

На правах рукописи

КОМИССАРОВА ОКСАНА ГЕННАДЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ЛЕГКИХ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ СИНДРОМА
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА.**

14.01.16. – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН (директор – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, профессор В.В.Ерохин).

Научные консультанты:

заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН
профессор Ерохин Владислав Всеволодович
доктор медицинских наук Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор	Свистунова Анна Семеновна
доктор медицинских наук, профессор	Стаханов Владимир Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор	Грачева Марина Петровна

Выражаю благодарность профессору Лепеха Л.Н. за научную консультацию главы по патоморфологии туберкулеза

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского Росздрава.

Защита состоится « » 2011 г. в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН по адресу: 107564, Москва, ул. Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ЦНИИТ РАМН.

Автореферат разослан «__» марта 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Фирсова В.А.

Введение.

Актуальность исследования. Современная эпидемическая обстановка по туберкулезу, несмотря на все принимаемые меры, в мире и Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Туберкулез становится как национальной, так и глобальной проблемой здравоохранения (Хоменко А.Г.1996; Перельман М.И.,2007; Найговзина Н.Б. и соавт.,2009). По данным ВОЗ, в 2006 г. в мире насчитывалось 9,24, в 2007 г. - 9,27, в 2008 году – 9,4 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом (WHO/НТМ/ТВ-2008.393; WHO/НТМ/ТВ-2008.394; WHO/ НТМ/ТВ - 2009.411; WHO/НТМ/ТВ - 2010.3). При этом в 2008 году в мире было зарегистрировано 440 000 случаев заболевания туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. Согласно оценке ВОЗ, в мире в 2008 году умерли от туберкулеза 1,3 миллиона ВИЧ-отрицательных больных (WHO/НТМ/ТВ-2008.393, WHO/НТМ/ТВ-2010.3). В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом за последние годы остается на высоком уровне. В 2006 году показатель заболеваемости в РФ составил 82,6 на 100 тыс. населения, в 2007 году остался приблизительно на уровне предыдущего года и составил 83,3 на 100 тыс. населения, в 2008 году на 1,8% превысил значение предыдущего года и составил 85,1 на 100 тыс. населения. В 2009 г. он был равен 82,6 на 100 000 населения (Белиловский Е.М. и соавт., 2010). Эффективность лечения всех впервые выявленных больных туберкулезом в РФ 2006г. составила 66,9%, в 2007 г. – 68,8%, в 2008г – 69,6%. В 2009 г. в РФ эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом по прекращению бактериовыделения составила 66,2%, по закрытию полостей распада – 56% (Богородская Е.М. и соавт., 2010). При этом показатель клинического излечения больных с МЛУ туберкулезом оказался чрезвычайно низким (в 2006г. он составил лишь 13,2%, в 2007г. – 16,2% а в 2008г – 15,2%) (Шилова М.В., 2010). Приведенные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время одним из основных препятствий на пути эффективной

борьбы с туберкулезом является распространение лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (Васильева И.А.,2002; Migliori G. et al.,2009; Sotgiu G. et al.,2009). Доля МЛУ туберкулеза среди всех больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением в РФ в 2006 г. составила 20,3%, в 2007г – 21,4%, в 2008г. – 23,4% и в 2009г. – 26,5% (Белиловский Е.И. и соавт.,2010; Шилова М.В.,2010; Сон И.М. и соавт.,2010).

В этих условиях высокую актуальность приобретает проблема усовершенствования диагностики и повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с полирезистентностью, множественной (МЛУ) и обширной (ОЛУ) лекарственной устойчивостью. До настоящего времени остаются мало изученными особенности клинического течения туберкулеза при наличии обширной лекарственной устойчивости МБТ и факторы, влияющие на эффективность лечения таких больных. Самостоятельный интерес представляет сопоставление особенностей клинического течения процесса и эффективности лечения туберкулеза легких при полирезистентности, МЛУ и ОЛУ МБТ. В литературе имеются лишь единичные данные по изучению динамики развития обширной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам в процессе лечения больных МЛУ туберкулезом.

Помимо бактериального фактора, важную роль в течении и исходах туберкулезного процесса играют иммунобиологическое состояние и реактивность человеческого организма, определяющие его ответную реакцию на внедрение и последующее размножение МБТ (Пузик В.И.,1973; Авербах М.М.,1976). Ответная защитная реакция организма на любую инфекцию, в том числе на МБТ, проявляется в виде синдрома системного воспалительного ответа, который в настоящее время находится под пристальным вниманием многих исследователей мира. Сбалансированность комплекса составляющих его реакций или, напротив, нарушение их физиологического контроля определяют развитие и характер течения туберкулезного воспаления

(преобладание экссудативной или продуктивной тканевой реакции) (Морозова Т.И.,1996; Каминская Г.О.1997; Ерохин В.В.,2009).

Понимание патогенетических механизмов развития синдрома системного воспалительного ответа при разных вариантах течения туберкулеза является необходимой предпосылкой для повышения эффективности лечения больных ЛУ туберкулезом путем адресного воздействия на эти механизмы. В литературе приведены данные об отдельных аспектах системного воспалительного ответа в организме человека при туберкулезе легких (Каминская Г.О. и соавт.,1986; Казенный Б.Я.2004; Gando S. 2004; Breen R.A. et al.,2008). Однако комплексное изучение различных аспектов системного воспалительного ответа, включая белковосинтетическую функцию печени, метаболическую функцию сосудистого эндотелия, состояние системы гемостаза и степень белково-энергетической обеспеченности организма у больных с ЛУ туберкулезом легких до и в процессе лечения до сих пор не проводилось. Эти знания важны при разработке схем и методов патогенетической терапии, направленных на повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, в т.ч. выделяющих МБТ с МЛУ и ОЛУ.

Все вышеуказанное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: Повышение эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, в том числе с множественной и обширной лекарственной устойчивостью МБТ, на основе изучения и оценки интенсивности синдрома системного воспалительного ответа организма и разработки методов коррекции выявленных изменений.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений и течения процесса у больных туберкулезом легких с обширной лекарственной устойчивостью МБТ и сопоставить их с результатами исследования больных с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью МБТ.
2. Изучить проявления синдрома системного воспалительного ответа у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких по показателям комплекса острофазных белков, генерации оксида азота, состоянию системы гемостаза и нутритивного статуса и сопоставить их с особенностями течения заболевания.
3. Сопоставить выраженность различных проявлений синдрома системного воспалительного ответа с характером морфологических изменений в легочной ткани больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (на резекционном материале).
4. Изучить эффективность комплексного лечения больных с обширной лекарственной устойчивостью МБТ и сопоставить ее с эффективностью лечения больных с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью МБТ.
5. Изучить эффективность патогенетических методов лечения, обоснованных результатами проведенного исследования (антиоксидантной терапии, инсулинотерапии, гепаринотерапии и плазмафереза), в комплексном лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких;
6. Оценить информативность показателей синдрома системного воспалительного ответа у больных лекарственно - устойчивым туберкулезом легких при контроле за эффективностью проводимого комплексного лечения.

Новизна исследования:

- впервые изучены особенности клинических проявлений и течения процесса у больных туберкулезом легких с обширной лекарственной устойчивостью МБТ и сопоставлены с результатами исследования больных с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

- впервые изучены особенности синдрома системного воспалительного ответа у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и установлено, что он проявляется нарастанием концентрации реактантов острой фазы, снижением белково-энергетической обеспеченности организма с одновременным усилением катаболических процессов, снижением плазменного уровня оксида азота и гиперкоагуляционным сдвигом в плазменной системе гемостаза;

- впервые обнаружено, что самым чувствительным реактантом острой фазы при развитии туберкулезного воспаления является сывороточный амилоидный белок А, который повышается у 98% больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и достигает максимума у больных МЛУ и ОЛУ туберкулезом;

- впервые выявлено, что уровень самого информативного показателя нутритивного статуса – транстретина у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом снижается параллельно с расширением спектра лекарственной устойчивости МБТ. Наиболее низкие значения транстретина наблюдаются при ОЛУ туберкулезе.

- впервые сопоставлена выраженность проявлений синдрома системного воспалительного ответа с характером морфологических изменений в легочной ткани у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и установлено, что резко выраженному синдрому системного воспалительного ответа морфологически сопутствует остропрогрессирующий тип течения туберкулеза с наличием экссудативно-альтеративной реакции, а умеренно выраженному синдрому системного воспалительного ответа - торпидный тип течения туберкулеза с преобладанием продуктивной тканевой реакции.

- впервые с новых позиций разработаны научно-обоснованные подходы к применению патогенетических методов терапии (антиоксидантная терапия, инсулинотерапия, гепаринотерапия и плазмаферез) для адресного воздействия на различные звенья синдрома системного воспалительного ответа и повышения эффективности комплексного лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Практическая значимость:

Полученные данные позволили оценить роль системного воспалительного ответа в формировании особенностей клинических проявлений, тяжести и исходах лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и на их основе рекомендовать эффективные патогенетические методы лечения этой категории больных. По результатам исследования сформирован комплекс лабораторных тестов для прогнозирования течения туберкулезного процесса и коррекции проводимого лечения.

Положения, выносимые на защиту:

- Туберкулезный процесс у больных с обширной лекарственной устойчивостью МБТ характеризуется хроническим течением процесса, большой частотой фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с резко выраженной туберкулезной интоксикацией, двухсторонним поражением легких, протяженностью процесса более 2-х долей и обильным бактериовыделением .
- Туберкулезный процесс у больных с лекарственной устойчивостью МБТ сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа, обязательными компонентами которого являются нарастание в крови концентрации реактантов острой фазы, снижение белково-энергетической обеспеченности организма с одновременным усилением катаболических процессов, снижение плазменного уровня оксида азота и гиперкоагуляционный сдвиг в плазменной системе гемостаза.

- Степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе связана с тяжестью заболевания, определяемой характером, формой и распространенностью процесса, массивностью бактериовыделения и выраженностью интоксикации.
- Характер морфологических изменений в легочной ткани взаимосвязан с выраженностью проявлений синдрома системного воспалительного ответа.
- Эффективность лечения больных туберкулезом легких с обширной лекарственной устойчивостью МБТ по частоте прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада ниже, чем у больных с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью МБТ
- Коррекция отдельных звеньев синдрома системного воспалительного ответа методами патогенетической терапии позволяет повысить эффективность лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты проведенного исследования внедрены в практику работы терапевтических отделений ЦНИИТ РАМН и используются в учебном процессе на циклах последипломного образования врачей-фтизиатров РФ. Издано пособие для врачей «Количественное определение С-реактивного белка у больных туберкулезом легких при динамическом обследовании до и в процессе лечения», М., 2009.

Апробация работы.

