

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К ПОВЫШЕННЫМ КОНЦЕНТРАЦИЯМ ИЗОНИАЗИДА ПРИ НАЛИЧИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К СТАНДАРТНЫМ

Гельберг И.С., Рублевская М.В., Санукевич Т.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра фтизиопульмонологии

Актуальность. Одним из главных факторов, препятствующих достижению высокой эффективности лечения больных туберкулезом, является множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) и особенно ее неблагоприятный вариант – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). В последнем случае имеется в виду ситуация, когда наряду с изониазидом (Н) и рифампицином, другими препаратами, микобактерии устойчивы к наиболее эффективным, резервным препаратам – аминогликозидам и фторхинолонам (при туберкулезе в настоящее время используется капреомицин, реже амикацин, левофлоксацин и моксифлоксацин). В этих случаях затруднительно, а иногда невозможно создать эффективную комбинацию противотуберкулезных препаратов и приходится переходить на паллиативное лечение, что часто приводит к летальному исходу.

Поэтому, согласно существующим инструкциям, допускается применение повышенных доз изониазида к стандартным концентрациям которого (1 мкг/мл среды) у пациентов имеется ЛУ МБТ. По имеющимся данным [1, 2, 3, 4] при этом может быть достигнута концентрация препарата, в крови до 10 мкг/мл, а при внутривенном введении – до 20-30 мкг/мл.

В то же время в доступной литературе отсутствуют данные о характере лекарственной чувствительности (ЛЧ) к повышенным дозам Н в Беларуси, что не позволяет при их назначении быть уверенным в эффективности.

Цель. Определить возможность и целесообразность применения повышенных доз Н при туберкулезе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем изучения чувствительности выделенных штаммов МБТ к различным концентрациям препарата в плотной питательной среде.

Материалы и методы исследования. Было проведено тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к Н культур МБТ, выделенных от пациентов с туберкулезом легких с наличием ЛУ к стандартным концентрациям в плотной питательной среде Левен-

штейна-Йенсена в 1 мкг препарата в 1 мл среды. Возраст обследованных от 35 до 71 года. Все пациенты были с наличием МЛУ МБТ, а у 13 имелась ШЛУ МБТ. Лечение осуществлялось в отделении для МЛУ МБТ ГОКЦ «Фтизиатрия» (4 пациента), Волковском противотуберкулезном диспансере (11 пациентов), туберкулезной больнице «Бояры», предназначенной для пациентов с МЛУ-туберкулезом, нарушающих режим или уклоняющихся от лечения (17 пациентов), туберкулезной больницы «Ошмяны», куда направляются пациенты с ШЛУ-МБТ (8 пациентов). Всего обследовано 40 пациентов. Была специально изготовлена питательная плотная среда Левенштейна-Йенсена с разными концентрациями Н помимо стандартной (1 мг/мл): 3 мкг Н/1 мл среды, 5 мкг/мл, 7 мкг/мл, 10 мкг/мл. Посев культуры МБТ производился согласно существующим правилам, срок выдерживания в термостате при 37°С – 90 дней.

Результаты. В таблице приводятся результаты проведенного ТЛЧ с различными концентрациями изониазида в плотной питательной среде Левенштейна-Йенсона.

Таблица. – Результаты ТЛЧ МБТ с различными концентрациями изониазида в плотной питательной среде

Концентрация изониазида в питательной среде	Всего культур МБТ	Чувствительны, число культур	Устойчивы, число культур	Процент чувствительных культур	Процент устойчивых культур
1 мкг/мл	40	0	40	0	100,0
3 мкг/мл	40	3	37	7,5	32,5
5 мкг/мл	40	8	32	20,0	80,0
7 мкг/мл	40	10	30	25,0	75,0
10 мкг/мл	40	20	20	50,0	50,0

У всех пациентов (100%) выделенные МБТ были устойчивы к стандартному уровню Н – 1 мкг/мл среды. С повышением концентрации препарата в среде увеличивается число чувствительных штаммов от 7,5% к 3 мкг/мл среды до 20% – к 5 мкг/мл, 25% – к 7 мкг/мл, 50% – к 10 мкг/мл. При этом имеются случаи с наличием ЛЧ при более низкой концентрации препарата и устойчивости при более высокой (культуры № 2, № 18, № 24, № 34). Из общего числа пациентов всего два человека были с впервые выявленным туберкулезом. У одного из них определялась чувствительность штамма МБТ только к 3 мкг/мл Н в среде, у другого – ЛУ ко всем концентрациям.

