исследуемых групп

Исход	I группа n=159		II группа n=67		III группа n=51	
	абс	%	абс	%	абс	%
Вылечен	148	93,0	17	25,4	27	52,9
Лечение завершено	8	5,0	19	28,3	11	21,5
Неудача лечения	1	0,6	19	28,3	10	19,6
Нарушение режима	1	0,6	2	3,0	-	-
Умер	1	0,6	5	7,5	3	5,9
Переведен в категорию IV	-	-	5	7,5	-	-

больного, во второй – у 57 (85,0%) и в третьей – у 48 (94,1%) больных ( $\chi^2 = 45,504$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ).

У всех больных трех групп тест на лекарственную устойчивость (ТЛЧ) определил наличие мультирезистентного туберкулеза, т.е. МБТ проявляли устойчивость к изониазиду и рифампицину.

Хирургическое лечение применено на фоне интенсивной фазы в 78,0% и 92,5% случаев больным I и II групп соответственно. В остальных случаях операции были выполнены во время поддерживающей фазы лечения.

В анализируемых группах определены исходы лечения по результатам когортного исследования (таблица 3).

Успешное лечение, суммируя исходы «вылечен» и «лечение завершено», отмечено в 98,0% у лиц I группы. У лиц из II группы данный показатель составил 53,7%. Удельный вес больных с успешным лечением в III группе был 74,4%. Неудача лечения зарегистрирована в 0,6%, 28,3% и 19,6% случаев в соответствующих группах. Умер 1 (0,6%) больной из первой группы, 5 (7,5%) - из второй и 3 (5,9%) - из третьей групп.

Следует отметить, что в первой группе среди больных, которым была выполнена торакомиопластика, умер 1 (0,6%) пациент, в остальных случаях зарегистрирован исход «вылечен».

Во второй группе в 22 (61,1%) случаях из 36 благоприятный исход на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами первого ряда достигнут после коллапсохирургических методов лечения.

В первой группе достоверно чаще отмечался исход «вылечен» - 93,1% ( $p < 0,001$ ), «лечение завершено» отмечено реже и составило лишь 5% ( $p < 0,01$ ); «неудача лечения» регистрировалась достоверно реже ( $p < 0,001$ ).

Во второй группе достоверно чаще отмечен исход «неудача лечения» ( $p < 0,001$ ) и реже - «вылечен» ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на химиотерапию противотуберкулезными препаратами первого ряда во II группе констатирован 61,1% случаев успешного лечения, благодаря применению коллапсохирургических методов.

#### Выводы

Эффективность хирургического лечения мультирезистентного туберкулеза легких у больных на фоне адекватной химиотерапии препаратами второго ряда составила 98,0%, что оказалась в 1,8 раза выше, чем у опе-

рированных больных на фоне химиотерапии препаратами первого ряда и в 1,3 раза выше, чем при консервативном лечении аналогичных больных МЛУ ТБ ( $p < 0,01$ ).

#### Литература

1. Фармер П. и др. Дилемма мультирезистентного туберкулеза в мире в современную эпоху. Программа по инфекционным болезням и социальным изменениям. - Бостон, США, 1998. - 19 с.
2. Barnes P. F. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1987. - Vol.136, № 2. - P.325-328.
3. Хоменко А.Г. и др. // Пробл. туб. - 1996. - № 6. - С. 42- 44.
4. Дорожкова И.Р. // Междунар. конф. по контролю за туберкулезом и V съезд фтизиатров Казахстана. - Алматы, 1998. - С. 126.
5. Ткаченко С.О., Ободзинский В.Н. // Туберкулез сегодня : Материалы VII Рос. съезда фтизиатров. - М., 2003. - С. 249.
6. Vernon A. // Intern.j. Tuberc. and Lung dis. - 2001. - Vol.5, №11. - S.1, P.7.
7. Дильмагамбетов Д.С. Клиника, диагностика и лечение впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания при наличии первичной лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза: Автореф. Дис.канд.мед.наук: 23.04.02. - Алматы, 2002. - 24 с.
8. Исмаилов Ш.Ш., Даутова Х.М.. // Современные принципы лечения и мониторинг мультирезистентного туберкулеза: Междунар. семинар: Сб. науч. работ. - Алматы, 2001. - С. 86-91.
9. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканова В.И. и др. // Пробл. туб. - 1999. - № 1. - С. 22-26.
10. Джунусбеков А.Д. Резекция легких у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: Автореф. Дис.канд.мед.наук: 21.10.64. - М., 1964. - 19 с.
11. Перельман М.И // Материалы межд. конф. - М., 1997. - С. 14-15.
12. Репин Ю.М. Хирургия отягощенных форм туберкулеза легких. - Л.: Медицина, 1984. - С.87-89.
13. Фролов Г.А. и др. // Пробл. туб. - 2002. - № 7. - С. 15-18.
14. Jzeman M.D. // N.Ende. - 1993. - Vol.329. - P.781-791.

**Тұжырым**

Көп дәріге төзімді өкпе туберкулезінің 277 науқасының емдеу нәтижелеріне талдау жасалды. Екінші қатардағы химиотерапия жағдайында ҚДТ ТБ науқастарын хирургиялық емдеудің тиімділігі 98,0% құрады. Бірінші қатардағы дәрі дәрмектермен ҚДТ ТБ науқастарының сәтті емделуі 53,7% қол жеткізілді. Терапиялық жолмен ҚДТ ТБ науқастарын емдеудің тиімділігі 74,4% құрады.

**Резюме**

Анализируются результаты лечения 277 больных с туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Эффективность хирургического лечения больных с МЛУ ТБ на фоне химиотерапии препаратами второго ряда составила 98,0%. Успешность

хирургического лечения больных с МЛУ ТБ препаратами 1 ряда достигнута у 53,7% больных. Эффективность консервативного лечения больных МЛУ ТБ составила 74,4%.

**Summary**

There were analyzed the outcomes of treatment of 277 patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis. The effectiveness of surgical treatment of patients with MDR TB against the chemotherapy with anti-TB drugs of the second line constituted 98.0%. The effectiveness of the surgical treatment of patients with MDR TB with anti-TB drugs of the first line constituted 53.7%. The effectiveness of the medicamentous treatment of patients with MDR TB constituted 74.4%.

УДК:616-002.5:579.252.55]-036.8 (574.25)

## Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом в 2006-2009 годы по Павлодарской области

**Куспекова М.М.**

*Павлодарский областной противотуберкулезный диспансер*

**Ключевые слова:** эпидемиологическая ситуация, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, лечение, исходы лечения

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Павлодарской области осложняется наличием высокого уровня лекарственной устойчивости. Число выявленных больных МЛУ ТБ за 4 года увеличилось начиная с 149 случаев в 2006г. до 423 - в 2009г. При этом отмечается рост первичной МЛУ (в 1,4 раза) с 19,0% до 27,5% (таблица 1 и рис. 1). Рост выявления больных МЛУ ТБ связан с целенаправленным увеличением обследования на ТЛЧ больных с бацилловыделением.

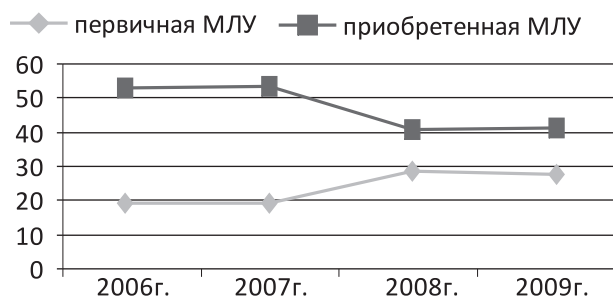


Рис. 1- Динамика МЛУ ТБ в Павлодарской области

Лечение больных МЛУ ТБ препаратами второго ряда в режиме DOTS+ в Павлодарской области проводится с ноября 2002 года.

Отбор на лечение препаратами резервного ряда ведется соответственно рекомендациям и приказам МЗ РК.

Охват больных МЛУ ТБ на лечение ПВР по области увеличился с 18,5% в 2006г. до 41,7% в 2009г. (см. табл. 2)

Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов взятых на лечение ПВР. По полу больные распределились следующим образом: (таблица 3 и рис. 2)

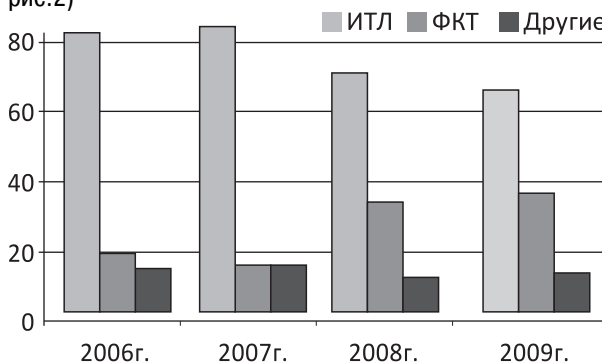


Рис. 2 - Клинические формы туберкулеза легких 2006-2009г.г.

Как видно из таблицы 4 и рисунка 3, среди взятых на лечение ПВР чаще всего отмечался инфильтративный туберкулез легких – от 60,4% до 77,8%, затем ФКТ – 10,6% до 31,2%, а удельный вес других форм туберкулеза составил от 6,6% до 10,6%. Рост больных с ФКТ в 2008-2009 годах связан с недифференцированным отбором больных на лечение ПВР, в отличие от предыдущих лет.

Как видно из таблицы 5, абсолютное большинство больных имели тотальную устойчивость к ППР. Лекарственная устойчивость к 4 противотуберкулезным пре-



паратам выявлена в среднем у 72,0% – 81,2% больных, к 3 препаратам у 12,1% – 21,5% больных, к 2 препаратам – 0,8% – 1,25%.

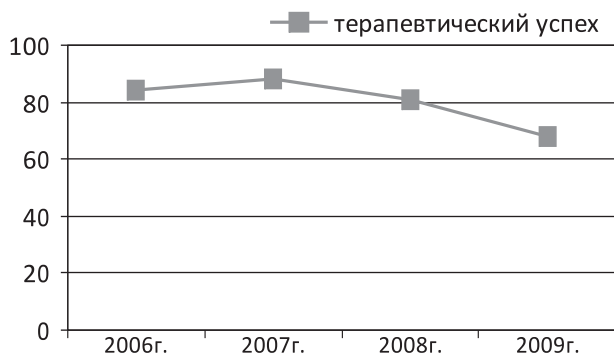


Рис. 3 - Терапевтический успех у больных пролеченных в режиме ДOTS-плюс в 2006-2009г.г.

Лечение больных в режиме DOTS-плюс в интенсивной фазе проводилось в течение 6 и более месяцев, в поддерживающей – 12-18 месяцев. В схему лечения вошли капреомицин или аминогликозиды (амикацин, канамицин), фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин), тиамиды (протионамид, этионамид), циклосерин, ПАСК, пиперазид. При сохраненной чувствительности к рифампицину и этамбутолу эти препараты включались в схему лечения.

На фоне специфического лечения у больных отмечались побочные реакции. В большинстве случаев они носили непостоянный характер, и лечение больным не прерывалось, только отдельные случаи требовали постоянной отмены противотуберкулезных препаратов и назначения дополнительных симптоматических средств. Так, в 2009г. у 2 (0,8%) больных от протионамида были диспептические расстройства (тошнота, рвота, потеря аппетита, частый жидкий стул), от протионамида и пиперазида у 2 (0,8%) больных были побочные реакции в виде токсического гепатита, психические нарушения в виде галлюцинаций у 5 (2,1%) больных были на фоне приема циклосерина, на капреомицин в 1 (0,4%) случае была аллергическая реакция (зуд, высыпания), в 1(0,4%) развилась почечная недостаточность и в 1 (0,4%) вестибулярные нарушения.

Из 86 больных, взятых на лечение в 2006 году, конверсия мазка мокроты и посева наступила в 94,1%, почти такие же результаты лечения наблюдались в 2007 и 2008г.г. – 92,5% и 93,6% соответственно, по РК – 87,4% в 2008г. По двое больных в каждом из годов дали неудачу лечения. Больные с (-) мазком и (+) посевом – 3 в 2006г. и по 4 случая в 2007г. и 2008 г. - это больные, прервавшие лечение по разным причинам (см. таблицу 6). По данным статей из научно-практических журналов, процент конверсии мазка мокроты в различных областях колеблется от 75,5% до 91,1%.

Терапевтический успех в 2006г. составил – 84,4%, в 2007г. – 88,2%, в 2008г. – 81,0%, в 2009г. – 68,0% (рис. 4).

