

## **Анализ структуры и тенденций развития лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза в России и за рубежом**

Туберкулёз представляет серьёзную угрозу здоровью населения во всём мире.

Исторический возраст – 3 млн лет в человеческом сообществе. Ещё недавно мы знали только, что существует 3 типа этого заболевания: человеческий, бычий и птичий. А сейчас выявляем более 20 генетических семейств *Mycobacterium tuberculosis*.

В 1993 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила туберкулёз глобальной проблемой общественного здравоохранения. Особую тревогу вызывают масштабы распространения туберкулёза в странах Восточной Европы, Балтии и Содружества Независимых Государств.

Туберкулёз представляет серьёзную угрозу здоровью населения во всём мире. Победа над туберкулезом довольно условна. Болезнь все чаще гнездится в легких, и других органах. Кашель, потеря веса, интоксикация организма, ночной пот. Туберкулёз сейчас в принципе излечим. Известны схемы и антимикробные препараты, если не помогает терапия первого ряда, назначают резервную. Статистика ВОЗ: ежегодно более 2 млн человек умирают от туберкулёза, так специалистами ВОЗ подсчитано, что в 2009 г. произошло 1,7 млн случаев смерти от туберкулёза. Самое большое число случаев смерти произошло в Африканском регионе (Информационный бюллетень ВОЗ №104, ноябрь 2010 г.) (Исаева Т. Х. и др., 2011). За 2012 год: 8,6 млн выявленных больных, 1,43 млн умерли. И так из года в год (Торгашев А., 2013).

Согласно данным ВОЗ, в мире болеют туберкулёзом более 60 млн человек. Однако следует учитывать, что инфицировано туберкулёзом около трети всего населения планеты (примерно 1,7 млрд), и составляют они большинство заразившихся, но не заболевших туберкулёзом, несмотря на имевшую место инфекцию (Ставицкая Н. В., 2010).

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что восприимчивость к инфекционным агентам является генетически детерминированной. Течение туберкулёзной инфекции и её исход определяются сложным взаимодействием геномов хозяина и инфицирующего агента (Егоров А. М., 2000).

Кариопатогенное действие невирусных агентов связано с наличием в продуктах их жизнедеятельности веществ, оказывающих прямое повреждающее действие на ядерные структуры клеток хозяина (Кравченко И. Э. и др., 2010). Токсины многих видов бактерий после введения в культуру клеток человека тормозят синтез ДНК и белка, разрушают пучки прямых актиновых филаментов, блокируют митоз на стадии метафазы. Поражение ядерных структур под влиянием бактерий, по-видимому, в некоторых случаях обусловлено нуклеазами, присутствующими во многих микроорганизмах. При большинстве инфекционных болезней бактериальной этиологии отмечают значительные изменения в нуклеиновом обмене, что также может способствовать индукции хромосомных нарушений. Такие данные имеются относительно туберкулёза и ревматизма.

Инфекционные агенты могут оказывать мутагенное действие на все стадии клеточного цикла, их влияние не ограничивается каким-либо одним механизмом, а весьма разнообразно и многогранно. По данным W. Nichols (1970) и С. С. Малюты (1985), причиной нарушений является конкуренция между паразитом и клеткой хозяина за предшественники ДНК или другой компонент хромосом. При этом отмечается локальная утрата части ДНК хромосом, по-видимому, в местах наиболее

активного размножения паразита в данный момент времени. В инфекционном мутагенезе значительное место занимает Т-система иммунитета, призванная не только защищать организм от инфекции, но и элиминировать цитогенетически измененные клетки. Мутации в иммунокомпетентных клетках приводят к снижению, как их числа, так их функциональных свойств. Возможно (Ильинских И. Н. и др., 2005), что способность инфекционных агентов к индукции цитогенетических нарушений, особенно в иммунокомпетентных клетках, – одно из важнейших приспособлений к выживанию и размножению паразита в организме-хозяине. В случае патологии система поступления или выведения вредных продуктов метаболизма из организма нарушается, что создает реальную угрозу как для самой клетки, так и для нормальной работы ее генетического аппарата. Поломки в молекуле ДНК могут резко изменить протекание морфофизиологических процессов в клетке.

Изучение иммунологических показателей (Куртасова Л. М. и др., 2011), уровней активности НАД (Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов и параметров кислородзависимого метаболизма нейтрофилов крови у детей раннего возраста в острый период инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, показало, что у этих детей на фоне выраженного лимфоцитоза отмечаются изменения иммунофенотипического спектра лимфоцитов и увеличение концентрации IgM и IgG в сыворотке крови. При этом на фоне структурной перестройки циркулирующего пула лимфоцитов периферической крови наблюдается изменение энзиматического статуса иммунокомпетентных клеток. Кроме того, снижена поглотительная способность нейтрофилов периферической крови, а также определяется несостоятельность кислородзависимых механизмов биоцидности данных клеточных популяций.

Связь между повреждением ДНК и болезнью человека изучена чрезвычайно слабо. Различия между людьми в накоплении повреждений ДНК должны отражаться на частоте возникновения некоторых болезней таким образом: чем больше повреждена ДНК, тем больше шансов развития той или иной морфофункциональной патологии (Ильинских И. Н. и др., 2005).

Таким образом, по мнению специалистов (Кравченко И. Э. и др., 2010) при попадании инфекционного агента в организм развивается ряд перестроек по различным направлениям, которые в итоге приводят к нестабильности генома. Очевидно, особенности течения инфекционного процесса – длительность, тяжесть, форма заболевания – обусловлены и связаны с развитием дестабилизации генома соматических клеток, определяющих всю полноту реализации генетической информации. Регистрация феномена нестабильности генома, своевременное выявление его у больных, использование современных приемов коррекции позволяет существенно влиять на течение болезни, лечение и исход.

Установлено (Егоров А. М., 2000), что с туберкулёзом оказались, в частности, ассоциированы варианты гена NRAMP1 (кодирующего один из макрофагальных белков), гена рецептора витамина D. Выражается мнение, что чувствительность к туберкулёзу не контролируется каким-либо одним доминирующим по значению геном. Важность сравнительной геномики в приложении именно к геному хозяина определяется тем, что треть населения планеты инфицирована *M. tuberculosis*, однако лишь у 10% инфицированных могут обнаруживаться клинические проявления болезни.

Динамичность взаимоотношений между *M. tuberculosis* и макроорганизмом, инфицированным этим возбудителем, приводит к тому, что всякое ослабление протективного иммунитета способно вызвать прогрессирование инфекции и развитие клинических форм заболевания.

По данным ВОЗ, в течение 2000–2020 гг. в мире возбудителем туберкулёза будет инфицировано около 1 млрд человек, 200 млн заболеют туберкулёзом и у 35 млн это заболевание приведёт к летальному исходу (Синицин М. В. и др., 2010).

В новой международной стратегии «Остановить туберкулёз», поддерживаемой ВОЗ и Международным союзом борьбы с туберкулёзом и болезнями лёгких, рекомендуется диагностика всех больных туберкулёзом лёгких преимущественно микробиологическими методами (WHO УТМ ТВ 2006). Данный подход подразумевает укрепление лабораторной сети для выявления больных туберкулёзом с положительным и отрицательным результатами бактериоскопии мокроты, исследования лекарственной чувствительности и контроль лечения.

Для выявления больных туберкулёзом в группах особого риска (в частности, среди больных ВИЧ-инфекцией) рекомендуется активное выявление больных туберкулёзом среди контактных лиц. Рентгенологические исследования играют важную роль в установлении диагноза туберкулёза при неясной микробиологической картине, а также в случаях нетипичного течения заболевания у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того рентгенологические исследования используют для скрининга на туберкулёз определённых групп населения, имеющих повышенный риск заболевания туберкулёзом, например заключённых.

Рекомендации ВОЗ служат основой для подготовки национальных руководств по туберкулёзу и регламентации порядка выявления туберкулёза среди населения различных стран.

В странах со средним и высоким уровнем распространения туберкулёза меры борьбы направлены, прежде всего, на контроль заболевания, т. е. на выявление больных туберкулёзом (в первую очередь заразных больных туберкулёзом лёгких), их скорейшее и эффективное лечение для прерыва цепи передачи инфекции.

США, Канада и Великобритания относятся к странам с низким «бременем» туберкулёза, который в основном регистрируют среди лиц, рождённых за пределами данных стран или в социально неблагополучных слоях населения. Выявление и диагностика туберкулёза принципиально не различаются в рассмотренных национальных рекомендациях.

Согласно анализу Центров по контролю и профилактике заболеваний США, несмотря на значительное снижение заболеваемости в течение последних лет, в США сохраняется обширный резервуар туберкулёзной инфекции (Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000). В связи с этим значительные усилия властей нацелены на выявление и лечение латентной туберкулёзной инфекции, чтобы предотвратить переход латентной инфекции в активное заболевание.

Кроме того, большое внимание в США уделяют выявлению лиц, находившихся в близком контакте с заразными больными туберкулёзом, и других лиц с латентной туберкулёзной инфекцией, имеющих значительный риск развития болезни, для проведения лечения в соответствии со стандартными режимами. Каждому региону (штату) рекомендовано проанализировать ситуацию для определения групп риска для данного территориального образования. На федеральном уровне выделены основные группы и предложены подходы к организации противотуберкулёзного контроля. Туберкулиновая кожная проба является основным методом выявления инфицированности среди детей и подростков. В США не рекомендуется вакцинация новорожденных БЦЖ в связи с недоказанностью её эффективности (Юрасова Е. Д. и др., 2009).

Особенностью британского подхода, описанного в клинических рекомендациях 2006 г., является рассмотрение пациента как центра всей системы противотуберкулёзных мероприятий, это предполагает принятие во внимание индивидуальных потребностей и предпочтений пациента, адекватное информирование и вовлечение в партнёрские сознательные отношения с

медицинским персоналом в ходе диагностики и лечения. Подобный уровень приоритетности эффективной работы с пациентом является особенностью подхода в Великобритании.

При диагностике активного респираторного туберкулёза в Великобритании (Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. – London. 2006) рекомендуют рентгенографию органов грудной клетки, при обнаружении изменений – дополнительное обследование: множественное (не менее трёх образцов с одним утренним) микроскопическое и культуральное исследование мокроты, полученной при спонтанном кашле, или индуцированной при бронхоскопии и лаваже бронхов. Выявление и диагностику внелёгочного туберкулёза предусматривают высокотехнологичные методы исследования для подтверждения микробиологической природы заболевания – предлагается схема диагностики и обследования внелёгочного туберкулёза различной локализации. Исследования включают визуальные методы (рентгенография и компьютерная томография, ультразвуковое исследование, ядерно-магнитный резонанс, внутривенная урография и эхокардиография), биопсию и культуральное исследование полученного при биопсии материала. Как только ставится диагноз активного туберкулёза, больной должен быть переведен к врачу со специальным обучением и опытом лечения туберкулёза. Противотуберкулёзная служба должна включать специализированных медицинских сестёр и медработников для посещений на дому.

Кроме того, должны предпринимать целенаправленные меры по организации выявления туберкулёза среди населения определённых групп и лиц, которые не обращаются за медицинской помощью сами. Лица, у которых заболевание было выявлено активно, обычно имеют более ранние стадии развития туберкулёза, выражающиеся в отсутствии симптомов и отрицательных результатах бактериоскопии мокроты. Болезнь, выявленная на таких стадиях, может легче поддаваться лечению.

Активное выявление туберкулёза у лиц, не обращающихся за медицинской помощью, осуществляется во всех трёх странах рутинно во время расследования контактов больных туберкулёзом лёгких (различая разные степени близости контактов) и среди других лиц с недавно выявленным инфицированием МБТ. Медицинские специалисты ответственны за поддержание и улучшение образования по туберкулёзу, сообщения о правильном порядке направления больных туберкулёзом между службами коллегам первичной медико-санитарной помощи, социальным работникам и добровольцам, работающим с бездомными лицами.

Таким образом, в странах с низким уровнем распространения туберкулёза основное внимание уделяют выявлению больных туберкулёзом среди населения и групп риска, но также ставят вопрос об элиминации туберкулёза, выявлении и лечении больных с латентными формами заболевания. Обобщённое представление об этапности в патогенезе туберкулёза возродило интерес среди исследователей к проблеме латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) в отличие от манифестной (явной).

Диагностика ЛТИ у детей в большинстве стран, в том числе и в России, основывается на конверсии кожного туберкулинового теста и исключении клинических симптомов и рентгенологических проявлений, характерных для активного туберкулёза (Ставицкая Н. В. и др., 2010). Однако определить угрозу прогрессирования микобактериальной инфекции по этим критериям не представляется возможным. Чувствительность кожного теста снижена у людей с иммунодефицитом, специфичность его ограничена перекрёстными антигенами к МБТ и BCG, интерпретация затруднена в условиях массовой вакцинации BCG. Многие авторы высказали мнение о том, что туберкулиновый кожный тест и IGRA «не различают» активную и латентную инфекции. Стабилизация или прогрессирование

латентной туберкулёзной инфекции во многом обеспечивается наследственными факторами, учёт которых может способствовать не только прогнозированию развития заболевания, но и персонифицировать химиопрофилактику с целью предупреждения локальных форм туберкулёза. Поэтому, по мнению специалистов, детям с конверсией туберкулиновой чувствительности, необходимо установить генетическую предрасположенность к туберкулёзу. Для этого необходимо исследовать полиморфизмы гена HLA локуса DRB1 и гена NRAMPI локуса INT4. Кроме того для контроля риска прогрессирования латентной туберкулёзной инфекции необходимо определять цитокиновый индекс.

Российскими учёными (Шрамко П. А. и др., 2009) были получены данные, доказывающие участие продуктов генов семейства RPF в процессе перехода латентной (хронической) формы туберкулёза в активную. Rpf (Resuscitation-promoting factor) – представители семейства секретируемых белков, которые стимулируют размножение и переход микобактерий *in vitro* из покоящегося состояния в активное. МБТ содержит 5 Rpf-подобных генов RpfA-E. Обнаруженное отсутствие активации у Rpf-мутантов, их аттенуация делают эти штаммы перспективными при создании живых вакцин.

С привлечением современных иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования выявлен генетически детерминированный дисбаланс продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарными лейкоцитами при туберкулёзе лёгких (Никулина Е. Л. и др., 2009). Установлено, что иммуногенетическим фактором, обладающим протективным эффектом в отношении подверженности туберкулёзу лёгких, является аллель T и генотип TT полиморфизма +874A/T гена IFNG. Подверженность туберкулёзной инфекции ассоциирована с аллелем A, а также с генотипами AA и AT полиморфизма +874A/T гена IFNG и CT полиморфного варианта G509T гена TGFβ. Максимальный риск развития туберкулёза лёгких связан с комбинацией генотипов AA полиморфного сайта +874A/T гена IFNG и TT полиморфизма G509T гена TGFβ (AA/TT).

В России ситуация с туберкулёзом значительно хуже, чем в США, Великобритании и ряде других стран мира. После благополучного периода 70–80-х годов, когда происходило снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулёза, в течение последнего пятилетия, начиная с 1992 г., эти показатели возросли к уровню 1972 г. То есть в 90-е годы начался неконтролируемый рост заболеваемости, который достиг пика в 2005-м (Голубев Д. Н., 2000; Торгашев А., 2013).

В период возникшего в 90-е годы неблагополучия по туберкулёзу учтенная смертность населения от этого заболевания оказалась наиболее информативным эпидемиологическим показателем. Наименьший уровень общей смертности от туберкулёза в России отмечался в 1989 г. В 2000 г. он соответствовал показателю начала 70-х годов (Нечаева О. Б. и др., 2000).

Постановлением правительства Российской Федерации от 11.07.98 №582 была принята федеральная целевая программа «Неотложные меры борьбы с туберкулёзом в России на 1998–2004 годы, в которой субъектам Российской Федерации было предложено заниматься туберкулёзом без помощи центра. В результате, если ВОЗ тратит на борьбу с туберкулёзом более 14% своих средств на борьбу с туберкулёзом, а бюджет США на эти цели предусматривает 1 млрд долларов в год, то у нас в стране выделяется не более 5% средств бюджета при совершенно другой эпидемиологической ситуации (Нечаева О. Б., 2000).

В результате у нас заболеваемость туберкулёзом и смертность от него в несколько раз выше, чем в любой развитой стране. Ежегодно от туберкулёза в России умирают около 20 тыс. человек. И ещё – мы третьи в мире по так называемой множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) (см. ниже с.16). Такие типы

бактерий, которые не лечатся препаратами первого ряда, в среднем по миру составляют 3,6%. У нас – 23%. А 9% из них не лечатся и препаратами второго ряда. Поэтому больные умирают (Торгашев А., 2013). Некоторые специалисты считают, что виновата в этом система здравоохранения СССР: больных лечили нестандартными схемами, с запасом – надолго клали в больницу. А с микробами так нельзя: они модифицируются и становятся невосприимчивыми к лекарствам. В больнице же такие формы переходят на соседей по палате. В результате все страны бывшего СССР – главный поставщик миру устойчивых форм туберкулёза.