Апробация работы проведена на совместном заседании отделов фтизиатрии и патанатомии, электронной микроскопии и биохимии ЦНИИТ РАМН. Материалы диссертации были доложены на VIII Российском съезде фтизиатров (Москва, 2007), на XVII (Казань, 2007), XVIII (Екатеринбург, 2008), XIX (Москва, 2009) и XX (Москва, 2010)

национальных конгрессах по болезням органов дыхания, на VII съезде фтизиатров Республики Беларусь (Минск, 2008), на VII конгрессе Европейского Респираторного общества (Стокгольм, 2007), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза» (Москва, 2010), на X конгрессе Европейского Респираторного общества (Барселона, 2010), на Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2010).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 34 печатные работы, в том числе - 12 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, (10 из которых в международных цитируемых журналах).

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 290 страницах машинописи, состоит из введения, 7 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. В диссертации представлено 83 таблицы и 49 рисунков. Библиографический указатель включает 125 наименований отечественных и 241 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений

и методы исследования.

В период с 2006 по 2010 гг. под нашим наблюдением находились 317 больных ЛУ туберкулезом легких, лечившихся в отделе фтизиатрии ЦНИИТ РАМН. Среди обследованных больных преобладали мужчины – 173 (54,6%), женщин было 144 (45,4%). Возраст больных варьировал от 18 до 70 лет, но большинство составили лица молодого и среднего возраста. Туберкулез был выявлен впервые у 97 (30,6%). 70 (22,0%) больных поступили в стационар с неудачами лечения на предыдущем этапе (в течение 2-х лет). Рецидивы имели место у 43 (13,5%), хронические формы заболевания - у 107 (33,8%)

больных. При распределении по формам заболевания наибольшую группу составили больные инфильтративным туберкулезом легких – 130 (40,4%). Фиброзно-кавернозный туберкулез имел место у 86 (27,1%), кавернозный – у 53 (16,7%), диссеминированный туберкулез – у 23 (7,3%), казеозная пневмония – у 17 (5,1%), туберкулема – у 6 (1,9%) и цирротический туберкулез – у 2 (1,0%) пациентов. Слабо выраженная туберкулезная интоксикация имела место у 19 (6,0%), умеренная – у 153 (48,3%) и резко выраженная – у 145 (45,7%) больных. При рентгенологическом исследовании у 168 (52,9%) пациентов было выявлено одностороннее, у 149 (47,1%) – двухстороннее поражение легких. У 10 (3,2%) больных протяженность туберкулезного процесса была менее 1 доли легкого, у 155 (48,8%) процесс охватывал 1-2 доли и у 152 (48,0%) распространялся за пределы 2-х долей. Деструктивные изменения в легких были выявлены у всех 317 (100%) больных. Каверны размером до 2 см наблюдались у 88 (27,8%), 2 - 4 см – у 184 (58,0%), более 4 см – у 45 (14,2%) пациентов. У всех 317 (100,0%) больных в мокроте методами микроскопии и посева были обнаружены МБТ. Из них у 116 (36,5%) бактериовыделение было скудным, у 58 (18,3%) – умеренным, и у 143 (45,2%) – обильным. Все 317 (100,0%) выделяли МБТ устойчивые к противотуберкулезным препаратам.

В условиях стационара всем больным проводилось детальное обследование с помощью клинико-рентгенологических и лабораторных методов. Применялись как обязательные, так и факультативные методы исследования. Всем больным, находившимся под нашим наблюдением, было проведено комплексное лечение. Применяли разработанные в ЦНИИТ РАМН индивидуальные режимы химиотерапии с учетом спектра ЛУ МБТ. После получения последующих данных о ЛУ МБТ проводили коррекцию режима химиотерапии. Кроме того, по показаниям больным назначали различные виды патогенетической терапии (физиотерапия, витаминотерапия, гепатопротекторы, гормональная терапия, инсулинотерапия, гепаринотерапия, плазмаферез).

Для решения поставленных в работе задач использовали целенаправленно сформированный комплекс лабораторных методов, включающий определение реактантов острой фазы воспаления, критерии белково-энергетической недостаточности, маркеры метаболической активности сосудистого эндотелия и показатели состояния плазменной системы гемостаза. Для оценки остроты и глубины воспаления определяли комплекс информативных маркеров, включающий С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (SAA), α_1 – антитрипсин (α_1 - АТ), гаптоглобин (Hr) и фибриноген (Ф). О состоянии белково-энергетической обеспеченности организма судили по индексу массы тела (ИМТ), содержанию в сыворотке крови общего белка (ОБ), транстиретина (ТТР), альбумина (А) и по показателям А/Г коэффициента. Определение уровня молекул средней и малой молекулярной массы (МСМ) в сыворотке крови являлось при этом косвенным показателем неполного катаболизма белков и нарастания катаболических процессов в белковом обмене. О метаболической активности сосудистого эндотелия судили по его способности высвобождать оксид азота (NO \cdot). Уровень NO \cdot определяли по содержанию его стабильных метаболитов в сыворотке крови. Состояние плазменной системы гемостаза оценивали по общепринятым показателям свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем крови. Специальные исследования проводили при поступлении больных в стационар и через 3 месяца лечения. Характер морфологических изменений в легких у 30 оперированных больных оценивали с помощью гистологического исследования резецированных участков легких. Статистическую обработку полученных данных проводили на РС Pentium IV по программе Excel, версия XP. Статистически значимыми различия признавались при вероятности > 95% (p<0,05).

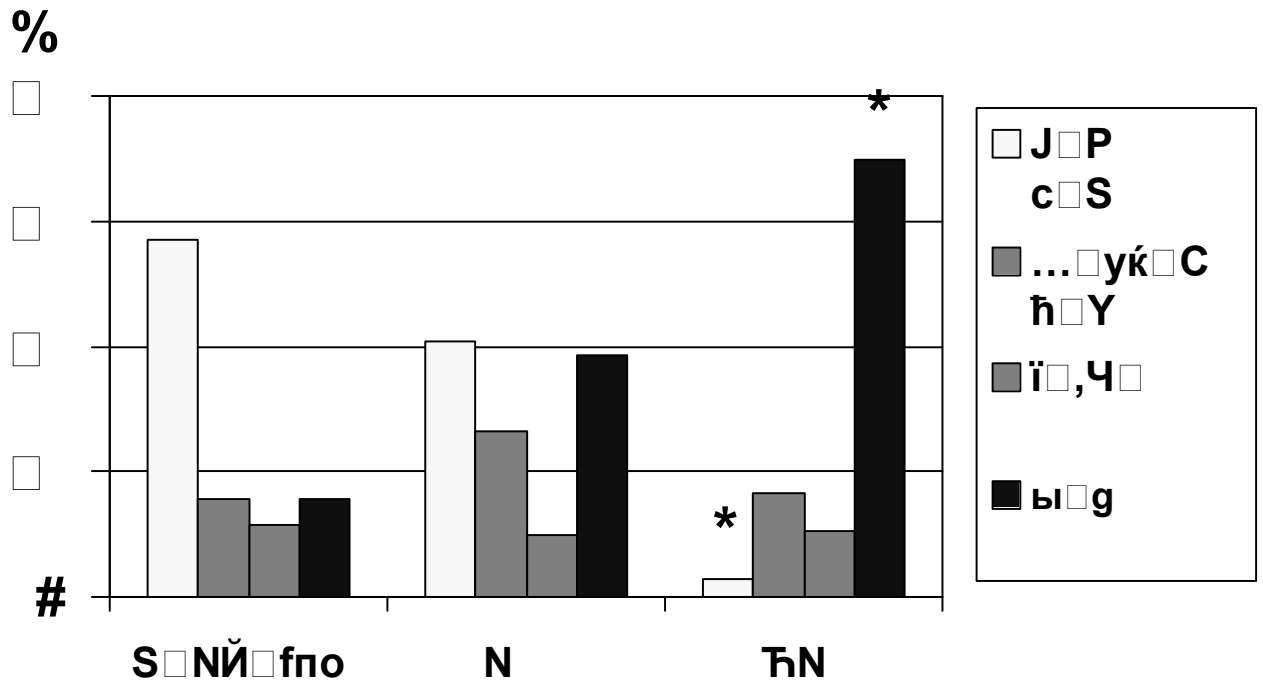
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов исследования больных ЛУ туберкулезом проводили по трем группам пациентов, выделенным в зависимости от спектра ЛУ: 1) 70 (22,1%) больных, выделявших МБТ с полирезистентностью МБТ; 2) 181(57,1%) пациентов с МЛУ МБТ; 3) 66 (20,8%) больных с ОЛУ МБТ.

Результаты проведенных исследований показали, что среди пациентов с ЛУ туберкулезом легких преобладают мужчины (54,6% против 45,4% женщин; $p < 0,05$), однако, по спектру ЛУ МБТ достоверных различий между мужчинами и женщинами не отмечалось. Полирезистентность, МЛУ и ОЛУ МБТ среди различных возрастных групп наблюдались приблизительно с одинаковой частотой, но в целом подавляющее большинство больных с ЛУ (293-92,4%) составили лица молодого и среднего возраста. Сопоставление обследованных групп больных по характеру специфического процесса показало, что среди больных с полирезистентностью МБТ достоверно чаще были представлены пациенты с впервые выявленным туберкулезом, тогда как хронические формы туберкулеза достоверно чаще встречались среди больных с МЛУ и ОЛУ МБТ (рис.1). Рецидивы туберкулеза легких наблюдались в сравниваемых группах больных с одинаковой частотой. При анализе по формам заболевания было установлено, что инфильтративный туберкулез достоверно чаще наблюдался среди больных, выделявших МБТ полирезистентностью к ПТП, а фиброзно-кавернозный туберкулез - среди больных с МЛУ и особенно – с ОЛУ МБТ. Остальные формы туберкулеза (кавернозный, туберкулема, казеозная пневмония и цирротический туберкулез) в сравниваемых группах наблюдались примерно с одинаковой частотой.

Рис.1

Характер процесса у больных ТБ легких при разных видах ЛУ МБТ.



