

Раздел I

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616-089:616-002.5

А.Ш.Зетов^{1}, К.Д.Еримбетов²*

¹Казахский медицинский университет непрерывного образования

²Национальный центр проблем туберкулеза МЗ и СР РК

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР)

АННОТАЦИЯ

Ситуация по туберкулезу является серьезной проблемой, поэтому были предложены мероприятия, которые вошли в Национальную программу борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан. Существуют особенности, отягчающие ситуацию по стране: большой резервуар больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, трудно поддающихся медикаментозному лечению, что связано с неполным охватом и низким качеством культурального исследования мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ), определением лекарственной устойчивости, некорректным отбором больных на лечение в режиме ДОТС-плюс. Число больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (ТБМЛУ) в Республике Казахстан в 2008 г. составило 1562 чел. – свидетельство угрожающего характера распространения туберкулеза, его отрицательного влияния на здоровье населения Республики Казахстан в настоящем и будущем. 48 % случаев среди вновь выявленных больных составляют туберкулезные процессы с наличием деструкций и бактериовыделением. Кроме этого, наблюдается прогрессивный рост контингента больных с мульти- и полирезистентностью МБТ к химиопрепаратам, у этих больных иногда не удается стабилизировать процесс. В таких случаях наиболее приемлемым и оправданным является хирургический метод лечения. Ученые стран Европы, Америки, Азии придерживаются мнения, указывающего на прямые показания к использованию хирургического лечения при мультирезистентном туберкулезе легких и его осложнениях. Лекарственно-устойчивый туберкулез стал проблемой из-за низкой эффективности медикаментозного лечения больных резистентным туберкулезом, выделяющие лекарственно-устойчивые МБТ, долгое время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих резистентным возбудителем. Резистентный туберкулез легких у больного имеет клиническое, эпидемиологическое и экономическое значение.

Ключевые слова: резистентный туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, хирургическое лечение.

Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в республике, несмотря на развитие экономики и улучшение основных социальных индикаторов, остается сложной. Международные организации, в частности ВОЗ, в 1993 г. разработала глобальную стратегию борьбы с туберкулезом – DOTS, которая предусматривала контролируемое лечение больных, в Казахстане она была внедрена в 1999 г. В республике показатель заболеваемости туберкулезом в 1998 г. составил 118,8 случаев на 100,0 тыс. населения. В 2002 г. вырос до 165,1 случаев, а в 2009 г. снизился до 105,3 [1+].

Основным методом лечения туберкулеза является химиотерапия. В мире накоплен опыт использования противотуберкулезных препаратов для комбинированной химиотерапии больных туберкулезом [17-21].

Терапевтический эффект противотуберкулезных препаратов объясняется бактериостатическим или бактерицидным эффектом в организме больного, что активирует репаративные процессы и создает в организме больного условия для полного клинического излечения [22]. Эффективность химиотерапии определяется:

- численностью популяции микобактерии туберкулеза (МБТ);
- чувствительностью или лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам;
- способностью некоторых особей МБТ к быстрому размножению;
- уровнем концентрации препаратов в очаге специфического поражения;
- степенью транспортировки и активностью противотуберкулезных препаратов в участках туберкулезного поражения;
- активностью и качеством химиопрепаратов воздействовать на фагоцитированные микробы;
- переносимость лекарств больными в процессе лечения.

Противотуберкулезные препараты первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин) высокоэффективны в отношении МБТ только при наличии чувствительности к этим лекарствам [2-6]. Лечение больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких – очень сложный процесс, определяемый лекарственной резистентностью МБТ, т. е. способностью МБТ сохранять жизнедеятельность, несмотря на воздействие на них противотуберкулезных препаратов. Первые сообщения о лекарственной устойчивости (ЛУ) появились с изобретением стрептомицина [23]. Отмечено значительное увеличение фактов, подтверждающих распространение ЛУ МБТ во всем мире [24]. Механизмы развития ЛУ МБТ:

1. *Адаптация* – изменение свойств МБТ, сопровождающееся привыканием микроорганизма к концентрации химиопрепарата во время лечения.

