**Лекарственно-резистентный туберкулез.**

Маглаперидзе Людмила Николаевна,

преподаватель краевого государственного бюджетного

профессионального образовательного учреждения

«Ачинский медицинский техникум»

Несмотря на предпринимаемые со стороны фтизиатрической службы усилия, эпидемическая ситуация по туберкулёзу в настоящее время не имеет выраженной динамики к улучшению и остаётся актуальной. Одна из причин отсутствия положительной тенденции к улучшению ситуации по туберкулёзу - рост числа контингента больных туберкулёзом, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза.

Туберкулез, вызываемый штаммами микобактерий резистентными к действию противотуберкулезных препаратов, получает все более широкое распространение. Поэтому часто возникают препятствия для проведения эффективной этиотропной химиотерапии этого заболевания. Из-за отсутствия эффекта лечения больные, выделяющие лекарственно-резистентные микобактерии туберкулеза, длительное время остаются бактериовыделителями. Они могут заражать окружающих этим видом возбудителя. Чем больше число таких больных, тем выше риск распространения инфекции среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания с первичной резистентностью к противотуберкулезным препаратам. По данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН, у каждого второго, впервые выявленного и ранее не леченного противотуберкулезными препаратами больного, имеет место первичная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. При этом у 27,7% из них устойчивость была к двум основным средствам - изониазиду и рифампицину. При хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе частота вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза возрастает до 95,5% случаев. Сведения о множественной лекарственной устойчивости МБТ в официальную государственную статистику Российской Федерации включены только с 1999 года, и показатели множественной лекарственной устойчивости МБТ по отчетам регионов России значительно различаются, колеблясь от 0,7% до 80% в различных административных территориях. Это служит еще одним важным свидетельством актуальности проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в Российской Федерации, недостаточно изученной в настоящее время.

В то же время увеличение резервуара туберкулезной инфекции в целом, и в том числе лекарственно-устойчивой, в настоящее время привело к тому, что значительно возрос риск заболевания этой туберкулеза социально адаптированных лиц, особенно жителей мегаполисов, что определяется многочисленными контактами, в том числе случайными, которые в крупном городе крайне разнообразны и официально не учитываются. Таким образом, число лиц из контакта с больными оказывается в 15 раз выше официально зарегистрированного и составляет до 100 человек в день. Значительный процент неучтенных, а потому наиболее опасных очагов инфекции, увеличивает риск инфицирования и заболевания лекарственно-устойчивыми формами МБТ практически любого человека, в особенности жителя крупного города. В то же время проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза именно у социально адаптированных больных изучена в настоящее время недостаточно.

Распространенность туберкулёза в уголовно-исполнительной системе Российской Федерации остается достаточно высокой, несмотря на значительное снижение за последние 5 лет. В конце 90-х годов смертность от туберкулёза в местах заключения почти в 30 раз превышала смертность среди осталь­ного населения, а заболеваемость - в 54 раза. Уровень лекарственно-резистентного туберкулеза достигает угрожающих значений.

Стоит отметить, что многочисленные отчеты демон­стрируют удручающие результаты лечения больных с сочетанием лекарственно-резистентного туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Быстрое установление диагноза и начало лече­ния больного с комбинированной инфекцией, возможно, снизит урон от таких вспышек заболевания. Можно ожидать, что растущая эпидемия ВИЧ-инфекции в РФ еще внесет свой вклад в расп­ространение туберкулёза и лекарственно-резистентного туберкулеза. Неотложный характер ситуации требует незамедлительных действий в эффективном партнерстве с различными международными организаци­ями, включая ВОЗ и неправительственные организа­ции. Учитывая опыт действующих проектов борьбы с ТБ и привлечение новых ресурсов, можно надеяться, что Российская Феде­рация будет в состоянии решить множество серьезных проблем, стоя­щих перед здравоохранением страны, включая и проблему ЛРТ.

