

• тромбоэмболия в анамнезе – пероральные антикоагулянты (МНО 2,5-3,5 или более);

• наличие тромба в предсердии, по данным ТПЭхоКГ – пероральные антикоагулянты (МНО 2,5-3,5 или более).

$$\text{МНО} = \frac{\text{протромбиновое время больного}}{\text{протромбиновое время нормальной плазмы}} \cdot \text{мич}$$

где мич – международный индекс чувствительности.

Международное нормализованное отношение должно контролироваться в начале терапии непрямыми антикоагулянтами не реже 1 раза в неделю, а в последующем – ежемесячно [4,7].

5. Нефармакологические методы лечения ФП и ТП

Транспищеводная или эндокардиальная ЭКС предсердий

Трепетание предсердий (1 тип) может быть купировано или переведено в ФП частотой транспищеводной или эндокардиальной ЭКС предсердий, назначается стимуляция продолжительностью 10-30 сек с частотой импульсов, превышающей на 15-20% частоту предсердных сокращений, т.е. 300-350 (400) импульсов в минуту.

Электрокардиостимуляция и имплантируемые устройства профилактики ФП

У ряда больных с сопутствующей брадикардией, дисфункцией синусового узла частота рецидивов ФП значительно снижается при использовании нужных режимов электрокардиостимуляции. При использовании однокammerной стимуляции предпочтителен режим AAI, при котором, по данным проспективных рандомизированных исследований, частота ФП, смертель-

ных исходов и тромбоэмболических осложнений была существенно ниже, чем при VVI-стимуляции. Показания к имплантации ЭКС у данной категории больных с сопутствующими брадиаритмиями можно отнести к разряду «обычных».

Имплантируемые дефибрилляторы

С помощью имплантированного предсердного кардиовертера-дефибриллятора удается восстановить синусовый ритм у 93% больных. При этом установлено, что чем быстрее пароксизм купирован, тем продолжительнее межприступный период. Однако плохая переносимость электрических разрядов ограничивает применение этого метода в широкой практике.

Хирургические методы лечения

У больных с ФП, которым показано хирургическое лечение порока сердца или ИБС, одновременно может быть проведено хирургическое вмешательство на предсердиях с целью прерывания циркуляции эктопической волны возбуждения путем рассечения миокарда предсердий – операция «лабиринт».

Катетерная абляция

– Радиочастотная абляция (РЧА) АВ соединения – создание полной поперечной блокады приводит к необходимости имплантации ЭКС и поэтому является паллиативной операцией.

– Модификация АВ соединения – является методом выбора для нефармакологического контроля желудочковых сокращений у пациентов с ФП или ТП (модификация антеградного проведения через АВ узел). Отдаленный успех достигают в 70% случаев, в 30% случаев необходимы либо повторные процедуры, либо абляция АВ узла. РЧА эктопического очага, генерирующего

возникновение фибрилляции, предупреждает или уменьшает частоту возникновения приступов. Эффективность данного метода значительно выше у больных с трепетанием предсердий.

– Абляция эктопического очага. Большинство пациентов имеют фокус предсердной тахикардии, локализованный внутри устьев легочных вен. РЧА этого фокуса успешно предотвращает ФП. Эффективность данного метода значительно выше у больных с ТП 1 типа. Однако воздействие внутри и вблизи устьев легочных вен может привести к стенозу или окклюзии вен, тромбоэмболии [3,5,11].

Литература

1. Ардашев А.В. Трепетание предсердий. – М.: Экономика, 2001.
2. Ардашев В.Н., В.И. Стеклов. Лечение нарушений сердечного ритма // Медпрактика. – М., 2000.
3. Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Трудные вопросы аритмологии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2001. – Т. 2, №2.
4. Бунин Ю.А. Лечение тахикардий сердца // Практическая кардиология. – 2003.
5. Бокерия Л.А., Голуховой Е.З. Лекции по кардиологии. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001.
6. Бокерия Л.А. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001.
7. Голицын С.П. Лекции РКНПК МЗ РФ. – 2003.
8. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии // Медпрактика. – М., 2005.
9. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. – СПб., 1999.
10. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб., 1999.
11. Ревизишли А.Ш. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий. Лекции. – 2003.
12. Чирейкин Л.В., Татарский Б.А. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 1999. – №12.