2. *Селекция* – отбор устойчивых мутантов в популяции МБТ в процессе лечения больных противотуберкулезными лекарствами [25]. Так, по данным Н.М.Рудого [26], лекарственно-устойчивые МБТ к стрептомицину в сравнении с чувствительными формами встречаются в соотношении 1:109. В популяции выживают наиболее устойчивые мутанты.

3. *Мутация* – изменение генома микроорганизма при воздействии противотуберкулезных препаратов. В бактериальной популяции всегда существуют мутировавшие организмы, устойчивые к противотуберкулезным препаратам, в соотношении 1 микроорганизм на 1 млн., резистентный к изониазиду или стрептомицину, 1 на

100 млн. – к рифампицину и 1 на 100 тыс. чувствительных МБТ – к этамбутолу. Среди находящихся 100 млн. МБТ в небольшой каверне существуют мутировавшие организмы, устойчивые ко всем противотуберкулезным препаратам [27]. Применение комбинации нескольких химиопрепаратов в комплексном лечении туберкулеза предупреждает развитие ЛУ МБТ. Устойчивые мутанты МБТ к изониазиду уничтожаются чувствительным к нему рифампицином, и наоборот [34].

Возникновение ЛУ в деструктивных полостях легких, где размножается большое количество МБТ, происходит с большой частотой [35, 36]. По классификации ЛУ МБТ делятся на:

- *монорезистентные* – при наличии устойчивости к одному противотуберкулезному препарату;
- *полирезистентные* – при наличии устойчивости к 2-м и более противотуберкулезным препаратам, но не одновременно к изониазиду и рифампицину;
- *мультирезистентные* – как минимум устойчивые к сочетанию изониазида и рифампицина;
- *суперрезистентные* (которые кроме препаратов первого ряда – изониазида и рифампицина) – устойчивы к любому препарату второго ряда из группы фторхинолонов и к одному из 3-х инъекционных препаратов (капреомицину, канамицину или амикацину).

Принято различать ЛУ МБТ как первичную лекарственную резистентность и приобретенную резистентность. *Первичная лекарственная резистентность* возникает, когда выявляются устойчивые штаммы МБТ у больного, который раньше не получал лечение от туберкулеза, или получал противотуберкулезные препараты не более 1 месяца. *Приобретенная лекарственная резистентность* появляется у больных, которые ранее лечились химиопрепаратами по меньшей мере в течение 1 месяца.

Диагностика лекарственной устойчивости у больных туберкулезом необходима для рациональной химиотерапии, для выполнения эпидемиологических исследований, для научных целей [37, 38]. Определение ЛУ МБТ на среде Левенштейна – Йенсена проводят с помощью:

- метода абсолютных концентраций;
- метода определения коэффициента устойчивости;
- метода пропорций [39, 40].

Кроме этого, существуют и другие методы диагностики ЛУ МБТ: вертикальной диффузии, с применением жидких и полусинтетических сред, ВАСТЕС.

Исследования молекулярных основ ЛУ [41] позволило разработать генотипические методы экспресс-диагностики ЛУ МБТ:

- автоматическое секвенирование ДНК [42-44],

- ПЦР – полиморфизм однонуклеотидной конформации [45, 46],

- ПЦР – образование гетеродуплексов [47].

Быстрота и специфичность этих методов являются преимуществом, однако они не могут выявить все резистентные МБТ [48]. Кроме этого, они дорогостоящие и сложны в определении.

Каждый год в мире регистрируются случаи мультирезистентного туберкулеза. По отчету ВОЗ, в 2000 г. ТБ МЛУ были охвачены уже 58 стран, в 2002 г. – более 78 стран. В 2008 г. в 45 странах зафиксированы случаи суперрезистентного туберкулеза – практически не поддающейся лечению формы респираторного заболевания. Высокие показатели резистентного туберкулеза отмечены в Азербайджане: до 22,3 % случаев не поддавались традиционному лечению. В Молдове удельный вес составил 19,4 %, в Украине – 16 %, в Томской области России – 15 %, в столице Узбекистана Ташкенте – 14,8 % случаев.