Но, по мнению ряда авторов, ухудшение ситуации с туберкулёзом является следствием многофакторного воздействия на человека в результате ухудшения социально-экономических условий жизни и снижения уровня организации противотуберкулёзной работы в территориях. Установлено, что в условиях ухудшения эпидемической ситуации по туберкулёзу значение медицинских и социальных факторов в возникновении и течении туберкулёза остаётся весьма значимым (Голубев Д. Н., 2000). При этом существенное влияние имели социальные факторы.

Доказано (Глазкова И. В. и др., 2009), что среди социальных факторов риска возникновения туберкулёза особое значение имеют условия проживания, уровень дохода и образования, качество питания, семейный статус, трудовая занятость. Низкий доход был зарегистрирован у 67,0% заболевших, недостаточное питание – у 71,5% пациентов с низкими доходами, неблагоприятные жилищные условия – у 11,3%, пребывание пациентов в пенитенциарных учреждениях – у 16,4%, злоупотребление алкоголем – у 38,8% и курение (больше одной пачки в день) – у 55,3% впервые выявленных больных туберкулёзом. Неблагоприятные условия труда зарегистрированы у 20,2% пациентов. При этом наиболее частым фактором было вдыхание промышленных неорганических аэрозолей – 68,6%. Кроме того, 80,2% заболевших туберкулёзом проживали в условиях повышенных концентраций промышленных неорганических аэрозолей в атмосферном воздухе. При наличии перечисленных факторов полость распада и бактериовыделение обнаруживалось у 60,0 – 69,0% заболевших.

Низкий уровень медицинской активности и гигиенической грамотности, недостаточная осведомлённость о мерах профилактики туберкулёза во многом способствуют несвоевременному выявлению и распространению туберкулёзной инфекции среди населения, в том числе и среди женщин детородного возраста. Социальные факторы риска заболевания туберкулёзом в современных условиях приобретают особую значимость, так как охрана здоровья населения репродуктивного возраста как фактора национальной безопасности при сохранившихся негативных демографических тенденциях и депопуляции населения стала одним из основных направлений деятельности органов и учреждений здравоохранения.

Между тем к 2000 г. объём профилактических осмотров сократился, но известно, что они являются безальтернативным методом своевременного выявления туберкулёза (Сон И. М. и др., 2000). Так, максимальный охват населения Москвы массовыми осмотрами на туберкулёз отмечался в 1986 г. и составлял 75,9%. В 1989 г. в связи с передачей флюорографической службы в общую лечебную сеть наблюдалось наиболее значительное (до 47,3%) снижение доли осмотренных среди населения. В последующие годы продолжалось снижение охвата населения массовыми обследованиями. Минимальный уровень этого показателя зафиксирован в 1995 г., когда охват населения профилактическими осмотрами на туберкулёз составлял 30,9%. В течение 1990–1997 гг. отмечалось также снижение охвата декретированных контингентов профилактическими осмотрами на туберкулёз и снижение качества осмотров. Как следствие увеличился показатель заболеваемости населения туберкулёзом.

Специалистами Уральского НИИ фтизиопульмонологии Минздрава РФ (Екатеринбург) в результате исследования установлено (Голубев Д. Н., 2000), что в условиях ухудшения эпидемической ситуации по туберкулёзу значение медицинских и социальных факторов в возникновении и течении туберкулёза остаётся весьма значимым. Установлено, что туберкулёзом болели чаще мужчины – среди впервые выявленных они составляли 72,5%. Заболевание протекало у них тяжелее – доля деструктивных форм туберкулёза составляла 58,8% (у женщин 44,1%). В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулёз – 74,8%. Течение основного заболевания у 58,5% больных отягощалось сопутствующей патологией в фазе обострения или субкомпенсации, среди которой наиболее частыми были хронические неспецифические заболевания лёгких (21,9%) и патология желудочно-кишечного тракта (21,6%).

Больше половины заболевших (52,4%) имели бронхолёгочные симптомы. Эта группа больных страдала более тяжёлой формой туберкулёза: у 63,1% была деструкция в лёгких и у 65,8% – бактериовыделение. При тщательном анализе у 30,1% впервые выявленных больных был установлен контакт с больными туберкулёзом. При этом контакт в пенитенциарных учреждениях имелся у 16,4% больных, семейный контакт – у 8,5%, производственный – у 2,0%. Существенное влияние при этом сохранили социальные факторы (см. выше с.6).

Наиболее высокая смертность отмечалась в территориях, в которых сосредоточены учреждения системы Главного управления исполнения наказания Министерства юстиции РФ (ГУИН), и в территориях, где нет туберкулезного стационара. В пенитенциарных учреждениях туберкулёз органов дыхания выявляется в десятки раз чаще, чем в общественном здравоохранении (Аксёнова К. И. и др., 2009). Кроме того, пенитенциарная система вносит огромный вклад в распространение туберкулёза среди гражданского населения путём постоянного притока социально дезадаптированных больных туберкулёзом. Многократные незавершённые курсы противотуберкулёзной терапии, прерывание от лечения при освобождении приводят к развитию форм заболевания с МЛУ штаммов микобактерий туберкулёза, доля которых, по оценкам экспертов, к настоящему времени в тюрьмах достигает 20% (Золотарёва Л. В. и др., 2010). Особенности распространения туберкулёза в замкнутых коллективах в тюрьмах и следственных изоляторах (СИЗО) приводят к тому, что значения эпидемиологических показателей среди этой категории населения существенно выше, чем в целом в обществе. Это связано с концентрацией в данных учреждениях социально дезадаптированных групп населения. По данным исследователей, изучавших эпидемиологию туберкулёза, больные, впервые выявленные в местах лишения свободы, составляют до 30% (1999 г.) от всех впервые выявленных больных в РФ. Заболеваемость среди осужденных и подследственных в РФ в 20 раз выше, чем среди гражданского населения.

Вызывает интерес структура клинических форм туберкулёза у умерших от него взрослых и подростков в муниципальных образованиях и в учреждениях системы МВД РФ (данные по Свердловской области) (Нечаева О. Б. и др., 2000). По сравнению с населением муниципальных образований в заключении достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще умирали от инфильтративного туберкулёза лёгких (53,4% против 20,6%) и реже – от фиброзно-кавернозного туберкулёза (24,3% против 52,9%). Это обусловлено тем, что на территории муниципальных образований в основном умирали больные с хроническим течением процесса, а в заключении – больные в первые 2 года после выявления туберкулёза, включая рецидивы.

Удельный вес рецидивов у больных, перенесших активный туберкулёз, не только высок, но и имеет выраженную тенденцию к росту. Рецидивы туберкулёза лёгких на конец 2009 г., по статистическим данным Научного центра проблем туберкулёза (НЦПТ) (Республика Казахстан), составили 40,0% (Хауадамова Г. Т. и

др., 2011). На основе проведения когортного ретроспективного исследования 94 пациентов с рецидивами туберкулёза органов дыхания было установлено, что у больных с рецидивами туберкулёза лёгких при наличии монорезистентности преобладала инфильтративная форма ( $n = 24$ , или 70,6%), при мультирезистентности, напротив, преобладала фиброзно-кавернозная форма туберкулёза ( $n = 52$ , или 77,6%). Эти данные статистически достоверны.

Факторами, способствующими неблагоприятному исходу заболевания, были позднее выявление процесса, отказ от лечения, тяжёлые сопутствующие заболевания и непереносимость противотуберкулёзных препаратов. При этом в среднем по данным 1996-1998 гг. смертность мужчин от туберкулёза выше, чем женщин в 9,3 раза, а в возрастной группе 40-59 лет – в 14,4 раза. Смертность детей составляла 0,11 на 100 000 населения соответствующего возраста, подростков – 0,46, в возрасте 18-39 лет – 12,9, а старше 40 лет – 28,4. В детском возрасте у девочек по сравнению с мальчиками была выше как заболеваемость туберкулёзом (на 28,2%), так и смертность от него (в 2,1 раза). Заболеваемость наиболее высока в возрасте 3-6 лет, а смертность – в первые три года жизни. Соотношение показателей заболеваемости туберкулёзом и смертности с возрастом уменьшается, особенно это заметно у мужчин. В целом же у мужчин оно равнялось 4,7, а у женщин – 9,4. Женщины реже умирали от прогрессирования туберкулёза (Нечаева О. Б. и др., 2000).

Показатель заболеваемости туберкулёзом работников противотуберкулёзных учреждений почти в 3 раза превышает заболеваемость взрослого населения России (Шилова М. В., 2010).

То есть можно сделать вывод о том, что ухудшение эпидемической ситуации по туберкулёзу обусловлено ухудшением социальных и, следовательно, медицинских факторов и в структуре клинических форм туберкулёза инфильтративный туберкулёз лёгких неизменно занимает первое место, и на его долю приходится более половины впервые выявленных случаев (Корецкая Н. М. и др., 2011). Клиническими особенностями инфильтративного туберкулёза являются относительно редкое острое начало заболевания ( $17,0 \pm 2,5\%$ ), диссонанс между частотой изменённого характера дыхания ( $69,6 \pm 3,1\%$ ) и наличием катаральных явлений в лёгких ( $11,2 \pm 2,1\%$ ), существенный дефицит массы тела у  $\frac{1}{2}$  заболевших, отсутствие выраженного лейкоцитоза у  $\frac{2}{3}$  больных при крайне редком сдвиге лейкоцитарной формулы влево, при наличии моноцитоза в  $17,9 \pm 2,6\%$ , лимфопении в  $42,0 \pm 3,3\%$  случаев, при высоких показателях СОЭ. У  $\frac{2}{3}$  больных процесс имеет распространённый характер, с чем связана высокая частота деструкции лёгочной ткани ( $70,5 \pm 3,0\%$ ) и бронхогенного обсеменения ( $40,2 \pm 3,3\%$ ). Высокая частота бактериовыделения ( $74,1 \pm 2,9\%$ ), преимущественно массивного, с наличием в  $39,2 \pm 3,8\%$  МЛУ возбудителя (от общего количества резистентных к антибактериальным препаратам МБТ) свидетельствует о высокой эпидемиологической опасности больных инфильтративным туберкулёзом.

С 2004 г. в стране введён мониторинг лечения больных туберкулёзом, основанный на квартальной и годовой отчётности о когорте больных, зарегистрированных для этих целей 12-15 мес. назад. В учётно-отчётные формы приказа Минздрава России от 13.02.2004 г. №50 «О введении в действие учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза» были заложены данные, на основе которых планировали оценивать результаты основного курса химиотерапии у больных туберкулёзом. Однако в приказе №50 нет упоминания о проводимой больным патогенетической терапии, хирургических методах лечения, восстановленного лечения, поэтому в настоящее время не представляется возможным выделить эти группы и оценить результаты только химиотерапии или других методов лечения. Когда впервые была проведена оценка результатов лечения больных туберкулёзом лёгких, зарегистрированных в 77 субъектах Российской Федерации в



2005 г., эффективность основного курса лечения была крайне низкой – 63,9% (Богородская Е. М. и др., 2010).

С 2005 по 2008 г. в России был реализован проект займа Международного банка реконструкции и развития (МБРР) «Профилактика, диагностика, лечение туберкулёза и СПИДа», компонент «Туберкулёз», который являлся дополнением к Национальной программе борьбы с туберкулёзом, включающей Федеральные целевые программы: «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 годы)», «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 годы)» и Национальный проект «Здоровье» (Пунга В. В. и др., 2009). В результате вопросы борьбы с туберкулёзом стали приоритетными в здравоохранении, повсеместно было выделено дополнительное финансирование из бюджетов регионов для строительства, реконструкции или ремонта зданий противотуберкулёзных учреждений.

В результате внедрения мероприятий проекта МБРР ОЛС улучшила работу по выявлению наиболее эпидемически опасных больных туберкулёзом с массивным бактериовыделением. Тем не менее, на 10 территориях – Республики Дагестан, Калмыкия, Татарстан, Ингушетия, Марий Эл, Чеченская Республика, Нижегородская, Саратовская, Астраханская и Пензенская области – эта работа нуждается в интенсификации, так как показатели выявления бациллярных больных на этих территориях низкие. В среднем по зоне курации института в 2008 г. показатель заболеваемости был ниже установленного уровня по проекту и составил 72,7 на 100 тыс. населения при сравнении с 2005 г. – 73,6 (снижение на 1,2%).

По результатам анализа когорты больных 2007 г. в сравнении с 2005 г. эффективность лечения, оцениваемая по микроскопии мокроты, увеличилась на 16,3%, уменьшились доли больных с неэффективным курсом химиотерапии (с 16,1 до 11,1%), умерших больных туберкулёзом (с 11,6 до 9,9%, то есть на 14,7%) и досрочно прервавших лечение (с 11,8 до 7,8%, то есть на 33,9%). Этому способствовало выделение дополнительного финансирования из бюджетов регионов для строительства, реконструкции или ремонта зданий противотуберкулёзных учреждений. Увеличилось финансирование закупок противотуберкулёзных препаратов и нового оборудования, усилен инфекционный контроль (Пунга В. В. и др., 2009).

В 2007 г. в отраслевой статистической отчётной форме № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулёзом» было зарегистрировано для лечения в гражданском секторе 112 938 больных туберкулёзом. Из них 99 279 впервые выявленных больных и 13 659 – с рецидивами заболевания. Среди впервые выявленных больных туберкулёз лёгких был зарегистрирован у 89 607 (90,3%) человек, туберкулёз бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических узлов – у 6 091 (6,1%) человека и внелёгочный туберкулёз – у 3 631 (3,6%). В группе «рецидив» было зарегистрировано 13 659 больных, в том числе 12 957 больных туберкулёзом лёгких, 268 – туберкулёзом бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических узлов и 434 – туберкулёзом внелёгочных локализаций. Следует отметить то, что 5 субъектов Российской Федерации (Московская, Вологодская, Самарская области, Пермский край, г. Санкт-Петербург) не заполнили 5-ю строку таблицы 1000, формы № 8-ТБ (результаты лечения больных, получавших другие курсы повторного лечения) (Богородская Е. М. и др., 2010).

На основании анализа полученных статистических данных эффективность лечения впервые выявленных больных в 2007 г. в сравнении с 2006 г. улучшилась, что свидетельствует об улучшении качества непосредственных лечебных мероприятий. Вместе с тем в структуре неблагоприятных исходов лечения в сравнении с 2005 г. увеличилась доля лиц, умерших от всех причин и уклонившихся от лечения. Такое изменение структуры исходов является неблагоприятным для прогноза дальнейшего

улучшения показателей лечения впервые выявленных больных. Повышение эффективности лечения больных туберкулёзом в масштабах страны следует ожидать только в случае продолжения улучшения качества лечебного процесса, а также усиления ряда других, в том числе организационных мероприятий.

Авторы статьи (Богородская Е. М. и др., 2010) делают вывод о том, что в первую очередь необходимо усилить контроль за лечением больных и пребыванием их в стационаре в интенсивную фазу химиотерапии до прекращения бактериовыделения. Следует также обеспечить бесперебойное снабжение больных противотуберкулёзными препаратами в полном объёме и ассортименте. Ситуации, когда больные туберкулёзом ожидают поступления противотуберкулёзных препаратов в течение нескольких месяцев, должны быть исключены. Кроме того, профилактические мероприятия среди взрослых лиц из групп риска должны также проводиться с учётом лекарственной чувствительности возбудителя, подобно разработкам, рекомендуемым к внедрению у детей и подростков.

Следует отметить, что около 30% больных выявляются несвоевременно. В связи с этим в преимущественном большинстве регионов необходимо перейти к ежегодным флюорографическим обследованиям взрослого и подросткового населения. В связи с этим, учитывая географические особенности и плотность населения, необходимо дополнительно 150-200 флюорографических установок (Шилова М. В., 2010).

В 2008 г. по сравнению с 2007 г. показатель смертности населения России от туберкулёза снизился на 5% и составил 17,5 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 18,4). С 2006 по 2008 гг. показатель смертности сократился на 22,2%. Однако, несмотря на то, что некоторые показатели распространённости туберкулёза и организации противотуберкулёзной помощи населению улучшились, к началу 2009 г. ситуация по туберкулёзу в Российской Федерации продолжала оставаться весьма напряжённой (Шилова М. В., 2010). В общей сложности с начала роста (с 1990 г.) показатель смертности увеличился в 2,4 раза и находился на уровне 1973-1974 гг. Причем, смертность от туберкулёза мужчин в 5-7 раз превышала смертность женщин. Общий уровень заболеваемости туберкулёзом мужчин в 2008 г. в 2,7 раза превышал заболеваемость женщин, как и годом раньше и составлял 128,7 и 47,5 на 100 тыс. населения соответственно. Одну из причин более высокой заболеваемости мужчин, чем женщин, автор статьи объясняет тем, что среди мужской части населения больше лиц с высоким риском заболевания туберкулёзом, в том числе с социальной дезадаптацией.

Показатель заболеваемости туберкулёзом детей с 2001 г. снизился на 17,2%, но остаётся в 2 раза более высоким, чем в 1990 г. Наиболее высокая заболеваемость туберкулёзом зарегистрирована, как и прежде, в возрастной группе 3-6 лет – 22,6 на 100 тыс. (в 2007 г. – 23,2). Очевидно, это обусловлено физиологическими особенностями детского организма в возрасте 3-5 лет (период роста), началом контактов с большим числом людей, а также не исключено, что это связано со снижением защитного действия вакцинации БЦЖ к этому возрасту. Соотношение чисел детей с осложнениями после введения вакцины БЦЖ и впервые выявленных больных туберкулёзом составляет 1 к 4,7 (Шилова М. В., 2010).