* - различия между группами достоверны

Клинические проявления заболевания в сравниваемых группах больных отчетливо связаны со спектром ЛУ. В частности, пациенты МЛУ и ОЛУ туберкулезом жаловались в 1,3-1,4 раза чаще на кашель с мокротой, чем больные с полирезистентностью МБТ. При этом у больных МЛУ и ОЛУ туберкулезом мокрота достоверно чаще носила гнойный, а у пациентов с полирезистентностью МБТ – серозный характер. Повышение температуры тела до субфебрильных величин и одышка при физической нагрузке также достоверно чаще наблюдались среди больных ОЛУ МБТ по сравнению с больными полирезистентностью МБТ. Катаральные явления в легких (разнокалиберные влажные хрипы) наиболее часто наблюдались среди больных ОЛУ туберкулезом. Частота и выраженность изменений в показателях общего анализа крови закономерно нарастали от группы к группе, особенно величины СОЭ. У всех обследованных больных ЛУ МБТ отмечались симптомы интоксикации. Умеренно выраженная туберкулезная интоксикация чаще наблюдалась среди больных с полирезистентностью и МЛУ МБТ, а резко выраженная – среди больных с ОЛУ МБТ. При анализе

локализации и протяженности процесса в легких у пациентов сравниваемых групп было установлено, что среди больных с полирезистентностью и МЛУ МБТ чаще наблюдались односторонние, а при ОЛУ - двусторонние поражения. Протяженность процесса в легких среди больных с полирезистентностью и МЛУ МБТ чаще составляла 1-2 доли, а среди больных ОЛУ туберкулезом – более 2-х долей. Деструктивные изменения в легких были выявлены у всех больных ЛУ туберкулезом. При этом каверны размером до 2 см чаще наблюдались у больных с полирезистентностью МБТ, от 2 до 4 см – у больных с МЛУ МБТ и более 4 см – у больных ОЛУ туберкулезом. Анализ массивности бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты показал, что скудное бактериовыделение у больных с полирезистентностью МБТ наблюдалось в 1,5-2,5 раза чаще, чем у больных МЛУ и ОЛУ МБТ, а обильное бактериовыделение, напротив, в 1,6-1,8 раза чаще было выявлено у пациентов с МЛУ и ОЛУ МБТ.

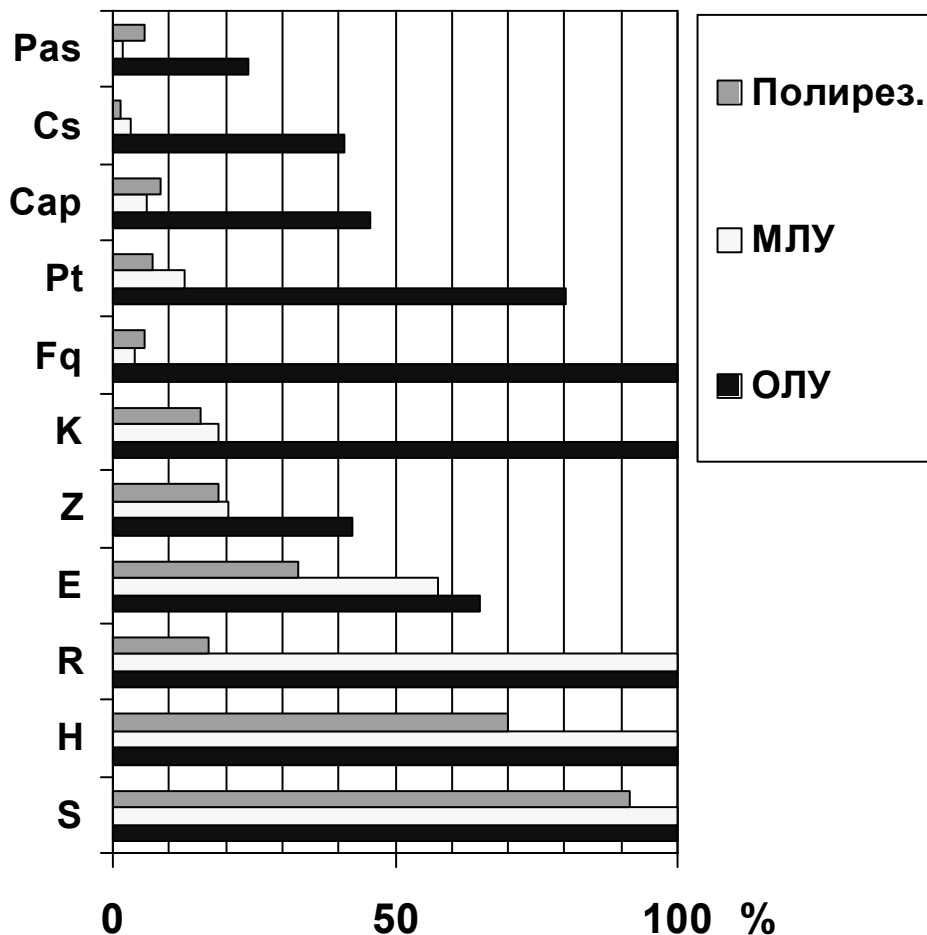
Изучение частоты устойчивости МБТ к отдельным ПТП показало, что среди всех больных, выделявших МБТ с разными видами ЛУ, устойчивость МБТ к стрептомицину (S) наблюдалась у 98,1%, к Н – у 93,3%, к R– у 81,7%, к этамбутолу (E) – у 53,6%, к пиперазину (Z)– у 24,6%, к канамицину (K)– у 34,7%, к фторхинолонам (Fq) - у 24,3%, протионамиду (Pt)– у 25,5%, к капреомицину (Cap) – у 14,8%, к циклосерину (Cs) - у 10,7% и к ПАСК – у 7,2% больных. Среди резервных ПТП чаще всего устойчивость МБТ наблюдалась к канамицину (34,7%).

Анализ частоты устойчивости МБТ к отдельным ПТП у больных разных групп показал, что среди пациентов с полирезистентностью устойчивость МБТ к S наблюдалась у 91,4%, к Н – у 70,0%, к R – у 17,1%, к E – у 32,8%, к Z – у 18,7%, к K – у 15,7%, к Fq - у 5,7%, Pt – у 7,1%, к Cap – у 8,6%, к Cs - у 1,4% и к ПАСК – у 5,7% больных (рис.2). При МЛУ туберкулезе устойчивость МБТ к S наблюдалась у 100%, к Н – у 100%, к R – у 100%, к E – у 57,5%, к Z – у 20,4%, к K – у 18,7%, к Fq - у 3,9%, Pt – у 12,7%, к Cap – у 6,1%, к Cs - у 3,3% и к ПАСК – у 1,7% пациентов. Среди больных ОЛУ

туберкулезом устойчивость МБТ к S наблюдалась у 100%, к H – у 100%, к R – у 100%, к E – у 65,1%, к Z – у 42,4%, к K – у 100%, к Fq – у 100%, к Pt – у 80,3%, к Cap – у 45,5%, к Cs – у 40,9% и к ПАСК – у 24,2%.

Рис.2.

Частота ЛУ МБТ к конкретным ПТП при полирезистентности, МЛУ и ОЛУ.



Особое внимание привлекает факт, что среди больных, выделявших МБТ с полирезистентностью, частота устойчивости МБТ к H (одному из основных ПТП) составляла 70%, а среди больных с МЛУ устойчивость к E достигала 57,5%. Кроме того, среди больных ОЛУ туберкулезом устойчивость МБТ к K наблюдалась в 2 раза чаще, чем к Cap. Устойчивость МБТ к Pt у этого контингента больных составляла 80,3%. Устойчивость МБТ к ПТП среди больных, выделявших МБТ с полирезистентностью наблюдалась в 24 комбинациях, при МЛУ туберкулезе – в 23 комбинациях и при ОЛУ туберкулезе – в 14 комбинациях.

У больных с полирезистентностью наиболее частой была устойчивость МБТ к комбинации H и S (у 34 – 48,6%). При МЛУ туберкулезе устойчивость МБТ к H и R чаще сочеталась с резистентностью к S и E, а также S, E и Z. Среди больных ОЛУ туберкулезом чаще наблюдалась комбинация устойчивости МБТ к H, R, Fq, K, Cap, Cs, Pt и ПАСК и к сочетанию H, R, Fq, K со S, E, Z и Pt.

Общепринятым маркером выраженности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) является нарастание в крови острофазных белков (РОФ), синтезируемых в печени и обладающих многообразными защитными функциями. В литературе наиболее информативным из РОФ считается СРБ, который оказался повышенным у 80,7% больных. Показатели СРБ не выходили за пределы нормы у 19,3% больных, обнаруживали минимальное повышение (4-5мг/л) – у 25,5%, затем плавно повышались в пределах субклинического интервала (6-9 мг/л) – 7,9% и небольшого роста (10-20мг/л) – 7,9%. С наибольшей частотой повышение СРБ отмечалось в диапазоне концентраций 21-50 мг/л (16,7%), а затем по мере дальнейшего нарастания его концентраций, число наблюдений постепенно убывало. Показатели СРБ свыше 200 мг/л выявились всего у 5 больных (1,6%), достигнув в максимальном варианте величины 220 мг/л. Учитывая, что СРБ является сигнальным белком, стоящим у истоков формирования и обеспечения самого воспалительного процесса, мы особое внимание обратили на большую частоту (у ¼ больных) его минимального повышения, служащего объективным признаком начальной мобилизации защитных сил организма. Резкий рост показателей СРБ, на порядок и более превышавший верхнюю границу нормы, по существу, отражал прорыв в системе механизмов эндогенной защиты.

Далее мы проанализировали показатели SAA. Его повышенные значения были обнаружены практически у всех (98,8%) больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, т.е. SAA значительно опережал по чувствительности СРБ. При этом относительно умеренное

повышение SAA в пределах 11-50 мг/л выявилось у 18,3% обследованных, а показатели, превышавшие 100 мг/л, имели место у 68,8% больных. Физиологические функции SAA до сих пор остаются неясными. Тем не менее, представляется вероятным, что закономерное и значительное повышение SAA уже на самых ранних этапах развития лекарственно-устойчивого туберкулеза, само по себе, свидетельствовало об участии в защитных реакциях, формирующих резистентность организма по отношению к МБТ.

Уровень α_1 -АТ, служащего универсальным ингибитором всех сериновых протеиназ, прежде всего - нейтрофильной эластазы, также был повышен у подавляющего большинства (95%) больных и косвенно выступал в роли маркера выраженной протеолитической агрессии.

Содержание Нр, было повышено у 93,4% больных, в среднем превышая верхнюю границу нормы в 2,5 раза. Учитывая полифункциональность Нр, включая бактерицидный и антиоксидантный аспекты его эффектов, логично констатировать, что частота и степень его нарастания свидетельствовали как об интенсивности агрессии, так и о больших резервах защитных сил организма при развитии туберкулезного воспаления. Вместе с тем, у 4,1% больных уровень Нр оказался сниженным, что, видимо, служило проявлением метаболической декомпенсации этой защитной системы в результате длительной гиперфункции.

Менее закономерно в качестве маркера ССВО вел себя фибриноген. Его повышение имело место у 63,1% больных, а у 7,6% пациентов уровень Ф, напротив, оказался сниженным. В целом, диапазон его значений варьировал в очень широких пределах (от резко сниженных до катастрофически высоких величин), отражая конфликт между процессами его продукции и потребления.

Рост острофазных белков был наиболее выражен у больных с неудачами лечения и хроническим течением процесса. Давность заболевания на показатели РОФ влияния не оказывала. Исключение составлял SAA,

концентрация которого прогрессивно нарастала при сроках заболевания более 5 лет. Нельзя исключить, что в этих случаях рост SAA служил ранним маркером начинавшего развиваться вторичного амилоидоза.

