

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОМОРФОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
(Красноярск)

Эпидемиологическим проявлением патоморфоза туберкулеза в современных условиях кроме роста показателей заболеваемости и смертности являются изменения биологических свойств возбудителя. В период с 2003 по 2011 гг. лекарственная устойчивость микобактерий у впервые выявленных больных с наиболее часто встречающейся формой туберкулезного процесса — инфильтративной, не только возросла в 1,4 раза, но и претерпела выраженные качественные изменения в виде увеличения доли множественной лекарственной устойчивости и учащения сочетания последней с устойчивостью к препаратам резервного ряда. Параллельно с этим возросла массивность бактериовыделения, замедлилась скорость роста микобактерий, что доказывает наличие взаимосвязи между двумя их биологическими свойствами — лекарственной устойчивостью и жизнеспособностью.

Ключевые слова: туберкулез, патоморфоз, микобактерии, лекарственная устойчивость, жизнеспособность

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE TUBERCULOSIS PATHOMORPHISM IN MODERN CONDITIONS

N.M. Koretskaya, A.A. Chushkina, A.N. Narkevich

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Not only the growth of the death rate and the morbidity rate can be considered as epidemiological manifestation of the tuberculosis pathomorfism in modern conditions but also the changes of biological properties of the activator.

Since 2003 till 2011 mycobacterium drug resistance with the patients with the newly diagnosed infiltrative tuberculosis which is of the most frequent occurrence has increased 1,4 times. The mycobacterium drug resistance has undergone the apparent qualitative changes. The percent of multidrug resistance has also increased. The combination of multidrug resistance and rescue therapy drug resistance has become more often. At the same time bacterioexcretin has become more profuse, mycobacterium growth rate has become slower and the fact proves there is an interaction between two their biological properties — drug resistance and growing power.

Key words: tuberculosis, pathomorfism, mycobacterium, drug resistance, vital capacity

Учение о патоморфозе туберкулеза относится к одному из фундаментальных положений фтизиатрии и общей патологии [7]. Современный патоморфоз туберкулеза обусловлен не только изменением социально-экономических условий в стране, но и изменением биологических свойств возбудителя туберкулеза, появлением форм заболевания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и сверхустойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [8]. Конец XX и начало XXI века ознаменовались патоморфозом туберкулеза с различными его аспектами: эпидемиологическими, морфологическими, клиническими и функциональными [1], в связи с чем их необходимо изучать и учитывать в процессе клинической и патоморфологической практики [6].

Количественные и качественные динамические изменения лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, как одного из биологических свойств возбудителя, подробно освещены в литературе [3,4,9].

Менее изучены изменения другого биологического свойства МБТ, а именно жизнеспособности по скорости и массивности роста, которая имеет важное прогностическое значение [2], определяя тяжесть течения, характеристику процесса и эффективность его лечения [10,11]. Особую значимость приобретает тот факт, что установлено

наличие связи лекарственной устойчивости МБТ и их жизнеспособности с основными эпидемиологическими параметрами (заболеваемостью, смертностью, эффективностью лечения и др.) [5].

В этой связи изучение изменения биологических свойств МБТ (лекарственной устойчивости и жизнеспособности) является актуальной проблемой, ибо оно позволяет не только оценить адекватность применяемых в настоящее время режимов химиотерапии, но и внести в них соответствующие коррективы.

Цель работы: проанализировать изменения лекарственной устойчивости и жизнеспособности МБТ на примере наиболее часто встречающейся формы туберкулезного процесса — инфильтративной, произошедшие с 2003 по 2011 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выкопированы данные из историй болезни 256 больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), 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). Все больные были впервые выявлены, являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение установлено путем посева макро-

ты на питательную среду Левенштейна-Йенсена. Исследование лекарственной чувствительности штаммов МБТ проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций. Определялась частота лекарственной устойчивости, ее структура и спектр. Изучалась лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного и резервного ряда: изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, канамицину, а во II-й группе и к офлоксацину. В структуре ЛУ МБТ учитывалась монорезистентность, полирезистентность (устойчивость к двум препаратам и более, за исключением одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину), множественная лекарственная устойчивость — устойчивость по крайней мере к изониазиду и рифампицину.

Жизнеспособность культур МБТ, выделенных из мокроты больных до начала лечения, оценивалась по критериям скорости и массивности роста: при росте МБТ менее 20 колоний со скоростью более 30 суток жизнеспособность считали низкой, при росте более 100 колоний со скоростью менее 30 суток — высокой.