Значительное снижение уровня терапевтического успеха в 2009 году на 16%, по сравнению с 2008 годом, связан с началом недифференцированного отбора больных на лечение ПВР. В результате, в 2009 году было

больше социально-дезадаптированных лиц у которых имелись обширные деструктивные изменения легочной ткани и массивное бактериовыделение, а в связи с алкоголизмом имели частые пропуски доз ПВР. Исходы лечения представлены в таблице 7.

Обращает на себя внимание уровень неудач лечения и число умерших в 2009 году. При анализе причин неудач лечения больных с МЛУ ТБ установлено, что среди них было:

- страдающих хронической формой туберкулеза 5 и более лет составили 18 из 30 (60%)
- ШЛУ – у 8 из 30 (26,7%)
- снято с лечения по непереносимости ПВР – 2 из 30 (6,7%)
- имели временные отмены ПВР – 12 (40%)
- наркоманы и алкоголики – 9 (30%)
- осложненные формы туберкулеза (казеозная пневмония, перикардит, туберкулез легких в сочетании с эмпиемой) – 4 (13,3%)
- больные с сопутствующими тяжелыми заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, язвенная болезнь) – 8 человек (26,7)

Основными причинами неблагоприятных исходов оказались частые перерывы в лечении и преждевременные отрывы от лечения в результате недисциплинированности больных, а также плохая переносимость ими ПВР.

Анализ причин умерших больных в 2009г. показал, что у 9 из 25 (36%) причиной смерти явился прогрессирующий туберкулез с легочно-сердечной недостаточностью, у 7 (28%) – хронический алкогольный цирроз и алкогольная миокардиопатия, у 3 (12%) – ХНЗЛ, у 2 (8%) – сердечно-сосудистые заболевания, у 2 (8%) – несчастные случаи, у 1 (4%) – СПИД, у 1 (4%) – желудочное кровотечение (язвенная болезнь желудка).

Из 25 больных умерло в поддерживающей фазе 4.

Излеченность среди новых случаев МЛУ ТБ в 2006-2009г. составил из 95,6%, 100%, 92%, 95,5%. Соответственно излеченность среди рецидивов: 83,3%, 80,8%, 81,8%, 63,3% соответственно.

#### Выводы

Среди больных Павлодарской области с 2006г. по 2009г. отмечается рост первичной МЛУ (в 1,4 раза) с 19,0% до 27,5%.

Охват больных МЛУ ТБ на лечение ПВР увеличился с 18,5% в 2006г. до 41,7% в 2009г.

Резистентный туберкулез чаще всего наблюдается у мужчин.

Из клинических форм ТБ чаще всего отмечается инфильтративная форма туберкулеза – от 60,4% до 77,8%.

Абсолютное большинство больных имели тотальную устойчивость к ППР (72,0%-81,2%).

Побочные реакции с постоянной отменой препарата чаще наблюдались на циклосерин (2,1%).

Конверсия мазка мокроты и посева к концу 6-го месяца интенсивной фазы наступила у 92,5% - 94,1% больных.

Лечение препаратами резервного ряда привело к излечению в 2006г. – в 84,4%, в 2007г. – в 88,2%, в 2008г. – в 81,0% и в 2009г. – 68,0% случаев.

Таблица 1 - Динамика МЛУ ТБ в Павлодарской области

Показатели	2006 год	2007 год	2008 год	2009 год
Первичная МЛУ	19	19,1	28,7	27,5
Приобретенная МЛУ	52,8	53,3	40,7	41,2
Зарегистрировано случаев МЛУ	149	261	481	423

Таблица 2 - Структура больных 4 категории в контингенте больных туберкулезом и охват ПВР

	2006 год		2007 год		2008 год		2009 год	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Контингент I гр. ДУ	4339	100	2559	100	1798	100	1618	100
из них в IV категории	520	12,0	608	23,8	628	35,0	576	35,6
Взято на лечение ПВР	96		85		121		240	
Охват ПВР		18,5		14,0		19,3		41,7

Таблица 3 - Распределение больных МЛУ ТБ 2006 – 2009г.г. по полу

	2006 год		2007 год		2008 год		2009 год	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Всего	96	100	85	100	121	100	240	100
мужчин	56	58,3	48	56,5	75	62,0	173	72,1
женщин	40	41,7	37	43,5	46	38,0	67	27,9

Таблица 4 - Клинические формы туберкулеза легких 2006-2009г.г.

Клинические формы	2006 год		2007 год		2008 год		2009 год	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Инфильтративный ТБ	74	77,1	67	78,8	79	65,3	145	60,4
Фиброзно-кавернозный	13	13,5	9	10,6	34	28,1	75	31,2
Кавернозный ТБ	3	3,1	1	1,2	1	0,8	4	1,7
Казеозная пневмония			1	1,2			1	0,4
Диссеминированный ТБ	1	1,0	3	3,5	4	3,3	9	3,7
Милиарный ТБ			1	1,2				
Туберкулема	1	1,0						
Очаговый ТБ							1	0,4
ПТК	1	1,0					2	0,8
Внелегочный ТБ	3	3,1	3	3,5	3	2,5	3	1,3
всего	96	100	85	100	121	100	240	100

Таблица 5 - Характеристика устойчивости к ППР у больных взятых на лечение в режиме DOTS-плюс

Устойчивость к ППР	2006 год		2007 год		2008 год		2009 год	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
HRSE	78	81,2	68	80,0	87	72,0	194	81,0
HRS	12	12,5	12	14,1	26	21,5	29	12,1
HRE		-		-	1	0,8	3	1,25
HR	4	4,1	2	2,3	3	2,5	2	0,8
полирезистентность	2	2,1	3	3,5	4	3,3	12	5,0
Всего	96		85		121		240	100

Таблица 6 - Результаты микроскопии мазка мокроты и посевов больных категории 4 пролеченных ПВР в 2006-2009г.г. в конце 6-го месяца интенсивной фазы.

Результаты анализов мокроты	Конверсия мазка мокроты и посевов							
	2006 год		2007 год		2008 год		2009 год	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
(-) мазок и (-) посев	81	94,1	74	92,5	88	93,6	171	80,7
(-) мазок и (+) посев	3	3,5	4	5,0	4	4,2	16	7,5
(+) мазок и (+) посев	2	2,3	2	2,5	2	2,1	16	7,5
(+) мазок и (-) посев							9	4,2
ВСЕГО	86	100	80	100	94	100	212	100

Таблица 7 - Исходы лечения больных пролеченных ПВР в режиме DOTS-плюс в 2006-2009 годы.

год	Исходы лечения											
	вылечено		Лечение завершено		Неудача лечения		Нарушение режима		умер		переведен	
	абс.ч.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2006	72	75,0	9	9,4	4	4,2	8	8,3	2	2,1		
2007	68	80,0	7	8,2	4	4,7	5	5,9	2	2,3		
2008	91	75,2	7	5,8	5	4,1	6	5,0	6	5,0	5	4,1
2009	144	60,0	19	7,9	30	12,5	16	6,7	25	10,4	6	2,5

**Тўжырым**

2006жыл аралығындағы 542 туберкулез науқасының ем нәтижелері ұсынылған. 2009жыл бойынша барлық науқастарда емдеу курсының ұзақтығы 18 айдан кем болмаған. Емдеудің тиімділігі, дәлірек айтқанда қақырық жағындысының конверсиясы (2006ж.-94,1%), (2007ж.-92,5%), (2008ж.- 93,6%) (2009ж.- 80,7%) тең болған. Аурудан сауығу көрсеткіші (2006ж.-84,4%), (2007ж.-88,2%), (2008ж.-81,0%), (2009ж.-68,0%) құраған. Алынған көрсеткіштердің нәтижесі ҚДТ ТБ науқастарын қосалқы қатардағы дәрілермен емдеудің тиімділігінің жоғары екендігі туралы мәлімет береді.

**Резюме**

Представлены результаты 542 больных туберкулезом за период с 2006г. По 2009г. у всех больных длительность курса лечения была не менее 18 месяцев. Эффективность лечения, а именно конверсия мазка мокроты

составила 94,1% (2006г.), 92,5% (2007г.), 93,6% (2008г.), 80,7% (2009г.) соответственно, показатели излечения – 84,4% (2006г.), 88,2% (2007г.), 81,0% (2008г.), 68,0% (2009г.). Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности лечения больных МЛУ ТБ препаратами резервного ряда.

**Summary**

There are presented the outcomes of treatment of 542 patients with tuberculosis during 2006. Duration of the treatment course in all the patients constituted not lesser than 18 months. Treatment effectiveness, namely sputum smear conversion constituted 94.1% (2006), 92.5% (2007), 93.6% (2008), 80.7% (2009) relatively, rates of cure were 84.4% (2006), 88.2% (2007), 81.0% (2008), 68.0% (2009). The results obtained are of evidence of the high effectiveness of treatment of patients with MDR TB with anti-TB drugs of the second line.

УДК:616.24-002.54-036.8:577.212

## Пути повышения эффективности комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких у больных с разным генетическим фоном

**Ташпулатова Ф.К., Убайдуллаев А. М.**

*Кафедра фтизиатрии Ташкентского педиатрического медицинского института, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, г. Ташкент, Узбекистан*

**Ключевые слова:** деструктивный туберкулез, комплексная терапия, генетический фон, генетические маркеры, эффективность лечения

Как известно, наряду с экзогенными факторами, влияющими на течение и на исход туберкулеза легких, большое значение имеют эндогенные факторы, в частности, генетический фон организма (Авербах А.А. и др., 1990; Убайдуллаев А.М. и др., 2000; Павлова М. В. и др., 2005; Скворцова Л.А. и др., 2007). Установлено, что при определенном генетическом фоне, туберкулез протекает тяжело и не смотря на лечение, неуклонно прогрессирует, часто осложняется развитием побочных реакций на химиопрепараты (Федосеева С.В., 1992; Умняшкин А.А., 1993; Белоцерковец В.Г., 2001;

Парпиева Н.Н., 2002; Сайдуллаев А.А., 2003). Изучение генетического фона у больных туберкулезом и заранее выделение «группы риска», предрасположенных к тяжелому течению туберкулеза и своевременное проведение коррекции лечения у этих больных – является актуальной проблемой фтизиатрии (Пятаева Э.В. и др., 2000).

**Цель исследования:** разработать тактику комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких (ДТЛ) у больных с разным генетическим фоном.

**Методы исследования**

Нами проведено комплексное обследование 337 больных ДТЛ. Среди обследованных было мужчин 171 (50,8%), женщин – 166 (49,2%). Инфильтративный деструктивный туберкулез легких установлен у 216 (64,1±2,6%) больных;

фиброзно-кавернозный - у 52 (15,4±1,9%); кавернозный - у 22 (6,5±1,8%); диссеминированный туберкулез легких – у 24 (7,2±1,4%); казеозная пневмония - у 23 (6,8±1,3%) больных. Среди обследованных больных впервые выявленные составили 87,8±1,7%, а ранее леченные - 12,2±1,7%.

Всем больным в качестве генетических маркеров определяли:

- фенотип гаптоглобина методом дискэлектрофореза сыворотки крови в полиакриламидном геле по D.C.Davis в модификации Н.А.Осиной (1982); выделяли фенотипы Нр 1-1, 2-1, 2-2;

- тип инактивации ГИНК в моче по Л.П.Гребеннику (1962);

- активность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (по А.Kornberg, Асатиани В.С., 1965 (норма 120-180.10<sup>-9</sup> эритроцитов в сыворотке крови).

Согласно рекомендаций К.С.Казакова и др. (1999), были выделены 4 комбинации генетических маркеров:

- неблагоприятная (НКГМ - носительство Нр 2-2+слабый тип инактивации ГИНК + пониженная активность Г-6-ФДГ);

- относительно неблагоприятная (ОНКГМ - сочетание двух неблагоприятных и одного благоприятного генетического маркера);

- благоприятная (БКГМ - носительство Нр 2-1+ сильный тип инактивации ГИНК + нормальная активность Г-6-ФДГ);

- относительно благоприятная (ОБКГМ - сочетание двух благоприятных и одного неблагоприятного генетического маркера).

В зависимости от режима комплексной терапии больные были разделены на 3 группы:

1 группа - 179 (53,2±2,7%) пациентов с ДТЛ, которые независимо от генетического фона в течение 3-4 месяцев получали традиционную комплексную терапию 4-5 химиопрепаратами (HREZS) в сочетании с патогенетическими средствами (антиоксиданты, антигипоксанты, иммунокорректоры, дезинтоксикационная терапия);

2 группа – 94 (27,9±4,6%) больных ДТЛ с носительством неблагоприятных комбинаций генетических маркеров, которым на фоне традиционной комплексной терапии назначали лимфотропное введение 10% раствора изониазида, антибиотик фторхинолонового ряда – ципролет (по 500 мг 2 раза в день в течение 1 месяца) и разработанный нами фитосбор в течение 2-х месяцев.