Выраженность изменений со стороны отдельных РОФ обнаруживала связь с формой туберкулеза. При туберкулезе показатели СРБ и Ф укладывались в пределы нормы, но в принципе мобилизация определенных защитных механизмов имела место, на что указывало достоверное повышение SAA, α_1 -АТ, и Нр. При инфильтративном и кавернозном туберкулезе эта реакция нарастала и охватывала уже все компоненты системы, но была еще относительно умеренной. При диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе происходил резкий рост всех исследованных РОФ. Максимум все эти явления достигали при казеозной пневмонии. Цирротический туберкулез по сравнению с фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулезом, сопровождался более вялой острофазной реакцией.

При слабо выраженной интоксикации показатели РОФ достоверно, но умеренно превышали норму, при умеренной интоксикации они увеличивались и достигали максимума при резко выраженной интоксикации.

Острофазная реакция нарастала параллельно росту массивности бактериовыделения. При анализе по спектру ЛУ МБТ было установлено, что наиболее высокие значения РОФ наблюдались при ОЛУ туберкулезе (табл.1). Очевидно, это было обусловлено наиболее тяжелыми процессами у данной категории больных.

Таблица 1.

Показатели реактантов острой фазы у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при разном спектре лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам ($M \pm m$).

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения				
			СРБ, мг/л	SAA, мг/л	α_1 -АТ, мг/мл	Нр, г/л	Фибриноген, г/л
1.	Здоровые	-	≤ 3	≤ 10	$1,69 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,03$	$3,15 \pm 0,13$

Спектр ЛУ МБТ:							
2.	полирезистентность	70	29,5±5,3*	118,5±9,5*	2,44±0,1*	2,9±0,1*	4,1±0,2*
3.	МЛУ	181	40,3±5,9*	148,1±7,9* p ₂₋₃ <0,02	2,62±0,2*	3,1±0,1*	4,1±0,16*
4.	ОЛУ	66	54,5±6,8* p ₂₋₄ <0,01	150,6±7,4* p ₂₋₄ <0,01	2,7±0,07* p ₂₋₄ <0,05	3,6±0,1* p _{2,3-4} <0,01	4,7±0,17* p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,01

*- различия с нормой достоверны

Корреляционный анализ показал, что все исследованные маркеры РОФ прямо коррелируют между собой (приводятся только достоверные корреляционные связи при $p < 0,05$ и ниже). Коэффициенты корреляции СРБ с SAA, Нр, α_1 -АТ и Φ составили соответственно 0,357; 0,59; 0,59; и 0,45; для SAA с Нр, α_1 -АТ и Φ $r = 0,398$; 0,3; 0,542; для Нр с α_1 -АТ и Φ $r = 0,74$; 0,554; для α_1 -АТ с Φ $r = 0,4$. Одновременно показатели СРБ, SAA, Нр, α_1 -АТ и Φ прямо коррелировали с лейкоцитозом ($r = 0,253$; 0,34; 0,353; 0,318 и 0,247) и с СОЭ ($r = 0,65$; 0,407; 0,608; 0,58 и 0,489).

Вторым аспектом проблемы была оценка состояния белково-энергетической обеспеченности организма у обследованных больных, поскольку снижение нутритивного статуса является одним из важных проявлений ССВО. Результаты исследования показали, что ИМТ оказался ниже нормы у 27,2% пациентов с ЛУ туберкулезом. Содержание ОБ у подавляющего большинства больных (93,1%) находилось в пределах нормальных значений и в среднем не отличалось от нормы. Однако, спектр циркулирующих белков количественно резко менялся, на что указывало снижение средних значений А/Г коэффициента.

Особый интерес представляли изменения уровня ТТР, поскольку он считается самым чутким индикатором состояния белково-энергетической обеспеченности организма. Оказалось, что нормальные значения ТТР (18,5 мг/дл и выше) выявились только у 13 (4,1%) пациентов. Умеренное его снижение в пределах от 18,4 до 10 мг/дл имело место у 185 (60,9%) больных,

а у 119 (39,1%) пациентов обнаружилось резкое снижение ТТР (менее 10 мг/дл). Снижение уровня альбумина до цифр менее 34 г/л (нижняя граница нормы) выявилось у 84(26,5%) больных, а А/Г коэффициент оказался достоверно сниженным для всей группы обследованных пациентов с ЛУ туберкулезом ($1,02\pm 0,1$). При этом у подавляющего большинства больных (97,5%) наблюдалось повышение концентрации в крови МСМ, косвенно свидетельствуя об интенсификации катаболических процессов.

Наиболее выраженная белково-энергетическая недостаточность имела место у больных с хроническим течением процесса, что документировалось достоверно более низкими значениями ИМТ, ОБ, А, ТТР и А/Г коэффициента. Кроме того, у этой категории больных выявлялись наиболее высокие значения МСМ. Наибольшее снижение показателей белково-энергетического потенциала было отмечено у больных со сроком заболевания более 10 лет.

При анализе нутритивного статуса у больных с разными формами ЛУ туберкулеза легких оказалось, что ИМТ был снижен у больных с инфильтративным, диссеминированным, кавернозным туберкулезом легких, но наиболее значительное его снижение имело место у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом и казеозной пневмонией. Достоверное снижение ОБ наблюдалось только у больных с диссеминированным туберкулезом и казеозной пневмонией. Гораздо показательнее были сдвиги в уровне А, достоверно сниженного у больных кавернозным, фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и казеозной пневмонией. Наиболее выраженный и тотальный характер носили изменения ТТР, поскольку снижение его наблюдалось при всех формах ЛУ туберкулеза легких. У больных с диссеминированным, фиброзно-кавернозным туберкулезом и казеозной пневмонией средние значения ТТР оказались ниже 10 мг/дл, свидетельствуя о глубокой белково-энергетической недостаточности. Наиболее выраженная нутритивная недостаточность имела место у больных с поражением более 2-х долей.

Степень белково-энергетической недостаточности находилась в прямой зависимости от выраженности туберкулезной интоксикации и массивности бактериовыделения. Максимальное выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма имело место у больных с ОЛУ туберкулезом, что, очевидно, было обусловлено наиболее тяжелыми процессами у данной категории больных (табл.2).

Таблица 2.

Показатели нутритивного статуса у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при разном спектре лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам ($M \pm m$).

№ п/п	Группы обследованных	n	Показатели и ед. измерения					
			ИМТ, кг/м ²	Общий белок, г/л	ТТР, мг/дл	Альбумин, г/л	А/Г	МСМ, ед. опт. пл.
1.	Норма	-	21,7±0,3	75±1,0	20,0±1,5	41,0±0,7	1,35±0,03	≤0,240
Спектр ЛУ МБТ:								
2.	Полирезистентность	70	20,6±0,3*	74,9±0,6	11,5±0,4*	39,2±0,6	1,08±0,3*	0,31±0,01*
3.	МЛУ	181	19,9±0,2*	74,2±0,7	10,7±0,5*	37,4±0,7*	1,04±0,03*	0,29±0,01*
4.	ОЛУ	66	19,6±0,3*	72,6±0,7 p ₂₋₄ <0,05	10,0±0,5* p ₂₋₄ <0,05	36,5±0,7*	0,91±0,02* p _{2,3-4} <0,01	0,29±0,01*

*- различия с нормой достоверны

Корреляционный анализ показал, что ТТР и А обнаруживали достоверную отрицательную связь с показателями РОФ (в пределах от -0,287 до -0,41). Аналогичным образом уровни висцеральных белков отрицательно коррелировали с индикаторами воспаления в общем анализе крови (с лейкоцитозом и СОЭ коэффициенты корреляции колебались в пределах от -0,464 до -0,506).

В формировании ССВО большую роль играют морфо-функциональные изменения сосудистого эндотелия, способного генерировать и высвобождать ряд биологически активных соединений, оказывающих существенное влияние на тонус и проницаемость сосудов, реологические свойства крови и

на процессы микроциркуляции. Одним из таких биологически активных веществ является NO, обладающий выраженным вазодилатирующим и антиагрегантным действием.

Результаты проведенных исследований показали, что у обследованных нами пациентов повышение уровня стабильных метаболитов NO в крови наблюдалось лишь в 16,3% случаев, а доминирующим сдвигом оказалось снижение их концентрации, т.е угнетение эндотелиального синтеза NO (у 60,1% больных). У 23,6% пациентов уровень $\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ находился в пределах вариантов нормы. В среднем уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови у больных с ЛУ туберкулезом был достоверно снижен ($38,0 \pm 0,78$ при норме $45,9 \pm 1,1$ мкМ; $p < 0,01$).

При детальном анализе обнаружилось, что у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких уровень $\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ не отличался от нормы, но был достоверно снижен у больных с неудачами на предыдущих этапах лечения, при рецидивах и при хронических формах заболевания. Степень снижения $\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ нарастала по мере увеличения давности заболевания. Наиболее значительное снижение уровня $\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ имело место у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и казеозной пневмонией, при распространенности процесса более 2-х долей, при наличии резко выраженной интоксикации и обильном бактериовыделении. Максимальное снижение метаболитов NO было отмечено у больных ОЛУ туберкулезом ($36,7 \pm 1,0$ при норме $45,9 \pm 1,1$; $p < 0,01$). Полученные результаты дают основание полагать, что МБТ и/или их токсины при контакте с сосудистым эндотелием подавляют активность эндотелиальной NO-синтазы, а возникающее при этом снижение плазменной концентрации NO соответственно уменьшает антитромботический и антиагрегационный потенциал крови, т.е. первично является негативным фактором патогенеза туберкулеза.

Учитывая, что обязательным компонентом ССВО является активация системы гемостаза с интенсификацией внутрисосудистого свертывания крови (ВСК), мы изучили показатели плазменной системы гемостаза в сопоставлении с состоянием антисвертывающей и фибринолитической систем крови и маркерами ВСК у больных ЛУ туберкулезом легких. Результаты исследования выявили у обследованных больных гиперкоагуляционный синдром. Классическими его признаками служили рост концентрации Ф и активности фибринстабилизирующего фактора (ФСФ) при удлинении времени лизиса (ВЛ), т.е. недостаточности фибринолиза. О выраженной гипертромбинемии свидетельствовало резкое нарастание концентрации растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ). При этом мы не обнаружили у больных данного контингента закономерного снижения активности антитромбина III (АТIII), который укладывался в пределы нормы в 76,4% наблюдений и был снижен лишь в 16,7% случаев. Наиболее выраженные гиперкоагуляционные изменения имели место у больных с диссеминированным и фибринозно-кавернозным туберкулезом легких, но максимума эти явления достигали при казеозной пневмонии. Гиперкоагуляционные сдвиги нарастали параллельно с увеличением протяженности процесса в легочной ткани и тяжести туберкулезной интоксикации. При распределении больных по спектру ЛУ наиболее выраженный гиперкоагуляционный сдвиг имел место у больных с ОЛУ туберкулезом (табл.3).