Российская Федерация претерпевает широкие социально-экономичес­кие и политические изменения, масштаб и глубина которых вызывают серьёзные последствия для всех слоев общества. Значительный удар был нанесен здоровью населения, что привело к резкому ухудшению ос­новных показателей состояния здоровья. В ходе всесторонних социаль­но-экономических трансформаций противотуберкулезная работа была серьезно подорвана и в настоящее время ситуация с туберкулезом в Российской Федерации достаточно серьезна.

Российская Федерация обладает завидной инфраструктурой противоту­беркулезной службы и долгой историей эффективной борьбы с ТБ. Несмотря на это, организационные изменения сис­темы здравоохранения, одновременно с сокращением бюджета и нехватки противо­туберкулезных препаратов резко снизили способность системы справляться с увеличивающимся количе­ством больных и положение резко ухудшилось начиная с середины 1990-х годов ТБ.

Появление множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза стало серьезной угрозой эффективности противотуберкулезных программ во многих странах мира. В Российской Федерации распространение микобактерий, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам, является одной из главных проблем фтизиатрической службы. В 2007 г в Российской Федерацииу 13% больных с вновь выявленным туберкулезом до лечения была диагностирована множественная лекарственная устойчивость микобактерий. Приобретенная множественная лекарственная устойчивость в ряде регионов страны достигает 50-60% среди повторных случаев лечения туберкулеза. Излечение больных туберкулезом является главным компонентом национальной противотуберкулезной программы. Больной, который излечивается от туберкулеза, обрывает цепочку передачи инфекции. В тех случаях, когда пациенты не получают необходимого лечения и продолжают выделять микобактерии туберкулеза, происходит распространение инфекции в обществе в течение нескольких лет. У большинства больных туберкулезом можно достигнуть излечения, несмотря на наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), сопутствующих заболеваний и развития побочных эффектов от приема лекарственных средств. Своевременно диагностированные больные с туберкулезом, МБТ которых, чувствительны к основным противотуберкулезным препаратам, получают лечение в течение не менее 6 месяцев и практически всегда клинически излечиваются. Наиболее сложная ситуация возникает, когда у МБТ определяется устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам. Больные с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза - те, у которых диагностирована устойчивость МБТ к действию изониазида и рифампицина одновременно, с наличием или без наличия устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам. Организация диагностики и лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ требует значительных финансовых затрат в лабораторной диагностике, организации специализированного отделения для лечения данной категории больных, покупке противотуберкулезных препаратов второго ряда и лекарственных средств, для купирования побочных эффектов. Больные туберкулезом, выделяющие лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, длительное время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих этим штаммам. Чем больше число больных, выделяющих лекарственно-устойчивые МБТ, тем выше риск распространения инфекции среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания туберкулезом с первичной лекарственной устойчивостью. По определению экспертов ВОЗ, лекарственно-устойчивый туберкулез – это случай туберкулеза легких с выделением МБТ, устойчивых к одному и более противотуберкулезным препаратам. В последние годы в связи с ухудшением эпидемической ситуации существенно увеличилось число больных, выделяющих МБТ, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам. По данным ЦНИИ туберкулеза РАМН в 2008г. у 50% впервые выявленных и ранее не леченных противотуберкулезными препаратами больных в мокроте определялись лекарственно-устойчивые МБТ. Из них у 27,7% имелась устойчивость к 2 основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину. При хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе частота выявления лекарственно-устойчивых МБТ возрастает до 95,5%. Феномен лекарственной устойчивости МБТ имеет важное клиническое значение. Существует тесная взаимосвязь количественных изменений микобактериальной популяции и изменения ряда биологических свойств МБТ, одним из которых является лекарственная устойчивость. В активно размножающейся бактериальной популяции всегда имеется некоторое количество лекарственно-устойчивых мутантов, которые практического значения не имеют. Но по мере сокращения бактериальной популяции под влиянием химиотерапии количество лекарственно-резистентных МБТ увеличивается. В этих условиях происходит размножение главным образом устойчивых МБТ.В клинической практике необходимо исследовать лекарственную чувствительность МБТ и результаты этого исследования сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса.