Среди впервые выявленных больных в регионах России первичная лекарственная резистентность туберкулезом к изониазиду выявлена в 38,9 % случаев; к рифампицину – в 25,9 %, мультирезистентный туберкулез соответственно в 23,0 и 37 % случаев [55-57]. В Казахстане в 2009 г. общее число больных с множественной лекарственной устойчивостью составило 9789 чел.: в Алматинской (728 чел.), Актюбинской (835 чел.), Восточно-Казахстанской (917 чел.), Кызылординской (684 чел.), Карагандинской (740 чел.) областях [1, с. 58].

Специалисты ВОЗ начали внедрение пилотных проектов в некоторых странах (Перу, Гаити, Латвия, Эстония, Россия) по лечению ТБ МЛУ [58]. Под эгидой Комитета «зеленого света» ВОЗ противотуберкулезная программа была названа DOTS-PLUS.

В основе риска развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза – неэффективное предыдущее лечение, особенно пе-

рерывы в лечении. Кроме того, оно обходится дороже в экономическом плане. Для профилактики развития лекарственной резистентности МБТ необходимо лечение впервые выявленных больных туберкулезом с применением современных режимов химиотерапии. Для лечения ЛУ туберкулеза легких используются противотуберкулезные препараты второго ряда: канамицин (К), амикацин (А), капреомицин (Сар), циклосерин (Сs), этионамид (Et), протионамид (Pt), фторхинолоны (офлоксацин (Of), левофлоксацин (Lfx)), парааминосалициловая кислота – ПАСК (PAS).

Научно обоснованным является 2-фазное деление химиотерапии [59]. Длительность лечения в интенсивной фазе зависит от показателей прекращения бактериовыделения по мазку и посеву мокроты, выявленной лекарственной резистентности, и положительной клинико-рентгенологической динамики процесса.

Лечение в поддерживающей фазе направлено на уничтожение оставшейся медленно размножающейся и медленно метаболизирующей популяции МБТ, расположенной внутриклеточно в виде персистирующих форм микобактерий. Немаловажными остаются профилактика размножения оставшихся микобактерий и стимуляция процессов репарации в легочной ткани с помощью различных патогенетических средств и методов лечения в течение длительного периода.

Таким образом, все вышеперечисленное с учетом отечественного и зарубежного опыта послужило основой для разработки современных протоколов химиотерапии туберкулеза легких в Республике Казахстан, изложенных в приказе МЗ РК № 466 от 03.08.2007 г. «Об утверждении некоторых инструкций по борьбе с туберкулезом», № 726 от 07.12.2007 г. «Об утверждении Инструкции по ведению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью».

Особую тревогу вызывает лечение суперрезистентного туберкулеза с наличием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда.

Впервые данная форма туберкулеза привлекла к себе внимание в 2006 г. в Южной Африке. На сегодняшний день СРТ обнаружен в более чем 50 странах, включая США, Англию, Японию, Италию и Норвегию. Миграция людей из одних стран в другие ставит любое государ-

ство под угрозу. Сейчас регистрируется все больше новых случаев суперрезистентного туберкулеза. Диагностика суперрезистентного туберкулеза крайне сложна, а возможности лечения в стандартном режиме химиотерапии довольно ограничены. Чрезвычайно важным является решение данной проблемы в глобальном масштабе. Поэтому при угрожающей проблеме современной фтизиатрии – возникновение и распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза, в том числе мультирезистентных и суперрезистентных форм, представляющих эпидемиологическую опасность во всем мире, и при неэффективности консервативной терапии возрастает роль хирургических методов лечения [7-9]. Лечение таких больных обходится государству дороже, чем терапия больных с сохраненной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Ученые России и США во главе с Salmaan Keshavjee из Гарвардского университета отмечают, что в Томской области ТБМЛУ возрос в этом регионе с 6,5 % в 1998 г. до 13,7 % – в 2002 г. среди впервые выявленных и с 26,7 до 43,6 % среди леченных больных [11].

