

© КОРЕЦКАЯ Н.М., БОЛЬШАКОВА И.А.

УДК 616.24-002.5:576.852.2:616.9

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКОБАКТЕРИЙ У ВИЧ-  
НЕГАТИВНЫХ И ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ С  
ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Н.М. Корецкая, И.А. Большакова

Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;  
кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Корецкая.

***Резюме.** Изучена лекарственная устойчивость и жизнеспособность микобактерий туберкулеза (по скорости и массивности роста) у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных больных диссеминированным туберкулезом легких. Установлено отсутствие существенных отличий в спектре лекарственной резистентности и частоте множественной лекарственной устойчивости. Доказано преобладание микобактерий туберкулеза с высокой жизнеспособностью и большая выраженность массивности бактериовыделения у ВИЧ-позитивных больных. Предложены корректирующие мероприятия в этиотропной и патогенетической терапии туберкулеза у больных с данной микст-инфекцией.*

***Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, микобактерии туберкулеза, лекарственная резистентность, жизнеспособность.*

Корецкая Наталия Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: [kras-kaftuber@mail.ru](mailto:kras-kaftuber@mail.ru).

Большакова Ирина Александровна – к.м.н., доц. каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: [kras-kaftuber@mail.ru](mailto:kras-kaftuber@mail.ru).

ВИЧ-инфекция в сочетании с туберкулезом является важной проблемой здравоохранения. В России в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции на первое место выходит туберкулез. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, летальность от туберкулеза больных с ВИЧ-инфекцией составляет более 50% среди всех причин летальных исходов, что чаще всего обусловлено низкой эффективностью лечения [7], а среди умерших в туберкулезном стационаре растет количество ВИЧ-инфицированных [11]. Нельзя забывать и о том, что при данной микст-инфекции темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции в 2,5 раза выше, чем при ВИЧ-инфекции без туберкулеза [10].

У больных с сочетанной инфекцией уменьшение CD<sub>4</sub>-лимфоцитов, играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете, и их функциональная неполноценность сопровождаются усиленным размножением в легких микобактерий туберкулеза (МБТ) и диссеминацией возбудителя туберкулеза [7]. При этом одной из особенностей морфологической картины изменений в легких является преобладание альтеративно-экссудативных изменений при отсутствии продуктивного компонента воспаления или минимальных его проявлений, а при окраске гистологических срезов по Цилю-Нельсену в гнойно-некротических очагах выявляется большое количество МБТ, сопоставимое с чистой культурой [6,9].

По данным литературы, туберкулезный процесс у больных с ВИЧ-инфекцией характеризуется наличием бактериовыделения в 43,2-84,4% и резистентностью к противотуберкулезным препаратам выделенных штаммов МБТ в 1/3 случаев [11,12]. Особый акцент делается на множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ, удельный вес которой у больных сочетанным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией составляет до 84,6% [11]. В этой связи одним из контингентов, отнесенных к группе повышенного риска развития множественной лекарственной устойчивости возбудителя, являются ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом [2,13,14], а пациенты с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом эпидемиологически более опасны из-за высокой вирулентности

МБТ, большей длительности бактериовыделения, высокого уровня контагиозности не только для иммунокомпрометированных, но и для здоровых людей [15].

Следует отметить, что если особенности такого биологического свойства МБТ как лекарственная устойчивость при сочетанном туберкулезе и ВИЧ-инфекции нашли отражение в литературе, то вопрос о другом свойстве возбудителя туберкулеза, а именно, жизнеспособности по скорости и массивности роста, при данной микст-инфекции абсолютно не изучен. В настоящее время четко доказано, что такие биологические свойства МБТ как жизнеспособность, первичная и вторичная лекарственная устойчивость имеют коррелятивную связь с основными эпидемиологическими параметрами (заболеваемостью, смертностью, эффективностью лечения и др.) [1], а степень жизнеспособности МБТ определяет тяжесть течения [4], характеристику специфического процесса и эффективность его лечения [3].

У больных ВИЧ-инфекцией могут развиваться различные формы туберкулезного процесса, однако заболеваемость диссеминированным туберкулезом у больных с выраженным иммунодефицитом намного выше [10]. С учетом того, что в Красноярском крае диссеминированный туберкулез легких является второй по частоте формой специфического процесса в структуре заболеваемости туберкулезом и на его долю приходится свыше 30%, изучение биологических свойств МБТ при данной форме туберкулеза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных представляется нам весьма актуальной проблемой.