Внутри системы гемостаза между всеми ее компонентами существовали тесные взаимосвязи, а степень нарастания гиперкоагуляционного синдрома прямо зависела от выраженности ССВО, оцениваемой по показателям РОФ. Величина протромбинового индекса (ПИ) находилась в отрицательной зависимости как с проявлениями гиперкоагуляционного синдрома и ВСК, так и всеми маркерами ССВО. В то же время обнаружилась прямая взаимосвязь протромбинового индекса с ТТР ($r=0,322$). Аналогичный характер связей обнаружил основной компонент

антисвертывающей системы АТШ, а между показателями ПИ и АТШ выявилась прямая корреляция ($r = 0,58$).

Таблица 3.

Показатели свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем крови у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при разном спектре лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам ($M \pm m$).

Показатели и ед. измерения	Группы исследования			
	Спектр ЛУ МБТ			
	здоровые	полирезистентность (1)	МЛУ (2)	ОЛУ (3)
АПТВ, сек	37,0±0,33	36,7±0,9	38,4±0,6*	40,6±1,2* $p_{1-3} < 0,01$
ТВ, сек	20,2±0,89	18,1±0,2*	18,3±0,25*	18,2±0,5
ПИ, %	104,0±2,7	105,1±2,1	98,2±2,5 $p_{1-2} < 0,01$	95,2±1,8* $p_{1-3} < 0,01$
Ф, г/л	3,15±0,13	4,1±0,2*	4,1±0,16*	4,7±0,17* $p_{1,2-3} < 0,05$
ФСФ, %	89,0±4,5	105,0±3,6*	105,4±4,4*	106,5±3,8*
АТ Ш, %	100,0±0,83	99,8±1,7	94,0±1,8* $p_{1-2} < 0,01$	95,3±1,0* $p_{1-3} < 0,01$
ВЛ, мин	169,0±12,0	254,1±5,5*	261,2±5,8*	285,8±4,5* $p_{1,2-3} < 0,01$
РКФМ, мг/л	36,5± 0,12	163,5±9,2*	169,7±10,5*	207,1±8,9* $p_{1,2-3} < 0,01$

* - различия с нормой достоверны

Анализ всех перечисленных взаимосвязей позволяет заключить, что в процессах ВСК, сопутствующих выраженному ССВО, происходит потребление как тромбогенных белков крови, формирующих каскад генерации тромбина, так и основного его ингибитора. В известной мере это балансирует ситуацию.

Сравнительное гистологическое исследование операционного материала позволило выявить характерные морфологические изменения легочной паренхимы при разной выраженности ССВО. Для резко выраженного синдрома системного воспалительного ответа характерно преобладание экссудативно-альтеративной реакции, сопровождаемой развитием обширного серозно-фибринозного воспаления в перифокальной зоне. При исследовании микроциркуляторного русла в кровеносных сосудах всех генераций, расположенных перикавитарно, перифокально и в отдаленных участках легкого, выражены признаки васкулита. Во многих кровеносных сосудах обнаруживались пристеночные и обтурирующие просвет тромбы. При умеренной выраженности ССВО преобладающей являлась экссудативно-продуктивная или продуктивная тканевая реакция в очаге и перифокальной зоне, наблюдалось фиброзирование легочной паренхимы, уплотнение казеоза в очагах, окруженных плотной фиброзной капсулой. Вокруг очагов и на отдалении определялись множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы, преимущественно продуктивного типа. В сосудистой системе легких, отдаленной от туберкулем, также выявлялись признаки васкулитов, повышения проницаемости, сладжирования и микротромбозов, сочетавшиеся с явлениями периваскулярного склероза.

Мы проанализировали эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с ОЛУ МБТ и сопоставили ее с эффективностью лечения больных с полирезистентностью и МЛУ МБТ. Лечение пациентов проводили в соответствии с данными о ЛУ МБТ. Режим химиотерапии состоял из 5-7 ПТП резервного ряда. При оценке эффективности лечения особое внимание уделялось двум основным объективным критериям: частоте и срокам прекращения бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты на питательные среды и частоте и срокам закрытия полостей распада.

Результаты исследования показали, что через 3 месяца лечения в группе больных с полирезистентностью МБТ негитивации мокроты по методу

микроскопии удалось добиться в 94,3% случаев, среди больных с МЛУ - в 60,3%, а с ОЛУ МБТ – в 45,4%. Через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения по данным микроскопии мокроты было достигнуто у всех больных с полирезистентностью МБТ. Среди больных с МЛУ и ОЛУ туберкулезом легких этот показатель составил соответственно 73,5% и 51,4%. Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты в наблюдавшихся группах документировалось более медленно. Через 3 месяца лечения у больных с полирезистентностью МБТ негитивации мокроты по данным посева удалось добиться в 75,7% , с МЛУ - в 55,2%, и с ОЛУ МБТ – в 37,9% случаев ($p < 0,01$). Через 6 месяцев лечения прекращение выделения МБТ по посеву мокроты было достигнуто у всех больных с полирезистентностью МБТ. Среди больных с МЛУ и ОЛУ туберкулезом этот показатель составил соответственно 67,4% и 43,9%. У 32,6% пациентов с МЛУ и 56,1% больных с ОЛУ МБТ после 6-ти месяцев лечения сохранялось бактериовыделение, выявляемое методом посева. Всего прекращение бактериовыделения среди больных с ЛУ туберкулезом легких через 6 месяца лечения, по данным посева мокроты, произошло у 69,7% пациентов. Таким образом, эффективность лечения больных с ЛУ туберкулезом легких была отчетливо взаимосвязана со спектром ЛУ МБТ.

Частота закрытия полостей распада через 3 месяца лечения в сравниваемых группах больных достоверно не различалась. Через 6 мес. лечения среди больных с полирезистентностью МБТ частота закрытия каверн составила 37,1%, с МЛУ – 24,9% и ОЛУ МБТ – 12,1% случаев. Всего закрытия полостей распада через 6 мес. удалось достичь в 24,9% случаев. К этому же сроку (через 6 мес. лечения) произошло уменьшение размеров каверн у 55,7% больных с полирезистентностью МБТ, у 65,7% с МЛУ и у 50% больных с ОЛУ МБТ. Не претерпели изменений к исходу 6 мес. комплексного лечения полости распада в 7,2% и 9,4% случаев при наличии у больных полирезистентности и МЛУ, но в 4-5 раз чаще (37,9%) у пациентов с ОЛУ МБТ.

Мы изучили динамику показателей синдрома системного воспалительного ответа у больных лекарственно - устойчивым туберкулезом легких в процессе лечения при разной его эффективности. В динамике, через 3 мес. комплексного лечения были обследованы 212 больных. У 177 из них (1-я группа) лечение оказалось эффективным: к указанному сроку прекратилось бактериовыделение, отмечалась положительная рентгенологическая динамика, значительно уменьшились или были устранены полностью клинические проявления синдрома интоксикации. У 35 больных (2-я группа) лечение расценивали как неэффективное, поскольку бактериовыделение сохранялось, отсутствовала существенная рентгенологическая динамика, а иногда наблюдались явления прогрессирования процесса. Вместе с тем, на фоне комплексного лечения субъективное состояние больных в большинстве случаев улучшалось и клинические проявления интоксикации в той или иной степени нивелировались.

Результаты исходных и повторных исследований индикаторов воспаления у больных этих двух групп показали, что до начала лечения выраженность системного воспалительного ответа у больных 2-ой группы, оцениваемая по показателям РОФ, была несколько больше, хотя лишь для Нр разница достигала статистической значимости. Через 3 мес. эффективного лечения у больных 1 группы показатели большинства РОФ (СРБ, SAA, α_1 -АТ, Нр) существенно снизились, хотя продолжали достоверно превышать норму. Уровень фибриногена полностью нормализовался. У больных 2-ой группы отмечалась лишь тенденция к снижению уровней СРБ и Ф, а в показателях SAA существенных сдвигов не произошло. Уровни α_1 -АТ и Нр достоверно снизились по сравнению с исходными данными, но по-прежнему значительно превышали норму. Для Нр разница между группами и на этом сроке оставалась достоверной.

При оценке динамики показателей нутритивного статуса у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в процессе лечения при

разной его эффективности оказалось, что показатели ОБ в обеих группах больных после 3-х мес. лечения не претерпели изменений. В показателях ТТР между сравниваемыми группами до начала лечения существенной разницы не наблюдалось. Через 3 месяца ХТ у больных с положительным эффектом лечения наблюдалось мало выраженное количественно, но достоверное повышение среднего показателя ТТР. У больных сравниваемой группы принципиально динамика ТТР оказалась аналогичной, однако увеличение среднего показателя не достигало степени статистической значимости. Уровень альбумина у больных с эффективным лечением достоверно вырос, перестав отличаться от нормы, тогда как в группе больных с неэффективным лечением достоверное снижение альбумина сохранялось. Содержание МСМ в группе больных с эффективным лечением никакой динамики не претерпело, а у больных с неэффективным лечением существенно увеличилось.

Таким образом, оказалось, что состояние белково-энергетической недостаточности у больных ЛУ туберкулезом легких носило устойчивый характер. Оно лишь несколько уменьшилось через 3 мес. эффективной химиотерапии и полностью сохранялось к этому сроку в случаях неэффективного лечения.

Содержание стабильных метаболитов NO^{\cdot} в сыворотке крови через 3 месяца лечения у больных с хорошим эффектом достоверно выросло и полностью нормализовалось. В группе больных с неэффективным лечением к тому же сроку уровень стабильных метаболитов NO^{\cdot} в сыворотке крови не изменился и оставался достоверно сниженным. Поскольку главным критерием эффективности лечения служило прекращение или сохранение бактериовыделения, т.е. жизнеспособность микобактериальной популяции в организме пациента, разная динамика стабильных метаболитов NO^{\cdot} в крови больных с разным эффектом лечения, по-видимому, подтверждала, что МБТ оказывают прямое угнетающее действие на активность эндотелиальной NO -синтазы.

Показатели плазменной системы гемостаза до начала лечения у больных сравниваемых групп достоверно не различались. В обоих случаях до начала лечения имел место гиперкоагуляционный сдвиг, который документировался достоверным повышением уровня Ф и активности ФСФ, удлинением ВЛ и ростом концентрации РКФМ при снижении ПИ. При эффективном лечении через 3 мес. ХТ показатели Ф, ФСФ и ПИ нормализовались, а РКФМ и ВЛ достоверно снизились, но оставались увеличенными по отношению к норме. В целом, как и в случае с РОФ, динамика была благоприятной, но незавершенной. У больных с неэффективным лечением через 3 мес. ХТ гиперкоагуляционный статус сохранялся, что документировалось отсутствием достоверных сдвигов в показателях Ф, ФСФ, ВЛ и РКФМ при снижении активности ПИ и АТШ.

