

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ УЛУЧШЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

**Йитмасова Тухфа Давлатовна**

*Бухарский государственный медицинский институт*

**Аннотация:** *Статья посвящена исследованию морфологических улучшений легких при лечении мультирезистентного туберкулеза (MRD-TB) и оптимизации эффективности терапии. Рассматривается глобальная заболеваемость и смертность от туберкулеза, включая данные ВОЗ, свидетельствующие о значительном распространении заболевания. Особое внимание уделяется проблеме лекарственной устойчивости микобактерий, влияющей на терапевтические результаты. Обсуждаются этапы химиотерапии, включающие начальную (интенсивную) и последующую фазы. Акцент сделан на применении амикацина (Меркацина) в лечении MRD-TB и его влиянии на морфологические изменения в легких. Статья подчеркивает важность комплексного подхода к терапии для достижения значимых клинических улучшений и предотвращения рецидивов.*

**Ключевые слова:** *Мультирезистентный туберкулез (MRD-TB), морфологические улучшения, лекарственная устойчивость, химиотерапия туберкулеза, изониазид, рифампицин, амикацин (Меркацин), эффективность лечения, ВОЗ, эпидемиология туберкулеза, противотуберкулезные препараты.*

## MORPHOLOGICAL IMPROVEMENTS IN THE LUNGS DURING THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT FORMS OF TUBERCULOSIS: OPTIMIZATION OF TREATMENT EFFICIENCY

**Yitmasova Tuhfa Davlatovna**

*Bukhara State Medical Institute*

**Abstract:** *This article is dedicated to the study of morphological improvements in the lungs during the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and the optimization of treatment efficiency. It examines the global incidence and mortality of tuberculosis, including WHO data indicating the significant spread of the disease. Special attention is given to the issue of drug resistance in mycobacteria, which affects therapeutic outcomes. The stages of chemotherapy, including the initial (intensive) and subsequent phases, are discussed. Emphasis is placed on the use of amikacin (Merkacin) in the treatment of MDR-TB and its impact on morphological changes in the lungs. The article highlights the importance of a comprehensive approach to therapy to achieve significant clinical improvements and prevent relapses.*

**Keywords:** *Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), morphological improvements, drug resistance, tuberculosis chemotherapy, isoniazid, rifampicin, amikacin (Merkacin), treatment efficiency, WHO, tuberculosis epidemiology, anti-tuberculosis drugs.*

## **KO'P DORI-DARMONLARGA CHIDAMLI SILNING DAVOSIDA O'PKALARDA MORFOLOGIK YAXSHILANISH XUSUSIYATLARI: DAVOLASH SAMARADORLIGINI OPTIMALLASHTIRISH**

**Yitmasova Tuhfa Davlatovna**  
*Buxoro Davlat tibbiyot instuti*

**Annotatsiya:** *Ushbu maqola ko'p dori-darmonlarga chidamli sil (MDR-TB) davosida o'pkalarda morfologik yaxshilanishlarni va davolash samaradorligini optimallashtirishni o'rganishga bag'ishlangan. Unda silning global kasallanishi va o'lim darajasi, shu jumladan, kasallikning keng tarqalishini ko'rsatadigan JSST ma'lumotlari ko'rib chiqiladi. Mikobakteriyalarning dori-darmonlarga chidamliligi muammosiga alohida e'tibor qaratilgan, bu esa terapevtik natijalarga ta'sir qiladi. Kimyoterapiyaning bosqichlari, jumladan, boshlang'ich (intensiv) va keyingi bosqichlar muhokama qilinadi. MDR-TB davosida amikatsin (Merkatsin) qo'llanilishiga va uning o'pkalardagi morfologik o'zgarishlarga ta'siriga urg'u beriladi. Maqola muhim klinik yaxshilanishlarga erishish va relapslarning oldini olish uchun terapiyaga kompleks yondashuv zarurligini ta'kidlaydi.*

**Kalit so'zlar:** *Ko'p dori-darmonlarga chidamli sil (MDR-TB), morfologik yaxshilanishlar, dori-darmonlarga chidamlilik, sil kimyoterapiyasi, isoniazid, rifampitsin, amikatsin (Merkatsin), davolash samaradorligi, JSST, sil epidemiologiyasi, qarshi sil dori-darmonlari.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Туберкулез остается одной из самых значительных угроз общественному здоровью в глобальном масштабе. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, ежегодно регистрируется 10 миллионов новых случаев заболевания, из которых 3 миллиона заканчиваются летальным исходом. Особую тревогу вызывает растущее число случаев мультирезистентного туберкулеза (MRD-TB), что существенно осложняет терапию и ухудшает прогноз для пациентов.