Среди обследованных пациентов 17 (42,5%) были с наличием МЛУ МБТ, у 10 (25%) определялось пре-ШЛУ, т. е. ЛУ помимо Н и

рифампицина, также к аминогликозидам или фторхинолоновым препаратам, среди наших пациентов – только к фторхинолонам. В 13 (32,5%) случаях имела место ШЛУ, т. е. ЛУ к аминогликозидам и фторхинолонам, наряду с Н и рифампицином. При этом во всех группах возможно наличие ЛУ и к другим препаратам. При изучении чувствительности МБТ к повышенным концентрациям изониазида в плотной питательной среде значительных различий между группами не было выявлено. Так при наличии МЛУ МБТ ЛУ 3 мкг/мл Н в плотной среде определялось в 82,3%, пре-ШЛУ-МБТ у 100%, ШЛУ МБТ 92,3% пациентов. Различие незначительное ($p > 0,05$). Аналогичные результаты получены при концентрации в 5 мкг/мл – 70,6%, 90%, 84,8% соответственно, 7 мкг/мл – 76,5%, 70% и 69,2%. При концентрации в 10 мкг/мл – различие выражено несколько больше – 52,9%, 30%, 38,5% соответственно, однако ввиду небольшого числа пациентов различие также недостоверно.

Полученные данные свидетельствуют о различном характере чувствительности к повышенным концентрациям Н у пациентов с наличием ЛУ к 1 мкг/мл среды. Частота наличия чувствительных культур нарастает и доходит до 50% при 10 мкг/мл плотной питательной среды, т. е. достигаемой концентрации препарата в крови, особенно при его внутривенном введении. Целесообразно продолжить исследования, особенно при первичной ЛУ, а также при наличии ШЛУ, когда и возникает необходимость в назначении изониазида, т. к. имеется ЛУ МБТ к 6-ти и более препаратам. Назначить повышенные дозы Н пациентам лучше парентерально. Необходимо проводить ТЛЧ дополнительно хотя бы с одной концентрацией Н – в 10 мкг/мл питательной среды. При наличии ЛУ к этой дозировке назначение Н нецелесообразно.

Выводы:

1. Штаммы МБТ, обладающие ЛУ к стандартным концентрациям изониазида (1 мкг/мл) могут быть чувствительными к его повышенным концентрациям. Однако, частота ЛЧ невысока: от 7,5 до 25% при концентрациях препарата в среде 3-7 мкг/мл, и только при 10 мкг/мл увеличивается до 10 мкг/мл, достигаемой в крови пациента в основном при парентеральном введении.

2. Отсутствует существенное различие к чувствительности МБТ к повышенным концентрациям изониазида в зависимости от спектра исходной ЛЧ МБТ: МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ.

3. Назначение повышенных доз изониазида целесообразно в основном парентерально при ШЛУ МБТ, когда отсутствуют возможности формирования эффективной схемы препаратов.

4. Изониазид следует применять в основном парентерально с контрольным определением чувствительности МБТ к 10 мкг/мл изониазида в питательной среде и при наличии ЛУ препарат отменять.

Литература

1. Бондарев, И. И. Эффект насыщения микобактерий туберкулеза – теоретическая основа метода предельных концентраций туберкулостатических препаратов / И. И. Бондарев // Пробл. туб. – 1974. – № 6 – С. 4-10.

2. Бондарев, И. М. Жигалина, Л. И., Соколова, Г. В. Экспрессное внутривенное введение комплекса противотуберкулезных препаратов при лечении деструктивного туберкулеза легких / И. М. Бондарев, Л. И. Жигалина, Г. В. Соколова // Пробл. туб. – 1977 – № 7 – С. 35-38.

3. Левашов, Ю. М. Репин Ю. М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Ю. Н. Левашов, Ю. М. Репин. – С. 52-53.

4. Хоменко, А. Г. Химиотерапия туберкулеза легких / А. Г. Хоменко. – М., 1980. – 210 с.

СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Горецкая М.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга

Актуальность. Диагностика латентной туберкулезной инфекции традиционно проводится с применением пробы Манту *in vivo*, при этом наблюдается нарастание частоты ложноотрицательных результатов у пациентов с иммуносупрессией.

Кожный тест с туберкулином, известный с конца XIX в., был единственным методом диагностики латентной туберкулезной инфекции. По реакции гиперчувствительности замедленного типа оценивали клеточный иммунитет в ответ на воздействие специфических белков возбудителя [1].

Стандартные методы ранней диагностики обладают недостаточной информативностью, что приводит к выявлению специфического процесса на этапе хронического течения. Внедрение новых иммунологических тестов в лабораторную практику с целью раннего выявления заболевания является актуальным [3].

Цель. Оценить современные иммунологические методы диагностики туберкулеза.

Иммунологические методы, в частности серологические исследования по определению антигенов и антител и клеточные тесты