Таким образом, обнаружилось, что неблагоприятному течению ЛУ туберкулеза легких сопутствует резко выраженный ССВО, некоторые проявления которого, наряду с защитной функцией, приобретают свойства самостоятельных патогенетических факторов. Патогенетические методы лечения, традиционно применяемые в отечественной фтизиатрии, могут нивелировать отрицательное действие возникающих сдвигов на организм больного туберкулезом легких и способствовать повышению эффективности комплексного лечения.

Для изучения эффективности включения некоторых методов патогенетического воздействия в комплексное лечение больных ЛУ туберкулезом проведено исследование 116 больных с МЛУ и ОЛУ туберкулезом легких. Пациенты были разделены на 5 групп. У больных первой группы (n=21) индивидуальный режим химиотерапии был дополнен антиоксидантной терапией с использованием в качестве антиоксиданта аевита. Основанием для назначения аевита явился известный факт, что нарастание процессов ПОЛ является обязательным участником и отягощающим фактором любого воспалительного процесса. Показанием для назначения аевита явилась замедленная регрессия специфического процесса

в ходе адекватной ХТ. Под замедленной регрессией процесса мы подразумевали отсутствие существенной динамики клинических проявлений синдрома туберкулезной интоксикации, незначительные сдвиги в показателях общего анализа крови, продолжающееся бактериовыделение и отсутствие изменений в показателях РОФ. Противопоказанием к назначению препарата явилась индивидуальная непереносимость.

Во вторую группу вошли 19 больных, которым в комплексное лечение был включен курс терапии малыми дозами инсулина в сочетании с инфузиями 5% раствора глюкозы. Мотивацией для назначения инсулина явилось наличие у этих больных белково-энергетической недостаточности, выявляемой низкими уровнями ТТР и сывороточного альбумина. Снижение нутритивного потенциала организма создает неблагоприятный фон для протекания репаративных процессов, являющихся основным механизмом заживления после подавления возбудителя. Поэтому мы допускали, что применение инсулина, который помимо регуляции углеводного обмена, обладает также анаболическим и антикатаболическим действием, в небольших дозах окажет положительный эффект при лечении больных туберкулезом легких указанного контингента. Противопоказанием к назначению инсулина являлась индивидуальная непереносимость препарата.

Нарушения в плазменной системе гемостаза в виде гиперкоагуляционного сдвига с развитием ВСК сопровождаются возникновением микротромбообразования, что вызывает нарушения микроциркуляции и легочного газообмена, затрудняя доставку лекарств к очагу поражения и создавая опасность тромбоэмболических осложнений. Мы предположили, что коррекция нарушений в плазменной системе гемостаза с помощью двух методических подходов – плазмафереза и гепаринотерапии может способствовать повышению эффективности лечения больных ЛУ туберкулезом легких. Больным третьей группы (24 пациента) для коррекции нарушений в плазменной системе гемостаза применяли лечебный

плазмаферез. Противопоказанием для проведения плазмафереза явилось снижение уровня общего белка ниже 65 г/л и наличие кровохарканья.

Для коррекции нарушений в плазменной системе гемостаза больные четвертой группы (18 пациентов) получали антикоагулянт прямого действия - гепарин наряду с инфузией реополюглокина. Последний, являясь препаратом низкомолекулярного декстрана, уменьшает агрегацию форменных элементов крови, стимулирует перемещение жидкости из тканей в кровеносное русло, снижает вязкость крови, способствует восстановлению капиллярного кровотока, оказывает дезинтоксикационное действие. Противопоказанием для назначения гепаринотерапии явилась индивидуальная непереносимость препарата и наличие кровохарканья.

Контрольную пятую группу составили 34 пациента, в лечении которых не использовали вышеуказанные патогенетические методы.

Сравниваемые группы больных по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным были идентичны и представлены пациентами с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, что позволило объективно оценить влияние различных патогенетических методов лечения на отдельные компоненты синдрома системного воспалительного ответа и на эффективность разных вариантов комплексной химиотерапии. Все вышеуказанные патогенетические методы включали в комплексное лечение через 1,5-2мес. от начала химиотерапии. Их влияние на отдельные компоненты синдрома системного воспалительного ответа оценивали через 3 мес. комплексной терапии, а эффективность лечения больных – через 3 и 6 мес. лечения.

Поскольку целью присоединения к комплексному лечению антиоксидантного препарата аевита было использование его противовоспалительного и мембранопротекторного действия, оценку эффекта от его применения мы проводили с помощью анализа и сопоставления динамики отдельных РОФ у больных 1-й и контрольной групп. При этом исходные сдвиги в показателях всех РОФ в обеих группах больных были

практически одинаковыми и значительно превышали нормальные значения. Через 3 мес. комплексного лечения у больных обеих групп показатели РОФ достоверно снизились. Вместе с тем, имело место наличие существенных межгрупповых различий. В группе, получавшей аевит, значения СРБ, Нр и Ф вплотную приблизились к норме, показатели SAA и α_1 -АТ оставались повышенными по отношению к норме, но резко снизились (SAA в 5 раз). В группе контроля, не получавшей аевит, все 5 исследованных показателей оставались повышенными по отношению к норме и 4 из них (кроме Ф) достоверно превышали аналогичные показатели в основной группе на данном сроке наблюдения. Таким образом, включение в комплексное лечение антиоксиданта аевита существенно снижало выраженность локальной воспалительной реакции у больных с МЛУ и ОЛУ туберкулезом и тем самым создавало благоприятные условия для процессов заживления.

Исходные показатели нутритивного статуса у больных с МЛУ и ОЛУ туберкулезом были практически одинаковы. Результаты исследования показали, что через 3 месяца комплексного лечения с включением малых доз инсулина в комбинации с глюкозой у пациентов полностью нормализовались уровень альбумина и А/Г коэффициент, достоверно выросли (хотя не достигли нормы) показатели ТТР, несколько снизился уровень МСМ. У пациентов, не получавших инсулинотерапию, за тот же период никаких сдвигов в показателях нутритивного статуса не произошло, а уровень МСМ достоверно увеличился. В результате через 3 месяца лечения все исследованные показатели, кроме общего белка, приобрели достоверное различия между группами. Полученные данные показали, что включение в комплексное лечение малых доз инсулина в комбинации с глюкозой значительно улучшает нутритивный статус больных с МЛУ и ОЛУ туберкулезом легких с одновременным снижением интенсивности катаболических процессов. В группе, не получавшей инсулин, недостаточность нутритивного статуса на протяжении первых 3-х месяцев

лечения носила стойкий характер, а процессы белкового катаболизма даже интенсифицировались.

Гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза, осложняющий течение и лечение ЛУ туберкулеза легких, мы попытались корригировать при помощи 2-х подходов. Первый из них базировался на попытке снижения коагуляционного потенциала крови путем прямого подавления активности тромбогенных белков крови при помощи гемодилуции и извлечения из крови разнообразного антигенного материала при помощи плазмафереза, второй – путем введения гепарина.

Исходные показатели плазменной системы гемостаза у больных обеих основных и контрольной групп были практически одинаковы. Во всех группах больных до начала лечения имел место гиперкоагуляционный сдвиг, документированный повышенными значениями Ф и ФСФ, удлинением ВЛ и высокими концентрациями РКФМ. Последний (рост РКФМ) являлся маркером тромбинемии и латентно протекавшего внутрисосудистого свертывания крови (ВСК). Через 3 месяца комплексного лечения у больных, которым проводили курс плазмафереза, отмечалось достоверное удлинение АПТВ и ТВ, т.е. замедление процесса свертывания крови. Происходило это на фоне снижения ПИ и нормализации Ф и ФСФ, т.е. достоверного снижения тромбогенного потенциала крови. При этом одновременно уменьшалась и активность АТШ, т.е. сдвиги носили сбалансированный характер. Картина дополнялась нормализацией ВЛ, отражавшей адекватность фибринолитической активности крови ее коагуляционному статусу. Несмотря на все эти позитивные изменения, показатель РКФМ, существенно снизившись, оставался выше нормы, что являлось признаком гипертромбинемии. В сложившейся ситуации гипертромбинемия, очевидно, была обусловлена наличием обширной зоны тканевых повреждений, высвобождающих в циркуляцию большое количество тканевого фактора (тромбопластина). У больных сравнимой группы, в лечение которых не включали плазмаферез, к аналогичному сроку показатели АПТВ, ТВ, ПИ, Ф,

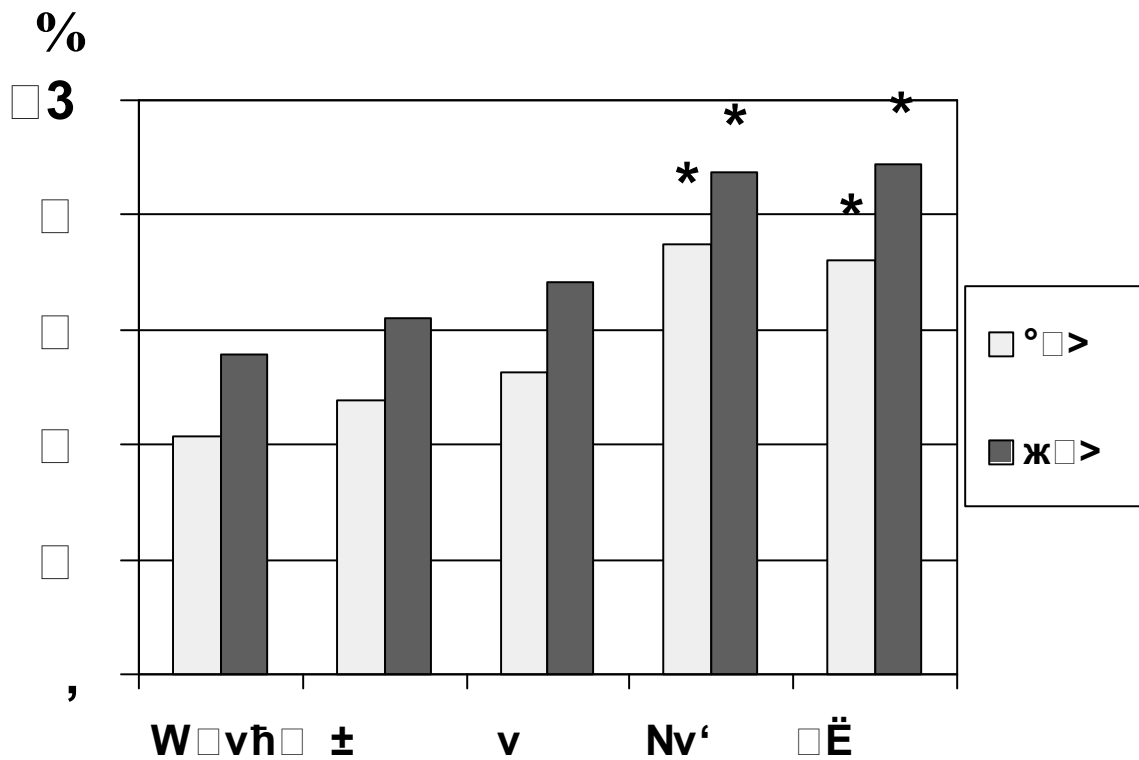
АТШ и РКФМ не изменились, активность ФСФ слегка снизилась, но ВЛ увеличилось, и в целом можно было констатировать отсутствие существенных сдвигов в состоянии плазменной системы гемостаза к 3-м месяцам лечения.

