

ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ВЫДЕЛЯЮЩИХ МИКОБАКТЕРИИ С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬЮ**А.А.Наркевич, Н.М.Корецкая***Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1***РЕЗЮМЕ**

Изучены особенности начала заболевания, клинико-рентгенологические и лабораторные данные у 160 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких. Их них у 93 человек (1 группа) из мокроты выделены микобактерии с высокой жизнеспособностью (рост микобактерий туберкулеза более 100 колоний со скоростью менее 30 суток), у 67 человек (2 группа) – с низкой жизнеспособностью (рост менее 20 колоний со скоростью более 30 суток). Показано, что течение инфильтративного туберкулеза у пациентов 1 группы в сравнении со 2 группой характеризуется большей частотой встречаемости острого начала заболевания ($44,1 \pm 5,1$ и $22,4 \pm 5,1\%$, соответственно, $p < 0,01$), бóльшим объемом поражения легочной ткани ($61,3 \pm 5,1$ и $38,8 \pm 6,0\%$, соответственно, $p < 0,01$). Удельный вес процессов, занимающих долю легкого в 1 группе составил $61,3 \pm 5,1\%$, во 2 группе – $38,8 \pm 6,0\%$ ($p < 0,01$), более доли – $30,1 \pm 4,8$ и $11,9 \pm 4,0\%$, соответственно ($p < 0,01$). Деструкция легочной ткани у больных в 1 группе наблюдалась в $94,6 \pm 2,3\%$ случаев, во 2 группе – в $64,2 \pm 5,9\%$ ($p < 0,001$), бронхогенное обсеменение – в $69,9 \pm 4,8$ и $19,4 \pm 4,8\%$ случаев, соответственно ($p < 0,001$), при этом двустороннее бронхолегочное обсеменение в 1 группе возникало в 4,8 раза чаще ($p < 0,001$). Клиническое течение заболевания у больных 1 группы отличалось большей выраженностью интоксикационного и бронхолегочного синдромов, а также изменениями в гемограмме, подтверждающими остроту процесса. Установлена прямая связь между жизнеспособностью микобактерий туберкулеза и их вирулентностью, а также обратная зависимость между частотой множественной лекарственной устойчивости возбудителя и степенью его жизнеспособности при инфильтративном туберкулезе легких.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, легкие, микобактерии туберкулеза, жизнеспособность.

SUMMARY**INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WHO RELEASE MYCOBACTERIA WITH HIGH AND LOW VIABILITY****A.A.Narkevich, N.M.Koretskaya***Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

The article describes the features of onset, clinical and radiographic and laboratory data from 160 newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. From the sputum of 93 patients of the first group mycobacteria with high viability (the growth of tuberculosis mycobacteria was more than 100 colonies for less than 30 days) was identified. From the sputum of 67 patients of the second group mycobacteria with low viability (the growth was less than 20 colonies for more than 30 days) was released. It was found out that the course of infiltrative tuberculosis in the patients of the first group in comparison with the patients of the second group is characterized with more frequent acute onset of the disease (44.1 ± 5.1 and $22.4 \pm 5.1\%$, respectively, $p < 0.01$), bigger destruction of pulmonary tissue of the lung (61.3 ± 5.1 and $38.8 \pm 6.0\%$, respectively, $p < 0.01$). The proportion of inflammatory processes which take the lung lobe in the first group was $61.3 \pm 5.1\%$, and in the second group it was $38.8 \pm 6.0\%$ ($p < 0.01$), the processes which take more than a lobe are 30.1 ± 4.8 and $11.9 \pm 4.0\%$, respectively ($p < 0.01$). The destruction of the pulmonary tissue in the patients of the first group was in $94.6 \pm 2.3\%$ cases, in the second group it was in $64.2 \pm 5.9\%$ cases ($p < 0.001$); bronchogenic semination was in 69.9 ± 4.8 and $19.4 \pm 4.8\%$ cases, respectively ($p < 0.001$); at the same time bilateral bronchopulmonary semination in the first group was 4.8 times oftener ($p < 0.001$). The clinical course of the disease in the patients of the first group was marked with more intensive intoxication and bronchopulmonary syndromes as well as with the changes in the hemogram which prove the exacerbation. A direct correlation between the viability of tuberculosis mycobacteria and their virulence was found as well as the inverse relationship between the frequency of multi-drug resistance of the agent and the degree of its viability in infiltrative pulmonary tuberculosis.

Key words: infiltrative tuberculosis, lungs, tuberculosis mycobacteria, viability.