Вакцинация БЦЖ новорожденных и ревакцинация детей в возрасте 7 лет и 14 лет в России применяется с целью предупреждения туберкулёза у детей. В последние годы всё больше внимания уделяется проблеме, связанной с осложнениями после вакцинации и ревакцинации БЦЖ. Причиной развития осложнений при введении БЦЖ является наличие у детей иммунодефицита. У 25% выявлен селективный дефицит IgA, у 33% – IgM синдром и у 43% снижение лимфоцитов CD16. Причиной развития селективного IgA иммунодефицита является нарушение переключения изотипов, связанное с мутацией в гене, кодирующем α-цепь IgA. Recalcati M. P. et al.

(2010) показано, что у двух пациентов с делецией в хромосоме 18p при отсутствии сывороточного IgA наблюдаются периодические лёгочные инфекции, аутоиммунные заболевания. При X-сцепленном IgM синдроме наблюдается мутация в гене CD40L, которая ведёт к отсутствию экспрессии молекул CD40L при взаимодействии T- и В-клеток. Следствием является отсутствие рекомбинационного процесса и переключение синтеза с IgM на IgG и IgA, поэтому в сыворотке больных гипер- IgM синдромом наблюдается повышение или нормальное количество IgM при сниженном количестве IgG и IgA. Гипер- IgM синдром характеризуется повторными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, склонностью к инфекциям, вызываемым внутриклеточными бактериями. При появлении осложнений после прививки БЦЖ (лимфаденитов, оститов) необходимо проводить определение показателей иммунного статуса (уровня Ig сыворотки крови, популяций лимфоцитов) с целью выявления иммунодефицитов. Дети с выявленными иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов с целью решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции (Краснопрошина Л. И. и др., 2013).

Осложнениями на вакцинацию БЦЖ являются региональные лимфадениты, холодные абсцессы, БЦЖ-абсцессы, БЦЖ-оститы и более тяжёлые поражения вплоть до летальных исходов. Диагностика осложнений после вакцинации БЦЖ затруднительна, так как клиничко-рентгенологически имеется много признаков, схожих с туберкулёзным поражением (Позднякова А. С. И др., 2010). Данный (культуральный) метод не позволяет дифференцировать *M. bovis* от *M. bovis* BCG, т. е. патогенные штаммы МБТ от аттенуированных. Другими недостатками данного метода диагностики являются длительный срок получения результатов исследования (6-15 нед.) и невысокая диагностическая чувствительность, позволяющая получить рост культуры не более чем в 50% случаев. Гистологическое исследование поражённых тканей не даёт возможности определить вид микобактерий, вызвавших специфическое туберкулёзное воспаление.

По техническим и гигиеническим соображениям внутрикожное введение вакцины BCG также неидеально, особенно в странах эндемического туберкулёза (Рубакова Э. И. и др., 2009).

Поскольку туберкулинодиагностика ограничена в своих возможностях, получение надёжного инструмента для выявления и диагностики туберкулёзной инфекции у детей является важнейшей задачей (Слогоцкая Л. В. и др., 2009).

Серьёзную проблему представляет туберкулёз у подростков. Показатель заболеваемости туберкулёзом подростков (дети 15-17 лет) в 2008 г. увеличился с 35,8 до 36,0 на 100 тыс. населения (Шилова М. В., 2010). Показатель заболеваемости туберкулёзом подростков интенсивно растёт с 1991 г. С этого периода он увеличился в 2,1 раза. Последние 9 лет (на период 2010 г.) он остаётся с небольшими колебаниями на одном уровне. Высоким количественным показателям соответствуют и более тяжёлые качественные. У больных туберкулёзом подростков в 75% определяется поражение лёгочной ткани. Бактериовыделение у них выявлено в 28,3%. Деструктивные изменения обнаружены в 36,8%. Первичная и вторичная множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) диагностирована в 16,4% (см. ниже с.16). Высокий уровень заболеваемости туберкулёзом подростков и относительно тяжёлое течение у них туберкулёзного процесса можно объяснить физиологическими и поведенческими, в том числе социальными, особенностями.

Заболеваемость лиц из бытового контакта с 2004 г. значительно уменьшилась. Однако этот показатель остаётся в 3-4 раза более высоким, чем в 1983 г. Высокий уровень заболеваемости туберкулёзом лиц из бытового контакта свидетельствует о серьёзных недостатках работы в очагах и отсутствии контролируемой химиопрофилактики.

Растёт число больных туберкулёзом с лекарственно-устойчивыми (ЛУ) МБТ к противотуберкулёзным препаратам (см. ниже с.21). Показатель распространённости лекарственно-устойчивых форм туберкулёза составлял в 2008 г. 18,6 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 17,2). За последние годы, с момента введения сбора данных о множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в государственную отчётность (сведения о МЛУ МБТ, т. е. устойчивости как минимум к двум препаратам: изониазиду и рифампицину впервые включены в официальную государственную статистику в 1999 г.; Мякишева Т. В. и др., 2012), этот показатель возрос в 2 раза. Число больных с МЛУ МБТ к противотуберкулёзным препаратам равно 26,4 тыс., что составляет 23,4% среди всех бациллярных больных и 10,4% среди всех состоявших на учёте больных туберкулёзом. Эти показатели выросли с 1999 г. соответственно в 2 и 3 раза. Рост лекарственно-устойчивых форм туберкулёза обусловлен, с одной стороны, недостатками лечения, с другой – улучшением диагностики МЛУ.

Первичная МЛУ в РФ в 2010 г. возросла по сравнению с 2005 г. на 4,9% и составила в среднем 14,4% (в 2009 г. – 13,0%, 2008 г. – 10,7%, 2007 г. – 9,8%, 2006 г. – 9,4%, 2005 г. – 9,5%) у впервые выявленных больных туберкулёзом. Её рост за этот период обусловлен как улучшением качества микробиологической диагностики, так и истинным увеличением.

Серьёзную опасность для больных туберкулёзом представляет ВИЧ-инфекция (см. ниже с.15). ВИЧ-инфекция диагностирована у 2,9% впервые выявленных больных туберкулёзом. Больные с ВИЧ-инфекцией и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулёза имеют более низкие показатели клеточного иммунитета, чем пациенты с сохранённой чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам.

В 2008 г. в стационаре от инфекционных и паразитарных болезней доля больных, смерть которых наступила от туберкулёза, составила 70%. В среднем у одного больного туберкулёзом имеется 3-4 сопутствующих заболевания. Проведенный исследования показали, что туберкулёз сокращает продолжительность жизни населения в среднем на один год. Туберкулёз является основной причиной смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний.

В 2008 г. в России туберкулёз впервые диагностирован у 120,8 тыс. больных. В этом году в России ежедневно умирало от туберкулёза 68 человек (в 2007 г. – 72), а каждый час – 3 человека. При этом среди всех заболевших туберкулёзом 82,4% составляли больные, обслуживаемые в системе МЗ и СР, 12% – заболевшие туберкулёзом в системе ФСИН, 1,5% – лица БОМЖ, 2,1% – иностранные граждане, 2% – прочие (Шилова М. В., 2010).

В 2008 г. показатель заболеваемости туберкулёзом сельского населения повысился на 4,2% и составил 96,4 на 100 тыс. (в 2007 г. – 92,5). Показатель заболеваемости туберкулёзом городских жителей в 2008 г. также незначительно повысился и составляет 80,9 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 79,8). Показатель заболеваемости туберкулёзом сельских жителей превышает таковой для городских жителей на 19,2%, что несколько больше, чем в 2007 г. (15,9%). Больные туберкулёзом сельские жители составляют 1/3 всех впервые выявленных больных туберкулёзом.

Территориальный показатель заболеваемости бациллярным туберкулёзом увеличился на 3,5% и равен 35,4 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 34,1). По сравнению с 1991 г. (14,5 на 100 тыс.) этот показатель возрос в 2,4 раза.

Наиболее неблагоприятная обстановка с туберкулёзом, как и в прежние годы, имела место в Уральском, Сибирском и особенно в Дальневосточном федеральных округах.

Максимальный уровень показателя заболеваемости туберкулёзом зарегистрирован в возрастной группе 25-34 года – 153,6 на 100 тыс. населения (в

2007 г. – 145,5) как среди мужчин (214), так и женщин (93,1). В 2008 г. рост показателя заболеваемости произошёл во всех возрастных группах взрослых до 55 лет.

Все показатели эффективности лечения больных остаются на крайне низком уровне (Шилова М. В., 2010). Низкие показатели эффективности лечения обусловлены в основном тремя причинами: тяжёлыми исходными клиническими формами заболевания, недостатками организации и проведения лечения и неправильными подходами фтизиатров к оценке показателя клинического излечения.

Предусмотренные государством гарантированные бесплатные сроки лечения больных туберкулёзом в стационаре 79 (90) дней не обоснованы и не позволяют добиться высоких результатов лечения. За 2008 г. коечный фонд для лечения больных туберкулёзом сократился на 1140 коек. С 1991 г. число коек для взрослых больных туберкулёзом сократилось на 14 тыс. Сокращение коечного фонда в туберкулёзных больницах и санаториях недопустимо в большинстве субъектах Федерации. В 2008 г. по сравнению с 2007 г. число противотуберкулёзных диспансеров уменьшилось на 11, туберкулёзных больниц – на 6, туберкулёзных кабинетов – на 30. Число фтизиатров уменьшилось на 48 человек. Число туберкулёзных отделений возросло на 27.

Основными причинами ухудшения эпидемической обстановки с туберкулёзом в предшествующие годы следует считать снижение уровня жизни населения и нестабильность в обществе, а также наличие большого резервуара туберкулёзной инфекции в учреждениях пенитенциарной системы. Некоторые положительные сдвиги в последние годы обусловлены тем, что государственная власть повернулась лицом к проблеме туберкулёза, несколько улучшилось финансирование противотуберкулёзных мероприятий, обеспечение лекарственными препаратами для лечения больных туберкулёзом и организаторская работа по оказанию противотуберкулёзной помощи населению.

В результате реализации проекта займа Международного банка реконструкции и развития «Профилактика, диагностика, лечение туберкулёза и СПИДа», компонент «Туберкулёз», который являлся дополнением к Национальной программе борьбы с туберкулёзом в 15 субъектах РФ, курируемых ЦНИИТ РАМН с 2005 по 2008 г., мероприятия, предусмотренные проектом, привели к существенным изменениям в деле организации борьбы с туберкулёзом (Пунга В. В. и др, 2009): реализация приказов № 109, 50, 690 и контроль за их выполнением; осуществление модернизации лабораторий ОЛС и ПТС (поставлены 404 комплекта для КДЛ, 12 – для баклабораторий, в том числе на 6 территориях был поставлен Вастек-960); проведён 91 обучающий семинар на федеральном и региональном уровнях, обучено 1492 медработника по вопросам выявления, диагностики и лечения больных туберкулёзом; подготовлено и передано на все территории 8 методических пособий и рекомендаций. За 2005-2008 гг. показатель заболеваемости туберкулёзом по зоне курации уменьшился на 1,2%, на 18,3% уменьшилась смертность от туберкулёза. По результатам анализа когорты больных 2007 г. в сравнении с 2005 г. эффективность лечения, оцениваемая по микроскопии мокроты, увеличилась на 16,3%, уменьшились доли больных с неэффективным курсом химиотерапии (с 16,1 до 11,1%), умерших больных туберкулёзом (с 11,6 до 9,9%) и досрочно прервавших лечение (с 11,8 до 7,8%).

Показатель распространённости туберкулёза среди населения России за последние 5 лет значительно уменьшился – на 28,4%, особенно в 2004 г., что обусловлено переходом к новой системе диспансерного наблюдения и учёта контингентов противотуберкулёзных учреждений. Общепринятый показатель, характеризующий резервуар туберкулёзной инфекции, также за последний год незначительно уменьшился и составляет 80,2 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 80,9).

За последние 5 лет число бактериовыделителей уменьшилось на 11,0% – 14,1 тыс (Шилова М. В., 2010).

Статистические показатели по РФ, по данным М. В. Шиловой можно пополнить исследованиями Т. В. Мякишевой и М. А. Гуденковой (2012). Авторы сообщают о том, что заболеваемость туберкулёзом органов дыхания с бактериовыделением на 100 тыс. населения за последние 6 лет незначительно возросла по России с 30,9 в 2005 г. до 32,3 в 2010 г., в 2006 г. – 30,3, в 2007 г. – 29,9, с максимальным пиком в 2008 г. – 35,3 и в 2009 г. – 35,3. Основной причиной смерти от инфекционных заболеваний в РФ за 2005–2010 гг. является туберкулёз. Смертность постоянного населения от туберкулёза по РФ достигла максимального уровня в 2005 г. – 18,2 на 100 тыс. населения, что составило 88,4% всех случаев смерти от инфекционных заболеваний. В последующие годы зарегистрировано снижение смертности до 13,7 в 2009 г., до 11,5 в 2010 г. Смертность по территории РФ в целом значительно снизилась на 30,5% с 22,6 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 15,7 в 2010 г. В целом причинами высокой смертности от туберкулёза являются резкое увеличение тяжёлых остро прогрессирующих форм заболевания, увеличение распространённости ЛУ МБТ, наличие сопутствующей патологии почти у 70% больных и отсутствие достаточного финансирования для её лечения. С целью выявления больных туберкулёзом в 2010 г. всеми методами осмотрено по РФ в 2010 г. 63,8%, в 2009 г. – 62,5%, в 2008 г. – 61,4%, в 2007 г. – 63,2%, в 2006 г. – 58%, в 2005 г. – 58,2%.

За последние 6 лет показатель распространённости туберкулёза среди жителей России значительно уменьшился с 209,7 на 100 тыс. в 2005 г. до 178,7 в 2010 г. (в 2009 г. – 185,1, 2008 г. – 190,4, 2007 г. – 194,5, 2006 г. – 202,5). Распространённость фиброзно-кавернозного туберкулёза в РФ в течение изучаемого периода незначительно снижалась с 24,8 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 22,7 в 2010 г. (2006 г. – 24,5, 2007 г. – 23,9, 2008 г. – 22,8, 2009 г. – 21,9).

В 2009 г. среди пациентов с туберкулёзом лёгких в структуре преобладал инфильтративный туберкулёз (59,8%), на 2-м месте был диссеминированный (18,4%), 3-е место разделили очаговый туберкулёз (6,2%) и казеозная пневмония (4,7%). Структура туберкулёза с ЛУ МБТ имела отличия: на 1-м месте также был инфильтративный туберкулёз (48%), но 2-е разделили фиброзно-кавернозный туберкулёз (24%) и казеозная пневмония (22%), на 3-м месте – диссеминированный туберкулёз (13%). Следовательно, ЛУ МБТ способствует развитию распространённых прогрессирующих процессов с деструкцией лёгочной ткани, что требует их своевременного выявления и лечения (Мякишева Т. В. и др., 2012).

### **В последние годы борьба с туберкулёзной инфекцией значительно осложнена сочетанием с ВИЧ-инфекцией.**

Росту заболеваемости туберкулёзом способствуют не только социально-экономические факторы, возросший уровень миграции населения, связанный с национальными конфликтами и войнами, высокий уровень его распространения в пенитенциарной системе, но и появление, и быстрое распространение ВИЧ-инфекции. В странах Европы заболеваемость туберкулёзом за счёт мигрантов выросла в последнее 10-летие на 20-40%. В США этот показатель среди лиц, рождённых за пределами страны, увеличился с 22 до 39% (Корнилова З. Х. и др., 2009).

ВИЧ-инфекция является самым серьёзным за последние столетия из факторов риска развития туберкулёза у лиц, инфицированных МБТ. ВИЧ, как самый сильный фактор риска активации латентного туберкулёза, способствует быстрому

переходу ранней туберкулёзной инфекции в активное заболевание. Туберкулёз, в свою очередь, является ведущей причиной смертности среди людей, живущих с ВИЧ (Тен М. Б. и др., 2011).

По данным ВОЗ (1993 г.) во всём мире носителями ВИЧ-инфекции к 1992 г. стали не менее 13 млн взрослых и 1 млн детей. Около 85% из них проживали в развивающихся странах, а их возраст в подавляющем большинстве случаев был от 15 до 49 лет. Подсчитано, что от начала пандемии ВИЧ-инфекции и до середины 1993 г. более 5 млн человек были заражены как микобактериями туберкулёза (МБТ), так и ВИЧ. Подавляющее большинство из них проживали к югу от Сахары. Носительство ВИЧ-инфекции наиболее неблагоприятно повлияло на ситуацию с туберкулёзом в популяциях со значительной инфицированностью им, т. е. именно у лиц молодого возраста (наиболее подверженных также и ВИЧ-инфекции) (Карачунский М. А., 2000).

Во многих странах, переживающих эпидемию ВИЧ-инфекции, отмечалась так называемая «фаза затишья» по туберкулёзу, продолжавшаяся 5-10 лет с начала распространения ВИЧ-инфекции, после чего начиналась эпидемия туберкулёза (Зайцева Е. В. и др., 2009).