Н.Г. Павлов, Г.И. Алексеева, М.В. Черных НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Создание нового, в том числе и новых методов диагностики, возможно только на основе фундаментальных разработок. Становление и совершенствование генодиагностики яркий пример тому. Начиная с 1953г., когда Дж. Уотсон и Ф. Крик опубликовали работу,

посвященную структуре ДНК, стало ясно, что основной принцип, лежащий в основе всего живого – принцип комплиментарности [4].

Открытие Нобелевскими лауреатами Уотсоном и Криком (1953) принципа и механизма кодировки генетической информации в структуре нуклеиновых кислот было предпосылкой для исследований еще одного Нобелевского лауреата Кери Мюллиса, приведших к внедрению полимеразной цепной реакции (ПЦР) и других молекулярно-биологических методов (ДНК-

зонды, обратнo-транскриптазная ПЦР, лигазная цепная реакция и т.д.) в клиническую лабораторную аналитику. В результате внедрения различных вариантов молекулярно-биологических методов клиническая генетика обрела достаточно прочную лабораторную базу, что значительно расширяет перспективы использования в практической клинической медицине диагностических и прогностических сведений о нарушениях генов и их экспрессии при широком круге форм патологии. Эти методы поставили на новую основу

ПАВЛОВ Николай Герасимович – к.вет.н., с.н.с. ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я); АЛЕКСЕЕВА Галина Ивановна – к.м.н., зав. лаб. ГУ НПЦ «Фтизиатрия»; ЧЕРНЫХ Марина Валерьевна – с.н.с. ГУ НПЦ «Фтизиатрия».

диагностику ряда инфекционных болезней как бактериальной так и вирусной природы, опухолевых поражений, идентификации личности [6].

Особенно большие успехи в этой области были достигнуты в последние несколько десятилетий. Быстрое развитие и углубление этого направления медицинской микробиологии было обеспечено в первую очередь фундаментальными исследованиями в области химии, иммунологии и генетики. В последнее время начинают разрабатывать методы, которые можно объединить понятием «генодиагностика».

Генодиагностика – это комплекс методов, которые позволяют обнаруживать гены или последовательности нуклеиновой кислоты, специфичные для определенного вида возбудителя инфекционного заболевания. Генодиагностика – относительно новый раздел диагностики, возникший гораздо позже методов, основанных на микробиологических и иммунологических принципах. Поэтому возможности и области применения этого метода еще не всегда хорошо известны микробиологам и эпидемиологам. В связи с этим целью данного обзора является рассмотрение современного состояния генодиагностики и областей ее применения. По нашему мнению, это позволит показать, что генодиагностика возникла не для того, чтобы потеснить имеющиеся микробиологические и иммунологические методы, а наоборот, для того, чтобы дополнить их, решая те задачи и работая в тех областях диагностики инфекционных заболеваний, которые ранее были недоступны классическими методами [2].

Рассматриваются следующие проблемы инфекционной патологии в решении которых генодиагностика заняла ведущие позиции:

1. Диагностика хронических инфекционных состояний, обусловленных персистенцией бактерий и вирусов.

2. Мониторинг объектов окружающей среды для выявления и изучения возбудителей сапронозов, которые, находясь во внешней среде в «некультивируемом» состоянии, способны сохраняться, переживая неблагоприятные внешние условия.

3. Использование генодиагностики для определения антибиотикорезистентности у медленно растущих и трудно культивируемых бактерий.

4. Методы генодиагностики коренным образом изменили способы маркирования штаммов для целей эпидемиологического анализа, тем самым принципиально расширив его возможности [3].

Следующим шагом фундаментальной науки – молекулярной биологии гена, было создание способа исследования – полимеразная цепная реакция, позволяющего преодолевать не только вышеперечисленные трудности, но и открывающего новые возможности для лечения и эпидемиологического анализа инфекционных заболеваний.

Принцип ПЦР был описан в 1986г. К. Мюллисом. В основе этого метода лежит многократное копирование с помощью фермента ДНК – полимеразы определенного фрагмента ДНК, который является маркерным для данного вида. Механизм копирования таков, что комплиментарное достраивание нитей может начаться не в любой точке последовательности ДНК, а только в определенных стартовых блоках (коротких двунитевых участках). Для создания стартовых блоков в заданных участках ДНК используют затравки, представляющие собой олигонуклеотиды длиной около 20 н.п. (нуклеотидная последовательность), называемые также праймерами. Праймеры комплиментарны последовательностям ДНК на левой и правой границах специфического фрагмента и ориентированы таким образом, что синтез ДНК, осуществляемый ДНК – полимеразой, протекает только между ними.