Жизнеспособность микобактерий туберкулеза по скорости и массивности роста наряду с вирулентностью, лекарственной устойчивостью, цитотоксичностью является одним из важных биологических свойств возбудителя специфического процесса. При этом жизнеспособность микобактерий туберкулеза имеет чрезвычайно ценное прогностическое значение [2], ибо доказано наличие сильной прямой корреляционной связи высокой жизнеспособности микобактерий туберкулеза с общей болезненностью и сильной обратной корреляционной связи первого показателя с

абациллизированием и клиническим излечением [3].

Следует отметить, что вопрос о влиянии жизнеспособности микобактерий туберкулеза на течение туберкулезного процесса освещен лишь в единичных работах [4]. Некоторые авторы рассматривают высокую жизнеспособность как один из факторов, определяющих тяжелое течение туберкулезного процесса [5], при котором иммунный ответ развивается преимущественно по гуморальному типу, тогда как клеточный иммунный ответ, играющий при туберкулезе основную протективную роль, угнетается [6].

Как известно, инфильтративный туберкулез легких прочно занимает первое место в структуре заболеваемости туберкулезом. В Красноярском крае удельный вес инфильтративного туберкулеза легких в структуре заболеваемости туберкулезом органов дыхания в течение последних трех лет составляет 47,4-47,6%. В этой связи всестороннее изучение данной формы специфического процесса представляется нам актуальной проблемой.

Цель исследования – сравнительная оценка клинико-рентгенологических проявлений инфильтративного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии с различной степенью жизнеспособности (высокой и низкой).

Материалы и методы исследования

По истории болезни изучены особенности начала заболевания, его симптоматика, рентгенологические и лабораторные данные у 160 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, проходивших стационарный этап лечения в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере №1. Все больные являлись бактериовыделителями, бактериовыделение было установлено путем посева на твердые питательные среды. Пациенты были разделены на две группы: 1 группу составили 93 человека, у которых из мокроты выделены микобактерии туберкулеза с высокой жизнеспособностью; во 2 группу вошли 67 человек, у которых выделены микобактерии туберкулеза с низкой жизнеспособностью.

Жизнеспособность культур микобактерий туберкулеза оценивалась по скорости и массивности роста: рост микобактерий туберкулеза менее 20 колоний со скоростью более 30 суток – низкая; более 100 колоний со скоростью менее 30 суток – высокая. Исследование лекарственной чувствительности выделенных штаммов микобактерий туберкулеза проводили стандартным непрямим методом абсолютных концентраций.

Для оценки выраженности эндогенной интоксикации использовали гематологический показатель интоксикации [1]: $ГПИ = ЛИИ \times Кл \times Кс$, где ГПИ – гематологический показатель интоксикации; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации. ЛИИ устанавливали по формуле Я.Я.Кальф-Калифа (1941): $ЛИИ = (4Ми + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1) / (Л + Мо) \times (Э + Б + 1)$, где Ми – % миелоцитов; Ю – % юных клеток; П – % палочкоядерные нейтрофилы; С – % сегментоядерные нейтрофилы; Пл – % плазматических клеток; Л – % лимфоцитов; Мо – % моноцитов; Э – % эозинофилов;

Б – % базофилов; 1,2,3,4 – коэффициенты; Кл – поправочный коэффициент на лейкоцитоз ($Кл = 1,0$ при количестве лейкоцитов от $5,0$ до $8,0 \times 10^9/л$). При увеличении лейкоцитоза на каждую $1,0$ выше указанных данных Кл увеличивается на $0,1$. При увеличении лейкоцитов более $20,0$ Кл увеличивается на $0,2$; Кс – поправочный коэффициент на СОЭ ($Кс = 1,0$ если СОЭ 3-15 мм/час. При повышении СОЭ на каждые 5 мм/час Кс увеличивается на $0,1$. При повышении СОЭ более 30 мм/час Кс увеличивается на $0,2$). Нормальные показатели ГПИ – $0,2-0,8$ ЕД.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны согласно общепринятым методам статистического анализа результатов медико-биологических исследований. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия W Шапиро-Уилка. Распределение показателей в группах не подчинялось закону нормального распределения. В связи с этим, для описания количественных данных рассчитывали медиану (Me), 1 и 3 квартили [Q_1 ; Q_3]; для оценки различий в группах применяли критерий U Манна-Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и рассчитывали относительную величину в процентах (P) и ошибку доли (m). Для оценки различий таких показателей использовали t-критерий Стьюдента. Отличия в группах считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ объема поражения легочной ткани, данные которого приведены в таблице, показал, что во 2 группе больных удельный вес ограниченных (моно- и бисегментарных) поражений был значительно выше, чем в 1 группе ($p < 0,001$). В 1 группе, наоборот, был выше удельный вес процессов, занимающих долю легкого ($p < 0,01$) и более доли ($p < 0,01$), то есть, на основании полученных данных можно не только предположить, но и утверждать, что микобактерии туберкулеза с высокой жизнеспособностью имеют более выраженную вирулентность, чем и объясняется больший объем поражения легкого.