В схему лечения больных 2 группы был включен ципролет, так как согласно клиническим и экспериментальным данным Т.И.Виноградовой (1995), ципролет потенцирует туберкулостатическую активность химиопрепаратов, усиливая ингибирующее действие основных противотуберкулезных препаратов на МБТ, предотвращая развитие лекарственной устойчивости и усиливая фагоцитоз.

В целях ускорения дезинтоксикации и улучшения переносимости препаратов (Барнаулов О.Д., 1999; Убайдуллаев А.М и др., 2008), была разработана схема применения настоя из лечебных трав (душицы, зверобоя, корня солодки, подорожника, цветов ромашки, кукурузных рыльцев). Больным назначали настой по 100 мл 3 раза в день после еды, до приема препаратов, в течение 2-х месяцев.

3 группа – 63 (18,7±4,9%) больных с благоприятным и относительно благоприятным генетическим фоном, которые наряду с комплексной химиотерапией (HREZS) дополнительно в течение 2-х месяцев получали фитосбор многоспектрного действия.

**Таблица 1 - Эффективность разных схем комплексной терапии у больных ДТЛ при разном генетическом фоне (%)**

	Группа больных	Показатели эффективности		
		МБТ+ МБТ-	CV+ CV-	ПР
НКГМ	Химиотерапия n=11	11 (100) 6 (54,5±15,0)	11(100) 0	9 (81,8±11,6)
	ХТ+Лимфотропная терапия+ФТ+Ц n =21	21 (100) 18 (85,7±7,6) P < 0,05	21(100) 4(19±8,5)	7 (33,3±10,3) P < 0,01
ОНКГМ	Химиотерапия n =117	76(64,5±12,8) 60(78,9±4,6)	117 (100) 16 (13,4±3,2)	57 (48,7±4,6)
	ХТ+Лимфотропная терапия+ФТ+Ц n =73	49 (67,1±5,4) 47 (95,9±3,1) P < 0,001	73 (100) 27 (36,9±5,6) P < 0,001	20 (27,3±5,2) P < 0,01
ОБКГМ	Химиотерапия n =39	32 (82,0±6,1) 31 (96,8±2,8)	39(100) 5(12,8±5,3)	9 (23,1±6,7)
	ХТ+Фитотерапия n =49	35 (71,4±6,4) 35 (100)	49(100) 15(30,6±6,5) P < 0,02	8 (16,3±5,2) P > 0,2
БКГМ	Химиотерапия n =12	6 (50,0±14,4) 6 (100)	12(100) 3 (25±12,5)	2 (16,6±10,7) P > 0,2
	ХТ+Фитотерапия n =14	9(64,3±12,8) 9(100)	14 (100) 5 (35,4±12,8) P > 0,05	1 (7±6,8)

Примечание: P - достоверность разницы между показателями в группах; в числителе - до лечения, в знаменателе – после лечения.

**Таблица 2 - Динамика показателей остофазных белков крови у больных, получавших разные способы лечения**

	<b>Сиаловые</b>	<b>Серомукоиды</b>	<b>Гаптоглобин</b>
<b>НКГМ</b>			
Группа больных			
Химиотерапия	264±13,0	267±13,3	121±7,3
	201±6,2	208±10,6	98,5±6,5
	P<0,001	P<0,01	P<0,01
Химиотерапия +Л/Г+Фитотерапия +Ц	301,8±19,3	291,8±15,4	127±6,3
	208,2±10,1	212,7±12,1	98,7±6,4
	P<0,001	P<0,001	P<0,01
<b>ОНКГМ</b>			
Химиотерапия	298,7±6,8	282,5±6,1	130,1±2,8
	213,3±4,7	212,8±5,0	98,4±2,7
	P<0,001	P<0,01	P<0,001
Химиотерапия +Л/Г+Фитотерапия +Ц	290,0±11,5	283,9±9,2	132,1±4,2
	202,8±7,8	201,9±7,9	94,2±3,9
	P<0,001	P<0,001	P<0,001
<b>БКГМ</b>			
Химиотерапия	235,5±17,5	237,3±12,4	111±7,1
	165,6±7,1	171,8±8,6	83,5±5,1
	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Химиотерапия+фитотерапия	238,6±13,5	235,0±10,7	106,8±5,9
	177,1±4,9	180,0±5,6	79,9±5,0
	P<0,01	P<0,001	P<0,05
<b>ОБКГМ</b>			
Химиотерапия	272,1±9,3	256,5±8,4	123,8±4,3
	196,7±3,9	191,7±5,1	89,9±2,5
	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Фитотерапия+ химиотерапия	278,4±10,4	260,3±12,6	126,3±5,4
	190,3±5,3	187,8±6,2	87,5±3,2
	P<0,001	P<0,001	P<0,001

**Примечание.** В числителе- показатели до, в знаменателе- после лечения.  
P - достоверная разница между показателями до и после лечения.

Для выяснения степени выраженности воспаления в сыворотке крови изучали: гаптоглобин по N.Koriner (1972; N - 85±3,1 мг%), сиаловые кислоты по С.А.Гессу (Асатиани В.С., 1969; N - 160,4±4,1 ед.), серомукоиды колориметрическим методом (Колб В.Г., 1976; N - 167,7±4,8 ед.).

Среди обследованных больных 33 (9,8±1,6 %) из них имели неблагоприятную (НКГМ); 26 (7,7±1,4%) благоприятную комбинацию генетических маркеров (БКГМ). Более половины больных ДТЛ (190) явились носителями относительно неблагоприятной комбинации генетических маркеров (ОНКГМ; 56,4±2,7%). Больных с относительно благоприятной комбинацией генетических маркеров (ОБКГМ) было 88 (26,1±2,4%).

Сравнительный анализ результатов традиционной комплексной терапии у больных ДТЛ с носительством разных комбинаций генетических маркеров (1 группа) показал, что эффективность лечения выше у больных с БКГМ (табл.1). А у больных с НКГМ к концу лечения сохраняются интоксикационные и бронхолегочные симптомы, каверны не закрылись ни в одном случае и только половина больных перестала выделять МБТ. В то же время, к концу 3-4 месячной комплексной терапии с включением разработанного нами фитосбора (2 группа) у больных с НКГМ и ОНКГМ удалось сократить сроки положительной динамики, на 15-20 дней

раньше наблюдалось уменьшение симптомов туберкулезной интоксикации и поражение бронхолегочной системы.

В 1 группе у больных ДТЛ с НКГМ через 3-4 месяца прекращение бактериовыделения наступило в 54,5±15,0%, а при сочетании химиотерапии с лимфотропным введением изониазида, фитотерапии и приемом ципролета (2 группа) - у 85,7±7,6% больных (P<0,05). При ОНКГМ у больных 1 группы прекращение бактериовыделения наблюдалось в 78,9±4,6 %; во 2 группе - в 95,9±3,1% (P<0,001).

Закрытие полостей распада у больных с НКГМ из 1 группы, получавших только традиционное лечение, к концу 3-4 месяца не наблюдалась ни в одном случае, в то время как во 2 группе у 19,0±8,5% больных было отмечено закрытие полостей распада. Более результативной оказалась предложенная нами тактика лечения у больных с ОНКГМ; во 2 группе закрытие полостей распада отмечено в 2,5 раза (36,9±5,6%) чаще, чем в 1 группе (13,4±3,2%; P<0,001). Что касается больных с БКГМ и ОБКГМ, то даже традиционная терапия (1 группа) у них было достаточно эффективна: прекращение бактериовыделения наблюдалось в 100 и 96,8±2,8% соответственно. При дополнительном включении в комплекс лечения фитотерапии (3 группа) прекращение бактериовыделения отмечено у всех больных с БКГМ и ОБКГМ.

Показатель закрытия полостей распада у этой категории больных в 1 группе составил  $25,0 \pm 12,5\%$  и  $12,8 \pm 5,3\%$  соответственно, а при присоединении ФТ увеличился до  $35,4 \pm 12,8\%$  ( $P > 0,5$ ) и  $30,6 \pm 6,5\%$  ( $P < 0,02$ ).

Было отмечено, что биохимические показатели воспаления чаще и быстрее улучшаются в группах больных, получавших дополнительно фитотерапию. Причем, у больных с БКГМ и ОБКГМ эти показатели нормализовались (табл.2)

Наиболее часто побочные реакции (ПР) от химиопрепаратов возникали у больных ДТЛ с носительством НКГМ ( $81,8 \pm 11,6\%$ ) и ОНКГМ ( $48,7 \pm 4,6\%$ ). Однако в группе больных с НКГМ и ОНКГМ, получавших лимфотропную терапию в комбинации с ципролетом и фитотерапией, ПР возникали в 2,5 и 1,8 раза реже ( $33,3 \pm 10,3\%$  и  $27,3 \pm 5,3\%$  соответственно;  $P < 0,05$ ). У больных с БКГМ и ОБКГМ, получавших дополнительно фитотерапию, также отмечена тенденция к уменьшению частоты ПР  $-7,1 \pm 6,0\%$  и  $16,3 \pm 5,2\%$  соответственно.

#### Выводы

1. Для больных ДТЛ с неблагоприятным генетическим фоном наиболее эффективно в лечении сочетание лимфотропного введения изониазида, приема ципролета и назначение многоспектрного фитосбора на фоне интенсивной химиотерапии 4-5 препаратами, благодаря чему удается в 1,5 раза увеличить частоту абацилирования, на 19% – частоту закрытия полостей распада.

2. Наибольшая частота побочных реакций ( $88 \pm 11,6\%$ ) наблюдается при традиционной химиотерапии у больных с неблагоприятным генетическим фоном. При использовании дифференцированной тактики комплексного лечения частота ПР уменьшается в 2,4 раза.

#### Литература

1. Авербах М.М., Литвинов В.И., Маленко А.Ф. и др. Проблемы наследственности при болезнях легких. - М., 1990. - 240с.
2. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных легочным туберкулезом. - СПб, 1999. - 414с.
3. Белоцерковец В.Г. Региональная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких при сочетании с сахарным диабетом или поражением печени: Дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 2001. - 186с.
4. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1995. - 37с.
5. Казаков К.С., Убайдуллаев А.М., Ташпулатова Ф. К. и др. Комплекс генетических маркеров в прогнозировании лекарственных осложнений при химиотерапии туберкулеза: Метод. рекомендации. - Ташкент, 1999. - 9с.
6. Павлова М.В., Скворцова Л.А., Кондакова М.Н. и др. // Пробл. туб. и болезней легких. - 2005. - № 8. - С.30-33.
7. Парпиева Н.Н. Особенности течения и лечения туберкулеза легких при сочетании с сахарным диабетом у лиц с разными фенотипами гаптоглобина: Дис. ... д-ра мед.наук. - Ташкент, 2002. - 270с.
8. Пятаева Э.В. и др.. Подходы к химиотерапии на основе генетического прогнозирования тяжести

течения внутригрудного туберкулеза у детей // Материалы 5-го съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Ташкент, 2000. - С.136-139.

9. Сайдуллаев А.А. Течение остро прогрессирующего туберкулеза легких у больных с различным фенотипом антигена системы HLA и типов гаптоглобина: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. - М., 2003. - 34 с.
10. Сворцова Л.А. и др. Роль генетических факторов в клинике туберкулеза органов дыхания //Материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. - М., 2007. -С.187.
11. Убайдуллаев А.М., Казаков К.С., Черник М.Б. и др. //Пульмонология. - 2000. - № 1. - С.28-31.
12. Убайдуллаев А.М., Ташпулатова Ф.К. //Пробл. туб. и болезней легких. - М., 2008. - № 5. - С.3-6.
13. Умяшкин А.А. Иммуногенетическая характеристика различных контингентов больных с высоким риском заболеваемости туберкулезом: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. - М., 1993. - 49 с.
14. Федосеева С.В. Предрасположенность к инфильтративному туберкулезу и клинические варианты его течения в зависимости от генетических факторов: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. - М., 1992. - 29 с.

#### Тўжырым

Эртўрлї генетикалык жағдайдағы науқастар үшін өкпенің деструктивті туберкулезін кешенді емдеудің технологиясы дайындалуда. Жағымсыз генетикалык жағдайдағы науқастар үшін ең тиімдісі, лимфотропты қосындымен изониазид енгізу, ципролет қабылдау және химиотерапия жағдайында кең ауқымды фитожинақ тағайындау болып табылады, осының нәтижесінде туберкулез микобактериясының бөлінуі жиілігі 1,5 есеге, ыдырау қуысының жабылу жиілігі 19%-ға азайып, бір уақытта 2,4 есе дәріге төзімділігі жақсарды.