Цель исследования – провести сравнительный анализ биологических свойств МБТ (первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности) у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных диссеминированным туберкулезом легких.

### **Материалы и методы**

Проведена целенаправленная выкопировка данных из историй болезни 138 больных диссеминированным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере

№1 за 2006-2010 гг.: 39 больных (1-я группа) – ВИЧ-позитивные и 99 больных (2-я группа) ВИЧ-негативные.

Все больные были впервые выявлены и являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение установлено путем посева мокроты на питательную среду Левенштейна-Йенсена.

Исследование лекарственной чувствительности штаммов МБТ проводилось стандартным непрямом методом абсолютных концентраций. Определялась частота лекарственной устойчивости, ее структура и спектр. Изучалась лекарственная чувствительность МБТ к препаратам основной (изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол, пиразинамид) и резервной (канамицин, протинамид, офлоксацин) групп. В структуре лекарственной устойчивости МБТ учитывалась монорезистентность, полирезистентность (устойчивость к двум препаратам и более, за исключением одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину), множественную лекарственную устойчивость - резистентность, по крайней мере к изониазиду и рифампицину.

Жизнеспособность культур МБТ, выделенных из мокроты больных до лечения, оценивалась по критериям скорости и массивности роста по общепринятой методике [5]: при массивности роста МБТ менее 20 колоний со скоростью роста более 30 суток жизнеспособность считали низкой, при массивности роста более 100 колоний со скоростью роста менее 30 суток – высокой.

Результаты исследования оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа, достоверность полученных результатов – по критерию t Стьюдента-Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Как показали результаты проведенного бактериологического исследования, в 1-й группе первичная лекарственная устойчивость МБТ имела место у 14 ( $35,9 \pm 7,7\%$ ) больных, во 2-й – у 38 ( $38,2 \pm 4,9\%$ ) то есть этот показатель не имел достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Изучение спектра первичной лекарственной устойчивости, данные которого приведены в табл.1, показало, что наиболее высокие показатели устойчивости

наблюдались как в 1-й, так и во 2-й группе к основным противотуберкулезным препаратам: изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину. Однако, если к первым четырем препаратам достоверных различий в частоте первичной лекарственной устойчивости не наблюдалось ( $p > 0,05$ ), то к стрептомицину частота резистентности МБТ у больных 2-й группы была достоверно выше ( $37,4 \pm 4,9\%$  против  $20,5 \pm 6,5\%$ ;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий частоты первичной лекарственной устойчивости МБТ к препаратам резервного ряда у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных диссеминированным туберкулезом отмечено не было.

Изучение первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных 1-й и 2-й групп по количеству и сочетанию противотуберкулезных препаратов, результаты которого приведены в табл.2, показало отсутствие достоверных различий в удельном весе монорезистентности и комбинированной сочетания препаратов. Достоверным явилось лишь различие доли полирезистентных штаммов МБТ: в 1-й группе больных этот показатель был в 5 раз ниже, чем во 2-й (табл.2).

Особо следует остановиться на удельном весе МБТ с множественной лекарственной устойчивостью у больных сравниваемых групп: данный показатель был больше у ВИЧ-позитивных больных, по сравнению с ВИЧ-негативными ( $23,1 \pm 6,7\%$  против  $16,2 \pm 3,7\%$ ). Однако эти различия оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ) и, согласно полученным нами данным, частота туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ при диссеминированной форме не зависела от сочетания последней с ВИЧ-инфекцией.

На основании полученных данных о лекарственной резистентности МБТ у ВИЧ-позитивных больных диссеминированным туберкулезом легких, мы пришли к заключению, что лечение этой категории больных не нуждается в коррекции существующих стандартных режимов химиотерапии. Однако с учетом новейших данных [8] о наибольшем иммуносупрессорном действии *in vitro* таких препаратов как рифампицин и офлоксацин, а также учитывая глубокую дисфункцию иммунной системы, сопровождающую развитие туберкулеза легких и особенно при сочетании последнего с ВИЧ-инфекцией, при применении

вышеуказанных препаратов у больных микст-инфекцией, необходимо назначение средств с выраженным иммуномодулирующим эффектом.