В клинической практике развитие значительной лекарственной устой­чивости почти во всех случаях является следствием неадекватного ле­чения. Неадекватное лечение, в свою очередь, может быть обусловлено несколькими причинами, в числе которых:

* несоблюдение больным режима лечения;
* неправильное назначение схемы химиотерапии;
* отсутствие необходимого ассортимента и количества химиопрепаратов;
* сопутствующие заболевания, препятствующие созданию адек­ватных концентраций химиопрепаратов как в крови, так и в оча­гах туберкулезного поражения (синдром мальабсорбции);
* организационные просчеты противотуберкулезной программы.

Зачастую, несоблюдение больным режима лечения расценивают как наиболее широко распространенную причину приобретенной лекар­ственной устойчивости. В реаль­ной жизни наиболее вероятными предпосылками возникновения боль­шинства случаев приобретенной лекарственной устойчивости МБТ яв­ляются организационные недостатки многих противотуберкулезных программ, отсутствие медикаментов и врачебные ошибки. Больные, у которых развилась устойчивость к одному препарату, более подвержены дальнейшему приобретению устойчивости (таким образом, могут последовательно появиться устойчивые к нескольким препаратам штаммы МБТ). Больные, у которых развилась лекарственная устойчивость, могут стать источником распространения устойчивых штаммов МБТ, в результате чего у следующих больных, в свою очередь, будет выявлена уже сфор­мировавшаяся «первичная» лекарственная устойчивость.

Существует категория факторов, воздействие на организм которых приводит к развитию лекарственно-устойчивой туберкулезной формы.

Среди таких факторов стоит отметить:

• недолеченность туберкулезного поражения;

• тесное и продолжительное контактирование с больными.

Из-за недолеченности туберкулезного поражения возможно изменение видового состава микроорганизмов, проникнувших в человеческое тело. Так, известно много случаев, когда бактерии под воздействием определенных факторов могли мутировать прямо не выходя из человеческого организма. В результате появившихся мутаций многие бактерии становятся устойчивыми к влиянию на них ранее губительных лекарственных препаратов. Поэтому принимаемые лекарства становятся бездейственными перед новыми возбудителями-мутантами. Последние начинают активно питаться и размножаться, распространяясь в организме. Спустя некоторое время в организме развивается устойчивый туберкулез. Если человек лечил туберкулез в медицинских условиях под контролем опытного доктора, его иммунитет сможет самостоятельно уничтожить имеющихся в теле бактериальных мутантов. В случае отсутствия правильной схемы лечения иммунитет становится менее сильным, что не препятствует свободному размножению патогенных частиц в теле. Это приводит к увеличению числа мутантных бактерий по сравнению с количеством обычных туберкулезных возбудителей. Именно мутантные формы в данном противовесе начинают преобладать, с легкостью уничтожая своих оппонентов.

Лекарственно-устойчивый туберкулез передается при контактах больного и здорового организма. Учитывая жизнестойкость и агрессию мутированных возбудителей, они мгновенно попадают в здоровый организм и спустя положенный срок заболевание начинает проявляться соответствующими признаками.

Туберкулезная палочка может приобретать резистентность к нескольким химиопрепаратам. В зависимости от того, к каким препаратам возбудитель нечувствителен, выделяется 3 формы лекарственно-устойчивого туберкулеза:

1. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Эта форма диагностируется при устойчивости микобактерии к двум самым сильным противотуберкулезным химиопрепаратам – изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

2. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Он диагностируется при устойчивости к изониазиду, рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам.

3. Абсолютно устойчивый туберкулез. Этот термин не является официально признанным медицинским сообществом, но он хорошо отражает ситуацию – микобактерия резистентна ко всем химиопрепаратам.

Различают лекарственную устойчивость:

* Первичную.
* Приобретённую.

К микроорганизмам с «первичной» устойчивостью относят штаммы, выделенные от пациентов, не получавших ранее специфическую терапию или получавших препараты в течении месяца или меньше. При не возможности уточнения факта применение противотуберкулезных препаратов используют термин «первичная устойчивость». Если устойчивый штамм выделен у пациента на фоне противотуберкулезной терапии, проводимой в течении месяца и более, устойчивость расценивают как «приобретенную». Приобретенная лекарственная устойчивость среди впервые выявленных больных считается результатом неудачного лечения – то есть действовали факторы, приводящие к снижению системной концентрации химиопрепаратов в крови и их эффективности.