#### Резюме

Разработана технология комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких у больных с разным генетическим фоном. Доказано, что для больных с неблагоприятным генетическим фоном наиболее эффективным является сочетание лимфотропного введения изониазида, приема ципролета и назначение фитосбора многоспектрного действия на фоне химиотерапии. В результате применения этой комбинации удается в 1,5 раза увеличить частоту прекращения выделения МБТ, на 19% – частоту закрытия полостей распада, при одновременном улучшении в 2,4 раза переносимости лекарств.

#### Summary

The technology of complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis at patients with a different genetics is developed. It is proved that for patients with unfavourable genetics the most effective is the combination of limfotrophic introduction of isoniazid, ciprolet and phytotherapy with multispectrum effect, are included in chemotherapy. As a result, the frequency of cessation of MBT expectoration are increasing in 1,5 times, the frequency of closing of destruction cavities on 19%, and simultaneous improvement of drug tolerance in 2,4 times

## Эффективность и безопасность применения комбинированных отхаркивающих средств при бронхиальной астме

Абдушукурова Г., Абеуова Ж.С., Есимова Б.Е., Боева А.А., Турдиева З.Н.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Республиканский научно-практический аллергологический центр

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергология, схема лечения, Аскорил, отхаркивающие средства.

По определению рабочей группы GINA [1], бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной обструкции за счет бронхоспазма, отека слизистой и гиперсекреции вязкого трудноотделяемого секрета. Последний механизм определяет выраженность, так называемой, подострой обструкции, не купируемой «быстрыми» бронходилататорами и усиливающейся при присоединении инфекционных агентов. На рынке Казахстана присутствует большое количество отхаркивающих и муколитических средств, с разной химической структурой, механизмом действия, комбинированных и монокомпонентных. В связи с этим перед практическими врачами встает вопрос о выборе эффективных и безопасных отхаркивающих средств.

**Целью** данного исследования является изучение эффективности и безопасности одного из современных комбинированных отхаркивающих средств – препарата Аскорил, у больных бронхиальной астмой.

В процессе выполнения основной цели исследования решались следующие **задачи**:

1. Оценить эффективность Аскорила в отношении контроля бронхиальной астмы.
2. Оценить безопасность Аскорила у пациентов с бронхиальной астмой при одновременном приеме бета-2-агонистов длительного действия (ДДБА) в комбинации с ингаляционными кортикостероидами (ИГКС).
3. Оценить приверженность пациентов к приему Аскорила.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены больные бронхиальной астмой, получающие базисную терапию комбинированными ингаляционными препаратами, которые предъявляли жалобы на наличие трудно-отделяемой слизистой или слизисто-гнойной мокроты в течение не менее 7 дней.

Критерии включения в исследование:

Возраст от 15 до 60 лет.

Наличие диагностированной и подтвержденной бронхиальной астмы вне фазы обострения, частично контролируемая астма согласно АСТ® [2, 3] и рекомендациям GINA 2009 [1].

Отсутствия очаговых поражений легких при имидж-диагностике (обзорная рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки).

Информированное согласие пациента на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования:

Возраст менее 15 или более 60 лет.

Беременность или период лактации

Бронхиальная астма в фазе обострения.

Наличие серьезных сопутствующих сердечно-сосудистых (артериальная гипертония 3 степени, ИБС, аритмии), желудочно-кишечных (язвенная болезнь) или эндокринных (гипертиреоз, сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга) заболеваний, а также активного туберкулеза легких.

Наличие в анамнезе лекарственной аллергии в тяжелой форме (анафилактический шок, синдром Лайелла и т.п.), а также упоминание о гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемых препаратов.

Невозможность посещений в рекомендуемое время в течение 2 месяцев.

Прием в течение периода исследования пероральных или парентеральных кортикостероидов, других отхаркивающих средств.

Отказ от участия в исследовании на любой его стадии

Дизайн исследования состоял из нескольких фаз (таблица 1).

Необходимо отметить, что контроль безопасности и побочных действий проводился в контрольных точках и регулярно между ними с помощью телефонных опросов и посещений. Естественно, что внимание уделялось, в первую очередь, тем побочным эффектам, которые указаны в аннотации к Аскорилу – головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, нарушение сна, сонливость, тремор, судороги, тошнота, рвота, диарея, учащенное сердцебиение, сыпь, крапивница, снижение артериального давления. Кроме того, пациенты имели возможность в любое время сообщить врачу о любых гипотетических побочных проявлениях применяемой схемы, которые также фиксировались.

Контроль эффективности проводился по следующим индикаторам: частота ночных приступов удушья или кашля (количество ночей с пробуждением по этим причинам), частота использования дополнительных ингаляций для купирования приступа, случаи обращения за скорой

Таблица 1 – Схема исследования.

№	Сроки	Этап	Содержание этапа
1	1 неделя (-7 – 0 дни)	Вхождение пациента в исследование	Каждый пациент проходил стандартное обследование для подтверждения диагноза и также соответствия критериям включения/исключения. Проводились спирография с пробами на реверсивность, взятие мокроты на общий анализ и цитологию, ЭКГ, измерение АД, ЧСС, рассчитывался балл по АСТ®. Каждый пациент снабжался Дневником больного астмой, пикфлоуметром для ежедневной регистрации ПСВ.
2	14 дней (0 – 14 дни)	Курс комбинированной терапии	Назначение Аскорила в стандартной дозе 10 мл 3 раза в день в течение 14 дней на фоне продолжающейся базисной терапии (изменений в базисную терапию не предпринималось).
3	15-й день	Первая контрольная точка	Пациентам проводился контрольный блок обследования (спирография с пробами на реверсивность, взятие мокроты на общий анализ и цитологию, ЭКГ, измерение АД, ЧСС, анализ дневников астматика, рассчитывался балл по АСТ®.)
4	30-й день	Вторая контрольная точка.	То же.
5	60-й день	Третья контрольная точка.	То же. Выход из исследования.

и неотложной помощью, ОФВ1, ПСВ, лабильности ПСВ, пробе на реверсивность, ЧСС, АД, величина контролируемой астмы согласно АСТ®, количеству нейтрофилов в мокроте, а также субъективному показателю – влиянию трудно отделяемой мокроты на течение астмы. Последний показатель оценивался по специально созданной шкале (таблица 2).

Таким образом, каждый пациент по плану должен был проходить данный блок обследования 4 раза.

Пикфлоуметрия проводилась трехкратно, при этом больному рекомендовалось сделать медленный и полный выдох, с последующим глубоким вдохом и резким толчкообразным выдохом в прибор. Регистрировалось максимальное значение. Показатели сравнивались с нормальными по таблицам с учетом возраста, пола, роста больного [4]. Результат рассчитывался в процентах по формуле:

$$\text{ПСВ пациента (\%)} = (\text{ПСВ пациента (л/мин)} - \text{ПСВ должно (л/мин)}) / \text{ПСВ должно} \times 100\% \quad (1)$$

Показатели выше 80% от нормы расценивались как нормальные. 60-80% – умеренное снижение (обструкция или рестрикция 1 степени). 40-60% – значительное снижение (обструкция или рестрикция 2 степени). Ниже 40% – резкое снижение (обструкция или рестрикция 3 степени).

После этого проводилась проба с бета-2-агонистом короткого действия (сальбутамол, фенотерол), которым больной обычно пользуется в экстренных случаях для купирования приступов. Проба заключалась в принятии 200 мкг препарата (2 вдоха) с последующей паузой на 15-20 минут с последующей повторной пикфлоуметрией [5]. Результат пробы рассчитывался по формуле:

$$\text{Проба (\%)} = (\text{ПСВ после} - \text{ПСВ до}) / \text{ПСВ до} \times 100\% \quad (2)$$

Положительным считался результат, когда изменения превышали 15%.

Тест на лабильность пиковой скорости выдоха определялся путем 2-3-кратного динамического повторения измерения в течение суток самим пациентом с регистрацией результатов в специальную таблицу. Показатель лабильности ПСВ рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{Лабильность (\%)} = (\text{ПСВ утром} - \text{ПСВ вечером}) / \text{ПСВ вечером} \times 100\% \quad (3)$$

Стабильными считались изменения между вечерними и утренними показателями не превышающие 20%. Увеличение разницы выше 20% расценивались как лабильная ПСВ.

Спирометрическое исследование проводилось на аппарате MasterScreen фирмы Jaeger (Германия), определялись все основные показатели – ЖЕЛ, ДО, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ, МВЛ, СОВ 25, 50, 75%, ЧДД, МОД. Проба с ингаляционными бронхолитиками проводилась по той же стандартной схеме. Подсчет процентов проводился автоматически благодаря прилагаемому к прибору программному обеспечению и компьютеру фирмы Dell (Ирландия) по стандартам Европейского Респираторного Общества в зависимости от расы, пола, возраста, роста и веса пациента.

#### Характеристика использованных лекарственных препаратов

Все пациенты находились на постоянном приеме ИГКС + ДДБА, в суточной дозе 320-640 мкг/9-18,0 мкг будесонида/формотерола (Симбикорт) или 500-1000 мкг/100 мкг флутиказона/сальметерола (Серетид).

В качестве вспомогательного средства для купирования приступов пациенты использовали дополнительные ингаляции Симбикорта (SMART-схема) либо сальбутамол в дозе 100-200 мкг за 1 прием (пациенты, принимающие Серетид). Рекомендовался отказ от пероральных кортикостероидов и других отхаркивающих препаратов.

Аскорил является комбинированным отхаркивающим препаратом в виде сиропа, в 10 мл которого со-



**Таблица 2 – Выраженность влияния бронхиального секрета на течение астмы по мнению самих пациентов**

1 балл	Вязкая мокрота ежедневно (в том числе и ночью) является причиной приступа удушья и отходит только после дополнительной ингаляции
2 балла	Мокрота преимущественно слизисто-гнойного характера, отходит сама, после приступа кашля.
3 балла	Мокрота отделяется в одни и те же часы ежедневно (по утрам), а также через некоторое время после использования базисных средств.
4 балла	Мокрота серозного или слизистого характера, в небольшом количестве, появляется после физической нагрузки, отходит самостоятельно и без усилий.
5 баллов	Мокрота сама по себе не беспокоит и в течение астмы не роли не играет.

держится сальбутамола 2 мг, бромгексина 4 мг, гвайфенезина 4 мг, ментола 1 мг. Стандартная дозировка для взрослых составляет 10 мл 3 раза в день. Компоненты препарата являются самостоятельными лекарственными средствами, направленными на коррекцию разных звеньев патогенеза астмы.

Сальбутамол – один из первых и до сих пор широко используемых селективных  $\beta_2$ -агонистов. Если принять степень селективности изопреналина по отношению к  $\beta_2$ - и за 1, то селективность фенотерола составит 120, а сальбутамола – 1375. Механизм действия сальбутамола опосредуется увеличением внутриклеточного цАМФ вследствие стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, что в конечном счете обуславливает мышечную релаксацию бронхиальной стенки, торможение секреции медиаторов тучными клетками, уменьшение сосудистой проницаемости, улучшение мукоцилиарного клиренса [6]. При пероральном приеме достигается более продолжительное действие, чем при ингаляционном [6, 7].

Бромгексин является синтетическим производным алкалоида вазицина. При приеме внутрь препарат в печени превращается в активный метаболит – амброксол, который уменьшает вязкость секрета бронхиальных желез, оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что связано с деполимеризацией и разрушением кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Помимо того, бромгексин стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и, воздействуя на бронхиальные железы, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов. Но самым важным свойством препарата является его способность стимулировать синтез сурфактанта альвеолярными пневмоцитами II порядка и клетками Клара и восстанавливать мукоцилиарный клиренс. Таким образом, бромгексин разжижает вязкий, липкий бронхиальный секрет, уменьшает его адгезивность и обеспечивает продвижение по дыхательным путям. Отличительной особенностью бромгексина является его самостоятельное противокашлевое действие. Для преодоления нежелательного действия бромгексина рекомендуется применять его только в виде комбинированных препаратов [8].

Гвайфенезин по своему действию занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами. Отхаркивающее действие гвайфенезина основано на снижении поверхностного натяжения и

адгезивных свойств мокроты, снижении ее вязкости за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи [9].

Ментол оказывает спазмолитическое действие, мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами, оказывает успокаивающее действие и уменьшает раздражение слизистой оболочки дыхательных путей.

