

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
11 апреля 2008 г.
Регистрационный № 004-0108

**СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук Л.К. Суркова, канд. мед. наук Е.М. Скрыгина, канд.
биол. наук Н.С. Шпаковская, канд. мед. наук М.И. Дюсьмикеева

Минск 2008

Данная инструкция предназначена для врачей-фтизиатров.

Уровень внедрения: противотуберкулезные организации системы Министерства здравоохранения.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ВНЕДРЕНИЯ СПОСОБОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (МЛУ)

В настоящее время актуальной проблемой фтизиатрии является лечение больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью в связи с ростом числа таких пациентов. В Республике Беларусь в 2006 г. показатель МЛУ среди вновь выявленных больных туберкулезом составил 11,6%.

Формирование лекарственной устойчивости МБТ является одной из главных причин недостаточной эффективности проводимого лечения, что лежит в основе рецидивов, обострений и развития прогрессирующих форм туберкулеза легких. Наиболее низкая эффективность лечения отмечается при множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Лечение данной категории больных проводится комбинацией основных и резервных препаратов. В условиях современной длительной химиотерапии (до 26 месяцев) больных туберкулезом с МЛУ актуальность исследования репаративных и компенсаторно-приспособительных реакций, способствующих излечению и возвращению организма в состояние структурного гомеостаза, не вызывает сомнений.

Клеточный состав бронхоальвеолярных смывов (БАС) хорошо изучен при целом ряде легочных заболеваний. Основные усилия были направлены на сопоставление клеточного состава БАС с клиническими аспектами и патогенетическими механизмами различных заболеваний легких. Результаты этих исследований успешно используются для диагностики активности процесса, контроля над эффективностью лечения, служат одним из критериев при выборе терапевтической тактики и прогнозирования рецидивов. Однако БАС мало изучен при туберкулезе легких в основном из-за инфекционного характера процесса. Оценке функциональной способности альвеолярных макрофагов у больных туберкулезом легких также посвящены единичные исследования.

Одним из факторов, затрудняющих проведение полноценного лечения, является наличие у больных туберкулезом нарушение иммунного статуса. При распространенных и прогрессирующих формах туберкулеза развивается структурно-функциональная вторичная иммунная недостаточность клеточного типа, что приводит к невозможности осуществления в полном объеме эффекторных функций иммунной системы. У больных остро прогрессирующим туберкулезом легких иммунодефицит связан с цитозом (некрозом) иммунокомпетентных клеток (ИКК) (макрофагов и CD4+ лимфоцитов) и повышенным апоптозом CD4+, что в значительной мере

определяет выраженность морфологических проявлений в легких и тяжесть клинического течения.

В последние годы интенсивно изучаются механизмы межклеточного взаимодействия в иммунной системе. Известно более 30 видов цитокинов, обеспечивающих это взаимодействие, которые были выявлены при изучении дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Основная биологическая роль цитокинов — регуляция иммунного ответа на всех этапах его развития. Образование и высвобождение цитокинов обычно происходит кратковременно и жестко регулируется. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других.

Несмотря на интенсивное изучение цитокинов клиническая интерпретация колебания их уровня и активности остается затруднительной.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Микроскоп.
2. Холодильник
3. Центрифуга.
4. Термостат;
5. Наборы реагентов для определения человеческого ИЛ-8 и ИЛ-1 β методом ИФА.
6. Прибор для промывания и встряхивания микропланшет (шейкер).
7. Спектрофотометр типа «Мультискан» или отечественный аппарат (ПО «Витязь», г. Витебск).
8. Микродозаторы, камера Горяева, камера Фукс–Розенталя.
9. Краска Романовского–Гимза.

Материалом для исследования служит сыворотка периферической крови и бронхоальвеолярный смыв, которые могут храниться до 6 месяцев в морозильной камере.

Учет и регистрация результатов исследования осуществляются в соответствии с инструкцией по применению иммуноферментных тест-систем.

СПОСОБ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЛЕГКИХ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

(Патент № 10148 от 05.10.2007 г.)

Разработанный способ оценки интенсивности репаративного процесса в легких при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью направлен на повышение эффективности лечения путем определения морфофункционального состояния и количества макрофагов в бронхоальвеолярных смывах. Способ осуществляется следующим образом.

Полученный БАС исследуют с помощью цитологических методов. Профильтрованный БАС центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 1500 об./мин. Из осадка готовят мазки, высушивают и фиксируют смесью Никифорова, а затем окрашивают по Романовскому–Гимзе. Производят подсчет общего количества клеток в 1 мл БАС, определение жизнеспособности альвеолярных макрофагов методом окрашивания трипановым синим, дифференцированный подсчет клеточных элементов в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе, на основании определения не менее 500 клеток, дифференцируя альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и другие клетки. Функциональное состояние альвеолярных макрофагов, выделенных из БАС, оценивают путем определения их поглотительной способности. С этой целью учитывают фагоцитарный показатель (процент фагоцитирующих клеток из числа подсчитанных макрофагов) в тестах с частицами латекса и суспензией суточной культуры стафилококка. Наряду с базовыми уровнями оценивается стимулированный фагоцитарный показатель после инкубации с продигозаном для выявления резервных функциональных возможностей альвеолярных макрофагов. Наряду с отмеченными показателями определяют относительное процентное содержание в популяции альвеолярных макрофагов биосинтезирующих, фагоцитирующих, секретирующих макрофагов.

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

(Патент № 9849 от 30.10.2007 г.)

Способ направлен на повышение эффективности лечения мультирезистентных форм туберкулеза легких путем определения цитокинов с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для прогнозирования эффективности химиотерапии МЛУ туберкулеза определяется более узкий и строго специфичный спектр цитокинов, что позволяет повысить чувствительность и специфичность анализа, снизить затраты на выполнение и повысить его достоверность, а также осуществить своевременную коррекцию схемы химиотерапии с применением иммуномодуляторов и тем самым повысить эффективность лечения.

Способ осуществляется следующим образом: отбирают пробу периферической или венозной крови в утренние часы и с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяют уровень цитокинов – интерлейкина 8 (ИЛ-8) и интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β).

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

1. Определение морфофункционального состояния и количества макрофагов в бронхоальвеолярном смыве показало, что при значениях количества фагоцитирующих макрофагов от 54 до 69%, биосинтезирующих макрофагов от 26 до 42% и лимфоцитов более 16% интенсивность

протекания репаративного процесса в легких оценивают как замедленную, а при значениях количества фагоцитирующих макрофагов от 69 до 83%, биосинтезирующих макрофагов от 9 до 26%, лимфоцитов менее 15%, нейтрофилов менее 5% и фагоцитарного показателя альвеолярных макрофагов от 22 до 46% интенсивность протекания репаративного процесса в легких оценивают как нормальную.

2. При значениях ИЛ-8 от 73,0 пг/мл и ниже и ИЛ-1 β от 11,0 пг/мл и ниже прогнозируют неблагоприятное течение заболевания и неэффективность химиотерапии.

При значениях ИЛ-8 от 110 пг/мл и выше и ИЛ-1 β от 46,0 пг/мл и выше прогнозируют благоприятное течение туберкулезного процесса и высокую степень вероятности эффективной химиотерапии.

Кроме клинического значения заявляемые способы обладают также экономической эффективностью за счет сокращения сроков лечения (снижение финансовых затрат на 20-25%).