По оценке экспертов ЮНЭЙДС/ВОЗ, в мире к 2008 г. число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляло 33 млн. Примерно одна треть ВИЧ-инфицированных в мире инфицированы микобактериями туберкулёза (МБТ). По данным экспертов Объединённой программы по ВИЧ и туберкулёзу (UNAIDS), в мире обозначились две эпидемии, связанные друг с другом. Ежегодно выявляется около 9 млн случаев туберкулёза, 10% из них сочетается с ВИЧ-инфекцией. Туберкулёз продолжает оставаться одной из главнейших причин смерти у больных с ВИЧ-инфекцией. По данным экспертов ВОЗ, в России зафиксирован самый быстрый темп распространения ВИЧ-инфекции в мире (Корнилова З. Х. и др., 2009).

Риск заболевания туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных в 10–15 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных (Бабаева И. Ю. и др., 2009).

Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулёзом (сочетанной инфекцией), подвержены особенно высокому риску. У них ежегодная вероятность развития туберкулёза равна 5–10%, в то время как у остальных контингентов населения подобная вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни. По прогнозам, если ВИЧ-инфекция поразит 13% взрослого населения в развивающихся странах, то число случаев туберкулёза в них удвоится. Утверждается также, что заболеваемость туберкулёзом может увеличиться в 3 раза, если 10% взрослого населения страны будет инфицировано ВИЧ.

ВИЧ-инфекция резко повышает риск развития активного туберкулёза, в связи с чем значительно возрастает число случаев заболевания туберкулёзом. В результате влияния ВИЧ-инфекции во многих странах число случаев туберкулёза за последние 10 лет увеличилось в 4 раза. В отдельных странах среди больных туберкулёзом доля ВИЧ-инфицированных лиц составляет 75% (Любаева Е. В. и др., 2010). Туберкулёз является главной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция – самый важный фактор риска развития туберкулёза. ВИЧ ослабляет иммунную систему, что приводит к реактивации латентной туберкулёзной инфекции и быстрому прогрессированию в заболевание у лиц, инфицированных МБТ. Имеются также данные о том, что при туберкулёзе увеличивается скорость размножения ВИЧ и тем самым ускоряется прогрессирование инфекции до заключительной стадии (СПИД). В 2007 г. в России умерли от туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции 2194 больных, что в 1,9 раза больше, чем в 2005 г. Основная причина смерти среди больных ВИЧ\_инфекцией в 2007 г. – туберкулёз – 66,5% от всех случаев.

Установлено, что во всех странах мира туберкулёз оказывается наиболее частой инфекцией, регистрируемой у больных СПИДом. В странах Латинской

Америки туберкулёз находят у 20–30% больных СПИДом, а в странах Африки более 40% больных туберкулёзом оказываются также и ВИЧ-инфицированными.

Эпидемия ВИЧ считается ведущей причиной возрождения туберкулёза и в индустриально развитых странах. Так, в США с 1953 г. вплоть до 1984 г. неуклонно снижалось число заболевших туберкулёзом (в среднем на 5,3 ежегодно). Однако за период с 1985 по 1992 г. заболеваемость возросла на 20%. При этом наибольший подъём её произошёл в тех районах и среди тех групп населения (наркоманы, заключённые, иммигранты), которые преимущественно поражаются ВИЧ.

Число ВИЧ-инфицированных увеличивается среди больных в противотуберкулёзных учреждениях США. В 1989 г. их было 13,1%, в 1990 г. – 17,8%, а в 1991 г. превысило 21,4%. Среди больных туберкулёзом в клиниках США частота ВИЧ-инфицированных варьирует от 5 до 40%, что зависит, прежде всего, от состава больных и степени преобладания среди них наркоманов. В самом Нью-Йорке 40% больных туберкулёзом инфицированы также и ВИЧ. Среди женщин такой же рост отмечается только у афроамериканок.

Прогрессирующий рост числа больных с сочетанной инфекцией имеет место в большинстве стран Европы, в том числе и в ближнем зарубежье. К середине 1993 г. общее число лиц, заразившихся как туберкулёзом, так и ВИЧ за период после начала эпидемии последней инфекции составило во всём мире более 5 млн человек. Дальнейшее увеличение числа больных туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных ожидается в странах Юго-Восточной Азии. Их число может очень быстро возрасти уже в ближайшие 10 лет. Так, если в 1990 г. сочетание активного туберкулёза и ВИЧ-инфекции имело место у 315 тыс. больных, то в 1995 г. их количество уже превысило далеко за 700 тыс. К 2000 г. – 1,4 млн.

По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к числу стран, в которых особенно остро стоит вопрос туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, ввиду стремительного распространения последней на фоне колоссального резервуара туберкулёзной инфекции. Известно, что ВИЧ-инфекция не только провоцирует развитие и усугубляет течение туберкулёза (с наличием как лёгочных, так и внелёгочных локализаций и тенденций к генерализации специфического процесса), но и в существенной мере изменяет его клиническую картину, особенно на поздних стадиях, что усложняет путь к диагнозу, а существующие алгоритмы выявления и диагностики теряют свою эффективность. (Зими́на В. Н., 2009).

Но не всё так печально. Исследователи из Имперского колледжа Лондона (Великобритания) разработали систему тестирования на ВИЧ, которую можно приспособить и для диагностики других заболеваний, в частности обнаружения рака простаты и выявления малярии и туберкулёза («Наука в фокусе» сентябрь 2013). Их система тестирования на ВИЧ насыщена электрически заряженными атомами – ионами золота. Если капнуть на неё сыворотку крови с ВИЧ, то концентрация перекиси водорода в смеси снизится, что приведёт к образованию наногустков из золота неправильной формы. Пропуская свет, они выглядят синими. Если же ВИЧ в крови нет, в смеси с избытком перекиси водорода образуются сферические наночастицы золота, которые будут светиться красным. Эта сверхчувствительная тест-система способна обнаружить аттограммы (миллиардные доли одной миллиардной грамма) белка ВИЧ в миллилитре сыворотки крови! Важно, что изменение цвета ни с чем не спутать – его видно невооружённым глазом. Для сравнения: существующие тест-системы требуют специального анализа оттенков с помощью дорогостоящего оборудования. Профессор Молли Стивенс (Molly Stevens), проводившая исследования, утверждает, что ждать массового применения осталось недолго: «Мы доказали жизнеспособность идеи, проверив образцы человеческой крови с ВИЧ. Осталось лишь сделать технологию мобильной и удобной в



использовании. Это займёт не больше пяти лет». Но это ещё не всё. Тест-системы можно приспособить для диагностики других заболеваний: малярии, рака простаты и туберкулёза.

Лечение туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией является чрезвычайно сложной медико-социальной проблемой. Это связано, прежде всего, с низкой приверженностью к терапии пациентов, которые в 70-80% случаев являются наркопотребителями, плохой переносимостью специфической химиотерапии ввиду сопутствующих заболеваний и хронических вирусных гепатитов. При лечении больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях возникает необходимость в одновременном назначении антиретровирусных препаратов и нередко – лечения по поводу других вторичных заболеваний. В ряде случаев лечение таких пациентов требует назначения 8-12 лекарственных антимикробных форм. Большинство авторов отмечают низкую эффективность терапии туберкулёза и высокую летальность больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

В России до 2003 г. ситуация по сочетанной инфекции оставалась стабильной. По данным ряда авторов, не прослеживалось никакой взаимозависимости между туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией (Корнилова З. Х., 2009). Наблюдалась так называемая «фаза затишья». В этот период у большинства больных ВИЧ-инфекция находилась в латентной фазе. С 1999 г. в РФ число больных с впервые выявленным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией стало постепенно увеличиваться и составило 271 человек, в 2000 г. – 310, в 2001 г. – 576, в 2002 г. – 833, в 2003 г. – 990 человек. С 2004 г. начался резкий подъём заболеваемости туберкулёзом среди больных данной категории, когда число впервые выявленных пациентов практически ежегодно удваивалось. В 2004 г. было зарегистрировано 1407 случаев впервые выявленного туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией, в 2005 г. – 2926, в 2006 г. – 3907, в 2007 г. – 5985.

С 2005 по 2007 г. темп роста числа впервые выявленных больных туберкулёзом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, составил около 100%, т. е. число впервые выявленных больных с сочетанной коинфекцией выросло с 2 926 до 5 985, а число всех больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в России в конце 2007 г. составило 19 782 больных (данные Росстата). Среди форм туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, диссеминированный туберкулёз лёгких встречается в 20% случаев. По данным аутопсий, из числа больных, умерших от ВИЧ-инфекции, около 35% больных умерли от диссеминированного и генерализованного туберкулёза, эти больные в 60% случаев находились на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что в большой степени связано с поздней диагностикой туберкулёза.

По данным аналитического обзора 2007 г. число больных с сочетанной патологией в разных регионах России в 2007 г. значительно отличаются друг от друга и колеблются от 253 до 1593 человек на 100 тыс. населения (в Свердловской области – 1593, Самарской области – 988, Саратовской области – 310, Московской области – 441, в республике Татарстан – 688). Большой разброс частоты регистрации новых случаев сочетанной патологии даже на территориях со схожей ситуацией по ВИЧ-инфекции объясняется различным уровнем подготовки фтизиатров-координаторов противотуберкулёзной помощи больным с ВИЧ-инфекцией, недостаточно эффективным выявлением туберкулёза инфекционистами в Центрах СПИД, отсутствием отработанной методики обследования уязвимых контингентов на ВИЧ и туберкулёз, отсутствием достаточной преемственности в деятельности Центров СПИД, противотуберкулёзной службы и учреждений ФСИН, отсутствием 100% аутопсий умерших от ВИЧ-инфекции.

При относительно небольшом числе больных с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулёзом (на 2007 г. 14293 – активный туберкулёз и 19782 – посттуберкулёзные изменения) прогноз его дальнейшего распространения неблагоприятен. Об этом

свидетельствует значительный рост числа случаев сочетанной инфекции среди зарегистрированных новых случаев туберкулёза. Так, в 2007 г. (формы 61 и 33) в Самарской области сочетанная инфекция в структуре впервые выявленных больных туберкулёзом составила 13,2%, в Свердловской области – 9,5%, в Саратовской – 4,3%, в Татарстане – 12,2%.

Медико-социальный портрет больного с сочетанной патологией весьма неблагоприятен. В основном это социально-дезадаптированные лица: мигранты, безработные, лица БОМЖ, освободившиеся из мест заключения. Среди больных преобладают лица мужского пола (до 86,7%) в возрасте от 20 до 39 лет (77,5%). Практически у всех пациентов выявляют одно или несколько сопутствующих заболеваний, которые осложняют лечение и ухудшают прогноз. У них диагностируют хронические гепатиты С и В, грибковые поражения, венерические заболевания, психические расстройства. У больных с ВИЧ-инфекцией наркозависимость установлена в 60-70% случаев (Корнилова З. Х. и др., 2009).

При детальном анализе сочетанной патологии выясняется, что в 44,5% случаев первичной была ВИЧ-инфекция. Известно, что туберкулёз вызывает нарушения в том же звене иммунной системы, что и ВИЧ-инфекция. При ВИЧ-инфекции обнаруживают явную корреляцию с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови (Корнилова З. Х. и др., 2009). Так, ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей иммунной дисфункцией с постепенным снижением количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вследствие этого развитием комплекса вторичных заболеваний. Снижение уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов запускает цепочку иммунных нарушений и тем самым значительно утяжеляет течение туберкулёза, ухудшает его прогноз.

У больных с сочетанной инфекцией уменьшение CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, играющих ключевую роль в противотуберкулёзном иммунитете, и их функциональная неполноценность сопровождаются усиленным размножением в лёгких МБТ. Наряду с этим, МБТ и их продукты активируют репликацию ВИЧ. То есть не только ВИЧ-инфекция оказывает неблагоприятное влияние на течение туберкулёза, но и сам туберкулёз способствует прогрессированию латентной ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа. Так, под влиянием МБТ происходит бурное размножение вируса и более массивное поражение им активированных Т-лимфоцитов. Противовоспалительные цитокины, столь необходимые при туберкулёзе для ограничения воспаления, при сочетании двух инфекций способствуют быстрому размножению ВИЧ, в результате чего усугубляется иммунодефицитное состояние и активируется размножение возбудителей обеих инфекций.

Тяжесть клинических проявлений туберкулёзного процесса бывает тем большей, чем меньше количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов циркулирует в периферической крови. По мере падения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов увеличивается частота внелегочных и диссеминированных форм туберкулёза (Корнилова З. Х. и др., 2009). Среди форм туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, диссеминированный туберкулёз лёгких встречается в 20% случаев. По данным аутопсий, из числа больных, умерших от ВИЧ-инфекции, около 35% больных умерли от диссеминированного и генерализованного туберкулёза, эти больные в 60% случаев находились на поздних стадиях ВИЧ-инфекций, что в большой степени связано с поздней диагностикой туберкулёза (Бабаева И. Ю., 2009).

Значительное повреждение и снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных с сочетанной инфекцией сопровождается выраженным ослаблением активности альвеолярных макрофагов, усиленным размножением в лёгких МБТ, что способствует диссеминации туберкулёза. Наряду с этим МБТ и их продукты (например, туберкулин ППД) активируют размножение ВИЧ, что прослежено в культурах альвеолярных макрофагов, полученных у ВИЧ-инфицированных лиц. Это в

свою очередь предрасполагает к пробуждению латентной ВИЧ-инфекции. У больных с быстрым снижением содержания  $CD4^+$  менее 100 клеток в 1 мкл чаще развивается милиарный туберкулёз, минуя лимфогенную стадию, который поражает все органы и системы и быстро приводит к летальному исходу.

Известно, что в крови больных туберкулёзом содержание эффекторных лимфоцитов  $CD4^+CD27^+$  повышено. Образование лимфоцитов  $CD27^+$  в очаге инфекции может лежать в основе развития ряда патологических реакций. Е. Н. Цыганов установил, что продукцию ряда факторов, ассоциированных с воспалительным ответом, осуществляют фагоциты – макрофаги и нейтрофилы (Файзуллин Д. Р., 2010). Выявлено, что макрофаги мышей чувствительной линии по сравнению с мышами устойчивой линии характеризуются более высоким уровнем экспрессии генов  $IL-1$ ,  $RANTES$ ,  $IL-11$ ,  $gp130$ ,  $IL-11Ra$  и более низким уровнем экспрессии гена  $TNF-\alpha$ . Иммунорегуляторный цитокин  $IL-11$  не влияет на экспрессию в макрофагах генов  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ .

Возможно, у больных с сочетанной инфекцией снижение количества  $CD4^+$ -лимфоцитов, ведущее к увеличению частоты внелегочных и диссеминированных форм туберкулёза, объясняется образованием эффекторных лимфоцитов  $CD4^+CD27^+$ , содержание которых в крови повышено. И объясняется это активацией МБТ и их продуктами альвеолярных макрофагов ВИЧ-инфицированных, содержащих вирус. Еще в 2001 году учеными было установлено (Стивенсон М., 2009), что, например, вирус иммунодефицита, несмотря на почти полное исчезновение Т-хелперов из крови обезьян в течение нескольких недель после заражения их вирусом, обнаруживался в организме в больших количествах. Как оказалось, он активно реплицировался в макрофагах.

Не случайно, поэтому для лечения ВИЧ-инфекции с конца 1995 г. применяют антиретровирусную терапию (АРВТ). В странах Западной Европы и Северной Америки АРВТ получают около 85% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, в результате чего смертность уменьшилась примерно в 7-8 раз (Зими́на В. Н. и др., 2009). На этапе интенсивной фазы лечения при условии высокой приверженности комбинированная противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия показала хорошие клинические результаты: прирост  $CD4^+$ -лимфоцитов по медиане составил 65 клеток/мкл; эффективной по туберкулёзному процессу терапия признана у 76,7% больных; летальность составила 6,7%.

Установлено (Канестри В. Г. и др., 2012), что при одновременном лечении туберкулёза и ВИЧ-инфекции переносимость препаратов значительно хуже, чем при изолированной противотуберкулёзной терапии или антиретровирусной терапии (в несколько раз увеличивается частота гепатотоксичности, гипербилирубинемии, токсической анемии, гранулоцитопении и азотемии, в связи с чем необходимость в более частой замене или отмене препаратов возникает существенно чаще).

Раннее выявление туберкулёза и своевременное назначение противотуберкулёзной терапии (ПТТ) у пациентов с количеством  $CD4^+$  > 350 клеток/мкл может способствовать существенному улучшению иммунного статуса без применения АРВТ. Применение только ПТТ у данной категории пациентов (без АРВТ) сопровождается уменьшением частоты развития побочных эффектов лекарственных препаратов, использования дополнительных методов коррекции, а также отмены или замены режима ПТТ.

**Борьба с туберкулёзной инфекцией осложнена и широким распространением штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).**

Проблема сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции тесно переплетается с проблемой лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулёзным препаратам, происходящей из геномных изменений туберкулёзной палочки (Чучалин А. Г., 2000).