С 2006 г. зарегистрирована новая форма туберкулеза с резистентностью к фторхинолонам и другим препаратам второго ряда, т. е. туберкулез с широкой (extended) лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

Согласно докладу ВОЗ, более чем в 81 стране мира каждый год в мире появляются почти полмиллиона больных мультирезистентным туберкулезом, что составляет около 5 % от числа всех новых случаев заболевания. Зафиксированы случаи суперрезистентного туберкулеза, трудно поддающегося лечению.

Непродуманное лечение и недостаточное количество или отсутствие лекарственных препаратов являются основными предпосылками распространения данного заболевания. Резистентная форма туберкулеза – более сложное заболевание, требует более дорогого лечения и имеет большую вероятность смертельного исхода.

Основным методом лечения туберкулеза служит химиотерапия, которая приводит к уничтожению МБТ, размножающихся в организме больного. Популяция МБТ, находящаяся в стенке каверны, в самой каверне, является неодно-

родной как по устойчивости к ПТП, так и по скорости репликации (быстро размножающиеся клетки, медленно размножающиеся и персистирующие). Комбинацию нескольких ПТП применяют с целью ликвидации всей популяции МБТ для предотвращения и задержки репликации резистентных МБТ, что оказывает губительное действие на размножающиеся клетки.

Хирургическое лечение целесообразно использовать у контингента больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом при неэффективности консервативной терапии. Так, по данным авторов, применение всего арсенала хирургических методов у больных деструктивным туберкулезом легких с наличием лекарственно-устойчивых МБТ позволяет добиться непосредственной клинической эффективности у 87,8-96,5 % оперированных пациентов [12]. Показаниями к хирургическому лечению после различных традиционных курсов химиотерапии являются обширные, деструктивные и мультирезистентные формы туберкулеза [13-15]. По мнению зарубежных авторов, показаниями к хирургическому лечению у впервые выявленных больных является в основном только мультирезистентный туберкулез [16]. Однако эти данные о хирургической тактике при мультирезистентном и суперрезистентном туберкулезе легких в условиях напряженной эпидемиологической ситуации немногочисленны. Не представлена значимость хирургических методов лечения при длительно сохраняющемся бактериовыделении, длительном сроке химиотерапии и имеющейся устойчивости к ПТП первой и второй линий.

Во фтизиохирургической практике разработаны и применяют более 60 способов обработки культи главного бронха после резекционных вмешательств для профилактики пострезекционного бронхиального свища. Необходимы разработка и усовершенствование известных способов укрепления культи бронха для профилактики бронхиального свища.

При современной стратегии борьбы с туберкулезом роль хирургических методов лечения в комплексе мероприятий профилактики рецидивов туберкулеза и неудач лечения при неэффективности контролируемой химиотерапии, обусловленной лекарственной устойчивостью МБТ, является наиболее актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан / под ред. Т.Ш.Абилдаева. – Алматы, 2010. – 68 с.
- 2 Ракишев Г.Б., Баймуханова К.Х., Белинская Г.Д., Лаврентьева В.И. Итоги деятельности противотуберкулезной службы в РК // Актуальные вопросы фтизиатрии: сб. науч. тр. – Алматы, 2002. – С. 29-30.
- 3 Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Корнеев А.А. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 6. – С. 42-44.
- 4 Хоменко А.Г. Клиническое значение и эпидемиологические аспекты контролируемой химиотерапии укороченной длительности // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 4. – С. 16-20.
- 5 Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза и ее клиническое значение в практике диспансерной работы // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 3. – С. 6-8.
- 6 Горохова Т.В. Динамика и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных легочным туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 2. – С. 33-35.
- 7 Перельман М.И. Хирургия туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 27-32.
- 8 Шулуток М.Л., Зислин Б.Д., Мотус И.Я. и др. 45-летний опыт хирургического лечения больных туберкулезом легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 4. – С. 37-44.
- 9 Freinet Y., Canalis E., Rivas J. et al. Current sole of surgery in them anagement of pulmonary tuberculosis. Study in three Spanish thoracic services // Surgery of tuberculosis abstracts: Moscow international Conference, September 17-19, 1997. – P. 137.
- 10 Crischke C., Arancibia F., Vena P. et al. Surgery for pulmonary infections with mycobacterium other than tuberculosis // Surgery of tuberculosis abstracts: Moscow international Conference, September 17-19, 1997. – P. 158.
- 11 Salmaan Keshavjee et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. Lancet DOI:10.1016/S0140-6736(08)61204-0.
- 12 Аминев Х.К., Гарифуллин З.Р. Возможности хирургического лечения больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Туберкулез сегодня: матер. VII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 268.
- 13 Гиллер Д. Б., Шайхаев А. Я., Васильева И.А. и др. Эффективность частичных резекций легких у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 5. – С. 6-10.
- 14 Стрелис А.К., Мулик Л.И., Стрелис А.А. и др. Эффективность хирургического лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Грудная и сердеч.-сосудистая хирургия. – 2002. – № 1. – С. 59-61.
- 15 Наумов В.Н., Шайхаев А.Я. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких, вызванные лекарственно-устойчивыми микобактериями // Хирургическое лечение туберкулеза и других заболеваний легких: матер. науч.-практ. конф. – Челябинск, 2001. – С. 58-59.
- 16 Mahmodi, Jseman M.D. Surgical intervention in the treatment of drug resistant tuberculosis // Am.Rev.Dis. – 1992. – № 3. – P. 145.
- 17 Лечение туберкулеза: рекомендации для национальных программ: пер. с англ. – Женева: ВОЗ, 1988. – 77 с.
- 18 Перельман М.И. О концепции Национальной российской программы борьбы с туберкулезом // Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 51-55.
- 19 Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза легких: пер. с англ. – Женева: ВОЗ, 1998. – 47 с.
- 20 Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. – М., 1970. – 400 с.
- 21 Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство для врачей. – М., 1996. – 493 с.
- 22 Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. – М., 1980. – 279 с.