В структуре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза различают:

1. Монорезистентность – устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов, чувствительность к другим препаратам сохранена. При применении комплексной терапии монорезистентность выявляют довольно редко.
2. Полирезистентность – (сложная комбинационная резистентность) - это устойчивость МБТ к любым двум противотуберкулезным препаратам и более без одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.
3. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) (мультирезистентность) – устойчивость к изониазиду и рефампицину одновременно (независимо от наличия устойчивости к другим препаратом). В настоящее время МЛУ возбудителей туберкулеза стало эпидемиологически опасным явлением. В России, по данным мониторинга лекарственной устойчивости, частота МЛУ среди впервые выявленных больных составляет от 4 до 15%, среди реципиентов 45 - 55%, а среди случаев неудачного лечения до 80%.
4. Супер устойчивость – множественная лекарственная устойчивость в сочетании с устойчивостью к фторхиналонам и к одному из инъекционных препаратов (канамицину, амикацину, капреомицину). Туберкулез, вызванный штаммами с супер устойчивостью, представляет прямую угрозу для жизни пациентов, так как остальные противотуберкулезные препараты не имеют выраженного эффекта.
5. Перекрестная устойчивость – когда возникновение устойчивости к одному препарату влечет за собой устойчивость к другим препаратам.

Выделяют так же понятия «истинной», «ложной», «скрытой» и «полной» лекарственной устойчивости.

Истинная резистентность чаще выявляется у постоянных бактериовыделителей. При истинной лекарственной устойчивости одна МБТ устойчива к нескольким антибактериальным препаратам (АБП).

Чаще наблюдается ложная резистентность, когда одни МБТ устойчивы к одним препаратам, а другие — к другим.