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 ЛУ МБТ имела место в $33,6 \pm 4,2 \%$, во II-й — в $48,4 \pm 4,4 \%$, то есть ее показатели с 2003 по 2011 гг. возросли в 1,4 раза.

Изучение спектра ЛУ установило, что наиболее высокие ее показатели наблюдались как в I-й, так и во II-й группах к стрептомицину, изониазиду и рифампицину, то есть к ПТП основного ряда (соответственно $88,4 \pm 4,9$ и $95,2 \pm 2,7 \%$; $74,4 \pm 6,7$ и $85,5 \pm 4,5 \%$; $39,5 \pm 7,5$ и $74,2 \pm 5,5 \%$). Также следует отметить тот факт, что в динамике произошел рост ЛУ к этамбутолу с $7,0 \pm 3,9$ до $62,9 \pm 6,1 \%$, то есть в 9 раз ($p < 0,001$).

Резко возросла и частота ЛУ к ПТП резервного ряда: так, если к этионамиду в 2003 году она состав-

ляла $9,3 \pm 4,4 \%$, то в 2011 — $25,8 \pm 5,5 \%$ ($p < 0,05$). Еще более показателен рост ЛУ МБТ к канамицину с $4,7 \pm 3,2 \%$ в I-й группе до $24,2 \pm 3,6 \%$ во II-й ($p < 0,001$).

Удельный вес монорезистентности не изменился ($8,6 \pm 2,5$ и $7,0 \pm 2,3 \%$; $p > 0,05$), доля ЛУ к двум ПТП снизилась с $12,5 \pm 2,9$ до $3,9 \pm 1,7 \%$ ($p < 0,05$), а к трем — осталась без изменений ($8,6 \pm 2,5$ и $8,6 \pm 2,5 \%$; $p > 0,05$).

Во II-й группе больных резко возросла доля МБТ, имеющих ЛУ к четырем ПТП: с $3,9 \pm 1,7$ до $12,5 \pm 2,9 \%$ ($p < 0,05$). Однако особого внимания заслуживает появление ЛУ во II-й группе к пяти, шести и семи ПТП: соответственно $7,8 \pm 2,4$, $5,4 \pm 2,0$, $3,1 \pm 1,5 \%$. Следовательно, рост ЛУ МБТ к ПТП произошел на фоне утяжеления ее структуры, а именно в настоящее время значительно возросло количество ПТП, к которым имеется ЛУ МБТ.

Обращает на себя внимание резко возросший (в 3,3 раза) удельный вес МЛУ МБТ составивший по группам соответственно $10,2 \pm 2,7$ и $33,6 \pm 4,2 \%$.

Среди штаммов с МЛУ в I-й группе преобладало сочетание последней с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам (76,9 %); сочетание множественной лекарственной устойчивости с устойчивостью к основным и резервным препаратам встречалось в 3,4 раза реже (23,1 %). Во II-й группе соответствующие показатели составили 53,5 и 46,5 %, т.е. лечение больных этой группы по IV режиму химиотерапии, включающему препараты резервного ряда, у каждого второго вызывало значительные трудности из-за невозможности применения их полного набора.

Изучение другого биологического свойства МБТ, а именно жизнеспособности по скорости и массивности роста показало динамическое изменение этих параметров. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, в динамике увеличился удельный вес обильного роста МБТ с $27,3 \pm 3,9 \%$ в I-й группе до $40,6 \pm 4,3 \%$ во II-й, то есть в 1,5 раза ($p < 0,05$) и снизился скудного (с $58,6 \pm 4,4$ до $28,9 \pm 4,0 \%$; $p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о возросшей массивности бактериовыделения у больных инфильтративным туберкулезом в современных условиях.

Таблица 1

Скорость и массивность роста МБТ у больных ИТЛ I-й и II-й групп (абс, %; M ± m)

Характер роста	Скудный		Умеренный		Обильный		Всего	
	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа
Быстрый	40 31,3 ± 4,1	5 3,9 ± 1,7	14 10,9 ± 2,8	10 7,9 ± 2,4	35 27,3 ± 3,9	36 28,1 ± 4,0	89 69,5 ± 4,1	51 39,8 ± 4,3
p_{I-II}	$p < 0,001$		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,001$	
Замедленный	35 27,3 ± 3,9	32 25,0 ± 3,8	4 3,1 ± 1,5	29 22,6 ± 3,7	—	16 12,5 ± 2,9	39 30,5 ± 4,1	77 60,2 ± 4,3
p_{I-II}	$p > 0,05$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	
Итого	75 58,6 ± 4,4	37 28,9 ± 4,0	18 14,1 ± 3,1	39 30,4 ± 4,1	35 27,3 ± 3,9	52 40,6 ± 4,3	128 100,0	128 100,0
p_{I-II}	$p < 0,001$		$p < 0,01$		$p < 0,05$			