- 23 *Crofton J., Mitchison D.A.* Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis // *BMJ*. – 1948. – № 2. – P. 1009-1015.
- 24 *Friedman L.N.* Tuberculosis Current Concepts and Treatment // CRC Press; New-York, 2001. – P. 475-496.
- 25 *Blaha H.* Notwendigkeit und Doner der Nationnaren Becundlungtuberkulosekranken // *Wein/ mad., Wech.* – 1972. – Bd. 122. – S. P. 797-798.
- 26 *Рудой Н.М.* Туберкулез и бацилловыделение (Вопросы микробиологии, клиники и эпидемиологии). – М.: Медицина, 1975. – 163 с.
- 27 *Хоменко А.Г.* Химиотерапия туберкулеза – история и современность // *Пробл. туберкулеза.* – 1996. – № 3. – С. 2-6.
- 28 *Neu H.C.* The crisis in antibiotic resistance // *Science*. – 1992. – Vol. 257. – P. 1064-1073.
- 29 *Heym B., Honore N., Truffot-Pernot C. et al.* Implication of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 293-298.
- 30 *Morris S., Bai G.H., Suffys P. et al.* Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 171. – P. 954-960.
- 31 *Spratt B.G.* Resistance to antibiotics mediated by target alterations // *Scient.* – 1994. – Vol. 264. – P. 388-393.
- 32 *Maiden M.C.* Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria // *Clinical infect Dis.* – 1998. – Vol. 27. – Suppl I. – S. 12-20.
- 33 *Таккиф Х.* Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: пер. с англ. / под ред. И.Бастиян, Ф.Порталс. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
- 34 *Iseman M.D.* Clinical tuberculosis. A clinician,s guide to tuberculosis // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – P. 326.
- 35 *Ganetti G.* Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Des.* – 1965. – Vol. 92. – P. 687-703.
- 36 *Ben-Dov I., Mason G.R.* Drug-resistant tuberculosis in a southern California hospital: treds from 1969 to 1989 // *Am Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135. – P. 1307-1310.
- 37 *Hopewell P.* Туберкулез и вирус-иммунодефицита человека // *SeminarsRespInfect.* – 1999. – № 4. – P. 1-22.
- 38 *Nazain J.P., Raviglione M.C., Kochi A.* HIV – associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention // *Tuberc. Lung. Dis.* – 1992. – Vol. 73. – P. 311-321.
- 39 *Ganetti G., Froman S., Grosset J. et al.* Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance // *Bull Word Hith Org.* – 1963. – Vol. 29. – P. 565-578.
- 40 *Ganetti G., Fox W., Khomenko A. et al.* Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs // *Bull Word Hith Org.* – 1969. – Vol. 41. – P. 21-43.
- 41 *Takiff H.E.* Molecular mechanism of drug resistance // Chapter 6, in: Bastian J. Pornaels F. (eds), *Multidrug-resistance tuberculosis*, Kluffer Academic Publ., The Netherlands, 2000.
- 42 *Cooksey R.S.* Characterization streptomycin resistance mechanisms among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in New York City // *Antimicrob Agents Chemother* – 1996. – Vol. 40. – P. 1186-1188.
- 43 *Telenti A., Imboden P., Marchesi A. et al.* Defection of rifampicin-resistance mutations in *M. tuberculosis* // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 647-650.
- 44 *Delgado M.B., Telenti A.* Detection of mutations associated with quinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // In Persing D.H. (ed) *selected PCR Protocols for Emerging infections Diseases* American Society for Microbiology Washington D.C, 1996.
- 45 *Takiff H.E., J.Salazar, C.Guerrero et al.* Cloning and nucleotide sequence of *M. tuberculosis gyr A* and *gyr B*genes and derection of quinolone resistance mutations // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 773-780.