Вопрос скрытой лекарственной устойчивости требует дальнейшего изучения. Достоверная идентификация этого вида лекарственной устойчивости возможна лишь при микробиологическом исследовании, так как при бактериологическом исследовании мокроты у данных больных обнаруживают лекарственно-чувствительные МБТ. Последний вид лекарственной устойчивости, встречается довольно редко. В настоящее время, когда для лечения применяется много новых резервных препаратов, необходимо помнить о наличии перекрестной лекарственной устойчивости. Появление первых антибиотико-резистентных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) связывают с открытием в 1943 г. и широким применением стрептомицина как эффективного противотуберкулезного препарата. Уже первые системные данные о распространенности первичной лекарственной устойчивости к изониазиду и стрептомицину были получены в 50-е годы за рубежом при проведении эпидемиологических исследований. Были выделены страны с высоким до 9,4% (Япония и Индия) и низким — от 0,6 до 2,8% (США и Великобритания) уровнем лекарственной устойчивости к этим двум препаратам. При этом показатели устойчивости к стрептомицину были несколько выше устойчивости к изониазиду. В России подобные исследования по изучению уровня лекарственной устойчивости стали проводиться с середины 50-х годов Центральным НИИ туберкулеза. Полученные за шестилетний период (1956-1963 гг.) данные свидетельствовали об изменении за этот период структуры лекарственной устойчивости в сторону уменьшения штаммов МБТ, устойчивых к стрептомицину, и увеличения доли резистентности к другим препаратам, а так же и к 2 и к 3 препаратам одновременно. Открытие и внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов в 50-х годах, а так же использование схем химиотерапии, включающих одновременное применение 4-5 ПТП, позволяло хотя бы временно решать проблему лекарственной устойчивости. Возможно, поэтому до конца 80-х годов суммарные показатели лекарственной устойчивости в России сохранялись на относительно невысоком уровне, а ее колебания были незначительными. Крупномасштабное изучение тенденции развития лекарственной устойчивости в России за 20-летний период с 1979 года по 1998 год к ПТП показало, что самый высокий уровень ЛРТ за эти годы был зарегистрирован к стрептомицину (37%) и изониазиду (34%). Несколько ниже были показатели устойчивости к рифампицину (21%), канамицину (19%), этионамиду и этамбутолу (16%). Самый низкий уровень лекарственной устойчивости наблюдался к ПАСК (8%). Данные этого исследования хорошо согласуются с тем, что такие препараты, как стрептомицин и изониазид, имеющие самые высокие показатели лекарственной устойчивости, имели наиболее длительную историю применения, а ПАСК — не входил в стандартные схемы химиотерапии. Синтезированный одним из последних, этамбутол оставался наиболее «надежным» препаратом, к которому резистентность возбудителя держалась на относительно невысоком уровне. Проводимый анализ данных лекарственной устойчивости к стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу с 1991 года по 2001 год, в России, показал, что уровень устойчивости к последнему за этот период вырос более чем в 2 раза, хотя и продолжает оставаться ниже по сравнению с остальными препаратами. Уровень устойчивости к рифампицину лишь немногим уступает устойчивости изониазиду, а частая ассоциация лекарственной устойчивости этих двух препаратов делает рифампицин маркером множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Являясь одним из основных препаратов, воздействующих на активно размножающуюся фракцию МБТ, рифампицин входит в состав всех схем химиотерапии, применяемых для лечения вновь выявленных больных активным туберкулезом, что делает особенно актуальной проблему мультирезистентности. Обсуждаются тревожные данные о вспышках мультирезистентного туберкулеза в тесных коллективах. С увеличением МЛУ связывают рост смертности от туберкулеза в мире. Наряду с этим имеются сведения о том, что больные, выделяющие микобактерии, устойчивые к изониазиду и рифампицину, являются менее заразными, чем другие пациенты. Рост общей частоты лекарственной устойчивости, наблюдаемый при всех локализациях туберкулеза, сопровождается значительным утяжелением ее структуры за счет снижения монорезистентности и увеличения количества полирезистентных форм. Показатели лекарственной устойчивости МБТ распределены неравномерно по всей территории России и колеблются в достаточно широком диапазоне. Уже с конца 90-х годов отмечено отчетливое увеличение удельного веса показателя первичной лекарственной устойчивости от 18 до 61% по различным регионам России, показатели же вторичной лекарственной устойчивости практически повсеместно превышают 50-70%, достигая в отдельных областях до 80-86%. Резистентность МБТ к основным препаратам более характерна для впервые выявленных больных с ограниченной распространенностью процесса. Развитие резистентности МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов характерна для рецидивов и хронического течения туберкулеза легких. Частота встречаемости МЛУ у вновь выявленных больных являются невысокой (2-10%), поэтому не может оказывать серьезного влияния на основные эпидемиологические показатели по туберкулезу. Большее эпидемиологическое значение имеет вторичная резистентность. Воздействие противотуберкулезных средств рано или поздно приводит к созданию популяции высокоустойчивых к лекарственному воздействию бактерий. Существует достаточно большая вероятность того, что массивное лекарственное воздействие не приводит к полной элиминации патогена из организма человека, а является дополнительным фактором его направленной эволюции. Причины формирования лекарственной устойчивости различны. В индустриально развитых странах это может быть связано с врачебными ошибками при разработке схем лечения; в слаборазвитых — с недостатком финансирования и применением менее эффективных, более дешевых лекарственных препаратов. Лекарственная устойчивость формируется в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в МБТ, происходящих преимущественно при применении неадекватных схем химиотерапии. Экспериментальное назначение стандартной комбинации химиопрепаратов при наличии первичной лекарственной устойчивости, с последующей их заменой, а также прерывистые курсы терапии приводят к накоплению мутаций и являются основной причиной развития мультирезистентности.

Устойчивый туберкулез чаще всего встречается у следующих категорий граждан:

1. Лица с диагнозом «СПИД».

Если человек поражен СПИДом, иммунные свойства в его теле слабы. Проникновение в организм таких людей бацилл Коха в большинстве случаев оборачивается в туберкулез. Ослабленный организм не способен бороться с туберкулезными возбудителями, поэтому последние становятся более сильными и выносливыми.

2. Граждане со сниженным иммунитетом.