Дискретные показатели обрабатывали стандартными методами вариационной статистики с определением средней арифметической, медианы, стандартного отклонения и доверительных интервалов на компьютере Pentium Core i5, в операционной системе Windows с помощью приложения Microsoft Excel 2007 [10]. Для сравнительного анализа был использован коэффициент Стьюдента с уровнем доверительности 0,95. Для недискретных показателей использовался коэффициент Пирсона ( $\chi^2$ ).

#### **Характеристика обследованных больных**

Всего набрано было 26 пациентов с персистирующей частично контролируемой бронхиальной астмой тяжелой или средней тяжести в фазе ремиссии или неполной ремиссии. Сводные показатели приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, большую часть включенных в обследование составляли женщины, что впрочем объясняется большей распространенностью астмы среди женщин и большей приверженностью женского пола к лечению.

Все остальные показатели и их доверительные интервалы говорят об относительной однородности группы. Бронхиальная астма, как можно заключить из средних показателей колебалась от частично контролируемой до неконтролируемой у нескольких пациентов (по данным АСТ), о чем также говорит высокая лабильность ПСВ и частота ночных приступов. На наличие слизистой или слизисто-гнойной мокроты жаловались все пациенты, причем подавляющее большинство отмечало высокую роль плохого отхождения мокроты в тяжести и продолжительности приступов астмы.

#### **Обсуждение и заключение**

В исследование было включено 26 пациентов, всем им была назначена вышеприведенная схема терапии. COMPLAINT составил 100%, так как ни один из участников не отказался от дальнейшего участия в исследовании.

Прием препаратов не сопровождался серьезными побочными эффектами, которые бы потребовали отмены или

Таблица 3 – Исходные показатели обследованных больных

Показатель	Опытная группа, M ± m	
n	26 пациентов	
Пол (м/ж), абс. (%)	8 / 18 (30,8 / 69,2)	
Базовая терапия (симбикорт/серетид), абс. (%)	20 / 6 (76,9 / 23,1)	
Суточная доза ИГКС (базовая), мкг	680,0	± 112,0
Давность астмы, лет	9,58	± 1,67
Ночные приступы в неделю	2,15	± 0,40
Дополнительные ингаляции в сутки	1,63	± 0,33
ЖЕЛ (базовая), % от ожидаемого	75,12	± 5,67
ОФВ 1 (базовая), % от ожидаемого	60,42	± 3,89
ПСВ (базовая), % от ожидаемого	59,12	± 3,81
Реверсивность (спирография), %	10,12	± 2,23
Лабильность ПСВ, % в сутки	22,46	± 3,11
Показатель АСТ®	17,35	± 0,54
Общий IgE, МЕ/л	158,6	± 77,2
Количество нейтрофилов в мокроте в поле зрения	13,85	± 2,55
Количество эозинофилов в мокроте в поле зрения	5,99	± 2,83
Патологичность мокроты, баллы	1,19	± 0,15
ЧСС (по ЭКГ)	73,0	± 2,5

даже снижения дозы препарата. В частности не было отмечено никаких значимых изменений интервала QT на электрокардиограмме, а также изменений артериального давления, аллергических реакций и симптомов желудочной и кишечной диспепсии. У двух пациентов во второй контрольной точке отмечалась синусовая тахикардия свыше 90 ударов в минуту. Анализ ситуации показал, что тахикардия была вызвана, скорее всего, предшествующим приемом нескольких доз сальбутамола в качестве «быстрого» ингалятора для купирования чувства нехватки воздуха. Оба пациента находились на базисной терапии флутиказоном/сальметеролом, и это опаснее в плане передозировки сальметеролом, но подобных пациентов наблюдалось в значительно меньшем количестве, чем принимающих будесонид/формотерол. При пересчете частоты тахикардии на количество наблюдений, а не пациентов, получилось, что в группе, принимающей флутиказон/сальметерол относительный риск (RR) тахикардии составил 0,083. В то же время в группе, принимающей будесонид/формотерол, RR составил 0,013. Естественно, небольшой (и несравнимый по данному параметру) размер групп не позволяет сделать окончательное заключение, но, тем не менее, на данный факт необходимо обратить внимание в дальнейших исследованиях и в клинической практике.

Ограничение приема сальбутамола данным пациентам, а также проведение занятия по тактике ингаляционной терапии позволили избежать подобных нежелательных эффектов в дальнейшем. Логичным бы был перевод этих больных на альтернативный базисный препарат, однако дизайн данного исследования не позволяет вмешательств в поддерживающую терапию. Все это было разъяснено участникам исследования, что позволило сохранить высокий комплаенс без отмены или снижения дозы исследуемого препарата.

Как видно из таблицы 4, где приведены все основные сводные показатели опытной группы в динамике, уже ко второй точке (15-й день исследования, после окончания курса Аскорила) были достигнуты значительные сдвиги в количестве ночных приступов, лабильности ПСВ, показателе контролируемости астмы (АСТ), цитологии мокроты и субъективном ощущении ее «патологичности». По всем этим параметрам определяется достоверность в тесте Стьюдента и Пирсона.

Дальнейший анализ изменений показал, что в следующие 2 недели продолжалась положительная динамика, однако темпы ее роста значительно замедлились, достоверность между 1-й и 2-й контрольной точкой определяется только по использованию дополнительных ингаляций (таблица 5). Хотя и это можно объяснить известной инертностью пациентов, когда психологическое снижение потребности наступает позже физического. Улучшение же ситуации по этому показателю уже к 1-й контрольной точке можно было предположить по 43-х процентному снижению частоты ночных приступов и более, чем 3-х кратному улучшению субъективных свойств бронхиального секрета.

К 3-й контрольной точке (выходу из исследования), все показатели отметились дополнительной положительной динамикой, что объясняется полным купированием обострения патологического процесса на фоне полноценной базисной терапии, что отразилось в значительном повышении показателя АСТ, превысившим у большинства пациентов (80,8%) пограничных 19 баллов. При сравнении же с базовыми достоверность определялась уже по всем параметрам, кроме реверсивности основных значений спирографии. Низкая реверсивность в принципе обусловлена постоянным приемом современных базисных средств, а также отсутствием обострения бронхиальной астмы.

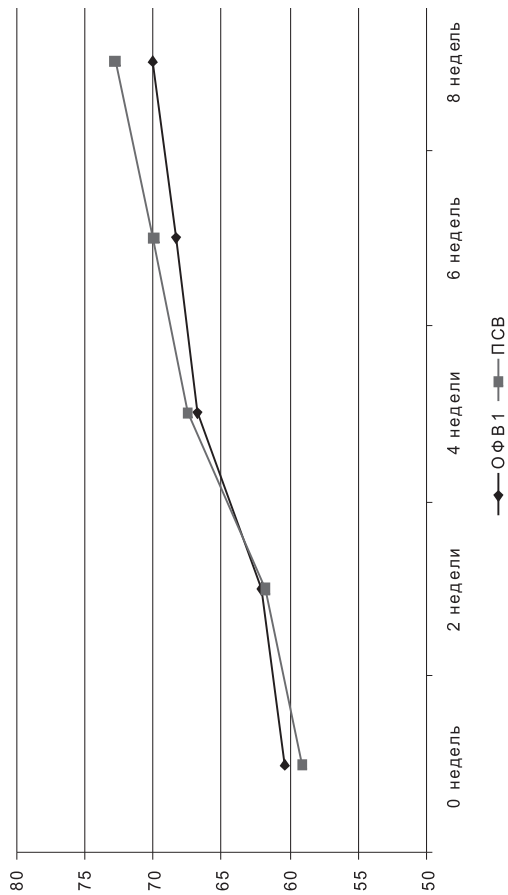


Рисунок 2 – Динамика изменений основных контрольных показателей спиррографии (средние показатели)

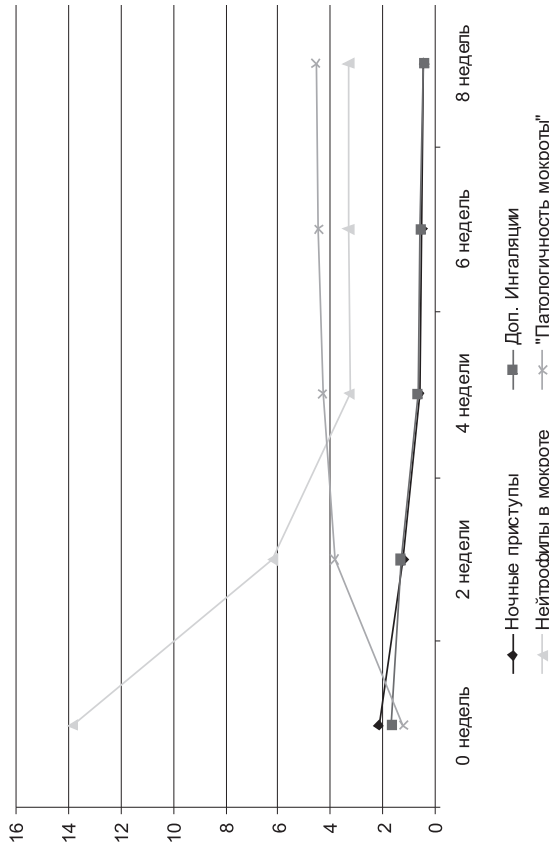


Рисунок 1 – Динамика изменений основных клинических показателей и характера бронхиального секрета

Таблица 4 – Показатели пациентов опытной группы в динамике

Показатель	Базовые значения		1-я контрольная точка		2-я контрольная точка		3-я контрольная точка		P-value**
	n	26	26	26	26	26	26	26	
Ночные приступы в неделю		2,15 ± 0,40	1,23 ± 0,23*	0,58 ± 0,22*	0,42 ± 0,19*	0,46 ± 0,16*	0,42 ± 0,19*	0,46 ± 0,16*	<0,005
Дополнительные ингаляции в сутки		1,63 ± 0,33	1,31 ± 0,26***	0,65 ± 0,18*	0,65 ± 0,18*	0,65 ± 0,18*	0,65 ± 0,18*	0,65 ± 0,18*	<0,005
ОФВ 1, % от ожидаемого		60,42 ± 3,89	62,15 ± 3,82	66,81 ± 3,70	66,81 ± 3,70	69,96 ± 3,36*	69,96 ± 3,36*	69,96 ± 3,36*	<0,05
ПСВ, % от ожидаемого		59,12 ± 3,81	61,81 ± 3,01	67,54 ± 3,01	67,54 ± 3,01	72,77 ± 2,83*	72,77 ± 2,83*	72,77 ± 2,83*	<0,05
Реверсивность (спирография), %		10,12 ± 2,23	9,58 ± 1,67	8,77 ± 1,67	8,77 ± 1,95	7,27 ± 1,53	7,27 ± 1,53	7,27 ± 1,53	0,12
Лабильность ПСВ, % в сутки		22,46 ± 3,11	16,35 ± 1,94*	16,08 ± 1,94*	16,08 ± 1,50*	15,92 ± 1,51*	15,92 ± 1,51*	15,92 ± 1,51*	<0,05
Показатель АСТ @		17,35 ± 0,54	18,73 ± 0,54	19,58 ± 0,75*	19,58 ± 0,68*	19,96 ± 0,63*	19,96 ± 0,63*	19,96 ± 0,63*	<0,05
Количество нейтрофилов в поле зрения		13,85 ± 2,55	5,23 ± 1,44*	3,27 ± 1,44*	3,27 ± 0,91*	3,31 ± 0,78*	3,31 ± 0,78*	3,31 ± 0,78*	<0,005
Патологичность мокроты, баллы		1,19 ± 0,15	3,85 ± 0,32*	4,31 ± 0,32*	4,31 ± 0,36*	4,58 ± 0,27*	4,58 ± 0,27*	4,58 ± 0,27*	<0,005
ЧСС (по ЭКГ)		73,0 ± 5,5	70,9 ± 5,5	71,4 ± 2,5	71,4 ± 2,1	72,96 ± 3,15	72,96 ± 3,15	72,96 ± 3,15	0,48

Примечание: \* - разница достоверна с базовыми значениями

\*\* - для расчета достоверности различий использовался коэффициент Пирсона (χ2).

\*\*\* - Достоверность между показателями 1-й и 2-й контрольных точек отсутствует, кроме этого пункта.

Корреляционный анализ динамики изменений основных контрольных показателей также подтвердил наши утверждения. Корреляционная связь между терапией Аскорилом и динамикой снижения количества нейтрофилов в мокроте составила 0,71, а между терапией Аскорилом и динамикой улучшений субъективных свойств секрета – 0,86!

