

### Литература

1. Воробьева М.А., Манзенюк И.Н. Chlamydia pneumoniae (Chlamydia) pneumoniae. — Новосибирск: ЗАО Медико-биологический союз, 2002. — 43 с.
2. Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Мед. кн., 2002. — 192 с.
3. Игнатова И.А., Смирнова С.В., Капустина Т.А. и др. Клинико-патогенетические варианты аллергической риносинусопатии и хламидийная инфекция // 2-ая Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция: лекции, обзоры и тез. докл. — Абакан, 2002. — С. 256-258.
4. Капустина Т.А., Игнатова И.А., Парилова О.В. и др. Хламидийная инфекция и хронический ринит // Дальневосточный мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 68-72.
5. Johansson S.G., Tari H. Всемирная организация по аллергии: руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы // Аллергология и иммунология. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 81-91.
6. Grayston J.T. Epidemiology of Chlamydia pneumonia (TWAR) // Annu. Rev. Med. — 1996. — Vol. 23. — P. 211-212.
7. Kauppinen M., Saikku P. Pneumonia due to Chlamydia

pneumoniae: prevalence, clinical features, diagnosis and treatment // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 21. — P. 244-252.

8. Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae // Eur. Heart. J. — 1993. — Vol. 14. — P. 57-61.

9. Leinonen M., Saikku P. Interaction of Chlamydia pneumoniae infection with other risk factors of atherosclerosis // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 138, № 5. — P. 504-506.

10. Miettinen A., Lehto S., Saikku P. et al. Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subject in Finland // Eur. Heart. J. — 1996. — Vol. 17. — P. 682-688.

11. Saikku P. Epidemiology of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 138, № 5. — P. 500-503.

### Сведения об авторах

Шаравии Алевтина Очур-ооловна — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: alochur@yandex.ru.

Смирнова Светлана Витальевна — г.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: svetvita@mail.ru.

Поликарпов Леонид Севостьянович — г.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ; e-mail: svetvita@mail.ru.

© КОРЕЦКАЯ Н. М., ЧУШКИНА А. А., НАРКЕВИЧ А. Н.

УДК 576.852.2:615.015.8:616.24-002.5

## ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Н. М. Корецкая, А. А. Чушкина, А. Н. Наркевич

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов;

кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. — д.м.н., проф. Н. М. Корецкая.

**Резюме.** Изучена частота, спектр и характер первичной лекарственной устойчивости микобактерий, выделенных от больных инфильтративным туберкулезом легких, за 9-летний период. Выявлено повышение частоты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в 1,4 раза, а также увеличение резистентности к большему количеству противотуберкулезных препаратов. Установлено увеличение удельного веса множественной лекарственной устойчивости возбудителя в 3 раза. На основании полученных данных обоснована необходимость изменения режима химиотерапии впервые выявленным больным инфильтративным туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, инфильтративный туберкулез легких.

Согласно российским нормативным документам, принято выделять первичную и приобретенную лекарственную устойчивость [5]. Условно первичная лекарственная устойчивость (лекарственная устойчивость среди впервые выявленных больных) определяется как резистентность, обнаруженная у микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных от пациента, никогда ранее не принимавшего противотуберкулезные препараты или получавшего их менее одного месяца [5]. В данном случае подразумевается, что больной заразился лекарственно устойчивым штаммом МБТ. Уровень первичной лекарственной устойчивости характеризует часть микобактериальной популяции, циркулирующей на территории, и этот показатель чрезвычайно важен для оцен-

ки степени напряженности эпидемической ситуации [8].

Последние годы характеризуются неблагоприятной тенденцией увеличения числа впервые выявленных больных с лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам, что имеет важное значение при лечении больных туберкулезом легких: противотуберкулезная терапия должна быть индивидуальной и адекватной лекарственной резистентности возбудителя [1]. Кроме того, знание спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных позволяет не только назначить адекватно режим терапии, проводить своевременную коррекцию лечения, оценивать состояние эпидемической ситуации по туберкулезу, но и оперативно принимать управленческие решения [7],

а данные мониторинговых исследований могут быть основой для планирования комплексных мероприятий по адекватному финансированию программ борьбы с туберкулезом в регионах Российской Федерации [6].

В этой связи изучение динамических изменений первичной лекарственной устойчивости возбудителя при инфильтративном туберкулезе легких, как наиболее часто встречающейся форме специфического процесса, составляющей в структуре заболеваемости туберкулезом органов дыхания в Красноярском крае почти 50% [4], представляет несомненный интерес.