На эпидемиологический процесс при туберкулёзе, как и при большинстве инфекционных заболеваний, оказывают влияние не только социальные факторы, которые изучены достаточно подробно, но и биологические свойства возбудителя. Особую проблему представляют впервые выявленные больные, заразившиеся лекарственно устойчивыми штаммами МБТ. Развитие устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) является частным случаем лекарственной устойчивости (ЛУ) и наблюдается в отношении всех известных в настоящее время ПТП (Исаева Т. Х. и др., 2011). Поэтому для адекватной оценки эпидемиологической ситуации по туберкулёзу проблема ЛУ возбудителя приобретает особое значение, ведь она оказывает непосредственное воздействие на клинические проявления и эпидемиологию туберкулёзной инфекции.

Согласно современной классификации ВОЗ, выделяют 2 вида ЛУ: первичную и вторичную (Исаева Т. Х. и др., 2011). Первичная ЛУ МБТ наблюдается у впервые выявленных больных, инфицированных ЛУ-штаммами МБТ, которые ранее не принимали ПТП. Источником такого инфицирования являются больные, у которых возбудитель приобрёл резистентность в результате лечения химиопрепаратами. Вторичная (приобретённая) ЛУ *M. tuberculosis* к ПТП развивается в результате неправильного лечения больного или в случае невыполнения больным врачебных рекомендаций и прерывания лечения. При этом первичная устойчивость чаще определяется к одному препарату, в то время как приобретённая устойчивость определяется к двум и более препаратам. Начальная и приобретённая резистентности различаются по своей распространённости. Так, уровень приобретённой устойчивости превышает уровень первичной устойчивости у вновь выявленных больных. В значительной степени низкая эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких связана с первичной ЛУ МБТ. Как указывают эксперты ВОЗ, в регионах, где первичная множественная ЛУ (МЛУ) составляет 10% и более, она может стать важной причиной неэффективности лечения и смерти больных. Вместе с тем, роль генотипа микобактерий в развитии тех или иных форм туберкулёза, течения и исходов лечения изучена недостаточно, не установлена взаимосвязь генотипа и начальной лекарственной чувствительности МБТ у вновь выявленных больных туберкулёзом. В этой связи актуальным представляется изучение частоты выявления различных вариантов генотипа МБТ у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, установление исходной чувствительности к химиопрепаратам и особенностей течения заболевания в зависимости от генотипа МБТ.

Проблема лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза, особенно множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), происходящей из геномных изменений туберкулёзной палочки приобрела в последнее время глобальное значение. Полирезистентный туберкулёз, по мнению исследователей, – один из самых важных показателей неэффективной борьбы с туберкулёзом и основная причина его пандемии. Новейшие данные подтверждают, что полирезистентный туберкулёз становится главной причиной заболеваемости и смертности от этого заболевания и создаёт серьёзную угрозу всему человечеству (Дорожкова И. Р. и др., 2000).

По данным исследований в Италии, первичная лекарственная устойчивость к одному из противотуберкулёзных препаратов имела место у 14,8%, а полирезистентность – у 36% впервые заболевших и у 33,3% больных с рецидивами туберкулёза. Драматическое нарастание полирезистентного туберкулёза (или MDR)

имеет место также в Африке, Азии и в Латинской Америке. При полирезистентности преобладает устойчивость к изониазиду, рифампицину и этамбутолу (Карачунский М. А., 2000). Существуют сведения о корреляции между МПК рифампицина и рифабутина для клеток *M. tuberculosis*. Штаммы микобактерий с высоким уровнем устойчивости к рифампицину почти всегда устойчивы к рифабутину и обладают высоким уровнем устойчивости к нему (МПК > 4 мкг/л). Среди штаммов *M. tuberculosis* наблюдается высокая частота встречаемости перекрёстной устойчивости между рифампицином и рифабутином. По данным японских учёных, этот показатель равен 72,7% (Низова А. В. и др., 2011).

МЛУ МБТ обнаруживается у 20% больных, а при казеозной пневмонии – у 69% (Корнилова З. Х. и др., 2009). Распространение туберкулёза с МЛУ в последнее десятилетие является ведущим фактором, определяющим рост смертности, снижение эффективности лечения и ухудшение эпидемической ситуации как в России и странах СНГ, так и в ряде стран Европы, Азии и Африки (Маркелов Ю. М. и др., 2009).

На три страны (Китай, Индия и Российская Федерация) приходится около 60% всех пациентов с МЛУ МБТ, лечение которых требует более дорогостоящих лекарств, а эффективность лечения, особенно ВИЧ-инфицированных, гораздо ниже, чем больных туберкулёзом с чувствительными микобактериями (Николаевский В. В. и др., 2009). Эта ситуация приобретает особую остроту в таких странах, как Российская Федерация, Украина и других, где уровни комбинированной ВИЧ-ТБ-инфекции продолжают нарастать, а препараты второго-третьего рядов всё ещё остаются недоступными для больных многих категорий (Зайцева Е. В. и др., 2009).

Анализ формирования лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза в России за последние 20 лет позволяет выявить некоторые тенденции. Изменения уровня лекарственной устойчивости ко всем изученным противотуберкулёзным препаратам носили волнообразный характер (Дорожкова И. Р. и др., 2000).

До 1987-1989 гг. лекарственная устойчивость сохранялась на относительно низком уровне и колебания её были незначительными. В этот период наиболее высокая устойчивость отмечалась к стрептомицину и изониазиду (к стрептомицину она не превышала 27,3%, к изониазиду – 26,7%). Это хорошо согласуется с тем, что в данный период указанные препараты имели наиболее длительную историю применения и являлись основными противотуберкулёзными средствами 1-го ряда. Лекарственная устойчивость к другим препаратам оставалась на низком уровне (3-9%), за исключением этионамида (средний показатель составлял примерно 11%).

Представляют интерес официальные данные мировой статистики по лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза за 1994-1997 гг., представленные ВОЗ и Международным союзом борьбы с туберкулёзом и заболеваниями лёгких на основании материалов 28 стран (Pablos-Mendez A. et al., 1998). В указанный период времени показатели лекарственной устойчивости в России по основным наиболее действенным противотуберкулёзным препаратам (изониазид и рифампицин), формирующим множественную лекарственную устойчивость и являющимся тестами генетических изменений возбудителя, были существенно ниже максимальных величин, зарегистрированных мировой статистикой.

Впервые сведения о МЛУ МБТ, т. е. устойчивости как минимум к двум препаратам: изониазиду и рифампицину включены в официальную государственную статистику в 1999 г. У больных туберкулёзом лёгких лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину может сочетаться с устойчивостью как к другим основным (стрептомицин, пиперазид и этамбутол), так и к резервным ПТП. При этом наиболее тяжелое течение заболевания и более распространённые инфильтративно-деструктивные процессы выявляются при обширной лекарственной устойчивости (ОЛУ) к сочетанию основных и резервных препаратов (Кононец А. С. И др., 2010).

Начиная с 1989 г. нарушилась существовавшая в стране система централизованного снабжения препаратами. В регионах имелись большие финансовые затруднения, что вело к бессистемному и недостаточному поступлению лекарственных средств. Кроме того, резко сузился ассортимент доступных противотуберкулёзных препаратов, что привело к использованию режимов моно- и дитерапии. Эти обстоятельства неизбежно способствовали росту лекарственной устойчивости возбудителя и неэффективности лечебных мероприятий. Однако даже в этих условиях максимальный уровень лекарственной устойчивости в стране не превышал 37%, несмотря на то, что представленные материалы характеризуют приобретенную (вторичную) лекарственную устойчивость. На протяжении 20-летнего периода наблюдения уровень лекарственной устойчивости к стрептомицину не превышал 37%, к изониазиду – 34%, рифампицину – 21%, парааминосалициловой кислоте (ПАСК) – 8%, этионамиду – 16%, канамицину – 19%, этамбутолу – 16%. В процессе лечения больных с МЛУ возбудителя имеет место нарастание тестов лекарственной устойчивости, особенно к протионамиду и ПАСК (Власова Н. А. и др., 2009).

ПАСК является одним из первых противотуберкулёзных препаратов. Спектр действия ПАСК достаточно узкий. Препарат оказывает влияние на микобактерии туберкулёза человеческого типа и в меньшей степени – на возбудителей бычьего и птичьего типов, не оказывает на кислотоустойчивые сапрофиты и атипичные микобактерии (Зоркальцева Е. Ю., 2010). ПАСК действует на внеклеточно расположенные микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на микобактерии, располагающиеся внутриклеточно. Для подавления их роста требуется концентрация 100 мкг/мл в сыворотке крови, которая не достигается при использовании пациентами терапевтических доз препарата. В казеозных очагах и гнойно-некротических массах и антимикробное действие ПАСК снижается из-за высокого содержания в продуктах тканевого распада парааминобензойной кислоты.

Однако уровень устойчивости к ПАСК на сегодняшний день значительно ниже, чем к другим препаратам, что и определяет актуальность его использования в современной фтизиатрии. Устойчивость к ПАСК формируется очень медленно по сравнению с другими противотуберкулёзными препаратами. Исследования М. Tsukamura (1958) показали возможность получения лекарственно-устойчивого штамма лишь в результате 6-кратных пересевов на питательной среде, содержащей 100 мкг/мл ПАСК, в течение 240 дней. Однако, несмотря на многократные пересевы, в микробной популяции сохранялись и лекарственно-чувствительные особи. Однако высокая частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, выраженные аллергические реакции, лимфаденопатия, лекарственная пневмония сдерживают широкое назначение ПАСК. С 1992 г. ПАСК был исключён из лечебных режимов, и на многих территориях не определяли чувствительность к этому препарату (Дорожкова И. Р. и др., 2000).

В процессе лечения больных с МЛУ возбудителя имеет место нарастание тестов лекарственной устойчивости, особенно к протионамиду и ПАСК (см. выше с.18-19) (Власова Н. А. и др., 2009).

С 1989 г. начинается второй период, характеризующийся более высоким уровнем лекарственной устойчивости ко всем противотуберкулёзным препаратам, особенно к стрептомицину, изониазиду и рифампицину (максимально до 37,2, 33,8, 21,2% соответственно). Причина повышения уровня лекарственной устойчивости в том, что микобактерии туберкулёза использовали все ресурсы своего генома для повышения вирулентности, изменения антигенной структуры, а также распространения в своих популяциях лекарственно-резистентных и полирезистентных

форм. С другой стороны, на многих аспектах проблемы туберкулёза сказался рост числа ВИЧ-инфицированных (Егоров А. М., 2000).

Штаммы микобактерий туберкулёза с МЛУ представляют потенциальную эпидемическую опасность. Поэтому анализ структуры и тенденций развития лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза в каждой отдельно взятой стране и в мировом сообществе в целом, сегодня особенно актуален. Имеются материалы ежегодных отчётов центральных микробиологических лабораторий городских, областных, краевых и республиканских противотуберкулёзных диспансеров 89 субъектов Российской Федерации, отразившие деятельность 731 лабораторного подразделения различного уровня за 1979–1998 гг. Суммарно в стране (РСФСР, а позднее – РФ) было выполнено 14,4 млн культуральных исследований и 1,2 млн определений лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза.

В значительном проценте случаев полирезистентность является результатом внутрибольничной инфекции, когда больные, госпитализированные по поводу симптомов иммунодефицита, заражаются уже устойчивыми формами возбудителя от других больных СПИДом, ранее лечившихся по поводу туберкулёза. Генетическая идентичность штаммов микобактерий, вызвавших внутригоспитальные вспышки туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных, была подтверждена в 53–60% случаев (Карачунский М. А., 2000)..

Распространение штаммов лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза представляет значительную угрозу программам борьбы с туберкулёзом, так как лечение больных, выделяющих ЛУ МБТ, с помощью стандартных режимов химиотерапии не всегда эффективно. Такие больные в течение длительного периода времени остаются бактериовыделителями и могут инфицировать ЛУ МБТ окружающих их лиц.

Формирование лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* свидетельствует о неэффективности программ борьбы с этим заболеванием. Развитие лекарственной устойчивости является одним из последствий бессистемного и неконтролируемого подхода к лечению (Дорожкова И. Р. и др., 2000).

Эффективность лечения больных туберкулёзом с МЛУ микобактерий находится на чрезвычайно низком уровне – излечение достигается лишь на 11,8% чаще, чем наступает летальный исход (Шилова М. В., 2010). И это спустя 10 лет.

Показатель распространённости лекарственно-устойчивых форм туберкулёза в 2008 г. составлял 18,6 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 17,2). За 9 лет, с момента введения сбора данных о МЛУ в государственную отчётность, этот показатель возрос в 2 раза. Число больных с МЛУ МБТ к противотуберкулёзным препаратам в 2008 г. было 26,4 тыс., что составляло 23,4% среди всех бациллярных больных и 10,4% среди всех состоявших на учёте больных туберкулёзом. Эти показатели выросли с 1999 г. соответственно в 2 и 3 раза. Рост лекарственно-устойчивых форм туберкулёза был обусловлен, с одной стороны, недостатками лечения, с другой – улучшением диагностики МЛУ.

Одним из важных факторов, снижающих эффективность лечения, является увеличение числа больных с МЛУ возбудителей туберкулёза к двум основным противотуберкулёзным препаратам (МЛУ-ТБ). Доля зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных туберкулёзом с бактериовыделением растёт и составила в 2005 г. 7,1%, в 2006 г. – 7,4%, в 2007 г. – 8,4%, в 2008 г. – 12,1%. Наибольшая доля больных МЛУ-ТБ в 2008 г. была зарегистрирована в Республике Калмыкия (33,3%), в Нижегородской области (19,7%), в Республиках Марий Эл (16,7%) и Мордовия (14,5%), в Саратовской области (14,6%), а наименьшая – в Республиках Ингушетия (1,5%) и Дагестан (3,0%). Среди впервые выявленных больных с бактериовыделением доля МЛУ-ТБ более 5% случаев была отмечена на 11 территориях (Пунга В. В. и др., 2009). В Смоленской области эпидемиологическая

ситуация по туберкулёзу за период с 2005 по 2010 г. оценена как неблагоприятная и более напряжённая, чем в целом по РФ. Отмечено её ухудшение по большинству показателей в течение последних 6 лет. Установлено недостаточное выявление больных туберкулёзом в учреждениях общей лечебной сети, особенно флюорографическими методами. Отмечено изменение структуры лекарственной устойчивости МБТ в области, снижение монорезистентности, рост МЛУ и сохранение полирезистентности на высоком уровне (Мякишева Т. В. и др., 2012). Обращает на себя внимание заболеваемость туберкулёзом подростков в Смоленской области: за последние 6 лет показатель заболеваемости не превышал российский и имел тенденцию к снижению до 2008 г., но в 2010 г. он резко возрос до 54,6 на 100 тыс. подросткового населения. Таким образом, заболеваемость туберкулёзом подростков в Смоленской области изменяется волнообразно, что свидетельствует о нестабильности ситуации. Социальный состав заболевших туберкулёзом в Смоленской области в основном представлен лицами, не имеющими постоянной работы: в 2005 г. – 45,7%, 2006 г. – 49,3%, 2007 г. – 50,6%, 2008 г. – 45,7%, 2009 г. 50,6%, и только в 2010 г. их доля снизилась до 32,3%. Таким образом, около половины впервые заболевших туберкулёзом – лица с низким социально-экономическим статусом.

Возможность лечения больных туберкулёзом с МЛУ в соответствии с требованиями ВОЗ есть только на 8 территориях. В зоне курации института № территории (Орловская, Ивановская и Владимирская области) реализуют программу ДОТС+, в 5 регионах программа ДОТС+ прошла одобрение Комитета зелёного света (КЗС), ещё две территории подали заявку в КЗС.

Установлено также, что туберкулёз лёгких у детей и подростков в возрасте от 1,8 до 17 лет при наличии первичной медикаментозной резистентности МБТ к антимикобактериальным препаратам (АМБП) протекал остро, с выраженной интоксикацией и казеозными изменениями в лёгких. При первичной медикаментозной резистентности у подростков монорезистентность составляла лишь 10,8%, мультирезистентность – 18,9%, полирезистентность – 62,2%, расширенная – 8,1%. В то же время у детей преобладала монорезистентность (60,0%), главным образом к стрептомицину, мультирезистентность и полирезистентность отмечали с одинаковой частотой (по 20,0%) (Сахелашвили М. И. и др., 2010).

Для того чтобы рассмотреть влияние каждого ПТП на формирование как моно-, так и полирезистентности, авторы (Мякишева Т. В. и др., 2012) проследили динамику ЛУ к препаратам первого и второго ряда. К препаратам первого ряда относятся изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пиперазидимид. По РФ преобладала ЛУ к стрептомицину, 2-е и 3-е место по частоте ЛУ разделили между собой рифампицин и изониазид, на 4-й позиции чаще оказывался этамбутол.

К препаратам второго ряда, к которым определялась чувствительность МБТ, относятся канамицин, протионамид/этионамид, капреомицин и фторхинолоны (офлоксацин). Динамика ЛУ к канамицину отражает рост резистентности с 1,6% в 2005 г. до 7,6% в 2010 г., что обусловлено более частым использованием этого ПТП в последнее время в связи с распространённостью ЛУ МБТ. С 2006 г. и далее зарегистрировано некоторое снижение ЛУ к протионамиду. Учитывая низкий уровень ЛУ к капреомицину и фторхинолонам, сохраняются перспективы использования этих препаратов в лечении туберкулёза с ЛУ МБТ в дальнейшем.