Кроме этого во II-й группе, по сравнению с I-й, снизилась доля МБТ с быстрым ростом с $69,5 \pm 4,1$ до $39,8 \pm 4,3$ % ($p < 0,001$) и возросла — замедленного с $30,5 \pm 4,1$ до $60,2 \pm 4,3$ % ($p < 0,001$). Следовательно, рост ЛУ МБТ в 1,4 раза, привел к росту массивности бактериовыделения в 1,5 раза с одновременным замедлением скорости роста МБТ. Так, если средняя скорость роста МБТ в I-й группе составила $28,3 \pm 1,0$ день, а во II-й — $33,7 \pm 0,9$ дня ($p < 0,001$), что требует применения ускоренных методов определения ЛУ МБТ. Несмотря на изменение скорости и массивности роста МБТ степень их жизнеспособности не изменилась: в I-й группе высокой жизнеспособностью обладали $27,3 \pm 3,9$ % штаммов, во II-й — $28,1 \pm 4,0$ % ($p > 0,05$); низкой — соответственно $27,3 \pm 3,9$ и $25,0 \pm 3,8$ % ($p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи лекарственной устойчивости и жизнеспособности МБТ: лекарственноустойчивые штаммы возбудителя отличаются обильным ростом и замедленной его скоростью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшим звеном эпидемиологической составляющей патоморфоза туберкулеза в современных условиях является изменение биологических свойств возбудителя не только в виде утяжеления количественных и качественных показателей ЛУ, но и изменения проявлений его жизнеспособности (увеличение доли обильного роста с одновременным замедлением его скорости). Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о взаимосвязи ЛУ и жизнеспособности МБТ, во-вторых, - о необходимости применения ускоренных методов определения их лекарственной чувствительности, в-третьих, - о возросшей эпидемиологической опасности впервые выявленных больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браженко Н.А., Супрун Т.Ю., Браженко И.Н. Современные проблемы туберкулеза и туберкулез-ассоциированной патологии // Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики: Труды Всероссийской научно-практической конференции. — СПб., 2003. — С. 90—93.
2. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.Н. и др. Вирулентность микобактерий тубер-

кулеза // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 10. — С. 33—36.

3. Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 12. — С. 5—8.

4. Воробьева О.А., Семечкина В.С., Чимитдоржиев Б.Ц. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на территории г. Иркутска и Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 2 (78). — С. 26—29.

5. Гращенкова О.В., Васильев А.В. Совершенствование эпидемиологического анализа при туберкулезной инфекции // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 6. — С. 33—36.

6. Гринберг Л.М. Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии // Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций: Научные труды Всероссийской научно-практической конференции. — СПб., 2008. — С. 224—226.

7. Гринберг Л.М. Туберкулез сегодня — негативная фаза патоморфоза или реверсия? // Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики: Труды Всероссийской научно-практической конференции. — СПб., 2003. — С. 284.

8. Ерохин В.Р., Гедымин Л.Е., Земскова З.С. и др. Патолого-анатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 7. — С. 54—64.

9. Исакова Ж.Т., Гончарова З.К., Алдашев А.А. Характеристика спектра лекарственной устойчивости рифампицин-резистентных штаммов *M. tuberculosis* к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 11. — С. 39—41.

10. Маничева О.А., Ласунская Е.Б., Журавлев В.Ю. и др. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 12. — С. 18—22.

11. Сапожникова Н.В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя: Автореф. дис. ...канд. мед.наук. — СПб., 2003.

Сведения об авторах

Корецкая Наталья Михайловна — зав. кафедрой туберкулеза с курсом ПО, профессор; Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. раб. 8(391) 261-76-82, факс (391) 228-08-60, e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)

Чушкина Анна Александровна — ассистент кафедры туберкулеза с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. раб. 8(391) 261-76-82, факс (391) 228-08-60, e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)

Наркевич Артем Николаевич — клинический ординатор кафедры туберкулеза с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. раб. 8(391) 261-76-82, факс (391) 228-08-60, e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)