Метод ПЦР основан на ферментативной амплификации выбранных специфических участков генома бактерий рода *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*), их дальнейшей детекции и идентификации. Аналитическая чувствительность метода, определяемая при последовательных разведениях суспензии бактериальных клеток, очень высока и составляет от 1 до 5 фг микобактериальной ДНК, что эквивалентно выявлению 1-10 бактериальных клеток [9].

Совместное использование в ПЦР-анализе 2 или 3 систем амплификации позволило повысить чувствительность определения до 98%. В то же время при исследовании 3 образцов от каждого пациента чувствительность метода достигала 100%. ПЦР-анализ обладает высокой специфичностью и позволяет проводить избирательную амплификацию генетического материала только бактерий МБТ. Так, при исследовании штаммов 29 видов рода *Mycobacterium* и 57 видов других микроорганизмов положительные результаты были получены лишь со штаммами МБТ. Аналогичным образом проводили испытания клинических образцов. Положительные результаты были получены для вида *M. tuberculosis*.

Результаты ПЦР-анализа материалов, полученных от нетуберкулезных больных, были отрицательными. Для еще большей надежности результатов анализа некоторые исследователи используют системы для амплификации 3 участков генома *M. tuberculosis*. Как правило, все 3 системы работают одинаково только при детекции бактерий МБТ. В среднем уровень специфичности ПЦР-анализа *M. tuberculosis* составляет 99,8-100% [4].

Метод ПЦР может быть также полезен для идентификации микобактерий в эпидемиологических исследованиях. Так, выявление вариаций в последовательности гена, кодирующего белок 32кД, а также в последовательности, разделяющей гены 16S и 23S РНК, позволяет проводить идентификацию различных видов МБТ и штаммов одного вида.

Самым существенным фактором, обеспечивающим успешное лечение больных туберкулезом, является контроль над эффективностью действия лекарственных препаратов. Для оценки терапии метод ПЦР оказался одним из самых эффективных. Так, например, после проведенной терапии, в то время как результаты культурального и микроскопического методов были отрицательными, путем ПЦР удалось обнаружить МБТ в 27% образцов через 2 мес. после начала лечения, в 13% – через 3 мес. и в 7% – через 6 мес. лечения.

Особое значение в наши дни приобрела проблема широкого распространения вирулентных штаммов возбудителя, резистентных к двум и более основным противотуберкулезным препаратам. Метод ПЦР оказался полезным не только для детекции МБТ, но и для быстрого определения антибиотикостойчивости клинических изолятов. С этой целью используют системы для амплификации генов, кодирующих устойчивость к лекарственным препаратам, наиболее часто применяемым для противотуберкулезной терапии: рифампицину, офлоксацину, изониазиду или флуорохинолину. В общей сложности, согласно данным некоторых исследователей, обнаружены 7 генов, ассоциированных с антибиотикорезистентностью у *M. tuberculosis*. Их идентификация позволяет определить устойчивость к лекарственным препаратам за 48 часов.

Все вышеизложенное свидетельствует о широчайших возможностях метода. Внедрение ПЦР-технологии в широкую медицинскую практику позволяет осуществлять диагностику на качественно новом уровне [4,9].

С внедрением этих методов повы-



Этапы бактериологической диагностики туберкулеза

силась доказательность результатов исследований, ускорился процесс получения лабораторной информации [6]. Прежде всего это касается бактериологической диагностики – обнаружения МБТ, новые этапы которой приведены на рисунке (традиционные методы диагностики здесь не упоминаем, т. к. они хорошо известны).

Как совершенно новое направление в диагностике туберкулеза следует назвать применение микрочипов, созданных на основе биологической ткани. Суть метода заключается в том, что на небольшой площади биологического микрочипа могут быть иммобилизованы тысячи индивидуальных веществ, служащих диагностическими пробами (эталоны) для обнаружения требуемого вещества в самых минимальных количествах. Таким образом, в качестве эталона могут быть использованы генетические признаки МБТ, определяющие их вид, штамм, резистентность к противотуберкулезным препаратам и др., при сравнении с которыми в автоматическом режиме могут быть оценены те же признаки каждого штамма МБТ, полученного от обследуемого на предмет выявления туберкулеза [7].