Цель работы – изучить изменение первичной лекарственной устойчивости возбудителя при инфильтративном туберкулезе легких, произошедшие за 9-летний период (2003–2011 гг.) и обосновать необходимость изменения режима химиотерапии больных данной формой специфического процесса.

#### Материалы и методы

Проведена целенаправленная выкопировка данных из историй болезни 156 больных инфильтративным туберкулезом легких в возрасте от 16 до 70 лет, находившихся на стационарном лечении в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1: в 2003 году – 128 больных (I-я группа) и в 2011 году – 128 больных (II-я группа). Первый год наблюдения (2003) был выбран как год выхода приказа Минздрава РФ от 21.03.03 № 109 и начало лечения больных, согласно режимам химиотерапии, определенных этим приказом.

Все больные были впервые выявлены, являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение установлено путем посева мокроты на питательную среду Левенштейна-Йенсена.

Исследование лекарственной чувствительности штаммов МБТ проводилось стандартным непрямим методом абсолютных концентраций. Определялась частота лекарственной устойчивости, ее структура и спектр. Изучалась лекарственная чувствительность к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, канамицину. Кроме вышеперечисленных препаратов во II-й группе больных исследовалась лекарственная чувствительность к фторхинолонам. В структуре лекарственной устойчивости МБТ учитывалась монорезистентность, полирезистентность (устойчивость к двум препаратам и более, за исключением одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину), а также множественная лекарственная устойчивость – устойчивость по крайней мере к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия таковой к другим противотуберкулезным препаратам.

Результаты исследования были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Достоверность полученных результатов оценивалась по критерию (t) Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенного бактериологического метода исследования, в I-й группе первичная лекарственная устойчивость МБТ имела место у 43 больных

(33,6±4,2%), во II-й – у 62 (48,4±4,4%). Следовательно, ее показатели за 9-летний период возросли в 1,4 раза.

Исследование спектра первичной лекарственной устойчивости МБТ, данные которого представлены в табл. 1, показало, что наиболее высокие показатели устойчивости наблюдались как в I-й, так и во II-й группах к стрептомицину, изониазиду и рифампицину, то есть к основным противотуберкулезным препаратам (соответственно 88,4±4,9% и 95,2±2,7%; 74,4±6,7% и 85,5±4,5%; 39,5±7,5% и 74,2±5,5%). Следует отметить, что если в первых двух случаях показатели не имели значимых статистических различий, то в третьем – наблюдался статистически значимый рост лекарственной устойчивости к рифампицину в 1,9 раза. Обращает на себя особое внимание, что за 9-летний период произошел наиболее выраженный рост лекарственной устойчивости к этамбутолу с 7,0±3,9% до 62,9±6,1%, то есть в 9 раз ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

**Спектр первичной лекарственной устойчивости МБТ к основным и резервным препаратам у больных I-й и II-й группы (абс, в %;  $M \pm m$ )**

Препарат	Группы больных				P <sub>I-II</sub>
	I группа (n <sub>I</sub> =128)		II группа (n <sub>II</sub> =286)		
	абс.	%	абс.	%	
S	38	88,4±4,9	59	95,2±2,7	>0,05
H	32	74,4±6,7	53	85,5±4,5	>0,05
R	17	39,5±7,5	46	74,2±5,5	>0,05
E	3	7,0±3,9	39	62,9±6,1	<0,001
Ea	4	9,3±4,4	16	25,8±5,5	<0,05
K	2	4,7±3,2	15	24,2±5,4	<0,01
Ofl			8	12,9±4,2	<0,05

Примечание: S – стрептомицин, H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Ea – этионамид, K – канамицин, Ofl – офлоксацин.

Резко возросла и частота первичной лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда: так, если к этионамиду в 2003 году она составляла 9,3±4,4%, то в 2011 – 25,8±5,5%, то есть в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). Еще более показателен рост первичной лекарственной устойчивости МБТ к канамицину с 4,7±3,2% в I-й группе до 24,2±5,4% во II-й, то есть в 5,2 раза ( $p < 0,01$ ).

Рост первичной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам произошел на фоне утяжеления ее структуры, данные о которой приведены в табл. 2. Удельный вес монорезистентности не изменился, составив соответственно по группам 8,6±2,5% и 7,0±2,3% ( $p > 0,05$ ); из моноустойчивых штаммов наибольшую долю составляли штаммы, устойчивые к стрептомицину: соответственно по группам 54,5% и 66,7% от общего числа монорезистентных культур. Во II-й группе больных не было моноустойчивых штаммов к рифампицину и этионамиду. Удельный вес лекарственной устойчивости во II-й группе больных к двум препаратам снизился, к трем – остался без изменений (табл. 2).