Принципиально аналогичные данные мы получили при включении в комплексное лечение гепарина. Основным отличием от группы, получавшей плазмаферез, являлось менее значительное снижение РКФМ, который является потенциально опасным субстратом для тромбообразования. Отчетливое позитивное влияние гепаринотерапии на состояние системы гемостаза у больных ЛУ туберкулезом легких имеет важное значение при лечении больных с МЛУ и ОЛУ МБТ, поскольку создает альтернативу для коррекции гиперкоагуляционных сдвигов при наличии противопоказаний к плазмаферезу.

Оценив воздействие различных патогенетических методов на выраженность отдельных звеньев ССВО, мы проанализировали влияние вышеприведенных патогенетических методов на эффективность лечения больных МЛУ и ОЛУ туберкулезом по общепринятым объективным критериям - по частоте и срокам прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. Результаты проведенных исследований показали, что частота и сроки прекращения бактериовыделения в группах больных, получавших в качестве патогенетических средств антиоксидант аевит и инсулин, достоверно не отличались от показателей контрольной группы (рис.3). В противоположность этому, у больных, получавших в составе комплексного лечения плазмаферез или гепарин, частота негативации мокроты через 3 и 6 месяцев лечения была достоверно выше по сравнению с контролем.

Рис.3

Частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты в сравниваемых группах через 3 и 6 мес. лечения

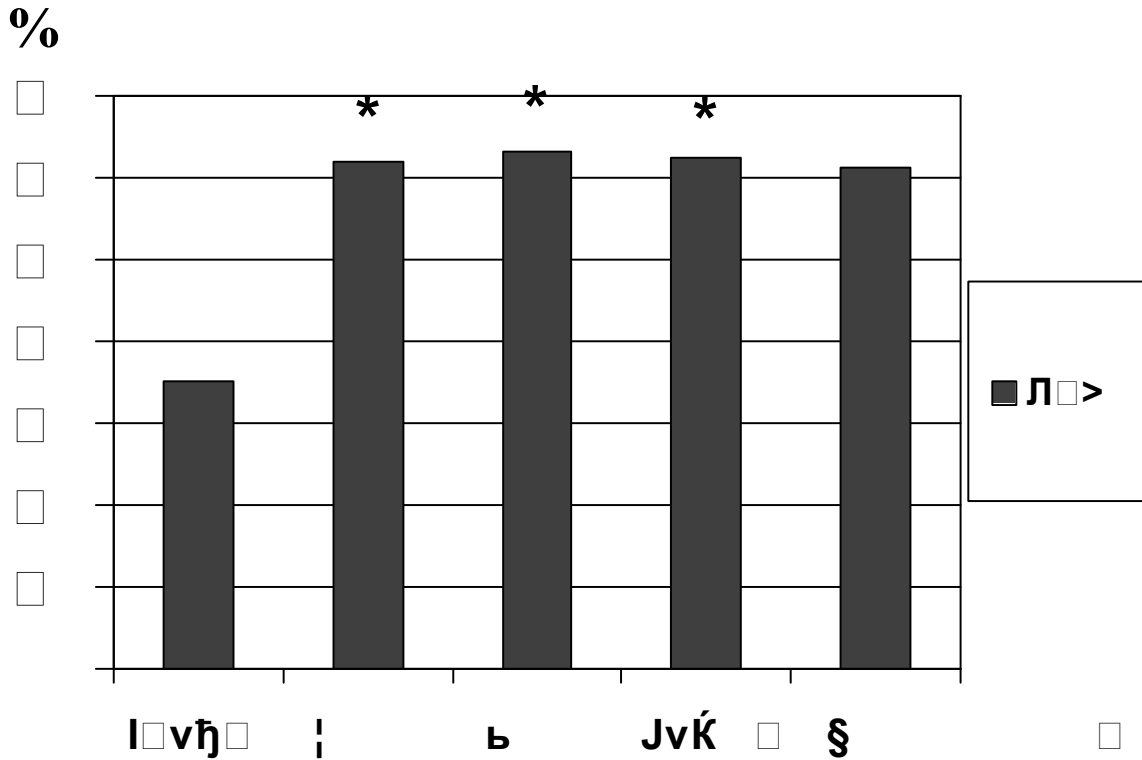


* - различия с контролем достоверны

При сопоставлении эффективности лечения в сравниваемых группах больных по динамике полостей распада в легочной ткани показал, что через 3 мес. комплексного лечения достоверных различий между ними не наблюдалось (рис.4). Через 6 мес. лечения различия по частоте закрытия полостей распада между сравниваемыми группами больных носили недостоверный характер. Однако, в группах больных, получавших патогенетическую терапию аевитом, инсулином и плазмаферезом частота уменьшения размеров полостей распада достоверно превышала аналогичный показатель у больных контрольной группы. У пациентов, получавших гепарин, обнаружилась аналогичная тенденция ($p < 0,1$). Отсутствие динамики со стороны полостных образований к исходу 6 мес. лечения наблюдалось только у пациентов, не получавших никакой патогенетической терапии, и составила 32,4%, хотя у этих больных в процессе лечения и отмечалось частичное рассасывание инфильтрации и очаговых изменений.

Рис.4

Частота уменьшения размеров полостей распада в легких в сравниваемых группах больных через 3 и 6 мес. лечения



*** - различия между контролем достоверны**

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что включение в комплексное лечение больных МЛУ и ОЛУ туберкулезом легких в качестве патогенетических методов лечения антиоксиданта аевита, обладающего анаболическим, гепатопротекторным и антикатаболическим эффектом инсулина, прямого антикоагулянта гепарина и проведение плазмафереза повышает эффективность лечения больных ЛУ туберкулезом легких, что обусловлено их благоприятным влиянием на различные звенья синдрома системного воспалительного ответа.

ВЫВОДЫ

1. Течение специфического процесса у больных туберкулезом легких с обширной лекарственной устойчивостью МБТ является более тяжелым, чем у больных с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Об этом свидетельствует достоверно более частое выявление среди этих пациентов хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с резко выраженной туберкулезной интоксикацией, двухсторонним поражением легочной ткани, протяженностью процесса более 2-х долей и обильным бактериовыделением.
2. При полирезистентности МБТ устойчивость к изониазиду обнаруживается у 70,0%, к рифампицину – у 17,1% больных, при множественной лекарственной устойчивости МБТ резистентность к этамбутолу определяется у 57,5% больных, при обширной лекарственной устойчивости резистентность МБТ к протионамиду отмечается у 80,3% больных. Среди резервных противотуберкулезных препаратов резистентность МБТ у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких чаще всего наблюдается к канамицину (34,7%).
3. Течение лекарственно-устойчивого туберкулеза сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа, выраженность которого взаимосвязана с тяжестью состояния больных. Синдром системного воспалительного ответа проявляется значительным ростом концентраций в крови острофазных белков, выраженным интоксикационным синдромом с возникновением белково-энергетической недостаточности, нарушением метаболической функции сосудистого эндотелия и развитием гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза.
4. Гиперпродукция острофазных белков документируется достоверным повышением в сыворотке крови показателей С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -

антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена. Наиболее информативными являются показатели сывороточного амилоидного белка А ($141,7 \pm 3,8$ при норме ≤ 10 мг/л; $p < 0,01$) и С-реактивного белка ($41,7 \pm 2,8$ при норме ≤ 3 мг/л; $p < 0,01$), значения которых могут на порядок и более превышать верхнюю границу нормы.

5. Нарушение метаболической функции сосудистого эндотелия проявляется снижением плазменной концентрации оксида азота до $38,0 \pm 0,78$ мкМ (при норме $45,9 \pm 1,1$ мкМ; $p < 0,01$), обладающего сосудорасширяющим и антиагрегантным действием. Снижение плазменной концентрации NO реально имело место у 60% пациентов.
6. На фоне роста концентраций острофазных, в том числе, - тромбогенных белков крови и снижения антиагрегантной функции сосудистого эндотелия у подавляющего числа больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (95,3%), развиваются гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, нарастающие параллельно тяжести состояния больных, с развитием латентно протекающего внутрисосудистого свертывания крови.
7. У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких наличие специфической интоксикации сопровождается развитием белково-энергетической недостаточности, нарастающей параллельно тяжести процесса и документируемой снижением концентрации в сыворотке крови висцеральных белков - альбумина ($37,6 \pm 0,3$ при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л; $p < 0,01$) и транстиретина ($10,7 \pm 0,2$ при норме $20,0 \pm 1,5$ мг/дл; $p < 0,01$). Одновременное нарастание уровня молекул средней и малой молекулярной массы ($0,3 \pm 0,03$ при норме $\leq 0,240$ ед.опт.пл.; $p < 0,01$), являясь маркером интоксикации, отражает также высокий уровень катаболических процессов.
8. В легочной паренхиме резко выраженному синдрому системного воспалительного ответа соответствуют выраженные

морфологические изменения в виде экссудативно-альтеративной воспалительной реакции с преобладанием казеозно-некротического компонента и значительным изменением архитектоники микроциркуляторного русла легких. Умеренно выраженному синдрому системного воспалительного ответа сопутствует торпидный тип течения туберкулеза с преобладанием продуктивной тканевой реакции и умеренно выраженным поражением системы микрососудов.