Переходя к возможностям генной терапии, полезно дать определение этого довольно широкого понятия. Концепция генной терапии существует уже на протяжении последних десятилетий. Она заключается в том, что наиболее радикальным способом борьбы с разного рода заболеваниями, вызываемыми изменениями генома клеток, должно быть непосредственное исправление или уничтожение самой генетической причины заболевания, а не ее следствий. Причиной может быть мутация в зародыше-

вой линии клеток, которая передается по наследству; соматическая мутация, которая вызывает, например, рак; или это может быть появление в клетке чужеродного генетического материала, например в результате инфекции. Способ борьбы с этими генетическими изменениями заключается в искусственном введении в пострадавшую клетку новой генетической информации, призванной поправить ту, с которой связана болезнь. Одним из подходов, основанных на введении в организм больного новой генетической информации, является создание генетических, точнее химических, конструкций на основе олигонуклеотидов. Роль таких конструкций заключается в образовании комплекса с ДНК или с иРНК, препятствующего прохождению нормальной транскрипции или трансляции и, следовательно, блокированию работы нежелательных генов. Применительно к инфекционной патологии понятие генотерапии можно конкретизировать, добавив, что олигонуклеотиды вводятся в клетку соответствующих органов с целью подавления жизненно важных для микробной клетки, а также вредных, с точки зрения организма хозяина, генов, а именно: 1) детерминирующих синтез факторов патогенности; 2) определяющих антибиотикорезистентность; 3) контролирующих переход в персистирующее состояние, то есть ответственных за хроническое течение инфекции.

В первую очередь, такие подходы могут быть реализованы для патогенных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Использование этой технологии просматривается в борьбе с туберкулезной инфекцией. Весьма вероятно использование этой технологии для подавления циркуля-

ции персистирующих форм бактерий [5].

К сожалению, молекулярная эпидемиология инфекционных болезней, в частности туберкулеза, находится в России на самых начальных этапах становления. Отсутствуют нормативная и материально-техническая база для проведения подобных исследований. Несмотря на это, в отечественной литературе в последние годы появились публикации, посвященные генотипической характеристике МБТ в России. Опираясь на собственный и зарубежный опыт, сотрудники группы молекулярной биологии С.-Петербургского НИИЭМ им. Пастера и С.-Петербургского НИИФ при участии городского ПТД в 1997г. начали совместное исследование в целях изучения структуры популяции МБТ на территории Северо-Запада России, включая С.-Петербург, выявления заболевших контактов в очагах туберкулезной инфекции, причин и путей распространения MDR (multi drug resistance) – штаммов, оценки роли эндогенной реактивации и реинфекции в патогенезе современного туберкулеза. На сегодняшний день ими изучено около 300 штаммов МБТ. Результаты генотипирования впервые позволили судить о структуре популяции возбудителя туберкулеза в регионе. При исследовании 100 изолятов (62MDR), выделенных в 1996-1999гг. от больных впервые выявленным и хроническим туберкулезом легких, было обнаружено более 70 типов RFLP – паттернов. Из них большинство были индивидуальными, т.е. обнаружены только у одного больного, что характеризует генетическое разнообразие популяции МБТ. Данное исследование свидетельствует о широком распространении штаммов генотипа S1/Beijing, по меньшей мере, на северо-западе европейской части России, включая С.-Петербург. Выделение генетически близкородственных MDR-штаммов семейства Beijing от больных хроническим и вновь выявленным туберкулезом свидетельствует о быстром распространении лекарственно-устойчивого туберкулеза и может служить показателем эпидемиологического неблагополучия в регионе [8].

В настоящее время в мире для оценки эпидемиологической ситуации по различным заболеваниям широко используются методы геномной дактилоскопии. Согласно существующему мнению, генетический полиморфизм отражает различия во времени и месте инфицирования больных туберкулезом. Высокая степень генетического полиморфизма штаммов *M. tuberculosis* в определенном сообществе мо-

жет свидетельствовать о существенном вкладе эндогеннореактивированной туберкулезной инфекции в эпидемический процесс. Российскими учеными обоснована целенаправленность использования молекулярно-биологических методов для оценки клинических штаммов возбудителя туберкулеза по индивидуальной генетической паспортизации циркулирующих штаммов *M. tuberculosis*. Методом геномной дактилоскопии обнаружена значительная генетическая гетерогенность штаммов МБТ, выделенных от больных в разных регионах РФ, обусловленная наличием в клетках микобактерий различного числа копий IS6110 элемента (от 5 до 26) [13].