- 46 *Telenti A., Imboden P., Marchesi A. et al.* Direct, automated detection of rifampicin-resistance *M. tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 2054-2058.
- 47 *Williams D.L., Waguespack C., Eisenach K. et al.* Characterization of rifampin-resistance in pathogenic *Mycobacteria* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 2380-2386.
- 48 *Palomino J.C., Portaels F.* Simple Procedure for Drug Susceptibility Testing of *M. tuberculosis* Using a Commercial Colorimetric Assay // *Eur. J. Clin Microbiol. Infect Dis.* – 1999. – Vol. 18. – P. 380-383.
- 49 *Rastodi W.* Emergence of multidrug – resistant tuberculosis: fundamental and applied research aspects, global issues and current strategies // *Res. Microbiol.* – 1993. – Vol. 144, № 2. – P. 103.
- 50 *O'Brien R.I.* Drug resistant tuberculosis: etiology, management and prevention // *Semin. Respir. Infect.* – 1994. – Vol. 9, № 2. – P. 104-112.
- 51 *Urbaniczik R.* Arbeitskreis Mykobakterien: Erhebungszustand der tuberculosebakterien in Deutschland für das Jahr 1991 und 1992 // *Pneumologie.* – 1994. – Vol. 48, № 1. – S. 28-29.
- 52 *Kochi A., Vareldzis B., Styblo K.* Multidrug – resistant tuberculosis and its control // *Res. Microbiol.* – 1994. – Vol. 144. – P. 104-110.
- 53 *Yew W.W., Chan C.H.* Drug resistant tuberculosis in the 1990 // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, № 7. – P. 1184-1192.
- 54 *Murray I.F.* Tuberculose multiresistente // *Rev. Pneumol. Clin.* – 1994. – Vol. 50, № 5. – P. 260-267.
- 55 *Балабанова Я.М.* Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* – 2005. – № 5. – С. 25-31.
- 56 *Курунов Ю.Н., Ванина Г.М., Курунова Н.Н.* Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на современном этапе // *Сб. науч. тр. Новосибир. науч.-исслед. ин-та туберкулеза Минздрава России (1999-2003 гг.).* – Новосибирск, 2003. – С. 103-113.
- 57 *Самойлова А.Г., Марьяндышев А.Д.* Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2005. – № 7. – С. 3-9.
- 58 *Iseman M.D.* MDR-TB and the developing world – a problem no longer to be ignored: the WHD announces «DOTS PLUS» strategy // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1998. – № 2 (11). – P. 867.
- 59 *Мишин В.Ю., Борисов С.Е., Соколова Г.Б. и др.* Разработка современных протоколов диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания // *Consilium medicum.* – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 148-154.