Динамика основных показателей в графическом отображении представлена на рисунке 1 и 2.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что Аскорил экспекторант показал себя эффективным и безопасным комбинированным отхаркивающим средством у пациентов с бронхиальной астмой в отсутствии сопутствующих ИБС и нарушений ритма. Уже 2-хнедельный курс терапии позволил значительно улучшить количественные и качественные характеристики бронхиального секрета, контролируемость астмы и качество жизни больных. Стабильность эффекта сохранялась в течение 2 месяцев наблюдения и ограничилась только дизайном исследования. Учитывая же тот факт, что пациенты были набраны в исследование на фоне перехода лечения обострения астмы к поддерживающей терапии, можно утверждать, что Аскорил позволяет ускорить темпы закрепления терапевтического эффекта базисной терапии, а также восстановления контроля над астмой.

Аскорил в данном исследовании доказал также возможность избежать назначения антибактериальной терапии у пациентов со слизисто-гнойным характером мокроты на фоне бронхиальной астмы, что в свою очередь позволит избежать потенциальных побочных эффектов и увеличения стоимости терапии. Хотя для подсчета точного баланса эффективность/стоимость необходимы более широкие исследования, экономический эффект, кроме вышесказанного, обеспечен снижением потребности в дополнительных ингаляциях «спасающих» препаратов, а также снижением пропусков рабочих (учебных) дней.

Комбинация разнонаправленных по действию препаратов позволила значительно снизить дозировки каждого из них в отдельности без потери терапевтического эффекта, что в свою очередь снижает риск развития нежелательных побочных действий, особенно с учетом постоянного приема длительно и коротко действующих ингаляционных бета-2-адреностимуляторов. За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта, повлекшего бы за собой необходимость снижения дозы или отмены препарата.

Наилучшее же по безопасности сочетание в данном исследовании определилось в виде назначения Аскорила на фоне приема Будесонида/формотерола в режиме СМАРТ-терапии без дополнительного включения ингаляционного салбутамола. Комплаенс в этом 2-х месячном исследовании составил 100%, что подтверждает возможность широкого и успешного использования Аскорила в комплексной схеме лечения бронхиальной астмы.

## Литература

1. GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. WHO. 2009.
2. H. Tanaka // The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 121, Issue 2, February 2008, Page S60.
3. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T. et and. // J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;119(6):1454-61. Epub 2007 May 3.
4. Gender differences in the use of peak flow meters and their effect on peak expiratory flow // Pharmacotherapy – 2005, Apr. – №25(4). – P.526-30.
5. Gene R. Pesola; Pamela O'Donnell; Gene R. Pesola Jr. et and. // J. Asthma – 2009, Oct. – Vol.46, Iss.8. – P.845 – 848.
6. Клячкина И.Л. // Consilium Medicum, Том 09.-N 3.- 2007.
7. Новиков Ю. К. // Рус. мед. журнал. – 2007. - № 5.
8. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. // N Engl J Med 1979; 300 (12): 633-7.
9. Волков А.В. // Рус. мед. журнал. – 2008. - № 4.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – С. 462.

## Тұжырым

Осы мақала бақыланбайтын бронх демікпесімен ауыратындарға Аскорил құрамдастырылған қақыртқы препаратына клиникалық зерттеу жүргізудің нәтижелеріне арналады. Препарат ұзақ уақыт әсер ететін ингаляциялық кортикостероидтар мен бронхолитиктерді қосатын базалық терапиямен бірге тағайындалды. Емдеудің құрамдастырылған кестесі жағымды тиімділік пен қауіпсіздік жағдайында жоғары комплаенс көрсетті, бұл практикалық денсаулық сақтауда қолдану үшін ұсынуға мүмкіндік береді.

## Резюме

Данная статья посвящена результатам клинического исследования комбинированного отхаркивающего препарата Аскорил у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой. Препарат назначался в комбинации с базовой терапией, включающей ингаляционные кортикостероиды и бронхолитики длительного действия. Комбинированная схема лечения показала высокий комплаенс, на фоне хорошей эффективности и безопасности, что позволяет рекомендовать ее для использования в практическом здравоохранении.

## Summary

This paper is devoted to the results of controlled clinical trial of combined expectorant "Ascoril" in patients with poorly controlled bronchial asthma. This medicine was prescribed in combination with basic therapy including corticosteroids and long acting bronchodilators inhalers. Combined scheme of therapy had high compliance with well efficacy and tolerability by patients with bronchial asthma. That let us recommend it for using in clinical practice.

## Современные мукоактивные препараты в Казахстане

Нурпеисов Т.Т., Нурпеисов Т.Н., Абдушукурова Г.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Республиканский научно-практический аллергологический центр

**Ключевые слова:** *аллергология, бронхиальная астма, мокрота, отхаркивающие препараты, муколитики.*

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой, как в Казахстане, так и во всем мире. По данным GINA пересмотра 2009 года, в мире живет около 300 млн. больных бронхиальной астмой. Распространенность бронхиальной астмы в разных странах мира колеблется от 1% до 18%. Ежегодно от БА умирают 250 тыс. человек [1, 2]. По нашим данным, распространенность и заболеваемость аллергической астмы среди взрослого населения разных регионов РК по данным обращаемости за период 2000-2006 г. также имели четкую тенденцию к росту – от 3,15 до 3,49 на 1 тыс. человек, т.е. на 10,8%, или в 1,22 раза в абсолютном выражении. При всем этом бронхиальная астма является одним из самых тяжелых и социально значимых заболеваний вследствие стойкой утраты трудоспособности пациентами при поздней диагностике и неадекватной терапии, что, в свою очередь, приводит к неблагоприятным экономическим последствиям в глобальном масштабе.

По определению рабочей группы GINA 2007, бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.

Механизм развития хронического воспалительного процесса в дыхательных путях при бронхиальной астме заключается в патологическом сдвиге дифференцировки алергенспецифических Т4-лимфоцитов в сторону Th2 в лимфоидной ткани слизистой оболочки дыхательных путей при воздействии различных триггеров [3]. Субпопуляция Th2 продуцирует ряд цитокинов, участвующих в осуществлении аллергической реакции I типа (ИЛ-4,5,6, GM-CSF) за счет активации В-лимфоцитов и синтеза ими IgE и IgG<sub>4</sub>. Образовавшиеся IgE и IgG<sub>4</sub> фиксируются на поверхности клеток-мишеней аллергии: тучных клеток, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, тромбоцитов. При повторной стимуляции аллергеном происходит десятикратное увеличение количества вышеуказанных клеток и их дегрануляция с высвобождением медиаторов воспаления. Эти гуморальные факторы,

наряду с клеточными, играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы. Так, выделяемые тучными клетками и базофилами гистамин, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, простагландин D<sub>2</sub>, брадикинин и тромбоцитактивирующий фактор являются основными факторами в развитии ранней астматической реакции, характеризующейся бронхоспазмом. В развитии поздней астматической реакции ключевой клеткой является эозинофил. Он продуцирует большое количество биологически активных веществ, в т.ч. основной белок, катионный белок, простагландин E<sub>2</sub>, протеолитические ферменты. Основными патофизиологическими проявлениями их действия являются: спазм бронхов, отек слизистой оболочки, нарушение микроциркуляции, гиперсекреция слизи, десквамация эпителия, развитие гиперреактивности бронхиального дерева, утолщение базальной мембраны бронхиальной стенки [4]. Десквамация бронхиального эпителия является характерным морфологическим признаком бронхиальной астмы. Повреждение эпителия может способствовать формированию гиперреактивности бронхов в результате снижения их барьерной функции, уменьшения количества релаксирующих факторов и «обнажения» нервных окончаний, что может приводить к повышению рефлекторных неврологических эффектов в дыхательных путях за счет нарушения контроля бронхиального тонуса вследствие повышения холинергического и α-адренергического ответов или снижения β-адренергического ответа. Кроме того, клетки эпителия дыхательных путей выделяют также факторы роста, которые стимулируют структурные изменения: фибрирование, ангиогенез, пролиферацию гладкомышечных клеток бронхов, что можно расценивать как компенсаторную реакцию на повреждение, вызванное хроническим воспалением. Подобные структурные изменения, называемые ремоделированием, характеризуются увеличением массы гладких мышц и застоем в сосудистом русле, что, соответственно, приводит к утолщению стенки и уменьшению диаметра просвета бронхов [5]. Помимо ремоделирования защитной реакцией слизистой оболочки является и увеличение продукции слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя. Параллельно происходит гиперплазия бокаловидных клеток, в том числе и превращение клеток Клара в бокаловидные клетки: соотношение реснитчатые клетки/бокаловидные клетки уменьшается с 10/1 до 3–4/1, увеличивается площадь распространения бокаловидных клеток – они появляются в дистальных отделах дыхательных путей: там, где бокаловидные клетки составляют не более 1% от общего количества клеток, их количество увеличивается в десятки раз (рисунки 1 и 2).

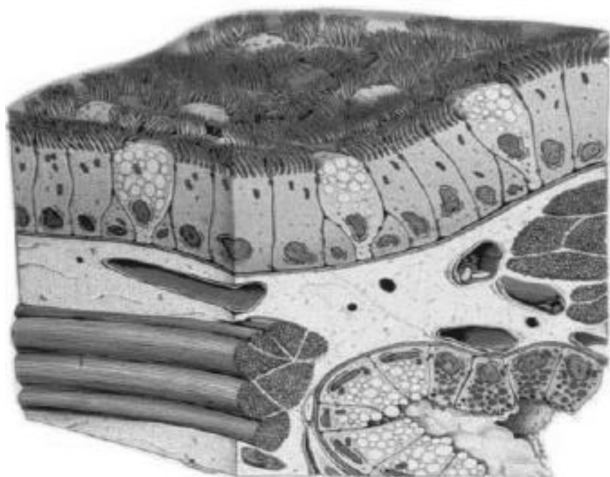


Рисунок 1 – Нормальная слизистая бронхов: соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток 1:3, 1:5 [7]

Тем временем гиперпродукция слизи из защитного, саногенного, процесса превращается в патогенный фактор, приводящий к снижению мукоцилиарного клиренса и задержке вследствие этого удаления инородных частиц [6]. О несостоятельности мукоцилиарного транспорта и необходимости подключения дополнительного механизма эвакуации слизи за счет высокой скорости выдоха (5–6 л/с при кашле) свидетельствует продуктивный кашель [7]. Кашель возникает вследствие раздражения инородными частицами быстро адаптирующихся рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва, располагающихся в проксимальных отделах дыхательных путей между эпителиальными клетками [6]. Кашель может быть главным, а иногда и единственным, проявлением заболевания у пациентов с кашлевым вариантом бронхиальной астмы, который особенно распространен у детей [8].

По сути, кашель является рефлекторной защитно-приспособительной реакцией организма, направленной

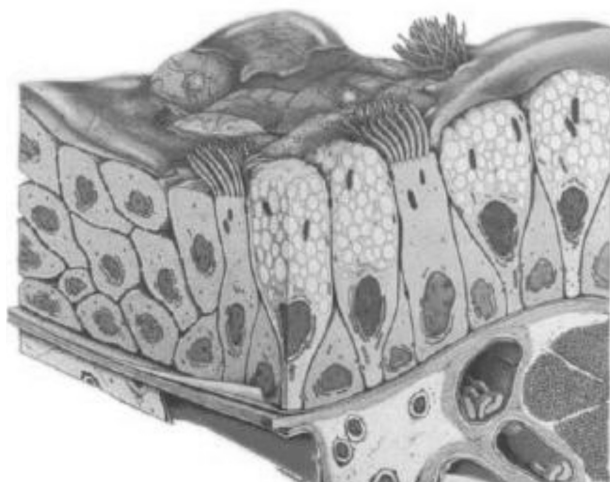


Рисунок 2 – Метаплазия бронхиального эпителия при хроническом воспалении (атрофия реснитчатого эпителия, гипертрофия бокаловидных клеток, многослойный кубический эпителий) [7]

на удаление из дыхательных путей трахеобронхиального секрета и/или инородных тел. В норме у здорового человека ежедневно образуется 50–150 мл секрета, необходимого для нормального функционирования мукоцилиарного механизма. Трахеобронхиальный секрет состоит из продукции слизистых и серозных клеток подслизистых желез, бокаловидных клеток и клеток Клара.

Сурфактант альвеолоцитов, компоненты плазмы, секретируемые местно белки, продукты дегенерации и распада собственных клеток и микроорганизмов также являются составляющими слизи. По физико–химической структуре он представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: растворимой, жидкой – золь и нерастворимой, вязкоэластичной – гель. Золь непосредственно лежит на слизистой и является средой, в которой функционируют реснички. В состав золя входят электролиты, сывороточные компоненты, местно секретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Гель – наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, состоит из капель и комков слизи, осевших на поверхности золя. Гликопротеины геля формируют фибриллярную структуру, представляющую собой ячеистую сеть, «прошитую» водородными связями. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, т.е. тогда, когда разрываются связанные между собой ригидные цепи (поперечные дисульфидные и водородные связи) [7].

Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм/мин., создавая минимальные временные условия (0,1 с) для контакта эпителиальной клетки с повреждающим фактором. В норме эвакуация слизи столь равномерна, что не раздражает кашлевые рецепторы, и слизь подсознательно заглатывается [9]. При бронхиальной астме же резко меняется реология бронхиальной слизи: увеличиваются ее вязкость и адгезивность. Вязкость увеличивается за счет перераспределения долей кислых и нейтральных муцинов. Увеличивается синтез гидрофобных нейтральных фукомуцинов и снижается продукция кислых гидрофильных сиаломуцинов. Между молекулами муцинов в слое гель формируются дисульфидные мостики, которые увеличивают вязкость слизи (рисунок 3). Уменьшение слоя золя, за счет гидрофобности слизи, способствует увеличению адгезивности [6].

Ухудшение реологических характеристик и увеличение количества мокроты в дыхательных путях – вот основные две причины снижения скорости ее экспекторации и застоя. Третья причина – необратимые изменения стенки бронхов вследствие ремоделирования. Однако подобные необратимые изменения развиваются лишь через несколько десятилетий от начала заболевания при условии отсутствия адекватной базисной терапии, направленной на подавление воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Прогрессирование обтурации

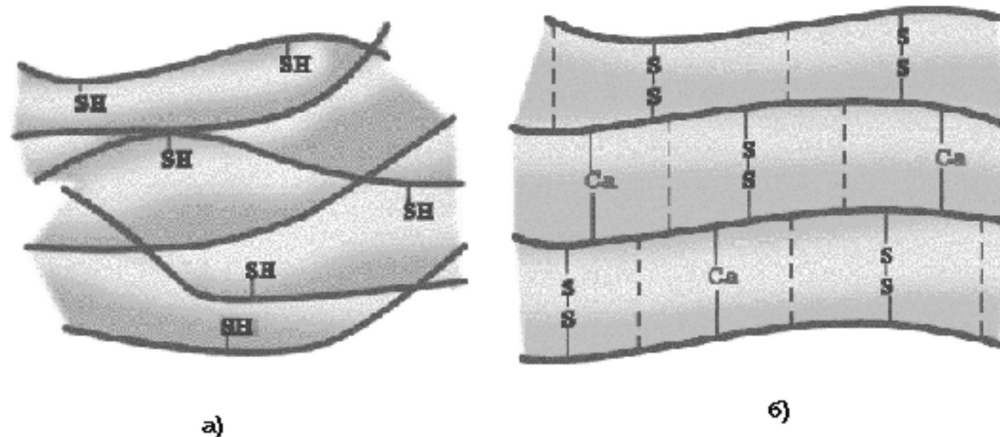


Рисунок 3 – Структура геля бронхиальной слизи: а – в норме; б – в патологических условиях [10]

бронхов слизистыми пробками может привести к более ранним прогностически неблагоприятным последствиям – астматическому статусу [10]. Как известно, у большинства больных, умерших в астматическом статусе, на аутопсии обнаруживается, что просвет бронхиального дерева полностью obturated густой и вязкой мокротой [11].

Таким образом, при лечении больных бронхиальной астмой необходимо использовать препараты, улучшающие или облегчающие отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращающие мукостаз и улучшающие мукоцилиарный клиренс. С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Это достигается в значительной степени благодаря применению мукорегуляторных препаратов. Однако следует помнить о том, что по механизму действия данные препараты не являются средствами воздействия на основное звено бронхиальной астмы – воспалительную реакцию. Они используются в ходе симптоматической терапии, так как оказывают влияние на симптомы заболевания [12].

Все лекарственные средства, влияющие на реологию бронхиального секрета и мукоцилиарный клиренс, можно разделить на 2 группы – прямого и непрямого действия (см. табл.). Деление это в большой степени условно, так как и представители группы непрямого действия на бронхиальный секрет обладают возможностью расщеплять межмолекулярные связи мукополисахаридов, хотя и в меньшей степени, чем представители первой группы [13].

Не следует забывать также о существующей в клинической практике приверженности врачей-терапевтов и пульмонологов к назначению антибактериальных препаратов при наличии даже небольшого количества слизисто-гнойной мокроты. При этом зачастую не проводится анализ причин и длительности изменения характера мокроты, возможность затекания секрета из верхних дыхательных путей с последующим отхаркиванием его в виде

мокроты. Особенно часто данный подход наблюдается в педиатрии. Все это приводит к чрезмерному и бесконтрольному применению антибактериальных средств широкого спектра действия пациентами с дальнейшим усилением аллергизации, выработке устойчивости у микрофлоры и развитием других побочных эффектов, как «быстрых», так и отдаленных.

В нашей же практике нередки случаи, когда у пациентов после купирования обострения астмы на фоне адекватной базисной терапии и снижения общего количества вырабатываемой мокроты, она приобретает более вязкий характер, иногда со слизисто-гнойным оттенком. Это возможно вследствие разблокирования ранее obturated участков бронхов с выходом слизисто-гнойных «пробок», а также не до конца устраненных факторов риска (курение, профессиональные факторы и т.п.)

Таким образом, лечение пациентов с легочной патологией, сопровождающейся образованием вязкого секрета, невозможно без назначения отхаркивающих средств. Ведущие звенья патогенеза приступа бронхиальной астмы – бронхоспазм, отек слизистой и образование вязкой мокроты, синергически влияют друг на друга. Наличие вязкой мокроты препятствует доступу ингаляционных препаратов к слизистой бронхов. Поэтому обеспечение экспекторации и освобождение слизистой бронхов от мокроты способствует усилению эффективности препаратов и уменьшению их дозы. С другой стороны, бронхолитическая терапия потенцирует действие муколитиков и усиливает их активность. Известно, что  $\beta_2$ -агонисты (формотерол, сальбутамол, тербуталин) и теофиллин потенцируют мукоцилиарный клиренс [12].

Хорошего результата при лечении больных бронхиальной астмой можно добиться, назначая наряду с базисной противовоспалительной терапией сочетание муколитических препаратов и бронхолитиков. Этой цели способствует создание комбинированных препаратов, позволяющих уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств, а также свести к минимуму риск возникновения побочных реакций.

Таблица 1 – Классификация мукоактивных препаратов по механизму действия [7].

Механизм действия		Химическая структура	Представители
Препараты прямого действия	Препараты, разрывающие полимеры секрета (муколитики)	Тиолитики – производные цистеина со свободной тиоловой группой (за счет свободной SH группы разрывают дисульфидные связи между гликопротеинами, являются антиоксидантами)	Ацетилцистеин, Цистеин, Месна, Н-АЦ, АЦЦ, Флуимуцил, Эрдостеин, Эрдомед
	Препараты, способствующие гидратации секрета (мукогидратанты)	Протеолитические ферменты (разрывают пептидные связи молекулы белка)	Трипсин, химо tripsин, стрептокиназа, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза
		Разные (способствуют внедрению воды в структуру секрета (слоя золь))	Неорганический йод, гипертонические солевые растворы (натрия хлорида, натрия гидрокарбоната, магния сульфата), вода
	Препараты, регулирующие выработку секрета железистыми клетками (мукорегуляторы)	Производные цистеина с блокированной тиоловой группой (воздействуя на внутриклеточные ферменты, восстанавливают физиологическое соотношение муцинов и нормализуют биохимический состав секрета)	Карбоцистеин, карбоцистеина лизиновая соль, Флуифорт, Флюдитек, Мукосол
	Препараты, изменяющие адгезию (прилипание секрета), поверхностно-активные и разжижающие средства	Производные алкалоидов (посредством стимуляции альвеолярной секреции усиливают продукцию сурфактанта, который снижает адгезию секрета; кроме того, муколитический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон)	Амброксол, бромгексин, Амробене, Амбросан, Амбrolан, Амбро, Амбротард, Амбролия, Амброштад, Амбропульмор, Бронхорус, Лазолван, Мукорал, Медокс, Секразол, Флавамед, Халиксол
		Другие (действие связано с притягиванием воды на поверхность секрета (слой гель), смягчением его и снижением адгезии)	Сорбетол, натрия бикарбонат (местно)
Препараты непрямого действия	Бронхорроики	Летучие бальзамы (действуют либо посредством неспецифического раздражения, либо в результате явления гиперосмолярности, увеличивая трансэпителиальную секрецию воды)	Пинены, терпены, метаны, феноловые производные
	Препараты, стимулирующие гастро-пульмональный рефлекс (отхаркивающие, муколитики)	Разные (усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол, способствующих проксимальному продвижению слизи, усилению секреции бронхиальных желез)	Термопсис, алтей, солодка и др. растения, хлорид аммиака, натрия цитрат, натрия бензоат, терпингидрат
	Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез	Антигистаминные	H <sub>1</sub> -гистаминоблокаторы
		Бронхолитики (вливают на нейрорегуляцию железистой секреции)	B <sub>2</sub> -агонисты, холинолитики
	Противовоспалительные средства (обладая общим противовоспалительным действием, сокращают бронхиальную гиперсекрецию)	Кортикостероиды	



### Литература

1. GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. WHO. 2009.
2. Ghouri N, Hippisley-Cox J, Newton J, Sheikh A. Time trends in allergic disorders in the UK // Journal of the Royal Society of Medicine – 2008. – №101. – P.466-472.
3. Хаитов Р.М. и др. Иммунология: Учебник. - М.: Медицина, 2000. - С.340-342.
4. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания. - М.: Мед. лит., 2005. – С. 81-88.
5. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Аллергология: Частная аллергология /под ред. Г.Б. Федосеева. СПб., 2001. - Т. 2., - С. 64-138.
6. Клячкина И.Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum, Том 09/N 3/2007.
7. Новиков Ю. К. Мукоцилиарный клиренс как основной механизм защиты легких //Рус. мед. жур.: Независимое издание для практикующих врачей. – М.: 2007. - № 5.
8. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma // N Engl J Med 1979; 300 (12): 633-7.
9. Волков А.В. Противокашлевые, муколитические и отхаркивающие средства. Что выбрать //Рус. мед. жур. Независимое издание для практикующих врачей. – М.: 2008. - № 4.
10. Солопов В.Н. Астма. Как вернуть здоровье. М.: Сильваджо, 2002. – С.187-219.
11. Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Под ред. М.Э. Гершвина. Пер. с англ. М.: Медицина, 1984, С. 105-112.
12. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2003., № 1

### Тұжырым

Бронх сәлі тыныс алу мүшелерінің қорғаныс қызметі ретінде маңызды рөл атқарады, алайда әр түрлі патологиялық жағдайларда оның синтезі, құрамы мен шығарылуы бұзылуы мүмкін, бұл өздігінен қауіп көзіне айналады. Осындай аурулардың бірі бронх демікпесі болып табылады, онда тұтқыр қақырықтың пайда болуы

жіті асты обструкциясының патогенетикалық сәттерінің, дәрілік терапияға сіреспелілік және өкпе мен бронх тіндерінің қайтымсыз қайта модельдеуге алып келетін факторлардың бірі болып табылады. Қазақстан медицинасы қақырық түсіру мақсатында құралдардың толық арсеналын иеленеді, алайда оларды нақтылап қарағанда бір-бірінен негізінде ерекшеленетін препараттардың саны өте шектеулі екені анық көрінеді. Сол себепті бірінші орынға, әсіресе халықаралық ұсынымдарға сәйкес базистік ингаляциялық терапиямен бірігіп қолданғанда қақырық түсіретін құралдарды таңдау мәселесі кіреді.

### Резюме

Бронхиальный секрет играет значимую роль как защитная функция органов дыхания, но при различных патологических состояниях его синтез, состав и выведение могут нарушаться, становясь сами по себе источником угрозы. Одним из таких заболеваний является бронхиальная астма, где образование вязкой мокроты является одним из патогенетических моментов подострой обструкции, ригидности к медикаментозной терапии и фактором, приводящим к необратимому ремоделированию ткани легких и бронхов. Медицина Казахстана располагает целым арсеналом средств, использующихся с отхаркивающей целью, однако при более подробном рассмотрении становится очевидно, что количество принципиально отличных от других препаратов очень ограничено. Поэтому на первый план выходят вопросы выбора отхаркивающего средства, особенно в комбинации с базисной ингаляционной терапией в соответствии с международными рекомендациями.