Распространены случаи заражения организма туберкулезом, если в теле человека ослаблен иммунитет. Неспособность лейкоцитов тела быстро реагировать на поступивших в тело болезнетворных агентов приводит к развитию устойчивого туберкулеза.

3. Страдающие наркоманией и алкоголизмом.

Устойчивая туберкулезная форма чаще встречается у наркоманов и алкоголиков. Люди с таким асоциальным образом жизни ежедневно подвергают свой организм пагубному воздействию вредными привычками. На фоне частого поступления в тело опасных соединений начинается разрушение многих клеток тела, в том числе и лейкоцитов. В результате ослабевает иммунитет, и организм становится бессильным к болезнетворным агентам, проникнувшим в тело.

4. Бомжи.

Если человек не имеет постоянного места жительства и большую часть суток проводит в антисанитарных холодных условиях, устойчивый вид туберкулеза ему обеспечен.

5. Бацилловыделители.

При частых контактах здоровых граждан с бациловыделителями, многочисленные агрессии туберкулезного возбудителя приводят к заражению организма данным заболеванием. Если не проводится нужное лечение, заболевание переходит в устойчивую форму, лечение которой значительно затрудняется. Большое количество бацилловыделителей находится на территории тюрем и следственных изоляторов.

6. Люди с недолеченным туберкулезом.

Больные, достигая положительных результатов терапии, часто перестают адекватно оценивать серьезность ситуации и начинают пропускать прием лекарств, а то и вовсе бросают лечение. Если к этому моменту не наступило выздоровление, через некоторое время заболевание снова начинает прогрессировать, но уже в виде устойчивой формы туберкулеза. Когда человек полностью не избавился от туберкулеза, на его фоне может начаться устойчивая форма этого заболевания. Такая картина часто наблюдается при самолечении указанной патологии больными, образование которых далеко от медицинского.

1. Особую значимость в появлении лекарственно устойчивого

туберкулеза имеет заболеваемость в местах лишения свободы.

Эта группа людей служит постоянным источником устойчивых штаммов возбудителя. В результате, излечение вновь заразившихся больных становится все более проблематичным, растет уровень заболеваемости, количество тяжелых форм и летальных исходов.

Есть и другие причины формирования устойчивости (врачебные ошибки, недочеты в организации лечебного процесса, отсутствие лекарств).

Лекарственно-устойчивый туберкулез, как и в случае с обычным туберкулезом, вызывается палочкой Коха.

Феномен ЛРТ МБТ имеет важное клиническое значение. Особенность клинической картины заболевания в значительной степени определяется иммунобиологическим состоянием организма, так как проявление иммунодефицитных состояний при туберкулезе характеризуется тяжелым течением основного процесса с неуклонным прогрессированием. В этих условиях очень высок риск формирования ЛРТ МТБ.  
К основным клиническим признакам, которые позволяют заподозрить у больного ЛРТ еще до получения микробиологических данных, относятся рецидивирующее и хроническое течение специфического процесса, прогрессирующие и остро прогрессирующие формы туберкулеза

   Среди клинических форм ЛРТ преобладающими являются казеозная пневмония, инфильтративный, кавернозный, гематогенно-диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Клиническая картина у больных ЛРТ проявляется тяжелым или среднетяжелым течением заболевания, с фебрильной температурой тела постоянного характера и нарастающими симптомами интоксикации. Больные жалуются на кашель с мокротой, иногда на кровохарканье, слабость, потливость, дефицит массы тела. Физикально в легких, в зависимости от распространенности процесса, имеет место притупление перкуторного звука, бронхиальное дыхание и разнокалиберные влажные хрипы. В периферической крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, иногда лимфопения и моноцитоз.

Особое клиническое значение приобретает наличие у таких больных более чем в 70% случаев вторичной патогенной бронхолегочной инфекции, которые существенно осложняют течение специфического процесса. При этом если у МБТ выявляется лекарственная устойчивость к противотуберкулезным антибиотикам (рифампицину, стрептомицину, канамицину, офлоксацину), то она, как правило, имеется и у вторичной патогенной микрофлоры.