Изучен генетический полиморфизм клинических штаммов МБТ, выделенных в разных регионах РФ. В работе использовано 27 штаммов МБТ, полученных из лаборатории НИИФ в течение 1996-97гг. Штаммы выделены из мокроты больных с клиническим диагнозом туберкулез легких. Из 27 штаммов 24 обладали лекарственной устойчивостью. Для оценки степени генетического родства клинических штаммов МБТ был использован зонд, выявляющий собственный инсерционный элемент IS6110. Согласно полученным результатам, 100% клинических штаммов имеют уникальные профили рестрикции, что свидетельствует о высокой степени генетического полиморфизма штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в разных регионах РФ. Таким образом, использование молекулярно-биологических методов исследования клинических штаммов возбудителя туберкулеза позволяет более объективно оценить состояние эпидемической ситуации путем индивидуальной генетической паспортизации циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* [13].

Изложенное, на наш взгляд, является убедительным доказательством необходимости сочетанного использования генотипирования и традиционных методов исследования в целях оптимизации эпидемиологического надзора за туберкулезом и совершенствования противоэпидемических мероприятий [8].

Причины повышения заболеваемости туберкулезом в разных странах несколько различаются. Так, если в РФ основное значение имеет ухудшение социально-экономических условий жизни населения, то в Северной Америке и Западной Европе определенное значение имеет распространение СПИДа. Не вызовет сомнений, что для остановки наблюдаемого в настоящее

время эпидемиологического подъема заболеваемости туберкулезом и предотвращения таких эпизодов в будущем необходимо принятие реальных мер. Считается, что приблизительно 1/3 населения Земли инфицирована МБТ, однако клиническая картина развивается только у 10% инфицированных. Этот факт свидетельствует о наличии мощных механизмов резистентности человека к туберкулезной инфекции.

Ранние эксперименты на чистых линиях мышей выявили существенно различающихся по чувствительности к инфицированию лейшманиями, сальмонеллами и микобактериями. Устойчивый фенотип получил название *Beg r*, чувствительный – *Beg s*. В качестве наиболее вероятного кандидата, определяющего фенотип (устойчивый или чувствительный), рассматривается ген, кодирующий макрофагальный протеин 1, связанный с естественной устойчивостью (NRAMP1 – natural resistance – associated macrophage protein1). Гомологический ген, обнаруженный и у человека, обозначен как NRAMP1. Некоторые варианты этого гена достоверно связаны с высокой чувствительностью к туберкулезу, другие – с относительной устойчивостью. Наиболее вероятно, что ген NRAMP1 определяет неспецифическую устойчивость к туберкулезу в период непосредственно после первичного инфицирования, поскольку соответствующий белок функционирует в макрофагах. Неясно, однако, как влияет указанный ген на формирование бессимптомной персистенции возбудителя в организме человека и на реактивацию инфекции под влиянием факторов окружающей среды. Скорее всего ген NRAMP не является единственным, контролирующим устойчивость человека к туберкулезу, возможна также роль рецепторов к витамину Д. В целом у человека известно более 100 генов, участвующих в инфекционном процессе при туберкулезе [11].

Итак, исход взаимодействия человека и МБТ, вероятно, определяется комплексом генетических факторов и факторов окружающей среды, а также формированием специфического клеточного иммунитета. Можно представить, что в ходе инфекционного процесса происходит «диалог» между геномами человека и микроорганизма [11,19,21].