На основании последних публикаций (Низова А. В. и др., 2011) наиболее перспективными среди резервных противотуберкулёзных лекарственных средств являются фторхинолоны вследствие отсутствия у них перекрёстной устойчивости с препаратами первого ряда, их высокой антимикробной активности *in vitro* и *in vivo*, а также благодаря хорошим фармакокинетическим характеристикам. В результате воздействия фторхинолонов на *M. tuberculosis* происходит деспирализация ДНК и



гибель микробной клетки. При этом фторхинолоны не влияют на ферменты, стабилизирующие ДНК клеток макроорганизма.

В основе устойчивости микобактерий к препаратам этого класса лежит сложный многоступенчатый процесс. Нуклеотидные замены (мутации) в генах *gyrA* и *gyrB* приводят к снижению сродства офлоксацина к ферменту ДНК-гиразе и повышению минимальной подавляющей концентрации препарата (МПК). Устойчивость *M. tuberculosis* к фторхинолонам связана главным образом с мутациями, сосредоточенными в высококонсервативной QRDR-области (QRDR – quinolone resistance determining region – регион, определяющий устойчивость к фторхинолонам) гена *gyrA*. Наиболее часто мутации встречаются в кодонах 88, 90, 91, 94 и 95 гена *gyrA*. Однако для кодона 95 гена *gyrA* характерен естественно обусловленный полиморфизм либо AGC (Ser) (штаммы *M. tuberculosis* H37Rv и H37Ra), либо ACC (Thr) (штаммы *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*), и мутации в нём не отвечают за формирование у микобактерий устойчивости к фторхинолонам. Согласно данным литературы, у *M. tuberculosis* часто выявляются одновременно две мутации в гене *gyrA*: 90Val-94Gly, 94Gly-95Thr, 90Val-95Thr. В работе R. Shi и соавт. впервые описано одновременное наличие мутаций в кодоне 74 (Ala → Ser) и кодоне 94 (Asp → Gly) гена *gyrA*, ответственных за формирование устойчивости к фторхинолонам. Другие ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам мутации обнаружены в гене *gyrB*. Важно отметить, что при наличии устойчивости *M. tuberculosis* к одному из фторхинолонов наблюдается частичная перекрёстная устойчивость к другим препаратам этого класса.

В последнее время на различных симпозиумах и совещаниях, проводимых под эгидой ВОЗ и некоторых других международных организаций, нередко высказывается мнение, что Россия является источником лекарственно-устойчивого туберкулёза и представляет эпидемиологическую опасность для всего мира. Мы – третьи в мире по МЛУ. Такие типы бактерий, которые не лечатся препаратами первого ряда, в среднем по миру составляют 3,6%. У нас – 23%. А 9% из них не лечатся и препаратами второго ряда. Виновата система здравоохранения СССР: больных лечили нестандартными схемами, с запасом – надолго клали в больницу (Торгашев А., 2013). В значительном проценте случаев полирезистентность является результатом внутрибольничной инфекции, когда больные, госпитализированные по поводу симптомов иммунодефицита, заражаются уже устойчивыми формами возбудителя от других больных СПИДом, ранее лечившихся по поводу туберкулёза. Генетическая идентичность штаммов микобактерий, вызвавших внутригоспитальные вспышки туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных, была подтверждена в 53–60% случаев (Карачунский М. А., 2000).

Весьма важной, применительно к микобактериям, где основную роль в распространении лекарственной резистентности играют именно мутации, является проблема гипермутабельности возбудителя инфекции в условиях *in vivo*. Особая важность гипермутабельности для *M. tuberculosis* обусловлена тем, что это внутриклеточный патоген, чья ДНК испытывает воздействие активных форм кислорода – свободных радикалов. К настоящему времени локус *mut T*, его продукты и их функции ещё недостаточно изучены. Предполагается, что у патогенов гипермутабельность вообще выражена сильнее, чем у непатогенных бактерий.

Сейчас установлено (Егоров А. М., 2000), что при продолжительном росте антибиотикорезистентных мутантов появляются варианты (*secondary mutants*), скорость роста которых достигает скорости роста диких (исходных) штаммов, причём без потери резистентного фенотипа. Возникновение таких вариантов – следствие компенсаторных мутаций, в результате которых не только повышается скорость роста, но и многие показатели вирулентности. В результате этого резистентные клетки успешно конкурируют с чувствительными именно *in vivo*, т. е. последними из

популяций не вытесняются. Справедливость концепции компенсаторных мутаций подтверждается рядом фактов, однако биохимические механизмы здесь ещё далеко не выяснены и ряд лабораторий предполагает к этому приступить.

С позиции генетики и эпидемиологии лекарственной резистентности должно быть отмечено следующее немаловажное обстоятельство: у *M. tuberculosis* в отличие от большинства бактериальных патогенов (*S. typhimurium*, *S. aureus* и др.) в геноме имеется только по одной копии генов рибосомальной 16S РНК и 23S РНК. Отсюда одна мутация в соответствующем гене уже ведёт к доминированию резистентности (резистентного типа): все рибосомы в полисоме будут устойчивы к таким ингибиторам белкового синтеза как, например, стрептомицин или кларитромицин. Множественность копии рибосомальных генов требует для возникновения резистентного фенотипа мутации в каждой копии. Отсюда следует, что мутационные изменения в геноме микобактерий будут чаще вести к резистентности, чем у большинства других патогенов. Таким образом, однокопийность генов, кодирующих аппарат белкового синтеза, ведёт в данном случае хотя и к более медленному росту микобактерий, но к более быстрому возникновению резистентности.

Как известно, гены резистентности бактерий к антимикробным агентам принято дифференцировать по происхождению на хромосомные и плазмидные. Возможность приобретения туберкулёзной палочкой чужеродных генов была неоднократно экспериментально продемонстрирована. Их источниками оказались, в частности, представители энтеробактерий и актиномицетов. Соответственно у микобактерий были обнаружены плазмиды и системы интеграции и чужеродных генов в хромосому (Егоров А. М., 2000).

Как сообщалось выше, среди факторов, обуславливающих распространение любого инфекционного заболевания, в том числе и туберкулёза, большое значение имеют биологические свойства возбудителя: жизнеспособность, вирулентность, лекарственная устойчивость и способность «уклоняться» от факторов иммунной системы организма хозяина. В этой связи в последние годы большое внимание уделяется изучению перечисленных биологических свойств микобактерий туберкулёза (МБТ) различных генотипов.

Больные с ВИЧ-инфекцией и МЛУ возбудителя туберкулёза имеют более низкие показатели клеточного иммунитета, чем пациенты с сохранённой чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам (Зайцева Е. В. и др., 2009).

Формированию МБТ, устойчивых к действию лекарств, способствует угнетение клеточного иммунитета, которое первоначально возникает под влиянием факторов риска и затем способствует развитию туберкулёза у инфицированного МБТ человека. Количество фагоцитов увеличивается, но фагоцитоз МБТ в основном остаётся незавершённым. Поглощённые макрофагами МБТ не разрушаются и размножаются внутри клетки. Популяция МБТ становится всё более многочисленной, соответственно, риск появления среди микобактерий устойчивых к действию противотуберкулёзных препаратов штаммов возрастает (Синицын М. В. и др., 2010).

Лекарственно-устойчивые (ЛУ) МБТ обнаружены в 51,3% случаев, среди них к S – в 87,8%, E – 62,7%, R – 63,3%, H – 44,4%. При казеозной пневмонии ЛУ установлена в 100% случаев, при диссеминированном – в 45,6%, при инфильтративном – в 40% (Корнилова З. Х. и др., 2009).

Широкое распространение *M. tuberculosis* с МЛУ, т. е. устойчивых к рифампицину (RIF) и изониазиду (INH), а также нарастание числа ВИЧ-инфицированных, в том числе среди больных туберкулёзом, делает ускоренное определение лекарственной устойчивости ключевым в лечении пациентов (Николаевский В. В. и др., 2009). Быстрая детекция устойчивости и особенно МЛУ является чрезвычайно важной для выбора эффективной методики противотуберкулёзной терапии. Быстрое определение лекарственной

чувствительности МБТ к антибактериальным препаратам позволяет проводить коррекцию химиотерапии в интенсивную фазу лечения, контролировать её эффективность. На сегодняшний день в лабораторной диагностике туберкулёза применяют главным образом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), гибридизацию на стрипах и молекулярных биочипах (Литвинов В. И. и др., 2011). ПЦР с различными модификациями служит мощным эпидемиологическим инструментом для установления контроля за распространением инфекционных заболеваний, как человека, так и животных, типирования штаммов, определения контаминации продуктов питания и водных резервуаров патогенами различной этиологии, который становится незаменимым методом для микробиологических и научно-исследовательских лабораторий (Лиманская О. Ю. и др., 2009).

Всё возрастающую роль в видовой идентификации патогенов человека и животных играет детекция точечных мутаций, которые, кроме того, являются подходящими маркерами для молекулярной дифференциации. Молекулярно-генетические наборы с использованием LNA-модифицированных праймеров позволяют с помощью стандартной ПЦР диагностировать микобактерии туберкулёза дикого и мутантного (в кодоне 315 гена *katG*) типов, т. е. чувствительные и устойчивые к изониазиду бактерии соответственно. Эффективность данной молекулярной технологии продемонстрирована с использованием ДНК, экстрагированной из штаммов *M. tuberculosis* с разным уровнем устойчивости к изониазиду (Лиманская О. Ю. и др., 2009).

Распространение туберкулёза лёгких в последние годы сопровождается неуклонным ростом показателей ЛУ и превалированием МБТ семейства Beijing в популяции МБТ, что представляет биологическую опасность для населения. Так, по данным О. В. Нарвской и др., в северо-западной части России все выделенные штаммы МБТ семейства Beijing имели множественную ЛУ. Доказано, что штаммы МБТ семейства Beijing вызывают тяжёлую патологию. МБТ данного семейства быстро размножаются и вызывают ранние и массивные изменения в лёгких. При инфицировании такими штаммами снижается способность организма контролировать инфекцию и трансформировать её в латентную стадию. Причины широкого распространения и доминирования МБТ семейства Beijing полностью не изучены (Исаева Т. Х. и др., 2011).

Так в результате генетического анализа методом сполиготипирования ДНК *M. tuberculosis* (Исакова Ж. Т., Мокроусов И. В. и др., 2009), выделенных от больных туберкулёзом, находящихся в местах лишения свободы (Кыргызская Республика), с последующим сравнением с глобальными базами данных генотипов *M. tuberculosis* был выявлен генотип Beijing в 42 из 56 изолятов. Другими выявленными сполиготипами являлись ST262/Haarlem, ST254/LAM и ST73, которые были специфичны для стран бывшего СССР и Европы. Мутации устойчивости к рифампицину (*rpoB*) и изониазиду (*katG315*, *inhA*) были выявлены в 28 и 55% штаммов соответственно; 13 из 15 генотипически мультирезистентных штаммов относились к семейству Beijing. Таким образом, пенитенциарная популяция *M. tuberculosis* в Кыргызстане имеет значительное сходство с популяцией *M. tuberculosis* Северо-Западной Евразии, прежде всего России, и слабое генетическое родство с Восточной Азией. Методы инвертной IS6110-ПЦР и VNTR-типирования с использованием гипервариабельных локусов являются эффективными для детекции и идентификации субтипов штаммов семейства Beijing непосредственно в ДНК *M. tuberculosis*, выделенной из мокроты.

Было установлено также (Исакова Ж. Т., Совхозова Н. А. и др., 2009), что появление МБТ с МЛУ связано с мутациями в генах *rpoB*, *katG*, *ahpC* и *inhA*. Анализ сравнения спектра мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* *M. tuberculosis* (МБТ), выделенных у больных туберкулёзом гражданского сектора (n=582) и

пенитенциарной системы (n=87) Кыргызстана показал, что у больных туберкулёзом из пенитенциарной системы уровень первичной лекарственной устойчивости выше и составляет 70% против 51,4% у больных туберкулёзом из гражданского сектора. пенитенциарной системе доля лекарственно-устойчивых штаммов выше за счёт штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – 41% против 30% гражданского сектора. МЛУ МБТ в пенитенциарной системе и в гражданском секторе обусловлена в основном сочетанной мутацией Ser → Leu531 кодона гена *groB* и Ser315 → Thr гена *katG*, доля которых в пенитенциарной популяции составила 77,7 и 57% – в гражданском секторе. При этом устойчивость МБТ к рифампицину (Rif) обусловлена в основном мутацией Ser → Leu531 кодона гена *groB*. Частота встречаемости Rif-устойчивых штаммов МБТ с мутацией Ser531 → Leu у больных туберкулёзом пенитенциарной системы составила 85% против 66% гражданского сектора. В большинстве случаев резистентность к изониазиду у клинических изолятов микобактерий связана с потерей у них способности к активации изониазида, т. е. с дефектом фермента Kat G. Описаны и другие механизмы резистентности, в частности усиленная продукция мишени и т. д. Устойчивость МБТ к изониазиду (INH) у больных туберкулёзом из гражданского сектора и пенитенциарной системы в 91,3% случаев обусловлена мутацией гена *kat G*. В гене *kat G* наиболее часто встречалась мутация Ser315 → Thr: у 91,3% больных туберкулёзом из пенитенциарной системы и у 88% больных туберкулёзом из гражданского сектора. Таким образом, спектр мутаций, выявленных в генах *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* МБТ у больных туберкулёзом из гражданского сектора и пенитенциарной системы, аналогичен профилю мутаций, выявленных в генах Rif- и INH-устойчивых штаммах МБТ стран СНГ.

В. В. Николаевским с соавт. (2009) на материале 168 образцов мокроты, полученной от больных туберкулёзом лёгких в Самарской области (Россия), проведена оценка эффективности применения молекулярно-генетической тест-системы HAIN MTBDRPlus для экспресс-диагностики чувствительности микобактерий туберкулёза к рифампицину и изониазиду. Чувствительность и специфичность метода для определения устойчивости к рифампицину, изониазиду и МЛУ – 96,2; 97,4; 97,1% и 90,7; 83,3; 88,9% соответственно. Более чем 90% устойчивых к Rif и INH штаммов *M. tuberculosis* характеризуется наличием мутаций в определённых участках гена *groB* (RIF), в кодоне 315 гена *katG* и/или регуляторной области гена *inhA* (INH). Другие молекулярные механизмы устойчивости к INH (в частности, точковые мутации в межгенном промежутке *ahpC-oxuR*) встречаются гораздо реже, и в настоящее время обсуждается их ассоциированность с лекарственной устойчивостью.

Важно, что устойчивость к изониазиду, ассоциированная с мутациями в кодоне 315 гена *katG* *M. tuberculosis* с вероятностью 50 – свыше 90% (для различных географических регионов) наряду с устойчивостью к стрептомицину вносит наиболее весомый вклад в развитие устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам (Лиманская О. Ю. и др., 2009).

К 2009 г. в Карелии (Россия), несмотря на некоторую стабилизацию показателя заболеваемости туберкулёзом, количество случаев МЛУ-ТБ увеличилось в 7 раз. При этом с 2001 по 2007 г. отмечен резкий рост частоты как первичной МЛУ (с 2,8 до 24,4%), так и вторичной МЛУ (с 11 до 64,1%). (Маркелов Ю. М. и др., 2009). Показатель частоты первичной МЛУ в Карелии в 2007 г. превысил аналогичный показатель по РФ (8,1%) в 3 раза (Маркелов Ю. М. и др., 2009). Показано с помощью молекулярно-генетических методов, что абсолютное большинство штаммов с МЛУ (90,9%) и половина штаммов с ПР, циркулирующих на территории Карелии принадлежали к генетическому семейству Beijing. Установлено, что штаммы этого генотипа, обладающие высокой трансмиссивностью и гипервирулентностью, вызывают тяжёлое прогрессирующее течение туберкулёза. Среди штаммов с МЛУ

высокая скорость роста и массивность роста *in vitro* встречались в 10 раз чаще, чем среди штаммов с сохранённой лекарственной чувствительностью (ЛЧ). Устойчивость к рифампицину у большинства штаммов с МЛУ семейства Beijing была связана с мутацией 531 TCG→TTG гена *groV*, обуславливающая высокий уровень устойчивости к рифампицину и кросс-резистентность к рифабутинам. Представленные данные демонстрируют эпидемическую опасность МЛУ штаммов генотипа Beijing.

Центральным НИИ туберкулёза РАМН (Москва) обследованы 133 пациента с различными клиническими формами деструктивного впервые выявленного туберкулёза лёгких с бактериовыделением, подтверждённым методом ПЦР, госпитализированных в период с 2007 по 2010 гг. (Исаева Т. Х. и др., 2011). Возраст больных колебался от 18 до 72 лет. Определение генотипов МБТ проводили с помощью метода сполиготипирования. В исследовании преобладали пациенты с генотипом Beijing – 78 (59%), реже у них выявляли «другие штаммы» – 25 (19%), значительно реже штаммы Lam 9 – у 11 (8%) пациентов и T1 – у 15 (11%), а штамм T4 выявлен только у 4 (3%). Поражение больных МБТ семейства Beijing обуславливало течение заболевания в тяжёлой форме с преобладанием деструкции (кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулёз, казеозная пневмония), распространённостью процесса на 1-2 или 3-5 долей одного или двух лёгких, а также резистентностью к ПТП, включая полирезистентность и МЛУ.