В клинической картине больных ЛРТ, осложненным вторичной патогенной бронхолегочной инфекцией, особенно резко бывает выражен интоксикационный синдром. Бронхолегочные проявления заболевания с сильным продуктивным кашлем и обильным выделением большого количества и подчас зловонной мокроты. Рентгенологическая картина в этих случаях проявляется обширными затемнениями легочной ткани и наличием больших и гигантских каверн с признаками абсцедирования и очагами бронхогенного обсеменения.

Наиболее выраженные нарушения отмечаются в иммунном статусе больных ЛРТ. Существенное значение в формировании иммунодефицита у этих больных отводится также повышенной гибели иммунодефицитных клеток. Именно с этим связано формирование иммунодефицита у пациентов с МЛУ МБТ, что в значительной степени определяет выраженность специфических повреждений в легких и тяжесть клинических проявлений. В этих случаях применение иммуномодулирующей и стимулирующей терапии в комплексном лечении ЛРТ является необходимым и научно-обоснованным.

Определение устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам имеет важное значение для тактики химиотерапии больных, контроля за эффективностью лечения, определения прогноза заболевания и проведения эпидемиологического мониторинга лекарственной устойчивости микобактерий в пределах отдельной территории, страны и мирового сообщества.

В настоящее время для определения лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам в международной практике используются выбор метода традиционно используемый в данной стране.

Для определения лекарственной устойчивости необходимым звеном в деятельности лаборатории является обеспечение контроля качества исследований.

Следовательно, для региональной противотуберкулезной программы важно правильно и рационально организовать диагностику устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам.

Существуют методы: непрямой и прямой абсолютной концентрации.

Непрямым методом называется метод определения лекарственной устойчивости после выделения культуры микобактерий, предварительно выделенные на питательных средах. Он позволяет исследовать любое количество микобактерий в диагностическом материале, поскольку для определения лекарственной устойчивости используются штаммы микобактерий.

Оценка результатов лекарственной устойчивости учитывают на 21 день после посева. Культуру считают чувствительной к данной концентрации препарата, если в пробирке со средой, содержащей препарат, выросло менее 20 колоний при обильном росте в контрольной пробирке. Культура считается устойчивой к той концентрации препарата, которая содержится в данной пробирке, если в пробирке со средой выросло более 20 колоний при обильном росте в контроле.

Наряду с непрямым определением лекарственной устойчивости микобактерий можно использовать метод прямого определения лекарственной устойчивости. В таких случаях производится прямой посев диагностического материала на набор питательных сред с противотуберкулезными препаратами. Параллельно, чтобы не упустить возможность выделения культуры микобактерий, обязательно производится посев материала на стандартные питательные среды. Метод прямого определения лекарственной устойчивости может (в случае положительного результата) значительно ускорить получение ответа. Однако следует иметь в виду, что при его выполнении (в отличие от непрямого метода) производится недозированный засев микобактерий, что значительно затрудняет интерпретацию результатов. Прямой метод ускоряет диагностику МЛУ туберкулеза до 4-8 недель.

Точность результатов тестирования лекарственной чувствительности варьирует в зависимости от лекарственных препаратов. Так, наиболее достоверные результаты отмечаются при тестировании чувствительности к рифампицину и изониазиду, менее надежные к этамбутолу и стрептомицину.

Определение чувствительности к препаратам второго ряда (канамицину, амикацину и капреомицину) необходимо проводить всем больным при выявлении устойчивости к препаратам первого ряда.

Если полученная устойчивость к препаратам второго ряда повторяется два и более раз при исследованиях на твердых средах, вероятность отсутствия эффективности препарата при лечении туберкулеза чрезвычайно высока.

Определение устойчивости к препаратам второго ряда позволяет диагностировать широкую и тотальную лекарственную устойчивость.

Чтобы предупредить развитие туберкулеза с множественной или широкой лекарственной устойчивостью, необходимо вовремя диагностировать, пролечить основное заболевание, своевременно и в нужной дозировке принимать лекарственные препараты. Не допускать перерывов в лечении, добиваться полного выздоровления. Чем раньше будет оказана квалифицированная помощь, тем больше шансов не дать развиться туберкулезу с множественной или широкой лекарственной резистентностью.