Но самым большим достижением молекулярной генетики последних лет является расшифровка биологии *M. tuberculosis* из полной геномной последовательности, которая послужит ключом к концепции разработки но-

вых вакцин и антибиотиков. В 1998 г. английскими учеными определена полная нуклеотидная последовательность генома МБТ H37Rv. Геном имеет длину 4411529 п.н., содержит около 4000 генов и имеет очень высокое содержание Г+Ц (65,6%). В геноме имеются 16 копий элемента IS6119 и 6 копий IS1081, а также 2 профага (*phiRv1* и *phiRv2*). МБТ радикально отличается от других бактерий тем, что очень большая часть кодирующей способности посвящена продукции ферментов, участвующих в липогенезе и липолизе. Два новых семейства, богатых остатками белков (PE и PPE) с повторяющейся структурой, могут являться источниками антигенной вариации [15]. Анализ 4000 генов показал существование двух новых семейств белков, не наблюдавшихся ранее. Предполагают, что они лежат в основе генетических вариаций, нарушающих иммунный ответ зараженных людей. Ясно, что бактериальный геном содержит, кроме генов, участвующих в метаболизме липидов, которые представляют собой барьер (клеточную оболочку), особенно эффективный против антибиотиков, многочисленные детерминанты потенциальной устойчивости к этим медикаментам (В-лактомазы, ацетилтрансферазы и т.д.). Полученные данные освещают вопросы разработки новых вакцин и антибиотиков [16,17].

Вакцинация является одним из наиболее эффективных средств профилактики инфекционных болезней, а вакцина БЦЖ – наиболее часто применяемым в мире средством. Ее эффективность можно считать доказанной, однако в ряде случаев, например при легочном туберкулезе у взрослых (наиболее уязвимый контингент в настоящее время), препарат не обеспечивает достаточный уровень защиты. К причинам недостаточной эффективности вакцины БЦЖ относят вариативность как самого живого штамма, так и чувствительной популяции людей, а также возбудителя. Новые подходы (разработка субъединичных вакцин, новых живых аттенуированных штаммов МБТ, ДНК-вакцин), возможно, обеспечат более высокую защитную эффективность будущих препаратов [11,20,21]. Например, исследователями лаборатории генетики микобактерий Института Пастера в 1998 г. идентифицирован первый ген вирулентности *M. tuberculosis* – *hcr*, кодирующий белок поверхности, необходимый для размножения бациллы в клетках хозяина. С помощью методики мутагенеза, разработанной группой под ру-

ководством В. Gicquel, были сконструированы мутантные штаммы МБТ и вакцинного шт. *M. bovis* BCG, у которых инактивирован ген *egr*. Инактивация этого гена, устраняя продукцию белка поверхности, значительно снижает размножение *M. tuberculosis* и *M. bovis* в культуре макрофагов и у мышей. Введение *egr* в мутантные штаммы восстанавливает способность к размножению. Ген *egr* может быть хорошим кандидатом для аттенуации вирулентности МБТ и разработки новых вакцин против туберкулеза, в частности живых аттенуированных вакцин [18].

Изучение фундаментальных основ устойчивости макроорганизма к туберкулезу и использование достижений в этой области для повышения резистентности популяции человека, а также разработка новых вакцин, без сомнения, имеют большое будущее.

К экстренным мерам, препятствующим распространению туберкулеза, относятся организация эффективной диагностики и лечения туберкулеза. Диагностика туберкулеза в настоящее время основана на выявлении в мокроте пациентов кислотоустойчивых бактерий, последующем выделении возбудителя в чистой культуре, его идентификации и оценке чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Основным недостатком традиционных методов диагностики туберкулеза является их длительность. Необходимость внедрения методов ускоренного выделения и оценки антибиотикочувствительности микобактерий связана с широким распространением среди них устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам. Существенное ускорение выделения микобактерий из клинического материала может быть достигнуто при использовании коммерческих систем с радиометрической или другой автоматизированной регистрацией роста культур. Особенностью механизмов развития антибиотикоустойчивости микобактерий является то, что они практически всегда связаны с мутациями в хромосомных генах, кодирующих мишени действия препаратов. Распространение резистентности с подвижными генетическими элементами имеет ограниченное значение. Такое своеобразие определяется особенностями биологии возбудителя, требующими проведения длительной терапии, что способствует селекции спон-

танных мутаций, обеспечивающих устойчивость микроорганизмов к отдельным антибиотикам. Основываясь на аналогии с другими микроорганизмами, высказываются предположения о наличии у микобактерий свойств гипермутабельности [11]. Доказательством этого является исследование английских ученых (1998). Исследовали 29 штаммов МБТ, резистентных к ряду противотуберкулезных препаратов (DR – TB). Показано, что 19 штаммов являются множественнорезистентными (MDR – TB). При IS6110 – анализе показано, что все изоляты являются уникальными и приобрели MDR независимо. У 79% штаммов резистентность к изониазиду связана с заменой Ser315 – Thr в молекуле KatG. У 95% рифампинрезистентных штаммов выявлены изменения в молекуле RpoB, а у 6 из 11 этамбутолрезистентных – в *EtbB*. У 11 пиразинамидрезистентных штаммов выявлены изолированные мутации в локусе *rpsA*. Подобные взаимосвязи MDR с изменениями в геноме возбудителя туберкулеза выявлены и в штаммах, выделенных в других регионах земного шара [14].