Интересные данные были получены нами при изучении жизнеспособности МБТ по скорости и массивности роста у больных 1-й и 2-й групп (табл.3). Оказалось, что у ВИЧ-положительных больных диссеминированным туберкулезом легких удельный вес штаммов МБТ, обладающих высокой жизнеспособностью, был в 2 раза выше, чем у ВИЧ-отрицательных ( $71,8 \pm 7,2\%$  против  $35,3 \pm 4,8\%$ ;  $p < 0,001$ ), при отсутствии МБТ с низкой жизнеспособностью. При этом у больных микст-инфекцией удельный вес обильного роста МБТ на питательных средах был в два раза выше, чем у ВИЧ-отрицательных больных диссеминированным туберкулезом ( $74,4 \pm 7,0\%$  против  $38,3 \pm 4,9\%$ ;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о большей массивности бактериовыделения у ВИЧ-положительных больных, а следовательно об их более высокой эпидемиологической опасности.

На основании полученных результатов, мы считаем необходимым увеличение сроков фазы продолжения лечения больных диссеминированным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, а в качестве одного из патогенетических видов лечения данной категории больных рекомендуем обязательное наложение пневмоперитонеума.

Таким образом, изучение биологических свойств МБТ у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных диссеминированным туберкулезом легких показало отсутствие существенных отличий в спектре лекарственной резистентности и частоте множественной лекарственной устойчивости при выраженных различиях степени жизнеспособности МБТ. Значительное преобладание МБТ с высокой жизнеспособностью у ВИЧ-положительных больных диссеминированным туберкулезом легких требует удлинения сроков их лечения, а более выраженная массивность бактериовыделения – обязательного наложения пневмоперитонеума, как одного из видов патогенетической терапии.

## **BIOLOGICAL PROPERTIES OF MYCOBACTERIA IN HIV-NEGATIVE AND HIV-POSITIVE PERSONS WITH DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS**

N.M. Koretskya, I.A. Bolshakova

**Abstract.** It was studied drug resistance and viability of mycobacterium tuberculosis (speed and massiveness of growth) in HIV-negative and HIV-positive patients with disseminated pulmonary tuberculosis. It was found the absence of significant differences in the spectrum of drug resistance and the frequency of multidrug resistance. It was proved the prevalence of mycobacterium tuberculosis with high viability and greater severity of the massiveness of sputum in HIV-positive patients. Were proposed the corrective actions in the causal and pathogenetic therapy of tuberculosis in patients with this mixed infection.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, mycobacterium tuberculosis, drug resistance, vitality.

### Литература

1. Вишневский Б.И. Основные направления работы лаборатории микробиологии туберкулеза // Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики: труды Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2003. – С. 34-38.
2. Комиссарова О., Абдуллаев Р., Ерохин В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества // Врач. – 2010. – №5. – С. 25-27.
3. Корецкая Н.М., Ярыгина И.В. Сравнительная характеристика диссеминированного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой и низкой жизнеспособностью // Пробл. туберкулеза. – 2007. – №2. – С. 17-20.
4. Маничева О.А., Ласунская Е.Б., Журавлев В.Ю. и др. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, гепатитом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №12. – С. 18-22.
5. Методы математического анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу / Пособие для врачей. – СПб., 1998. – 24 с.

6. Михайловский А.М., Сазыкин В.Л. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки по обоим заболеваниям // 19 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2009. – С.16-17.
7. Попова А.А., Синдыкова Ю.Р., Кравченко А.В., Серебровская Л.В. Изменения системы иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №4. – С. 54-55.
8. Серебрякова В.А. Иммуномодулирующие свойства основных и резервных препаратов стандартной химиотерапии туберкулеза легких: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2010. – 48 с.
9. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И.Перельман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
10. Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибулькин А.П. и др. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №6. – С. 41-46.
11. Чернышева И.О., Левагина Е.Ю., Бородулин Б.Е. и др. Смерть ВИЧ-инфицированных пациентов в противотуберкулезном стационаре // 19 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2009. – С. 322-323.
12. Эйсмонт Н.В. Смертность больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией от различных, кроме туберкулеза, причин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №4. – С. 54-59.
13. Parolina L., Morozova T. Risk factor associated with multidrug-resistant tuberculosis in a rural area of Saratov region, Russia // Int. J. Tubercul. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13, №12. – P. 128.
14. Sotgiu G., Sorete-Arbore A., Kliiman K. et al. Social determinants of MDR-TB in Europe: a multi-centre TBNET study // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol.34, № 53. – P. 4446.
15. Zager E., McNerney R. Multidrug-resistant tuberculosis // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 10.