Таблица 2

**Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных I-й и II-й групп по количеству и сочетаниям противотуберкулезных препаратов (абс., %;  $M \pm m$ )**

Лекарственная устойчивость МБТ	Количество больных				P <sub>1-11</sub>	
	I группа (n <sub>I</sub> =128)		II группа (n <sub>II</sub> =128)			
	абс.	%	абс.	%		
К 1 препарату	11	8,6±2,5	9	7,0±2,3	>0,05	
Н	3	2,3±1,3	3	2,3±1,8	>0,05	
Р	1	0,8±0,8			>0,05	
С	6	4,7±1,9			>0,05	
Еа	1	0,8±0,8	6	4,6±1,9	>0,05	
К 2 препаратам	16	12,5±2,9	5	3,9±1,7	<0,05	
Н, С	14	10,9±2,8	5	3,9±1,7	<0,05	
Р, С	2	1,6±1,1			>0,05	
К 3 препаратам	11	8,6±2,5	11	8,6±2,5	>0,05	
Н, Р, С	9	7,0±2,3	9	7,0±2,3	>0,05	
Н, С, Еа	1	0,8±0,8			>0,05	
Р, С, Е	1	0,8±0,8	2	1,6±1,1	>0,05	
К 4 препаратам	5	3,9±1,7	16	12,5±2,9	<0,05	
Н, Р, С, Е	1	0,8±0,8	14	10,9±2,8	<0,05	
Н, Р, С, К	2	1,6±1,1			>0,05	
Н, С, Е, Еа	1	0,7±0,7	1	0,8±0,8	>0,05	
Н, Р, С, Еа	1	0,7±0,7			>0,05	
Н, С, Е, К	1	0,7±0,7	1	0,8±0,8	>0,05	
К 5 препаратам			10	7,8±2,4	<0,01	
Н, Р, С, Е, К			4	3,1±1,5	<0,05	
Н, Р, С, Е, Еа			5	3,9±1,7	<0,05	
Н, Р, С, Е, Оfl			1	0,8±0,8	>0,05	
К 6 препаратам			7	5,4±2,0	<0,01	
Н, Р, С, Е, Еа, К			4	3,1±1,5	<0,05	
Н, Р, С, Е, К, Оfl			1	0,8±0,8	>0,05	
Н, Р, С, Е, Еа, Оfl			1	0,8±0,8	>0,05	
Р, С, Е, Еа, К Оfl			1	0,8±0,8	>0,05	
К 7 препаратам			4	3,1±1,5	>0,05	
Н, Р, С, Е, Еа, К, Оfl			4	3,1±1,5	>0,05	
Итого	43	33,6±4,2	62	48,4±4,4	<0,01	
В том числе	МЛУ	13	10,2±2,7	43	33,6±4,2	<0,001
	Полирезистентность	19	14,8±3,1	10	7,8±2,4	>0,05

В структуре лекарственной устойчивости к трем препаратам в обеих группах преобладала резистентность к комбинации изониазид + рифампицин + стрептомицин (табл. 2), то есть к сочетанию, применяемому в режиме химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением.

Во II-й группе больных, по сравнению с I-й, резко возрос удельный вес МБТ, имеющих лекарственную устойчивость к четырем противотуберкулезным препаратам: с  $3,9 \pm 1,7\%$  до  $12,5 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$ ). Особого внимания заслуживает появление лекарственной устойчивости во II-й группе больных к пяти, шести и семи препаратам: соответственно  $7,8 \pm 2,4\%$ ,  $5,4 \pm 2,0\%$ ,  $3,1 \pm 1,5\%$  (табл. 2), чего не наблюдалось в первой группе.

Обращает на себя внимание высокий удельный вес множественной лекарственной устойчивости МБТ в структуре бактериовыделителей, который составил по группам

$10,2 \pm 2,7\%$  и  $33,6 \pm 4,2\%$  и особую тревогу вызывает его рост в динамике за 9-летний период в 3 раза.

В I-й группе больных среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью преобладало сочетание последней с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам (стрептомицину и этамбутолу) –  $76,9\%$ ; сочетание множественной лекарственной устойчивости с устойчивостью к основным и резервным (этионамиду, канамицину) препаратам встречалось в 3,4 раза реже ( $23,1\%$ ). Иная картина наблюдалась во II-й группе, где соответствующие показатели составили  $53,5\%$  и  $46,5\%$  (табл. 2), то есть лечение больных II-й группы по IV режиму химиотерапии, предусмотренному для лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, у каждого второго вызывало значительные трудности из-за невозможности применения полного набора резервных противотуберкулезных препаратов.