В соответствии с более распространенным объемом поражения, имевшим место у больных 1 группы, деструкция легочной ткани наблюдалась у них значительно чаще, чем у пациентов 2 группы ($p < 0,001$). Такая же тенденция констатирована и для бронхогенного обсеменения ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что одновременное наличие бронхолегочного обсеменения в пораженном и противоположном легком наблюдалось в 1 группе в 4,8 раза чаще, чем во 2 группе ($p < 0,001$).

Сочетание поражения легочной ткани с поражением других органов имело место у $11,8 \pm 3,3\%$ больных 1 й группы и у $9,0 \pm 3,5\%$ пациентов 2 группы ($p > 0,05$).

Исследование лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к препаратам основного и резервного ряда у больных 1 и 2 групп показало, что при высокой жизнеспособности возбудителя его первичная

лекарственная устойчивость отмечалась реже, чем при низкой ($47,3 \pm 5,2$ против $59,7 \pm 6,0\%$), но различия оказались недостоверными ($p > 0,05$). Однако, удельный вес первичной множественной лекарственной устойчивости (одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия резистентности к другим противотуберкулезным пре-

паратам) во 2 группе был достоверно выше, чем у больных 1 группы ($37,3 \pm 5,9$ против $21,5 \pm 4,3\%$, $p < 0,01$), что позволило нам предположить наличие обратной зависимости между частотой множественной лекарственной устойчивости возбудителя и степенью его жизнеспособности при инфильтративном туберкулезе легких.

Таблица

Характеристика специфического процесса у больных 1 и 2 групп ($P \pm m$)

Характеристика специфического процесса		1 группа (n=93)	2 группа (n=67)	p
Объем поражения	1-2 сегмента	8 ($8,6 \pm 2,9\%$)	33 ($49,3 \pm 6,1\%$)	$< 0,001$
	доля	57 ($61,3 \pm 5,1\%$)	26 ($38,8 \pm 6,0\%$)	$< 0,01$
	более доли	28 ($30,1 \pm 4,8\%$)	8 ($11,9 \pm 4,0\%$)	$< 0,01$
Фаза распада		88 ($94,6 \pm 2,3\%$)	43 ($64,2 \pm 5,9\%$)	$< 0,001$
Бронхогенное обсеменение	пораженного легкого	13 ($14,0 \pm 3,6\%$)	5 ($7,5 \pm 3,2\%$)	$> 0,05$
	противоположного легкого	32 ($34,4 \pm 4,9\%$)	5 ($7,5 \pm 3,2\%$)	$< 0,001$
	обоих легких	20 ($21,5 \pm 4,3\%$)	3 ($4,5 \pm 2,5\%$)	$< 0,001$

У больных 1 группы, по сравнению с пациентами 2 группы, практически в четыре раза реже констатирована доля бессимптомного начала заболевания ($10,8 \pm 3,2$ и $38,8 \pm 6,0\%$, соответственно, $p < 0,001$) и в два раза выше – острого ($44,1 \pm 5,1$ против $22,4 \pm 5,1\%$, $p < 0,01$), что связано с большим объемом поражения легочной ткани, более высокой частотой ее деструкции и бронхогенного обсеменения, и имеет, по нашему мнению, связь с высокой жизнеспособностью микобактерий туберкулеза.

Выраженные различия были установлены нами при сопоставлении клинической симптоматики и данных физикального обследования у больных, выделяющих микобактерии с высокой и низкой жизнеспособностью. Так, чаще в 1 группе больных, чем во 2 группе, наблюдалось повышение температуры до субфебрильной и фебрильной ($48,4 \pm 5,2$ против $31,3 \pm 5,7\%$, $p < 0,05$), слабость ($49,5 \pm 5,2$ против $29,9 \pm 5,0\%$, $p < 0,05$), наличие кашля со слизистой или слизисто-гнойной мокротой ($64,5 \pm 5,0$ против $35,8 \pm 5,9\%$, $p < 0,001$), одышки ($36,6 \pm 5,0$ против $13,4 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$), при аускультации – измененный характер дыхания ($87,1 \pm 3,5$ против $73,1 \pm 5,4\%$, $p < 0,05$), катаральные явления в легких в виде сухих и влажных хрипов ($44,1 \pm 5,1$ против $22,4 \pm 5,1\%$, $p < 0,01$).

Следовательно, клинические проявления инфильтративного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой жизнеспособностью, отличались от таковых при специфическом процессе у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с низкой жизнеспособностью, большей выраженностью как интоксикационного, так и бронхолегочного синдромов, что закономерно привело к более частому выявлению заболевания при обращении за медицинской помощью у больных 1 группы в сравнении с данным показателем во 2 группе ($64,5 \pm 5,0$ против $34,3 \pm 5,8\%$, $p < 0,001$).

