

Применение комплексного лечения, включающего специально разработанную методику лазеротерапии (30 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, ВИЧ-негативных), обеспечило полноценное восстановление легочной ткани в 68% случаях.

Заключение. Анализ результатов свидетельствует о том, что применение комплексной терапии, включающей антибактериальную терапию, патогене-

нетическое лечение и лазеротерапию по специально разработанной методике, позволяет повысить эффективность лечения внебольничной пневмонии с затяжным течением, не ухудшая течение туберкулеза легких, и способствует повышению эффективности, снижению сроков нетрудоспособности, стоимости лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с легочным инфильтратом.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ НАНОСЕРЕБРА

ЗАХАРОВ А. В.¹, КИБРИК Б. С.²

CHEMOTHERAPY EFFICIENCY ENHANCEMENT FOR DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE EXPERIMENT WITH THE USE OF NANO-SILVER

ZAKHAROVA, V.¹, KIBRIK B. S.²

¹ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль

²ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль

¹Yaroslavl' Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl', RF

²Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', RF

Цель: доказать в эксперименте повышение эффективности химиотерапии туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя, за счет включения в схему лечения наночастиц серебра, а также определить безопасные параметры их применения.

Материалы и методы. Наносеребро получали электрохимическим методом с выходными параметрами: размер – от 5 до 50 нм; количество в 1 мкм² – 120-270; размер оболочки стабилизатора – 2-5 нм. Изучение подавляющей активности нанопрепаратов на клинические изоляты микобактерий туберкулеза (МБТ) *in vitro* рассчитывали по соотношению колониеобразующих единиц в контрольных и опытных образцах. Лекарственную устойчивость возбудителя определяли методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах. У 86% изучаемых штаммов установлена множественная лекарственная устойчивость, в том числе у 30% – вариант широкой устойчивости. Объем проведенных бактериологических исследований составил 1 200 посевов. С целью визуализации последствий воздействия нанопрепаратов на МБТ в формате трехмерных характеристик использовали атомно-силовой микроскоп и программное обеспечение «Фемто-Скан» (Центр перспективных технологий», Россия). Токсикологическую оценку нанопрепаратов проводили на 83 нелинейных белых мышах и 146 белых крысах. Изучение химиотерапевтической эффективности предлагаемых нанопрепаратов *in vivo*

выполняли на 65 белых мышах-самцах имбредной линии BALB/c. Животных инфицировали в ретро-орбитальный синус двухнедельной вирулентной культурой *M. tuberculosis* в дозе 5×10^6 микробных тел. Тестировали наносеребро в дозах 12,5; 25; 50 и 125 мкг/кг массы животного в сочетании с изониазидом в дозе 50 мг/кг массы. Препараты вводили внутримышечно ежедневно. Критериями эффективности лечения служили: индекс выживаемости, динамика биометрических параметров, индекс поражения паренхиматозных органов (Г. Н. Першин в модификации А. Н. Тогуновой), бактериоскопический показатель, индекс высеваемости из органов-мишеней. На заключительном этапе проводили патоморфологическое исследование легких, печени, почек и селезенки. Условия работы с животными соответствовали всем нормативным актам проведения работ с использованием экспериментальных животных. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Excel 2003 с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), уровня достоверности (p). Уровень достоверности рассматривали как достаточный при $p < 0,05$.

Результаты. Применение изониазида в сочетании с наночастицами серебра обеспечило полное и значительное подавление роста лекарственно-устойчивых штаммов МБТ в 76,4% случаев ($p < 0,05$), при этом изолированное применение химиопрепарата не результировалось подавлением роста

устойчивого возбудителя. Наибольшую эффективность демонстрировала концентрация наносеребра 5 мкг/мл. Проведенный морфометрический анализ МБТ с использованием атомно-силового микроскопа показал существенные деструктивные изменения морфологии устойчивого возбудителя, инкубированного в среде с наночастицами и химиопрепаратом, по сравнению с изолированным химиопрепаратом. Токсикологическая оценка нанопрепаратов не показала изменения основных гомеостатических параметров у экспериментальных животных. Проведенные патоморфологические исследования также не выявили патологических изменений во внутренних органах животных. Индекс выживаемости экспериментальных животных при использовании нанопрепарата составил 90%, в то время как применение изолированного изониазида обеспечило лишь 40% выживаемости ($p < 0,05$). Максимальная выживаемость мышей отмечалась при дозе наночастиц 25 мкг/кг массы. При использовании нанопрепарата индекс поражения паренхиматозных органов имел наименьшее значение – $0,60 \pm 0,68$ у. е. ($p < 0,05$). Применение изолированного изониазида обеспечило индекс поражения $2,00 \pm 0,82$ у. е., что характеризовалось более выраженными изменениями во внутренних органах с наличием очагово-инфильтративных специфических изменений различной протяженности. Высокой информативностью, отражающей распространенность туберкулезного процесса, степень генерализации и выраженность интоксикационного синдрома, обладают, соответственно, коэффициенты массы легких, селезенки и печени. В группе животных, получавших нанопрепарат, данный показатель был предпочтитель-

нее более чем в 2 раза. Высеваемость возбудителя из пораженных органов животных, пролеченных нанопрепаратом, в сравнении с группой, где применялся изолированный «скомпрометированный по устойчивости» изониазид, составила $1,15 \pm 0,67$ у. е. против $2,3 \pm 0,67$ ($p < 0,05$). Патоморфологические данные в группе животных, получавших нанопрепарат, характеризовались выраженной тенденцией к отграничению воспалительных изменений, значительным уменьшением зоны инфильтрации, развитием продуктивных реакций.

Выводы.

1. Наночастицы серебра достоверно повышают подавляющую активность химиопрепаратов в отношении возбудителя туберкулеза, в том числе и лекарственно-устойчивых штаммов *in vitro*.

2. Результаты атомно-силовой микроскопии демонстрируют выраженное деструктивное действие наночастиц серебра в сочетании с химиопрепаратом на лекарственно-устойчивый возбудитель в отличие от изолированного изониазида.

3. Токсикологические исследования показали безопасность применения наночастиц серебра в исследуемых дозах у экспериментальных животных.

4. Все объективные критерии эффективности лечения, включая патоморфологические данные, в эксперименте *in vivo* имели достоверно более предпочтительную перспективу при использовании нанопрепарата в отличие от изолированного химиопрепарата.

5. Полученные данные доказывают потенцирующий эффект наночастиц серебра в комплексной химиотерапии экспериментального туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ФТИЗИАТРА ДЕТЕЙ, КОТОРЫМ НЕ ПРОВОДИЛАСЬ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА, НА ПРИМЕРЕ г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ЗАХАРОВА О. П.¹, ЛОЗОВСКАЯ М. Э.², МИХАЙЛОВА С. В.³, НЕРГАЧЕВА В. В.⁴

PROCEDURE FOR EXAMINATION BY TB DOCTOR OF CHILDREN WHO DIDN'T UNDERGO TUBERCULIN TESTING, USING THE EXAMPLE OF ST. PETERSBURG

ZAKHAROVA O. P.¹, LOZOVSKAYA M. E.², MIKHAYLOVA S. V.³, NERGACHEVA V. V.⁴

¹СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», г. Санкт-Петербург
²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 12», г. Санкт-Петербург

⁴СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 17», г. Санкт-Петербург

¹Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, RF

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, RF

³TB Dispensary no. 12, St. Petersburg, RF

⁴TB Dispensary no. 17, St. Petersburg, RF

Во исполнение Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкуле-

за», утвержденных Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 г.