Было установлено (Исаева Т. Х., 2012), что при казеозной пневмонии, вызванной МБТ кластера Beijing, чаще наблюдали поражение обоих лёгких, а возбудитель в 81% случаев обладал МЛУ, в том числе к препаратам 1-го и 2-го ряда, вследствие чего эффективность химиотерапии данной когорты пациентов была ниже, чем у больных казеозной пневмонией, вызванной МБТ других кластеров.

Результаты проделанных работ по исследованию биоразнообразия основных патогенов на территории России (Жербун А. Б. и др., 2011) говорят о том, что сейчас (Жербун А. Б. и др., 2011) выявляются более 20 генетических семейств *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в России (более 80 генетических вариантов по данным сполиготипирования), причём доминирует генетическое семейство Beijing (51,1%). Оно характеризуется самым негативным образом: высокая трансмиссивность – в 2,5 раза выше, чем у других микобактерий; множественная лекарственная устойчивость – 48,6% штаммов мультирезистентны (в 2 раза выше, чем у других генотипов); тяжёлое течение туберкулёза; вспышки в стационаре; экзогенная суперинфекция. Всё это характерно для российских штаммов Beijing. Ареал распространения этого семейства – просторы Евразии (на других континентах его доля незначительна); время возникновения – около 2000 лет назад; место возникновения – северо-восточный Китай на границе с Монголией; время диссеминации – XIII век, эпоха завоеваний Чингисхана, с вытекающими для России последствиями. Именно в России распространено это семейство. Сейчас в стране циркулирует более 50 (по данным авторов, метод RFLP IS 6110) субпопуляций этого семейства, и каждое по данным MIRU-VNTR дифференцируется на десятки генотипов.

Особенность эпидемического процесса в России – «взрывная» диссеминация выявленной А. Б. Жербуну с соавт. субпопуляции ВО, содержащей не менее 22 генотипов по данным MIRU-VNTR. По данным Байесовой статистики её рост в 10,6 раза опережает рост популяции Beijing в целом. Beijing эволюционирует непрерывно, вектор неблагоприятный – более 60% штаммов ВО мультирезистентны за счёт мутаций *groV531* и *katG315* (устойчивость к высоким концентрациям рифампицина и изониазида). Эти данные позволяют заключить, что преобладание штаммов генотипа Beijing и его субпопуляции ВО – биологическая причина неблагополучия по туберкулёзу в России, что, безусловно, не снимает с повестки дня социальных причин этого неблагополучия.

Сегодня неотложными проблемами изучения *M. tuberculosis* являются: повсеместная идентификация клинически и эпидемиологически значимых субтипов Beijing; определение мутаций ассоциированных с устойчивостью к рифампицину как маркеру МЛУ; исследование молекулярных механизмов вирулентности субтипов Beijing в целях поиска мишеней для терапевтического воздействия; обнаружение протективных агентов современных генотипов микобактерий туберкулёза и разработка новых противотуберкулёзных вакцин, способных защитить от актуальных генотипов *M. tuberculosis* представителей разных этносов страны и мира (вакцина BCG в эксперименте не защищает от семейства Beijing).

Использование ПЦР позволило установить принадлежность микобактерий туберкулёза и к штамму *M. bovis* BCG и увеличить выявляемость микобактерий туберкулёза на 38% по сравнению с традиционными микробиологическими методами, что даёт возможность рекомендовать метод для верификации диагноза БЦЖ-осложнений (см. выше с.9-10) (Позднякова А. С. И др., 2010).

### Перспективы использования геномики и биоинформатики для создания противотуберкулёзных препаратов.

Повышение эффективности лечения больных, выделяющих устойчивые к лекарствам микобактерии туберкулёза, является одной из актуальных проблем фтизиатрии. Это обусловлено тем, что устойчивость МБТ к специфическим препаратам, особенно в случае множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), существенно ограничивает возможности химиотерапии.

Поэтому представляются актуальными разработка новых патогенетических обоснованных подходов к комплексному лечению патологического процесса. В химиотерапевтическом плане пути борьбы с туберкулёзом, исходя из достижений молекулярной генетики и молекулярной биологии, представляются достаточно разнообразными. Целесообразен поиск новых представителей химиопрепаратов (включая направленную трансформацию) из групп уже зарекомендовавших себя природных и синтетических структур: аминогликозидов, макролидов, рифампицинов, фторхинолонов и т. д. Важной представляется и разработка новых для них лекарственных форм, например липосомальных, аэрозольных.

Новые возможности химиотерапии туберкулёза открываются благодаря знанию молекулярных механизмов взаимодействия химиопрепаратов с *M. tuberculosis*, а также успехам быстро развивающейся геномики микроорганизмов. Перспективы использования геномики и биоинформатики для создания противотуберкулёзных препаратов, учитывая расшифровку генома *M. tuberculosis*, должны привести к появлению препаратов с новыми механизмами действия, что кардинально изменит арсенал лечащего врача, прежде всего, за счёт препаратов, нацеленных на “house keeping genes”, чьи продукты образуются и при росте патогенна на искусственных питательных средах, а на гены, существенные для жизнедеятельности патогенна при росте именно *in vivo*. Приложение геномики и биоинформатики к геному человека может реализоваться на практике, прежде всего в получении наборов низкомолекулярных корректоров иммунного ответа, которые могут быть использованы при создании противотуберкулёзных средств.

Прогресс в биоинформатике сделал возможной «обратную «геномику»: функции большинства исследуемых генов могут быть теперь предсказаны без лабораторных испытаний по степени гомологии вновь открытых генов с генами известных белков и ферментов. Стартовая точка – интеграционная карта циркулярной

хромосомы *M. tuberculosis* H37Rv (стандартный штамм) с размерами генома 4,4 мб. Геном содержит примерно 3000–4000 последовательностей, кодирующих белки. С помощью биоинформатики установлены функции примерно 70% генов (Егоров А. М., 2000). Внимание сейчас сосредоточено на оставшихся 30% генов микобактерий, не имеющих аналогов в других бактериях. Мишенями для химиотерапевтических агентов пока являются продукты незначительного числа генов.

Одно из наиболее бросающихся в глаза свойств генома у представителей *M. tuberculosis* – отсутствие геномных различий (расхождений) на уровне нуклеотидов. Это означает, что большинство белков точно такие же у всех штаммов и отклонения в антигенах ограничены, что важно применительно к проблемам иммунитета и разработки вакцин.

Химиотерапия туберкулёза не может быть, разумеется, изолирована от других (не прямых) путей воздействия на возбудителя инфекции. В этом отношении представляет интерес сообщение о «дополнительной» терапии рекомбинантным интерлейкином-2 – центральным регулятором каскада ответных реакций на чужеродный антиген при множественной лекарственной резистентности *M. tuberculosis*.

Какие же новые противотуберкулёзные препараты сегодня применяют при лечении туберкулёза? Назовём некоторые из них.

**Фторхинолоны.** Это большая группа антимикробных средств класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы. Это высокоактивные синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия, характеризующиеся хорошими фармакокинетическими свойствами, высокой степенью проникновения в ткани и клетки макроорганизма и бактериальные клетки (Зоркальцева Е. Ю., 2010).

В соответствии с приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г. впервые выявленным больным туберкулёзом назначают I режим химиотерапии, состоящий из комбинации основных противотуберкулёзных препаратов (изониазид, рифампицин, пиперазид и стрептомицин или этамбутол). Однако рост первичной лекарственной устойчивости МБТ в РФ определяет необходимость более широкого использования IIb режима химиотерапии, который состоит из комбинации основных и резервных противотуберкулёзных препаратов (фторхинолонов и аминогликозидов – канамицина, амикацина). Решающая роль в эффективности IIb режима отводится фторхинолонам. Фторхинолоны являются единственными пероральными препаратами резервного ряда, обладающими бактерицидным действием против *M. tuberculosis*.

**Гатифлоксацин.** Среди самых современных фторхинолонов обращает на себя внимание гатифлоксацин. Гатифлоксацин причисляют к «респираторным», «антипневмококковым», «с расширенным антибактериальным спектром» фторхинолонам или к фторхинолонам IV поколения. Более поздние исследования показали, что гатифлоксацин обладает высокой способностью борьбы против многочисленных микроорганизмов, включая *M. tuberculosis*. Гатифлоксацин, как типичный представитель новейших фторхинолонов, воздействует на процессы репликации бактериальной ДНК. Его мишенью в одинаковой степени являются одновременно две бактериальные топоизомеразы (II, она же ДНК-гираза, и IV) – ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы ДНК на различных этапах её репликации. Благодаря высокому сродству к комплексу ДНК-топоизомеразы II гатифлоксацин связывается с ним с образованием «хинолонового кармана», что обеспечивает остановку продвижения фермента (ДНК-гиразы) вдоль молекулы и прекращение процесса репликации. Взаимодействуя с топоизомеразой IV, гатифлоксацин способен вызывать разрывы двухцепочечной молекулы ДНК уже после её репликации. Благодаря одновременному и равносильному воздействию гатифлоксацина на обе топоизомеразы препарат обладает значительно более слабой по сравнению с офлоксацином и

левофлоксацином способностью к селекции мутаций, повышающей устойчивость к фторхинолонам.

Как и ко всем фторхинолонам, генетической устойчивости к гатифлоксацину не существует, поэтому можно говорить об антибактериальной устойчивости, развивающейся при мутации в генах-мешнях.

При приёме внутрь гатифлоксацин быстро и практически полностью (биодоступность 96-98%) всасывается, достигая пиковой концентрации в крови в течение 1,0-2,28 ч. При этом его абсорбционная способность не зависит от того, принимается ли он натощак или после еды. Гатифлоксацин обладает биоэквивалентностью при приёме внутрь и введении внутривенно, поэтому его терапевтические дозы не зависят от формы введения. Концентрация гатифлоксацина в плазме крови достигает своего плато к 7-му дню при приёме внутрь и к 3-ему – при внутривенном введении. Наиболее высокие концентрации гатифлоксацина наблюдаются в лёгких, жидкостях и тканях мочеполовой системы, слизистой оболочке среднего уха, спинно-мозговой жидкости. Гатифлоксацин имеет минимальный печёночный метаболизм и в неизменном виде выделяется почками.

**Максаквин.** Является резервным препаратом, который может быть успешно использован при лечении больных с остро прогрессирующими казеозно-некротическими формами туберкулёза, при лекарственной полирезистентности возбудителя и при осложнении туберкулёзного процесса неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания (Соколова Г. Б. и др., 2000). Максаквин (лемефлоксацин, ООО «Серл Фарма», США) представляет собой 6,8-дифторхинолон. Его антибактериальная активность обусловлена избирательным подавлением бактериальной ДНК-гиразы. Максаквин обладает широким спектром антимикробного действия. Максаквин обладает противотуберкулёзной активностью, его МПК находится в пределах 2–4 мкг/мл. Полный бактерицидный эффект осуществляется через 72 ч непрерывного контакта МБТ с препаратом в лечебных концентрациях 3 и 10 мкг/мл. Воздействие максаквина на МБТ в течение 72 ч приводит к полному разрушению микробных клеток, которые превращаются в массу клеточных фрагментов, не подлежащих идентификации. Препарат менее активен в отношении микобактерий бычьего и птичьего видов (МПК 7,8 мкг/мл). Заслуживает внимания активность максаквина в отношении атипичных и уловно-патогенных микобактерий (*M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. smegmatis* – МПК 0,5–2,0 мкг/мл).

Максаквин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта при пероральном приёме. Доза 400 мг обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме в среднем 3,2 мкг/мл (диапазон 2–5 мкг/мл). Время достижения максимальной концентрации 1–1,5 ч. Биодоступность максаквина при пероральном приёме высокая – 98%. На биодоступность максаквина мало влияет приём пищи, включая продукты с высоким содержанием жира. Одновременный приём антацидов или противоязвенных препаратов, содержащих катионы алюминия и/или магния, значительно снижает биодоступность максаквина. Период полувыведения максаквина составляет 7–8 ч, что позволяет рассматривать его как препарат пролонгированного действия. Степень метаболизма максаквина минимальная (9,5%), метаболиты не обладают антимикробной активностью.

Максаквин быстро проникает в ткани. Этому способствует низкий уровень связывания его с белками плазмы (менее 10%), особенно с альбуминами. Максаквин накапливается в фагоцитарных клетках; его концентрация в полиморфно-ядерных лейкоцитах превышает внеклеточную в 4–8 раз, в альвеолярных макрофагах – в 18–20 раз. Доказано, что максаквин не влияет на фармакокинетику основных противотуберкулёзных препаратов.

Изучение антимикробного действия максаквина в условиях монотерапии на модели туберкулёза, вызванного полирезистентным к противотуберкулёзным



препаратам штаммом МБТ, выявило снижение высеваемости МБТ в 3,5 раза по сравнению с таковой у нелеченных животных. Результаты данного исследования доказывают возможность использования максаквина для лечения больных туберкулёзом с устойчивостью МБТ к противотуберкулёзным препаратам.

Клинические исследования эффективности максаквина в комплексной терапии туберкулёза проведены у 391 больного с впервые выявленным остро прогрессирующим туберкулёзом лёгких (инфильтративный, казеозная пневмония, диссеминированный), МБТ были обнаружены у всех больных, у 59 из них выделены штаммы, резистентные к изониазиду, стрептомицину и рифампицину, а у 5 из них дополнительно имелась устойчивость к этамбутолу. При комплексной терапии с включением максаквина через 7–10 дней у больных туберкулёзом снижается температура тела, уменьшаются одышка, кашель, выделение мокроты, которая приобретает слизистый характер и легко отделяется. Одновременно у большинства больных уменьшаются хрипы в лёгких, улучшаются показатели периферической крови. Через 2 нед лечения у 91,7% больных излечивается гнойный и катарально-гнойный эндобронхит, осложняющий течение туберкулёза лёгких. Через 1 мес лечения у 90,2% больных исчезают клинические симптомы туберкулёзной интоксикации, при стандартной химиотерапии – через 6–8 мес при чувствительном туберкулёзе и через 8–12 мес при устойчивом.

Через 2 мес терапии наблюдается выраженное рассасывание перифокальной и перикавитарной инфильтрации, уменьшение размера очагов, фокусов в лёгких, истончение стенок каверн и уменьшение их размеров. За 6 мес лечения закрытие полостей распада достигается у больных с лекарственно-чувствительным туберкулёзом в среднем в 83,7% случаев, с лекарственно-резистентными за тот же срок в 71,4%. При стандартных режимах обратное развитие воспалительного процесса в лёгких наблюдается в поздние сроки – 8–12 мес. Закрытие полостей распада через 8 мес происходит у 70,1% с лекарственно-чувствительным туберкулёзом, у 20% – с лекарственно-устойчивым.

Важным результатом комбинированной терапии, включающей максаквин, является прекращение бактериовыделения через 3 мес излечения у 90,1% больных, выделяющих МБТ, чувствительные к противотуберкулёзным препаратам. При наличии полирезистентности возбудителя негативация мокроты наступает в эти же сроки в 79,7% случаев. При стандартной химиотерапии аналогичных больных абациллирующий эффект через 3 мес лечения наблюдается в 65,3 и 16,8% соответственно. Нежелательные явления при лечении максаквином наблюдались в 4,3% случаев и носили устранимый характер.

Максаквин применяют в комбинации с изониазидом, пипразинамидом, стрептомицином (при устойчивости к стрептомицину или его непереносимости – канамицином), этамбутолом. Учитывая отрицательные конкурентные взаимоотношения между максаквином и рифампицином на микробном уровне, последний не входит в лечебные схемы, включающие максаквин.

**Этионамид.** В современных рекомендациях при развитии резистентности содержится отказ от дальнейшего продолжения приёма изониазида. Однако найден путь активации оксидантных, редуцтазных и гидролитических групп, которые существенно повышают активность лекарства. Применительно к изониазиду этот процесс связывают с соединением основного препарата с каталазной пероксидазой. При дозах изониазида 16–20 мг/кг или 1–1,5 г в день удавалось достигать положительного эффекта несмотря на то, что в микробиологических тестах выявлялась устойчивость к препарату. Близким по структуре к изониазиду является этионамид, он также является дериватом изоникотиновой кислоты и обладает бактерицидным действием. Однако этионамид имеет биологическое отличие от изониазида и эффективен при устойчивости туберкулёзной палочки к нему, поэтому

рекомендован для включения в схемы лечения больных туберкулёзом с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам.

**Рифабунтин, рифапентин и рифалацил.** В клинической практике рифампицин применяется более 30 лет. Но уровень устойчивости к нему стал превышать 4%. За счёт химической модификации нафталанового кольца удалось получить новую генерацию рифампицина. Так был получен рифабунтин, рифапентин и рифалацил ((KRM - 1648). Большие перспективы связывают с применением рифалацила, так как он практически не вызывает токсических гепатитов при длительном приёме. Эти свойства рифалацила связывают с изменением метаболизма препарата по отношению к цитохромам P-450. Hidaka (1999) применил рифалацил у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДа) и туберкулёзом и сообщил о положительных результатах. Рифабунтин демонстрирует свои преимущества перед рифампицином при назначении его у больных с множественной устойчивостью возбудителя к лекарственным препаратам.