Необходимо также отметить, что во II-й группе больных имела место обширная лекарственная устойчивость МБТ ( $4,7\%$ ), представляющая собой сочетание множественной лекарственной устойчивости с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацину) и одному из внутримышечных антибиотиков резервного ряда, в частности к канамицину, а, как известно, эффективность лечения этой категории больных наиболее низка [3].

Следует также отметить, что во II-й группе больных в структуре штаммов МБТ, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, наиболее высокий удельный вес лекарственной устойчивости отмечался к комбинации изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол ( $10,9\%$ ), регистрируемый и в других исследованиях [2], а также к сочетанию этой комбинации с препаратами резервного ряда ( $15,6\%$ ) (табл. 2).

Несомненно, что рост первичной лекарственной устойчивости, особенно множественной, во втором периоде наблюдения не только затрудняет лечение больных, снижает его эффективность, но и требует значительно больших материальных затрат на его осуществление.

Таким образом, за 9-летний период произошли значительные изменения как количественных, так и качественных показателей первичной лекарственной устойчивости МБТ при наиболее часто встречающейся форме туберкулезного процесса – инфильтративной. Частота первичной лекарственной устойчивости возросла в 1,4 раза, изменился ее характер в сторону увеличения резистентности к большему количеству противотуберкулезных препаратов. В 3 раза увеличился удельный вес множественной лекарственной устойчивости и участилось сочетание последней с устойчивостью к резервным препаратам. Полученные данные свидетельствуют о высокой лекарственной устойчивости к препаратам основного ряда и о необходимости замены I режима химиотерапии, определенного приказом Минздрава РФ от 21.03.03 № 109 для лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, на режим IIБ, который предусматривает применение препаратов не

только основного, но и резервного ряда с обязательным включением фторхинолонов. Рост первичной лекарственной устойчивости, особенно множественной, свидетельствуют о возросшей трансмиссивности МБТ в современных условиях.

### THE DYNAMICS OF PRIMARY DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA IN INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

N. M. Koretskya, A. A. Chushkina, A. N. Narkevich  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** It was studied the frequency, spectrum and the nature of primary drug resistance in mycobacteria, isolated from patients with infiltrative pulmonary tuberculosis, during the 9-year period. The increase of the frequency of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis was in 1.4 times, and increase of resistance to more anti-TB drugs. The increase in the proportion of multi-drug resistance in 3 times. Based on these results was substantiated the necessity of changing the regime of chemotherapy to newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis.

**Key words:** Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, infiltrative pulmonary tuberculosis.

#### Литература

1. Дробот Н.Н., Шевченко Н.П., Волкова Л.В. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом легких // Матер. IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. — М., 2012. — С. 124-125.
2. Исакова Ж.Т., Гончарова З.К., Алдашев А.А. Характеристика спектра лекарственной устойчивости рифам-

пидин-резистентных штаммов M. Tuberculosis к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 11. — С. 39-41.

3. Комисарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Ерохин В.В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких при различном спектре лекарственной устойчивости МБТ // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Уфа, 2011. — С. 237.

4. Корецкая Н.М. Особенности динамических изменений заболеваемости туберкулезом органов дыхания в Красноярском крае // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2011. — № 2. — С. 134-137.

5. Приказ Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003. — 347 с.

6. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А. и др. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 10. — С. 6-15.

7. Пунга В.В., Русакова Л.И., Якимова М.А. и др. Распространенность и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза на территориях зоны курации ЦНИИТ РАМН // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 5. — С. 128-129.

8. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.

#### Сведения об авторах

Корецкая Наталья Михайловна — г.м.н., проф., зав. каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

Чушкина Анна Александровна — ассистент каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

Наркевич Артем Николаевич — клинический ординатор каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

© БОБРОВА Л. В., НАДТОЧИЙ Л. И., ВАРЛАМОВ М. Н.

УДК 616.8-053.311.36-08-036.863

## КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛОГОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО И ТРАВМАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Л. В. Боброва, Л. И. Надточий, М. Н. Варламов

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н, проф. И. П. Артюхов; кафедра нервных болезней, традиционной медицины с курсом ПО, зав. — д.м.н., проф. С. В. Прокопенко; МУЗ Городская детская клиническая больница № 1, Красноярск, гл. врач — А. А. Колодина.

**Резюме.** В работе представлены результаты логопедического лечения 95 детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического и травматического генеза. Применение логопедического лечения с периода новорожденности способствовало формированию «гуления», «лепета», развитию зрительных и слуховых реакций, становлению речевого развития.

**Ключевые слова:** дети, задержка развития, логопедические занятия.