9. Эффективность лечения больных ЛУ туберкулезом снижается по мере расширения спектра ЛУ МБТ. Частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты через 3 мес. лечения у больных с полирезистентностью составила 75,7%, с множественной лекарственной устойчивостью - 55,2%; $p < 0,01$, с обширной лекарственной устойчивостью - 37,9%; $p < 0,01$, через 6 мес. лечения соответственно - 100%, 67,4% и 43,9%. Закрытие полостей распада зависит от спектра лекарственной устойчивости МБТ. Среди больных с полирезистентностью МБТ через 6 мес. лечения она составила 37,1%, МЛУ - 24,9% и ОЛУ - 12,1% ($p < 0,01$).
10. К исходу трех месяцев эффективного лечения выраженность синдрома системного воспалительного ответа значительно уменьшается. Уровни острофазных белков достоверно снижаются, концентрация оксида азота в плазме и показатели системы гемостаза нормализуются. Признаки нутритивной недостаточности носят устойчивый характер и претерпевают лишь небольшую позитивную динамику. При неэффективном лечении проявления синдрома системного воспалительного ответа сохраняются или нарастают.
11. Включение в комплексное лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких патогенетических методов воздействия повышает эффективность проводимого лечения. Коррекция гиперкоагуляционного статуса с использованием

плазмафереза и гепаринотерапии повышает процент прекращения бактериовыделения через 6 месяцев лечения до 88,8 % и 87,5% по сравнению с 55,9% в контрольной группе ($p < 0,01$). Частота уменьшения размеров полостей распада через 6 месяцев химиотерапии при использовании антиоксидантной терапии, инсулинотерапии, и плазмафереза составила соответственно 61,9%, 63,2% и 62,5% по сравнению с 35,2% в контрольной группе ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки характера туберкулезного процесса и контроля за его течением в условиях химиотерапии рекомендуется использовать определение комплекса высоко реактивных белков острой фазы воспаления, включающего сывороточный амилоидный белок А, С-реактивный белок, α_1 -антитрипсин и гаптоглобин.
2. Для оценки нутритивного статуса больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и выявления у них белково-энергетической недостаточности рекомендуется, наряду с индексом массы тела, использовать определение сывороточного белка транстретина, который является чувствительным маркером нутритивной недостаточности. Дополнительную информацию в этом плане дает определение альбумина и А/Г коэффициента.
3. Для оценки нарушений функционального статуса сосудистого эндотелия у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких может быть рекомендовано определение уровня оксида азота в сыворотке крови.
4. В качестве средства патогенетической терапии для снижения остроты воспалительного процесса у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, в генезе которого большая роль принадлежит реакциям свободнорадикального окисления, рекомендуется применение

препаратов антиоксидантного действия (аевит) ежедневно по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 30 дней.

5. Для купирования белково-энергетической (нутритивной) недостаточности посредством нормализации процессов окисления глюкозы и стимуляции гликогенообразования в мышцах и печени, а также с учетом прямого анаболического действия на процессы белкового и липидного обмена рекомендуется назначение инсулина в дозе 5ЕД в сутки, п/к за 30 мин до еды в комбинации с инфузиями растворов глюкозы (250мл 5% раствора глюкозы) в течение 10-14 дней.
6. Для снижения гиперкоагуляционного потенциала крови и, соответственно, интенсивности внутрисосудистого микротромбообразования, негативно влияющего на состояния микроциркуляции, рекомендуется применение плазмафереза или гепаринотерапии. Рекомендуется проведение 3-5 процедур плазмафереза. Гепарин следует вводить в дозе 5 тыс. МЕ п/к через 6 часов после инфузии 200 мл реополиглюкина через день. Курс составляет 5 инъекций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Комиссарова О.Г Новые аспекты в изучении метаболических процессов, оказывающих влияние на течение туберкулеза легких //VIII Российский съезд фтизиатров: Материалы съезда- М.,2007.- С. 102.
2. Каминская Г.О., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Комиссарова О.Г. Механизмы саморегуляции свертывающей системы крови у больных туберкулезом легких //VIII Российский съезд фтизиатров: Материалы съезда- М.,2007.- С. 102.
3. Komissarova O.G., Abdullayev R.Y. Kaminskaya G.O. Level of nitric oxide stable metabolites in blood serum of patients with MDR tuberculosis //Eur. Respir. J., 2007, v.30 (Suppl.51) – P.662

4. Abdullayev R.Y., Komissarova O.G., Kaminskaya G.O. Level of C-reactive protein in blood serum of patients with MDR tuberculosis before and after treatment //Eur. Respir. J., 2007, v.30 (Suppl.51) – P.201.
5. Vaniyev E.V., Abdullayev R.Y., Komissarova O.G., Vasilyeva I.A. Side effects of antituberculosis drugs at treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis //Eur. Respir. J., 2007, v.30 (Suppl.51) – P.197.
6. Naumova A.N., Mishin V.Y., Komissarova O.G., The efficacy of treatment of patients with drug resistant tuberculosis. //Eur. Respir. J., 2007, v.30 (Suppl.51) – P.420.
7. Комиссарова О.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Клинико-лабораторная характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. //XVII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-Казань,2007. – С.178.
8. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Колебания уровней С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких в процессе лечения. //XVII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-Казань,2007. – С.178.
9. Комиссарова О.Г., Мишин В.Ю., Пузанов В.А. Динамика индукции (развития) «обширной» лекарственной устойчивости (XDR) МБТ к противотуберкулезным препаратам при неудачах лечения больных туберкулезом с МЛУ //VII съезд фтизиатров Республики Беларусь: Материалы съезда – Минск.,2008. –С. 331-333.
10. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в показателях системного воспалительного ответа у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. //VII съезд фтизиатров Республики Беларусь: Материалы съезда – Минск., 2008. - С. 241-243.

11. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Оценка показателей С-реактивного белка в сыворотке крови у больных туберкулезом легких. //Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. - №10. – С.50-54.
12. Каминская Г.О., Серебряная Б.А., Мартынова Е.В., Комиссарова О.Г. Состояние антисвертывающей системы крови при гиперкоагуляционном синдроме у больных туберкулезом легких. //Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. - №11. – С.35-39.
13. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г., Глотова Е.В. Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких //XVIII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.- Екатеринбург,2008. - С144.
14. Абдуллаев Р.Ю., Ваниев Э.В. Каминская Г.О., Васильева И.А., Комиссарова О.Г. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II б режимов химиотерапии //Пробл. туб. и бол. легких. – 2009. - №2. - С.57-61.
15. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. //Пробл. туб. и бол. легких – 2009. - №2. - С.50-52.
16. Каминская Г.О., Мартынова Е.В, Серебряная Б.А., Комиссарова О.Г. Состояние фибринолитической системы при гиперкоагуляционном синдроме у больных туберкулезом легких. //Пробл. туб. и бол. легких – 2009.- №3.- С.51-54.
17. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г., Глотова Е.В. Сывороточный уровень оксида азота в оценке системного воспаления у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких //Пробл. туб. и бол. легких. – 2009. - №5. - С.40-43.

18. Комиссарова О.Г., Мишин В.Ю., Абдуллаев Р.Ю. Сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с множественной (МЛУ) и обширной лекарственной устойчивостью (ОЛУ) к противотуберкулезным препаратам //XIX национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-Москва,2009.- С.318.
19. Комиссарова О.Г., Мишин В.Ю., Абдуллаев Р.Ю. Развитие обширной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам в процессе лечения больных с МЛУ туберкулезом //XIX национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-Москва,2009.-С. 318-319
20. Абдуллаев Р.Ю., Ваниев Э.В., Каминская Г.О., Васильева И.А., Комиссарова О.Г. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов на печень при разных режимах химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких. //XIX национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-Москва,2009.-С. 320.
21. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Комиссарова О.Г. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких //Туб. и бол. легких, 2009, №11, С.40-48.
22. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Количественное определение С-реактивного белка у больных туберкулезом легких при динамическом обследовании до и в процессе лечения //Пособие для врачей – М.,2009.
23. Карпина Н.Л., Коссий Ю.Е., Федорова В.И., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий. //Туберкулез и болезни легких. – 2010.- №3. -С.28-33.
24. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом //Врач – 2010. - №4. - С.31-33.

25. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Ерохин В.В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества. //Врач – 2010. - №5. - С.25-27.
26. Abdullaev R.Y Komissarova O.G., Kaminskaya G.O. The relationship between level of C-reactive protein in blood serum and clinical manifestations of the disease in patients with pulmonary tuberculosis. //Eur Respir J.- 2010. – v.36, Suppl.54.- P.3051.
27. Пузанов В.А., Васильева И.А., Эргешов А.Э., Мартынова Л.П., Комиссарова О.Г. Мониторинг распространенности MDR и XDR-штаммов. Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Материалы Всероссийской научно-практической конференции – Спб.,2010. - С.69.
28. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Показатели сывороточного амилоидного белка А и С-реактивного белка у больных туберкулезом легких. //Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Материалы Всероссийской научно-практической конференции – Спб.,2010. – С.86.
29. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Ерохин В.В. Особенности течения туберкулеза легких и эффективность лечения больных, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью. // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. – 2010. - Вып.14,№3-4. – С. 33-34.
30. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Каминская Г.О., Ерохин В.В. Показатели системного воспалительного ответа у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. //Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. – 2010. - Вып.14,№3-4. – С.38-39.
31. Комиссарова О.Г., Ерохин В.В., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Клиническое течение процесса у больных туберкулезом легких с обширной лекарственной устойчивостью МБТ. //XX национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-М,2010.- С.359.

32. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сывороточный амилоидный белок А – новый маркер активности процесса при туберкулезе легких. //XX национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса.-М.,2010.- С.362.
33. Каминская Г.О., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Участие системы гемостаза в формировании синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких. //Туб. и бол. легких – 2011. - №2. – С.52-58.
34. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Сывороточный амилоидный белок А – его роль и участие в патологии органов дыхания. //Туб. и бол. легких – 2011. - №2. – С.3-8

Список сокращений

А-III	- антитромбин III
А/Г	- альбумино-глобулиновый коэффициент
АОЗ	- антиоксидантная защита
АПТВ	- активированное парциальное тромбопластиновое время
ВСК	- внутрисосудистое свертывание крови
ВЛ	- времени лизиса эуглобулинового сгустка
КТ	- компьютерная томография
ЛУ	- лекарственная устойчивость
МБТ	- микобактерии туберкулеза
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
МСМ	- молекулы средней и малой молекулярной массы
ОЛУ	- обширная лекарственная устойчивость
ПИ	- протромбиновый индекс
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПТП	- противотуберкулезные препараты
РКФМ	- растворимые комплексы фибрин-мономера
СРБ	- С - реактивный белок
ССВО	- синдром системного воспалительного ответа
ТВ	- тромбиновое время
ТТР	- транстиретин
Ф	- фибриноген
ФСФ	- фибринстабилизирующий фактор
ХТ	- химиотерапия
α_1 -АТ	- α_1 - антитрипсин
CV	- каверна
eNOS	- эндотелиальная NO - синтаза

Hp	- гаптоглобин
NO	- оксид азота
SAA	- сывороточный амилоидный белок А
S	- стрептомицин
H	- изониазид
R	- рифампицин
E	- этамбутол
Z	- пипразинамид
K	- канамицин
A	- амикацин
Ofx	- офлоксацин
Fq	- фторхинолон
Pt	- протионамид
Cap	- капреомицин
Cs	- циклосерин
PAS	- ПАСК
Lzd	- линезолид