В целом такое заявление выглядит излишне оптимистичным, так как полностью ликвидировать заболеваемость туберкулезом только за счет улучшения диагностики и лечения вряд ли возможно. Речь, конечно, идет только о снижении заболеваемости до приемлемого уровня. Для полной глобальной ликвидации туберкулеза необходимо более глубокое понимание биологии возбудителя и резистентности человека, а также разработки новых вакцинных препаратов. Определенные перспективы разработки новых вакцинных и лечебных препаратов открываются в связи с определением полной нуклеотидной последовательности в нескольких штаммах МБТ. Полученная фундаментальная информация теоретически обнаружит ведущие факторы вирулентности микобактерий и мишени для действия как вакцинных, так и антимикробных препаратов [11].

Безусловно, все представленные направления требуют дальнейшей работы, но уже сейчас совершенно очевиден мощный потенциал данных технологий для решения фундаментальных, а затем и прикладных задач медицинской микробиологии и инфекционной патологии человека [5].

Литература

1. Воробьев А.А. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1999. – №5. – С. 16.
2. Гинцбург А.Л. // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – №5. – С. 43.
3. 00.05-04Б5.52. Гинцбург А.Л. // Р.Ж. – Медицина. Туберкулез. – 2000. – №5. – Р. 7.
4. Гинцбург А.Л. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. – №3. – С. 86.
5. Гинцбург А.Л., Зигангиров Н.А., Романова Ю.М. // Там же. – 1999. – №5. – С. 22.
6. Меньшиков В.В. // Клин. диагностика. – 2000. – №3. – С. 25 – 42.
7. Морозов А.М., Литвинов В.И. // Там же. – 1999. – №11. – С. 43.
8. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Лимченко Е.В., и др. // Б.Ц.Ж. – 2000. – №7-8. – С. 4-6.
9. Радюк С.Н., Рыжов К.А., Мацевич Г.Р. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. – №3. – С. 95.
10. Степашина В.Н., Манзенюк О.Ю., Шемякин И.Г. и др. // Там же. – 2000. – №6. – С. 61 – 64.
11. Сидоренко С.В. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №3. – С. 2 – 5.
12. Тимофеева А.В., Скрыпина Н.А., Савочкина Л.П. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2000. – №2. – С. 6 – 8.
13. Шемякин И.Г., Степашина В.Н., Манзенюк О.Ю. // Там же. – 2000. – №2. – С. 8-11.
14. 00.01-04Б5.83. Escalante P., Ramaswamy S., Sanabria H., Soini H., Pan X., Valiente-Castillo O., Musser J.M. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №1. – Р. 12.
15. 00.03-04Б5.14. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №3. – Р. 2.
16. 00.04-04Б5.10. Cole S., Barrell B. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №4. – Р. 2.
17. 00.03-04Б5.15. Zumarraga Martin, Bigi Fabiana, Alito Alisia, Romano Maria I., Cataldi Angel. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №3. – Р. 3.
18. 01.01-04Б5.12. Бацилла туберкулеза: идентификация гена вирулентности могла бы вывести на новые вакцины. Bacilli de la tuberculose: L'identification d'un gene de virulence pourrait deboucher sur de nouveaux vaccins. Lett. Inst. Pasteur. 1998. №24. С. 3. Фр. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2001. – №1. – Р. 2.
19. 00.05-4Б5.20. North Robert J., Medina Eva. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №5. – Р. 3.
20. 98.07-04Б5.45. Adam Mc. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 1998. – №7. – Р. 9.
21. 00.02-04Б5.6. Туберкулез, генетическая основа, окружающей среды и их взаимодействие. Tuberculose, terrain genetique, environnement: Quelles sont leurs interactions? M/S: Med. sci. 1998. 14, №8-9. С. 960-961. Фр. // Р.Ж. Медицина. Туберкулез. – 2000. – №2. – Р. 1.