Исследование периферической крови показало, что у больных 1 группы, по сравнению со 2 группой, имелись более значительные сдвиги в гемограмме. У них чаще наблюдался лейкоцитоз ($33,3 \pm 4,9$ против

$10,4 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$), лимфопения ($66,7 \pm 4,9$ против $41,8 \pm 6,0\%$, $p < 0,01$), увеличение СОЭ ($73,1 \pm 4,6$ против $38,8 \pm 6,0\%$, $p < 0,001$). Более выраженную остроту специфического процесса у больных с высокой жизнеспособностью микобактерий туберкулеза подтверждают различия показателя СОЭ: Ме $43,0$ [27,0; 55,0] мм/час у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой жизнеспособностью и $23,0$ [11,0; 41,0] мм/час – с низкой ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает гематологический показатель интоксикации: Ме данного показателя среди заболевших 1 группы составила $1,6$ [0,7; 2,8] ЕД и была достоверно выше, чем во 2 группе – $0,8$ [0,4; 1,7] ЕД ($p < 0,001$), что доказывает более выраженный эндотоксикоз у больных со специфическим процессом, вызванным микобактериями туберкулеза с высокой жизнеспособностью.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов мы пришли к заключению, что степень жизнеспособности возбудителя определяет клинкорентгенологическую характеристику специфического процесса. Поэтому инфильтративный туберкулез легких, сопровождающийся выделением микобактерий туберкулеза с высокой жизнеспособностью, по сравнению со специфическим процессом с выделением возбудителя с низкой жизнеспособностью, характеризуется более острым началом заболевания, большей частотой распространенных деструктивных процессов с бронхогенным обсеменением (в том числе двусторонним), большей выраженностью интоксикационного и бронхолегочного синдромов, а также изменениями в гемограмме, подтверждающими остроту процесса и косвенно свидетельствующими о наличии иммунодефицитного состояния. Все вышеперечисленные признаки позволяют нам не только предположить наличие прямой связи между жизнеспособностью микобактерий туберкулеза и их вирулентностью, но и утверждать об ее существовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбородова Т.И., Копылова И.Ф., Байбородов

И.П. Лечение остропрогрессирующих деструктивных форм туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации для врачей фтизиатров. Кемерово, 2009. 17 с.

2. Вирулентность микобактерий туберкулеза / Б.И.Вишневский [и др.] // Пробл. туб. 2002. №10. С.33–36.

3. Гращенко О.В., Васильев А.В. Совершенствование эпидемиологического анализа при туберкулезной инфекции // Пробл. туб. 2000. №6. С.33–36.

4. Корецкая Н.М., Ярыгина И.В. Сравнительная характеристика диссеминированного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой и низкой жизнеспособностью // Пробл. туб. и бол. легких. 2007. №2. С.17–20.

5. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О.А.Маничева [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. 2008. №12. С.18–22.

6. Некоторые закономерности иммунного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий / И.Я.Сахарова [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. 2008. №12. С.22–27.

REFERENCES

1. Bayborodova T.I., Kopylova I.F., Bayborodov I.P. *Lechenie ostroprogressiruyushchikh destruktivnykh form tuberkuleza organov dykhaniya: metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey ftiziatrov* [The treatment of acute progressive forms of tuberculosis of respiratory organs: methodical recommendations for phthisiologists]. Kemerovo; 2009.

2. Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V., Vasil'eva S.N., Sapozhnikova N.V., Mokrousov I.V., Otten T.F. *Problemy tuberkuleza* 2002; 10:33–36.

3. Grashchenkova O.V., Vasil'ev A.V. *Problemy tuberkuleza* 2000; 6:33–36.

4. Koretskaya N.M., Yarygina I.V. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* 2007; 2:17–20.

5. Manicheva O.A., Lasunskaya E.B., Zhuravlev V.Yu., Otten T.F., Barnaulov A.O., Mokrousov I.V., Pavlova M.V., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* 2008; 12:18–22.

6. Sakharova I.Ya., Ariel' B.M., Knoring B.E., Skvortsova L.A., Vasil'eva G.Yu., Vishnevskiy B.I., Pogodaeva S.S. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh* 2008; 12:22–27.

Поступила 03.07.2013

Контактная информация

Анна Александровна Наркевич,

ассистент кафедры туберкулеза,

Красноярский государственный медицинский университет,

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna A. Narkevich,

MD, Assistant of Department of Tuberculosis,

Krasnoyarsk State Medical University,

1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

E-mail: kras-kaftuber@mail.ru