Другим направлением современной фармакологии, связанной с повышением активности рифампицина, является поиск новых лекарственных форм в состав которых включают липосомы.

Есть возможность использования в качестве компонентов вакцин генетических конструкций на основе неполных рекомбинантных аденовирусов, кодирующих микобактериальные антигены (Щербинин Д. Н. и др., 2010). Добавление в аденовирусный вектор элементов, кодирующих активаторы врождённого иммунитета, таких как флагеллин и Fc-фрагмент иммуноглобулинов, повышает защитные свойства вакцинных препаратов. Флагеллин распознаётся толл-подобным рецептором-5 (TLR-5) фагоцитов млекопитающих, что приводит к активации реакций врождённого иммунитета, а димеризация молекул семейства иммуноглобулинов через Fc-фрагменты также приводит к активации фагоцитов. Недавние эксперименты с подобными конструкциями при модулировании ответа при вирусных инфекциях дали обнадеживающие результаты.

### Улучшение качества жизни людей предотвратит распространение агрессивных форм *Micobacterium tuberculosis*.

Как показывают последние генетические исследования (Лерман С., 2014), проведённые небольшой авторитетной группой генетиков, возбудитель туберкулёза *Micobacterium tuberculosis*, по-видимому, вскоре станет гораздо опаснее, чем когда-либо прежде. Из семи групп генетически родственных штаммов, по крайней мере, один чрезвычайно опасен, поскольку становится всё более резистентным к антибиотикам и особенно легко распространяется в густонаселённых регионах. Особую тревогу вызывает пекинская группа штаммов. Об этом свидетельствуют данные, полученные начиная с 1990 г. Штаммы пекинской группы легче распространяются, провоцируют более серьёзную форму заболевания и быстрее приобретают устойчивость к антибиотикам. Эти штаммы, как установили учёные, вызвали вспышку заболевания и в Нью-Йорке в 1980-х и 1990-х гг.

При этом лечить туберкулёз будет сложнее, и поражать он будет разные слои населения, даже те, которые раньше были менее подвержены этому заболеванию.

В результате изучения молекулярной генетики различных штаммов *Micobacterium tuberculosis* исследователи Питер Смолл (Peter Small) Себастьян Ганьох (Sebastian Gagneux) пришли к выводу, что туберкулёз в своей эволюции пошёл нехарактерным для большинства человеческих инфекций путём. Обычно болезнетворные бактерии изменяют свои поверхностные белки (на которые реагирует

иммунная система), иначе через несколько поколений человечеству удалось бы избавиться от инфекции. Но у возбудителя туберкулёза участки ДНК, отвечающие за синтез поверхностных белков, не меняются с течением времени.

Поэтому специалисты опасаются, что современные подходы к лечению и использование единственной недостаточно эффективной вакцины могут способствовать формированию трудноискоренимых форм бактерий. Вакцины по определению должны повышать иммунный ответ организма, чтобы подавлять инфекцию. Но в случае с туберкулёзом это может парадоксальным образом привести к повышению заразности заболевания. По мнению Смолла оказавшись внутри тела человека, сама бактерия почти не причиняет вреда. Главный ущерб организм наносит себе сам, когда пытается избавиться от инфекции. Например, клетки иммунной системы создают полости в лёгких, отгораживая организм от туберкулёзного микроба. Таким образом, усиление иммунной реакции – помощь инфекции, а не человеку. Опасения Смолла разделяет и специалист по эволюционной биологии из Луисвиллского университета Пол Юалд (Paul Wm Ewald).

Расхождение бактериальных групп и характер их распределения по всему миру свидетельствуют о сложной совместной эволюции (коэволюции) человека и микроорганизма, которая, вероятно всё ещё продолжается. Популяционный генетик из Стэнфордского университета Себастьян Ганьо считает, что если хозяев мало, микроорганизму невыгодно быть слишком агрессивным, поскольку убив всех своих носителей, он погибнет вслед за ними. Данная идея подтверждается двухлетним исследованием, проведённым в Гамбии: у пациентов – носителей туберкулёзного штамма новой группы вероятность перехода заболевания в активную форму была в три раза выше. Фактически даже в Африке более агрессивные штаммы туберкулёза начали обгонять старые местные.

По словам Пола Юалда (Paul W. Ewald), специалиста по эволюционной биологии из Луисвиллского университета, становится всё более ясно, что возбудитель туберкулёза – сложный организм, эволюционирующий параллельно человеку. Поэтому образ жизни человека непременно отражается на *Micobacterium tuberculosis*.

По мнению исследователей, важную роль в том, что туберкулёз продолжает свою разрушительную деятельность по всему миру, играют условия, в которых вынуждены существовать люди. По мнению Питера Смолла (Peter Small) часто туберкулёз сопровождается недоеданием, алкоголизмом или отказом от приёма лекарств. С микробом объединяется не только ВИЧ, но и диабет, воздействуя на иммунную систему, так что туберкулёз переходит в активную форму и становится заразным. Социальные условия – переполненные жилища, духота, голод, предрассудки – сильно усугубляют ситуацию. Поэтому Смол считает, что необходимо обратить внимание на взаимосвязь бактерий и условий жизни людей.

Поэтому, учитывая факт совместной эволюции человека и *Micobacterium tuberculosis*, некоторые исследователи для эффективной борьбы с туберкулёзом вместо уничтожения всех болезнетворных туберкулёзных бактерий предлагают сохранить более мягкие формы, которые с большей вероятностью останутся в неактивном состоянии. Такого мнения придерживается, например руководитель исследований туберкулёза в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний Клифтон Барри (Clifton E. Barry III).

Однако организовать такое мероприятие довольно сложно. Ведь для этого необходимо менять образ жизни человека. Например, улучшать качество жилья, понижать скученность людей и улучшать вентиляцию воздуха. Это даст преимущества менее агрессивным штаммам. Но улучшать жилищные условия для миллиарда людей, которые живут в трущобах по всему миру, намного сложнее, чем раздавать таблетки.

Кроме того, например, по мнению Себастьяна Ганьо, учёным, разрабатывающим новые методы диагностики, лекарственные препараты и вакцины, необходимо задуматься о том, чтобы протестировать их действенность в отношении разных штаммов из разных регионов мира. Сейчас большая часть работ проводится только со штаммами, которые растут в лабораториях уже на протяжении 60 лет и которые, вполне возможно, вообще уже не актуальны.

### Список использованной литературы

1. Торгашев А. 10 инфекций, побежденных людьми. //Русский репортер, 2013, №48, с. 48–53.
2. Нечаева О. Б., Аренский В. А., Ватолина В. А., Новиков Б. И., Эйсмонт Н. В., Попкова Г. Г. Смертность от туберкулёза в Свердловской области. //Проблемы туберкулеза, 2000, с.36–39.
3. World Health Organization: Stop TB Strategy. World Health Organization. – Geneva. 2006. – 24 p. (WHO / HTM / TB 2006).
4. American Thoracic Society Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 1376–1395.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline 33 Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. – London. 2006. – 66p.
6. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулёзу в Российской Федерации к началу 2009 г. //Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
7. Дорожкова И. Р., Попов С. А., Медведева И. М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза в России за 1979–1998 гг. //Проблемы туберкулёза, 2000.
8. Егоров А. М. Достижения фундаментальных наук и новые подходы к химиотерапии туберкулёза. //Проблемы туберкулёза, 2000.
9. Bellamy R. J., Hill A. V. S. // Genetics and Tuberculosis. , 1998 – Chichester, 1998. – P. 3–13.
10. Piatek A. S., Felenti A., Murray M. R. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – Vol. 44. – P. 103–336.
11. Власова Н. А., Никишова Е. И., Миронюк О. М., Марьяндышев А. О. Результаты лечения 100 больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению комитета «Зелёный свет» Всемирной организации здравоохранения в 2005 г., в Архангельской области. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
12. Зайцева Е. В., Владимиров К. Б., Иванов А. К. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
13. Бабаева И. Ю., Демихова О. В., Кравченко А. В. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
14. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
15. Карачунский М. А. Туберкулёз при ВИЧ-инфекции. //Проблемы туберкулёза, 2000.
16. Николаевский В. В., Балабанова Я. М., Миронова С. А., Концевая И. С., Игнатьева О. А. Чувствительность и специфичность молекулярно-генетической

- тест-системы Hain MTBDPLUS для экспресс-диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза на материале мокроты. //Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
17. Исакова Ж. Т., Совхозова Н. А., Гончарова З. К., Алдашев А. А. Характеристика мутаций в генах *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* *M. tuberculosis*, выделенных у больных туберкулёзом гражданского сектора и пенитенциарной системы Кыргызской республики. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  18. Шрамко П. А., Грищенко Н. С., Рудницкая Т. И., Потапов В. Д., Капрельянц А. С., Бикетов С. Ф. Моделирование хронической туберкулёзной инфекции у мышей методом внутрибрюшинного заражения и анализ активации аминогуанидином мутантов штамма H37RV с делециями по генам RPF. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  19. Никулина Е. Л., Наследникова И. О., Уразова О. И., Воронкова О. В. Чурина Е. Г. Серебрякова В. А. Аллельный полиморфизм генов *IFNG* и *TGFB* как фактор модуляции секреции цитокинов и подверженности туберкулёзу лёгких // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  20. Ставицкая Н. В., Дорошенкова А. Е. Основы разработки персонифицированной программы профилактики туберкулёза у детей с латентной туберкулёзной инфекцией. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  21. Зимица В. Н., Васильева И. А., Батыров Ф. А. Яровая Ж. Ю. Особенности течения и эффективность лечения больных туберкулёзом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  22. Файзуллин Д. Р., Золотова И. В. Итоги научно-практической конференции молодых учёных, посвящённой всемирному дню борьбы с туберкулёзом // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  23. Чучалин А. Г. Новое поколение противотуберкулёзных препаратов // Проблемы туберкулёза, 2000.
  24. Ерохин В. В., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулёза у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулёза, 2005, №10, с.20-28.
  25. Лиманская О. Ю., Мухина Т. Н., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г., Минухин В. В., Лиманский А. П. Детекция изолятов дикого типа и устойчивых к изониазиду микобактерий туберкулёза. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  26. Голубев Д. Н. Выявление больных туберкулёзом органов дыхания из групп повышенного риска в поликлинике общей лечебно-профилактической сети // Проблемы туберкулёза, 2000.
  27. Позднякова А. С. И., Альварес Фигероа М. В., Суркова Л. К., Долгова Е. А. Современные аспекты диагностики и дифференциальной диагностики осложнений после вакцинации БЦЖ. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  28. Сахелашвили М. И., Балита Т. М. Структура и течение химиорезистентного туберкулёза у детей и подростков. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  29. Пунга В. В., Русакова Л. И., Ерохин В. В. Итоги реализации проекта займа МБРР «Профилактика, диагностика, лечение туберкулёза и СПИДа», компонент «Туберкулёз» // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  30. Бабаева И. Ю., Демихова О. В., Кравченко А. В. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  31. Маркелов Ю. М., Нарвская О. В. Циркуляция штаммов возбудителя туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью на территории республики Карелия. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  32. Никулина Е. Л., Наследникова И. О., Уразова О. И., Воронкова О. В., Чурина Е. Г., Серебрякова В. А. Аллельный полиморфизм генов *IFNG* и *TGEB* как фактор

- модуляции секреции цитокинов и подверженности туберкулёзу лёгких. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
33. Исакова Ж. Т., Мокроусов И. В., Вылчева В., Совхозова Н. А., Алдашев А. А., Расторги Н. Генотипирование штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в местах лишения свободы Кыргызской Республики. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  34. Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И., Филиппов А. В., Кочетков Я. А., Сельцовский П. П., Стахеева Л. Б., Шустер А. М., Мартьянов В. А., Дёмин А. В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулёзной инфекции у детей и подростков. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  35. Рубакова Э. И., Кондратьева Т. К., Хлебников В. С., Кондратьева Е. В., Куликова Н. Л., Лящук А. М., Абрамов В. М., Апт А. С. Иммуногенность и протективная эффективность VCG в сочетании с ДНК-вакциной на модели туберкулёза у мышей. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  36. Зоркальцева Е. Ю. Парааминосалициловая кислота и её производные в лечении туберкулёза. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  37. Синицин М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулёза). // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  38. Щербинин Д. Н., Шмаров М. М., Народицкий Б. С., Рубакова Э. И., Кондратьева Т. К. Исследование вакцинных противотуберкулёзных препаратов на основе рекомбинантных аденовирусов в экспериментальной модели на мышах. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  39. Нечаева О. Б., Аренский В. А., Ватолина В. А., Новиков Б. И., Эйсмонт Н. В. Смертность от туберкулёза в Свердловской области. // Проблемы туберкулёза, 2000.
  40. Глазкова И. В., Волкова Е. Н., Молчанова Л. Ф. Факторы риска развития туберкулёза у женщин репродуктивного возраста. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  41. Сон И. М., Организация раннего выявления больных туберкулёзом в Москве. // Проблемы туберкулёза, 2000.
  42. Нечаева О. Б. Концепция оказания противотуберкулёзной помощи населению Свердловской области в современных социально-экономических условиях. // Проблемы туберкулёза, 2000, №1, с.9–11.
  43. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты основного курса лечения больных туберкулёзом лёгких, зарегистрированных в 2007 г. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  44. Аксёнова К. И., Мишин В. Ю., Мазуров С. Н. Эпидемиология и профилактика туберкулёза у сотрудников следственных изоляторов. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2009.
  45. Зоркальцева Е. Ю. Гатифлоксацин (Зарквин) в лечении инфекционной патологии. // Туберкулёз и болезни лёгких, 2010.
  46. Соколова Г. Б., Можокина Г. Н., Куничан А. Д., Елистратова Н. А., Перельман М. И. Максаквин в комплексном лечении туберкулёза. // Проблемы туберкулёза, 2000.
  47. Мякишева Т. В., Гуденков М. А. Эпидемиологическая ситуация и динамика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в Смоленской области за 2005–2010 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2012, №1, с.4–9.
  48. Жебрун А. Б., Мукомолов С. Л., Нарвская О. В., Ценева Г. Я., Кафтырева Л. А., Мокроусов И. В. Биоразнообразие и эволюция циркулирующих популяций бактерий и вирусов. Новые проблемы медицинской микробиологии. // ЖМЭИ, 2011, №5, с.93-98.

49. Краснопрошина Л. И., Севастьянова Т. А., Аксенова В. А., Серова Т. А., Бишева И. В., Сходова С. А., Зверев В. В. Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной. // ЖМЭиИ, 2013, №6, с.50-55.
50. Золотарёва Л. В., Шаханина И. Л., Золотых С. В. Эпидемиология и профилактика туберкулёза в пенитенциарных учреждениях орловской области. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2010, №1, с.20-24.
51. Кононец А. С. И., Хорошилова Н. Е., Голубева Л. И. Туберкулёз лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя к основным и резервным препаратам. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2010, №1, с.24-29.
52. Любаева Е. В., Кравченко А. В., Ениколопов С. Н. Социально-демографический профиль пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, в Москве. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2010, №3, с.27-31.
53. Кравченко И. Э., Фазылов В. Х., Семенов В. В. Нестабильность клеточного генома при патологических состояниях инфекционного генеза. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2010, №4, с.47-50.
54. Инфекционная кардиопатология // Ильинских И. Н., Новицкий В. В., Ильинских Е. Н. и др., – Томск, 2005.
55. Куртасова Л. М., Шмидт А. Р. Изменения фенотипа и функционально-метаболической активности иммунокомпетентных клеток крови у детей раннего возраста с вирус Эпштейна-Барр-инфекцией. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2011, №2, с.36-40.
56. Корецкая Н. М., Чушкина А. А. Современная клиничко-социальная характеристика больных инфильтративным туберкулёзом лёгких и оценка их эпидемиологической опасности. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2011, №2, с.20-22.
57. Литвинов В. И., Носова Е. Ю., Краснова М. А., Галкина К. Ю., Букатина А. А., Мороз А. М. Биочипы в диагностике туберкулёза и микобактериозов // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2011, №5, с.4-8.
58. Низова А. В., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам резервного ряда. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2011, №5, с.33-38.
59. Хауадамова Г. Т., Абилдаев Т. Ш., Ракишева А. С., Мясникова Г. А., Бесстрашнова Я. В. Эффективность лечения препаратами первого ряда больных с рецидивами туберкулёза при различных типах лекарственной устойчивости на основе когортного анализа. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2011, №6, с.33-38.
60. Исаева Т. Х., Васильева И. А., Черноусова Л. Н. Особенности течения впервые выявленного туберкулёза лёгких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*. // Инфекционные болезни, 2011, том 9, №2, с.68-72.
61. Тен М. Б., Литяева Л. А., Парфенова Т. А. Клиничко-эпидемиологическая характеристика туберкулёза у детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей в Оренбургской области. // Инфекционные болезни, 2011, том 9, №2, с.97-99.
62. Канестри В. Г., Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулёза: анализ безопасности и переносимости. // Инфекционные болезни, 2012, том 10, №3, с.5-8.
63. Исаева Т. Х. Течение и эффективность лечения больных казеозной пневмонией с различными генотипами *M. tuberculosis*. // Инфекционные болезни, 2012, том 10, №3, с.98-99.