### Summary

Bronchial mucus takes an important role as a protective mechanism for respiratory tract, but sometimes its synthesis, composition and excretion may change within different pathologies. That may be dangerous for patients additionally. The example is bronchial asthma when generation of viscous sputum is the one of main pathological moments of obstruction, treatment rigidity and remodeling of lung tissue. Kazakhstan health care system has a lot of medicines using as expectorants. At the same time after closer look, it becomes obvious that the quantity of chemically different preparations is limited. That is why the questions of right choice of expectorants come to the front, especially in combination with inhalers according to international guidelines.

## Случай закрытия полости распада в результате наложения искусственного пневмопеританеума на фоне полихимиотерапии у больного с кавернозным туберкулезом верхней доли правого легкого

Новикова Е.А., Ярещенко С.В., Шаймерденова А.К., Родионов В.А.

ГУ «Областной противотуберкулезный диспансер, г. Караганда

**Ключевые слова:** туберкулез, искусственный пневмопеританеум, противотуберкулезные препараты, лечение

Повышение эффективности лечения больных, выделяющих устойчивые к лекарствам микобактерии туберкулеза (МБТ), является одной из актуальных проблем фтизиатрии. Известно, что устойчивость МБТ к специфическим препаратам, особенно в случае множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), существенно ограничивает возможности химиотерапии. Данная проблема усугубляется плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов (ППП). С целью повышения эффективности терапии клиницисты используют немедикаментозные методы лечения, в том числе коллапсотерапию – искусственный пневмопеританеум (ИПП).

ИПП накладывают преимущественно при двухстороннем деструктивном процессе и локализации каверн в нижних отделах легких.

В настоящей публикации приведен клинический случай закрытия полости распада в результате наложения ИПП на фоне рациональной полихимиотерапии у больного с кавернозным туберкулезом верхней доли правого легкого.

*Больной Ш., 22 лет*, выявлен по обращаемости в апреле 2011 года. Находился на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере города Темиртау по поводу инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ+. Получал лечение по I категории 4 специфическими препаратами в режиме краткосрочной химиотерапии. В ходе дообследования по результатам теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) была определена устойчивость к изониазиду (H), стрептомицину (S), этамбутолу (E); чувствительность к рифампицину (R) сохранена. Рентгенологически отмечалась положительная динамика. Продолжено лечение препаратами первого ряда (ППР). По истечении 4 месяцев интенсивной фазы достигнуто абациллирование мокроты микроскопически, поддерживающую фазу лечения получал амбулаторно. Консультирован легочным хирургом, рекомендовано оперативное лечение. Госпитализирован в Областной противотуберкулезный диспансер города Караганды для оперативного лечения.

Из анамнеза жизни: контакт с матерью, сестрой, больными туберкулезом. Рос и развивался соответствен-

но возрасту. Отмечались частые простудные заболевания. Инфекционный гепатит отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки: курит, алкоголь употребляет эпизодически, наркотики отрицает. Материально-бытовые условия неудовлетворительные.

Жалобы при поступлении на кашель с отхождением мокроты слизисто-гнойного характера, в основном, в вечерние часы, снижение активности, работоспособности, общую слабость, быструю утомляемость, похудание.

Состояние больного было относительно удовлетворительным. Имелись умеренно выраженные признаки интоксикации в виде бледности кожного покрова, общей слабости. Кашель влажный с выделением мокроты слизисто-гнойного характера в объеме около 10 мл.

Больной правильного телосложения, пониженного питания. Подкожно-жировой слой был слабо выражен. Тонус мышц сохранен. Костно-суставная система без видимой патологии. Грудная клетка правильной формы, обе половины участвовали в акте дыхания. Перкуторный звук над легочными полями легочный. Аускультативно дыхание жесткое. Хрипы не прослушивались. Частота дыхания до 20 движений в 1 минуту. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений до 76 ударов в 1 минуту, артериальное давление 120/70 мм.рт.ст. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Дизурических расстройств нет. Менингеальные симптомы отрицательны.

Данные лабораторных и функциональных обследований при поступлении:

Общий анализ крови: гемоглобин - 147 г/л, эритроциты -  $5,31 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты -  $7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные - 62%, лимфоциты - 33%, моноциты - 2%.

Общий анализ мочи: уд вес - 1010, белок - отрицательно, лейкоциты - 3-4-6 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок - 75 г/л, тимоловая проба - 2,0 ед., билирубин - 10,65 мкмоль/л, сахар - 4,8 ммоль/л.

Перед операции проведено исследование фиброbronхоскопией со взятием промывных вод бронхов на МБТ. Выявлено бактериовыделение (4 КУБ).

На фиброbronхоскопии обнаружен катаральный трахеобронхит главного бронха слева.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и томограммах верхней доли правого легкого

(срезы 6,0-7,0-8,0 см): справа в верхней доле на фоне полиморфных очаговых теней и плевральных наложений апикальной плевры определялись каверны диаметром 2,4 см; 1,6 см, связанные «дорожкой» с корнем легкого. Слева в среднем легочном поле определялись полиморфные очаговые тени. Корни легких уплотнены. Синусы свободные. Конфигурация сердца не изменена.

Больному выставлен клинический диагноз: кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ+, IV категория, I В ГДУ, подозрение на ТБМЛУ, тип «неудача лечения». ДН<sub>1</sub>. Катаральный эндобронхит главного бронха слева.

Начато лечение в режиме категории DOTS препаратами резервного ряда: амикацин 1,0; офлоксацин 0,8; протионамид 0,75; циклосерин 0,75; пипразинамид 2,0; ПАСК 8,0 грамм в сутки. Полихимиотерапия проводилась на фоне витаминотерапии, общеукрепляющей, дезинтоксикационной, физиотерапии. Лечение затруднялось в связи с присоединением токсико-аллергических реакций на прием специфических препаратов.

Одновременно в качестве патогенетического лечения больному была назначена коллапсотерапия (ИПП). Наложение и проведение ИПП проводилось по стандартной методике. Контроль за объемом воздуха в поддиафрагмальном пространстве проводился рентгенологически, перкуторно. Больной переносил процедуру удовлетворительно, осложнений не отмечалось. Начальный объем вводимого воздуха составил 500 мл. В последующем объем воздуха достиг 1300 мл с кратностью введения 1 раз через каждые 10 дней.

На фоне лечения абациллирование мокроты микроскопически произошло на первом месяце лечения. Рентгенологически на третьем месяце лечения отмечалась положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтративных и очаговых теней с обеих сторон; полости распада сохранялись. Достигнута конверсия мазка мокроты. На шестом месяце лечения произведен рентгенологический контроль (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и томограммы верхней доли правого легкого срезы 7,0-8,0 см): определялась положительная динамика в виде частичного уплотнения неомогенной инфильтрации в верхней доле справа. На томограммах – значительное рассасывание неомогенной инфильтрации, уменьшение полостей распада в диаметре до 1,2 см; 0,5 см.

С целью определения показаний и противопоказаний к оперативному лечению больной проконсультирован заведующим легочно-хирургического отделения (ЛХО). Для решения вопроса о необходимости оперативного лечения рекомендовано проведение компьютерной томограммы грудной полости.

На серии компьютерных томограмм грудной полости: в верхней доле правого легкого на фоне линейных участков уплотнения легочной ткани, деформированных бронхов определялось множество полиморфных очаговых теней неправильной формы средней и высокой интенсивности. Полостные структуры не визуализируются. В области S5, S6 сегментов справа, S1, S2, S4, S5 сегментов слева определяются полиморфные очаговые тени средней интенсивности. Поддиафрагмально в брюшной полости определялся свободный газ (состояние после наложения ИПП). Заключение: КТ-признаки, более характерные для очагового туберкулеза в области верхней доли и сегментов S5, S6 справа, S1, S2, S4, S5 слева. Состояние после наложения ИПП.

По результатам КТ повторно консультирован заведующим ЛХО. Показаний к хирургическому лечению нет.

Больной переведен на поддерживающую фазу лечения с диагнозом: кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе рубцевания, МБТ-, IV категория, I В ГДУ, подозрение на ТБМЛУ, тип «неудача лечения». Больной в удовлетворительном состоянии выписан для продолжения лечения амбулаторно. На момент выписки получил 20 процедур ИПП.

Больной на сегодняшний день продолжает лечение амбулаторно.

#### Тұжырым

Кавернозды туберкулез науқастарын кешенді емдеуде, пневмоперитонеумді пайдалану нәтижелері ұсынылған. Пневмоперитонеумді полихимиотерапия жағдайын пайдалану, ыдырау қуыстарының қалған шамалы өзгерістерін қалпына келтіретінін көрсетіп, хирургиялық емнің алдын алады.

#### Резюме

Представлены результаты наложения пневмоперитонеума в комплексном лечении больного кавернозным туберкулезом. Показано, что применение пневмоперитонеума на фоне полихимиотерапии в ряде случаев приводит к закрытию полостей распада с формированием малых остаточных изменений, что позволяет избежать оперативного лечения.

#### Summary

Results of imposing pneumoperitoneum in complex treatment sick cavernous are presented by tuberculosis. It is shown that application pneumoperitoneum against polychemotherapy in some cases leads to closing of cavities of disintegration with formation of small residual changes that allows avoiding operative treatment.

## Требования к оформлению статьи в журнале «Фтизиопульмонология»

- ФИО автора(ов)\*
- Место работы автора(ов)\*\*
- Название статьи
- Аннотация на языке текста публикуемого материала (пример: каз.)
- Ключевые слова
- Полный текст статьи
- Список литературы\*\*\*
- Резюме на двух других языках, отличающихся от языка публикуемого материала (пример: рус., англ)

\* ФИО автора(ов) указывается с местом работы каждого, если группа авторов из различных учреждений

**Например:** \* А.В. Витавская<sup>1</sup>, Н.И. Пономарева<sup>2</sup>, Г.К. Алтынбаева<sup>3</sup>,

\*\* Место работы автора(ов) – Алматинский технологический университет<sup>1</sup>

Национальный центр научно-технической информации<sup>2</sup>,

Рудненский индустриальный институт<sup>3</sup>,

\*\*\* Библиография (список литературы) оформляется следующим образом:

### **Статья из периодического издания:**

Аксартов Р. М., Айзиков М. И., Расулова С. А. Метод количественного определения леукомизина // Вестн. КазНУ. Сер. хим – 2003. – Т. 1. № 8. - С. 40-41

### **Книга:**

Курмуков А. А. Ангиопротекторная и гипополипидемическая активность леуомизина. – Алматы: Бастау, 2007. – С. 35-37

### **Публикация из материалов конференции (семинара, симпозиума), сборников трудов:**

Абимурдына С. Т., Сыдыкова Г. Е., Оразбаева Л. А. Функционирование и развитие инфраструктуры сахарного производства //Иновация в аграрном секторе Казахстана: Матер. Междунар. конф., Вена, Австрия, 2009. – Алматы, 2010. – С. 10-13

### **Электронный ресурс:**

Соколовский Д. В. Теория синтеза самоустанавливающихся кулачковых механизмов приводов [Электрон. ресурс]. – 2006. – URL: [http://bookchamber.kz/stst\\_2006.htm](http://bookchamber.kz/stst_2006.htm) (дата обращения: 12.03.2009).

\*\*\*\* При указании литературного источника приводить **полный перечень авторов** публикации (**без другие**).

Статьи принимаются на русском, казахском, английском языках.

Статьи направляются в 2-х экземплярах твердой копии компьютерного набора и в виде единого файла в системе Windows, **Microsoft Word 97-2003**, с сопроводительным направлением от учреждения, в котором выполнена работа и визой руководителя.

### **Требования к оформлению статей**

Материал должен быть напечатан на одной стороне листа белой бумаги стандарта А-4, интервал 1,5, с соблюдением полей со всех сторон по 20 мм; тип шрифта Times New Roman, шрифт 14.

Рекомендуемый объем материалов: оригинальные исследования (статьи) – от 3 до 8 стр; обзоры – до 10 стр; лекции до 8 страниц.

Статьи должны иметь следующие разделы: введение, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, выводы, список использованной литературы.

Все полученные результаты исследования должны быть проанализированы с применением современных методов статистической обработки.

Статья должна содержать **резюме на казахском, русском, английском языках**. Общий объем 200 слов.

Оплата за 1 страницу публикации 1500 тг. При отсутствии резюме на казахском и английском языках производится дополнительная оплата в 1000 тг.

В конце публикации должны быть указаны полные инициалы авторов, адрес, контактные телефоны и подписи всех авторов.

### **PS.**

Работы, ранее опубликованные и представленные в других изданиях, публиковаться не будут. Публикации, выполненные не по форме к печати не будут приняты.

Редакция журнала оставляет за собой право на корректирование и рецензирование статей.

050010, г. Алматы, ул. Бекхожина 5  
Национальный центр проблем туберкулеза РК.

ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ № 1 (22) 2013