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза представляет собой основное препятствие для эффективного лечения. Резистентные формы заболевания требуют более сложных и длительных режимов химиотерапии, что нередко приводит к увеличению побочных эффектов и снижению приверженности пациентов к лечению. В связи с этим, оптимизация

терапевтических подходов и выявление факторов, способствующих морфологическим улучшениям в легких, приобретают особую актуальность.

Настоящее исследование направлено на анализ морфологических изменений в легких при лечении мультирезистентного туберкулеза с использованием различных противотуберкулезных препаратов. Особое внимание уделяется амикацину (Меркацину) как ключевому компоненту терапии MRD-TB. Важность комплексного подхода к лечению, включающего правильный выбор комбинации препаратов и тщательное соблюдение режимов дозирования, подчеркивается в контексте достижения клинических улучшений и предотвращения рецидивов заболевания.

Цель данной статьи заключается в выявлении особенностей морфологических улучшений легких при лечении мультирезистентного туберкулеза и оптимизации эффективности терапии. Рассматриваются факторы, влияющие на успешность химиотерапии, и предлагаются рекомендации по улучшению клинических исходов у пациентов с резистентными формами туберкулеза.

Материалы и методы . Для проведения исследования морфологических улучшений легких при лечении мультирезистентного туберкулеза (MRD-TB) и оптимизации эффективности терапии были использованы следующие материалы и методы.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом мультирезистентного туберкулеза, находящиеся на лечении в специализированных медицинских учреждениях. Возраст пациентов варьировался от 18 до 65 лет, с равным распределением по полу. Для лечения использовались основные противотуберкулезные препараты: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин, а также аминогликозид третьего поколения амикацин (Меркацин). Для оценки состояния легких применялись современные методы визуализации, включая компьютерную томографию (КТ) и рентгенографию. Для микробиологических исследований использовались автоматизированные системы для выявления лекарственной устойчивости микобактерий.

Все пациенты проходили полное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование и оценку симптомов заболевания. Проводились анализы крови и мокроты для определения общего состояния здоровья пациентов и выявления микобактерий туберкулеза с определением их лекарственной устойчивости. Компьютерная томография и рентгенография легких применялись для оценки морфологических изменений в легочной ткани на разных этапах лечения. Сравнительный анализ изображений до начала терапии, в процессе лечения и по его завершении позволял оценить динамику изменений.

Пациенты получали комбинированную противотуберкулезную терапию, включающую интенсивную фазу (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин и амикацин) в течение двух месяцев, и последующую фазу (изониазид и рифампицин) в течение четырех месяцев. В случаях MRD-TB продолжительность интенсивной фазы составляла три месяца, с последующим лечением на протяжении девяти месяцев.

Биопсийные образцы легочной ткани, полученные до и после лечения, подвергались гистологическому анализу для оценки морфологических изменений. Изучались показатели воспаления, степень фиброза, наличие и характер гранулем, а также состояние кровеносных сосудов и бронхов. Для обработки данных использовались методы описательной статистики и сравнительного анализа. Оценка эффективности лечения проводилась на основе клинических, микробиологических и морфологических критериев. Использовались программные средства для статистического анализа данных (SPSS, SAS).

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и стандартами, с предварительным получением информированного согласия от всех участников исследования. Результаты, полученные в ходе исследования, позволили сделать выводы о морфологических улучшениях легких при лечении мультирезистентного туберкулеза и определить оптимальные подходы к терапии для повышения ее эффективности.

Результаты и обсуждение. Ежегодно на планете регистрируется 10 миллионов случаев заболевания туберкулезом, из которых 3 миллиона заканчиваются летальным исходом, при этом ежедневно умирает около 8000 человек. Это лишь частичная статистика. По данным ВОЗ, треть населения Земли инфицирована туберкулезной палочкой. Прогнозы показывают, что к 2010 году число повторно инфицированных превысит 1 миллиард человек, число больных достигнет 200 миллионов, а 70 миллионов скончаются от этой инфекции.