ТҮЙІН

Мемлекетте туберкулез жөніндегі жағдай күрделі проблемалардың бірі болып табылады, осыған сәйкес Қазақстан Республикасында Ұлттық туберкулезге қарсы күрес бағдарламасын құрайтын бірқатар іс-шаралар айқындалды. Сонымен қатар мемлекетімізде жағдайды қиындататын да проблемалар бар. Бұл дәрі-дәрмекпен емдеу қиынға түсетін, көптеген дәріге-көнбейтін туберкулезбен ауыратын үлкен резервуар. Бұл проблемалар ең алдымен туберкулезде ТМБ қақырықты микробактерияға зерттеу сапаларының жеткіліксіздігі мен толық емес қамтылуы, DOTS-плюс режимінде науқастарды емдеудің дұрыс емес іріктелуінен тұрады. Мемлекетімізде 2008 жылы көптеген дәріге-көнбейтін туберкулезбен ауыратындардың саны 1502 адамды құрайды. Мұның барлығы туберкулездің кең таралып келе жатқандығы туралы қатердің сипаттамасын растайды, яғни ол Қазақстан Республикасы тұрғындары денсаулығына қазіргі кезде және болашақта қолайсыз әсер етеді. Қайта анықталған науқастардың арасында 48 % (пайызға) дейін бактерияны бөліп шығаратын және деструкциясы бар туберкулездің процестерін құрайды. Химиялық дәрілерге ТМБ-ның мульти және поли резиденттігімен науқастарда контингенттің прогрессивті өсумен жағдай өрши түсуде. Бұл науқастарға процесті тұрақтандыруға әрдайым қол жеткізу мүмкін емес. Сондықтан бұл жағдайда ең қолайлы және ақталған хирургиялық емдеу әдісі болып табылады. Европа, Америка, Азия ғалымдары өкпенің және оның асқынуларын мультирезистентті туберкулез кезінде тікелей көрсетуші хирургиялық емдеуді қолданудың жолдарын қолдайды. Тәуелсіз мемлекеттерде, сондай-ақ дамыған елдерде де дәріге-көнбейтін туберкулез өзекті проблемалардың бірі болып табылады. Резистентті туберкулезбен ауыратын науқастарды дәрілік емдеу тиімділігінің төмендігіне байланысты, дәріге-көнбейтін ТМБ бөлушілері ұзақ уақыт бойы бактерия бөліп шығарушылар болып табылып және қоршаған резистентті қоздырушыларға жұқтырады. Науқастардағы резистентті туберкулезінің клиникалық, эпидемиологиялық және үлкен экономикалық мағынасы бар.

Түйінді сөдер: резистентті туберкулез, дәріге-көнбейтін туберкулез, хирургиялық емдеу.

SUMMARY

The situation on tuberculosis in the state is a serious problem therefore actions were offered, making the National Program of fight against tuberculosis in the Republic of Kazakhstan. There are features aggravating a situation about the country: the big tank of the TB patients with multiple medicinal stability who are difficult giving in to drug treatment that is bound to inexact coverage and poor quality of a cultural research of a sputum on a micobacterium of tuberculosis with definition of medicinal stability, incorrect selection of patients on treatment in the DOTS-plus mode. The number of TB patients with multiple medicinal stability in the Republic of Kazakhstan in 2008 made 1562 persons – the testimony of the menacing nature of spread of tuberculosis, its negative influence on health of the population of the Republic of Kazakhstan in the present and future. 48% of cases among again revealed patients make tubercular processes with existence of destructions and selection of bacteria. Besides progressive body height of the contingent of patients with multi is observed – and weed resistance of MBT to himiopreparats, at these patients sometimes it is not possible to stabilize process. In such cases and justified the surgical method of treatment is the most acceptable. Scientists of the countries of Europe, America, Asia hold the opinion indicating direct indications to use of surgical treatment at a multirefractory pulmonary tuberculosis and its complications. Drug resistant tuberculosis became a problem, because of low effectiveness of drug treatment the patients with refractory tuberculosis allocating drug resistant MBT, long time remain selection of bacteria and can infect surrounding with the refractory activator. The refractory pulmonary tuberculosis at the patient has clinical, epidemiological and economic value.

Key words: refractory tuberculosis, drug resistant tuberculosis, surgical treatment.