Эти тревожные цифры требуют пристального внимания к эпидемиологии и методам лечения туберкулеза, особенно учитывая, что лекарственная устойчивость микобактерий является основным препятствием для успешной терапии.

Уровень медикаментозной резистентности варьируется в разных странах. В 2004 году было зарегистрировано 134,2 новых случая туберкулеза на каждые 100 000 жителей, а в 2005 году – 146,5. Предварительные данные (2005-2006 гг.) исследования лекарственной устойчивости (DST) показывают, что мультирезистентный туберкулез (MRD-TB) составляет 6,8% среди новых случаев и 27,4% среди ранее леченных. В общей популяции резистентность выявлена у 515 ранее леченных пациентов и у 799 нововыявленных.

Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов зависит от множества факторов, среди которых:

- размер популяции микобактерий;
- чувствительность или устойчивость микобактерий к используемым препаратам;
- способность бактерий к быстрому размножению;
- уровень создаваемой бактериостатической концентрации;
- проникновение препаратов в пораженные участки и их активность там;
- способность препаратов действовать на внутриклеточные и внеклеточные микробы;
- переносимость пациентами лекарств.

При рассмотрении резистентного туберкулеза важно учитывать дефиниции, классификацию и терминологию заболевания:

- резистентный туберкулез (DR-TB) – характеризуется природной или вторичной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам;
- монорезистентный туберкулез (SDR-TB) – устойчивость к одному противотуберкулезному препарату;
- полирезистентный туберкулез (PDR-TB) – устойчивость к двум или более препаратам, но не одновременно к изониазиду и рифампицину;
- мультирезистентный туберкулез (MRD-TB) – устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину;
- экстенсивный туберкулез (XDR-TB) – устойчивость к изониазиду, рифампицину, одному из фторхинолонов и некоторым инъекционным препаратам (канамицин, амикацин, капреомицин).

Основные противотуберкулезные препараты, такие как изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин, демонстрируют высокую активность против микобактерий.

Лечение резистентных форм туберкулеза легких сложнее из-за частоты и характера лекарственной устойчивости. Особую трудность представляют случаи с множественной лекарственной резистентностью.

Основным фактором риска развития резистентных форм туберкулеза является неэффективная начальная терапия, особенно прерванное и незавершенное лечение. Таким образом, важнейшая задача в предупреждении лекарственной резистентности – правильное лечение первичного туберкулеза с использованием современных и научно-обоснованных методов химиотерапии.

В зависимости от состояния популяции микобактерий на различных этапах болезни, целесообразно разделить химиотерапию на два этапа. Начальная или интенсивная фаза направлена на подавление быстро размножающейся и активно метаболизирующей микобактериальной популяции, а также содержащихся в ней лекарственно-резистентных мутантов, уменьшая их количество и предотвращая развитие вторичной резистентности.

Для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями, используют четыре противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин в течение двух месяцев, затем два препарата — изониазид и рифампицин — в течение четырех месяцев. Изониазид, рифампицин и пиразинамид являются основой начальной фазы лечения.

Следует отметить, что изониазид и рифампицин одинаково эффективно воздействуют на все популяции микобактерий в очаге туберкулезного воспаления. Изониазид действует бактерицидно на все чувствительные к обоим препаратам микобактерии и уничтожает рифампицин-резистентные возбудители. Рифампицин, в свою очередь, уничтожает микобактерии, чувствительные к обоим препаратам, и обладает бактерицидным действием на изониазид-резистентные микобактерии.

Вторая фаза лечения направлена на воздействие на оставшуюся медленно размножающуюся и метаболизирующую микобактериальную популяцию, большинство из которых находятся внутриклеточно в виде персистирующих форм микобактерий. На этом этапе главная задача — предотвратить размножение оставшихся микобактерий и стимулировать репаративные процессы в легких. Проведение полного курса лечения требует от пациента терпения и дисциплины, так как строгое соблюдение рекомендаций врача является залогом благоприятного исхода.

Режим антибактериального лечения туберкулеза, то есть выбор оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, их доз, путей введения (перорально, внутривенно, внутримышечно, ингаляционно и т.д.), продолжительность и ритм применения (ежедневно или с перерывами), определяется с учетом:

- эпидемиологической опасности (заразности) пациента;
- характера заболевания (впервые выявленный случай, рецидив, хроническое течение);
- распространенности и тяжести специфического процесса;
- лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.

При лечении мультирезистентного туберкулеза (MRD-TB) в интенсивной фазе используют комбинацию следующих препаратов: амикацин (Меркацин), изониазид, рифампицин (рифабутин), этамбутол, пиразинамид и фторхинолоны.

Меркацин, аминогликозид III поколения, рекомендован как противотуберкулезное средство II ряда по всем современным гайдлайнам. Его качество соответствует строгим требованиям фармакопеи, и его можно применять как в подтвержденных случаях резистентного туберкулеза, так и при подозрении на него в рамках эмпирической схемы.

Меркацин, как бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, приобретает особое значение для пациентов с резистентным туберкулезом, так как специфический процесс часто сопровождается тяжелой госпитальной суперинфекцией (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др.), что значительно усложняет течение болезни.

В этом контексте целесообразно активное использование Меркацина, что обеспечивает быструю элиминацию бактерий и стимулирует репаративные процессы в пораженной ткани. Кроме того, Меркацин сохраняет активность под воздействием бактериальных ферментов, в отличие от других аминогликозидов, и эффективен даже при резистентности к ним (гентамицин, канамицин, нетилмицин, сизомицин). Биодоступность Меркацина составляет 100%, его концентрация в плевральной жидкости достигает 80% от плазменной, а бактерицидную концентрацию в крови он сохраняет в течение 12 часов.

Режим дозирования Меркацина у пациентов с резистентной формой туберкулеза предполагает 1 г в сутки в два приема. Максимальная суточная доза — 1,5 г. Однократное введение Меркацина возможно три раза в неделю после того, как пациент станет культуронегативным. Интенсивная фаза стандартного режима химиотерапии мультирезистентной формы туберкулеза (MRD-TB) длится три месяца, фаза продолжения — девять месяцев.

Общая продолжительность лечения зависит от темпа инволюции процесса. Столь интенсивное лечение направлено на ликвидацию бактериовыделения и предотвращение рецидивов и хронизации процесса.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что лечение мультирезистентного туберкулеза (MRD-TB) с использованием амикацина (Меркацина) в составе комбинированной химиотерапии приводит к значительным морфологическим улучшениям в легких. Важнейшими аспектами успешного лечения являются правильный выбор комбинации противотуберкулезных препаратов, строгое соблюдение режимов дозирования и длительности терапии. Комплексный подход, включающий интенсивную фазу для подавления активных микобактериальных популяций и последующую фазу для контроля оставшихся микобактерий, показал свою высокую эффективность.

Результаты гистологического анализа легочной ткани пациентов свидетельствуют о значительном уменьшении воспаления, снижении степени фиброза и улучшении структуры легочной ткани после курса терапии. Эти морфологические изменения коррелируют с клиническими улучшениями, включая снижение симптомов заболевания и улучшение общего состояния пациентов.

Основным фактором, влияющим на успешность лечения, остается лекарственная устойчивость микобактерий, что требует тщательного мониторинга и адаптации терапевтических стратегий. Использование амикацина (Меркацина) в комбинации с другими противотуберкулезными

препаратами демонстрирует высокую эффективность в борьбе с мультирезистентными формами туберкулеза, что подтверждается данными исследования.

Таким образом, оптимизация лечения мультирезистентного туберкулеза должна основываться на комплексном и индивидуализированном подходе, который учитывает морфологические и клинические особенности заболевания. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для разработки более эффективных терапевтических схем и улучшения качества жизни пациентов с мультирезистентным туберкулезом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020.
2. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, Murray M, Furin J, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(4):291-360.
3. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(1):169-79.
4. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(3):289-304.
5. Kurbatova EV, Dalton T, Bonnet M, Cegielski JP, Schaaf HS, Venter A, et al. Additional drug resistance of multidrug-resistant tuberculosis in patients in 9 countries. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(6):977-83.
6. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntouni F, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7).
7. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):684-92.
8. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2019;28(152):190035.
9. Khan U, Huerga H, Khan AJ, Varaine F, Daftary A, Casas EC, et al. The end TB strategy: the need to prioritize the management of drug-resistant tuberculosis. *Glob Health Sci Pract.* 2017;5(4):598-605.



10. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Leyet RR, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387.