

© КОРЕЦКАЯ Н.М., ЛЕВИНА Е.Б., ПЫРИНОВА Н.В.

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Н.М. Корецкая, Е.Б. Левина, Н.В. Пыринова

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;

ФГЛПУ КТБ-1 ГУФСИН России по Красноярскому краю,

начальник – В.Ф. Элярт.

***Резюме.** Изучен характер и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), а также их жизнеспособность по скорости и массивности роста у 97 больных туберкулезом легких, впервые выявленных в пенитенциарных учреждениях. Доказана высокая частота первичной лекарственной устойчивости МБТ, свидетельствующая об активной трансмиссии туберкулеза в пенитенциарных учреждениях. Установлен спектр лекарственной устойчивости и комбинации противотуберкулезных препаратов, к которым она наиболее часто встречалась, обоснована необходимость коррекции превентивной терапии. Подтверждена высокая контагиозность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди спецконтингента.*

***Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, жизнеспособность, пенитенциарные учреждения.*

В условиях изменившейся социально-экономической обстановки в стране появилась новая эпидемиологически значимая категории населения – лица, вышедшие из заключения, заболевшие туберкулезом в местах лишения свободы, часто лекарственно-устойчивыми формами; они несут болезнь в общество [9,4,13].

Преобладающее значение экзогенной суперинфекции в патогенезе туберкулеза в современных условиях, подтверждающееся ростом заболеваемости

контактных и резким увеличением частоты первичной лекарственной устойчивости МБТ, особенно ярко проявляется в условиях пенитенциарной системы и заключенных считают настоящим «рассадником» лекарственно-устойчивого туберкулеза [17,18]. Показатели первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных в пенитенциарных учреждениях значительно превосходят таковые по регионам, в которых они находятся, что свидетельствует об активной трансмиссии туберкулеза между заключенными [15]. Особую тревогу вызывает высокий удельный вес и рост полирезистентности и множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом из числа спецконтингента [6,7,8].

Одним из направлений исследований последних лет является изучение биологических свойств МБТ, их генотипа, лекарственной устойчивости, вирулентности, жизнеспособности [2,12,14]. Жизнеспособность МБТ имеет чрезвычайно ценное прогностическое значение [2]: доказано наличие прямой корреляционной связи высокой жизнеспособности МБТ с общей болезненностью и сильной обратной корреляционной связи первого показателя с частотой абациллирования и клинического излечения [1,3]. В связи с этим считают рациональным осуществлять контроль и оценку эпидемической ситуации с учетом основных биологических свойств МБТ, а именно их жизнеспособности и лекарственной устойчивости [3]. Однако, несмотря на многочисленные работы, освещающие показатели лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом в пенитенциарной системе, мы не встретили в литературе работ, посвященных изучению жизнеспособности МБТ и ее связи с лекарственной устойчивостью среди этой категории больных.

Целью работы явилось изучение характера и спектра лекарственной устойчивости МБТ, а также их жизнеспособности по скорости и массивности роста у 97 впервые выявленных больных туберкулезом легких, отбывающих наказание в пенитенциарных учреждениях и лечившихся в ФГЛПУ КТБ-1 ГУФСИН России по Красноярскому краю. Все больные являлись бактериовыделителями.

Материалы и методы

Бактериовыделение было установлено путем посева мокроты на питательные среды до начала проведения лечения, после чего был проведен анализ лекарственной чувствительности штаммов МБТ стандартным методом абсолютных концентраций с использованием среды Левенштейна-Йенсена к 5 антибактериальным препаратам: изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину.

Наличие лекарственной устойчивости к двум и более лекарственным препаратам расценивалось как полирезистентность; штаммы, обладающие лекарственной устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, обозначались как штаммы с множественной лекарственной устойчивостью.

Одновременно оценивался характер жизнеспособности МБТ по скорости и массивности роста. Появление колоний МБТ в срок до 30 дней оценивалось как быстрый рост, свыше 30 дней – как замедленный. Оценка массивности роста проводилась по следующей схеме: до 20 колоний МБТ – скудный, 20-100 – умеренный, свыше 100 – обильный. Высокой жизнеспособностью характеризовались МБТ, культуры которых давали рост в течение 30 суток (от начала посева мокроты) с числом колоний более 100; низкой жизнеспособностью обладали МБТ, растущие в период свыше 30 суток и количеством колоний менее 20 [10].

При статистическом анализе полученных данных применялись относительные показатели, достоверность различий которых определялась с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В структуре клинических форм туберкулезного процесса у больных преобладал инфильтративный туберкулез легких (68,0%), второе место занимал диссеминированный туберкулез (28,9%); на долю остальных форм приходилось лишь 3,1%.

Результаты анализа 97 бактериограмм показали, что полная чувствительность к измененным противотуберкулезным препаратам была сохранена лишь у 52 (53,6%) больных. Первичная лекарственная устойчивость МБТ проявлена у

45(46,4%) больных, при этом на долю монорезистентности приходилось всего 11,3% (к этамбутолу – 5,1%, стрептомицину – 3,1%, рифампицину – 2,1%, изониазиду – 1,0%); удельный вес полирезистентности составил 15,5 %. Наиболее высока была доля множественной лекарственной устойчивости – 19,6%, что несколько выше данного показателя по Красноярскому краю, где в 2007 году она составила 15,4%, но ниже, чем по пенитенциарным учреждениям других регионов [5,8]. Более чем в половине случаев множественной лекарственной устойчивости МБТ в комбинацию с изониазидом и рифампицином входил препарат резервного ряда канамицин.

Частота лекарственной устойчивости к тестируемым противотуберкулезным препаратам представлена в табл.1. Как следует из приведенных данных, наиболее высок удельный вес лекарственной устойчивости к этамбутолу и стрептомицину (по 33%), изониазиду (29,9%); несколько ниже этот показатель у рифампицина – 24,7%.

Необходимо отметить, что показатели первичной лекарственной устойчивости к таким препаратам первого ряда, как стрептомицин, изониазид и рифампицин у больных пенитенциарных учреждений Красноярского края значительно ниже, чем среди спецконтингента других регионов России [15]. Следует сделать акцент на частоте лекарственной устойчивости к препарату резерва канамицину; она составила 12,4%.

Анализ случаев полирезистентности и множественной лекарственной устойчивости показал, что чаще всего отмечалась лекарственная устойчивость к следующим комбинациям противотуберкулезных препаратов: изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол – 17,8%; изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол + канамицин – 15,6%; изониазид + стрептомицин + этамбутол – 6,6%; изониазид + рифампицин + стрептомицин – 4,5%; изониазид + стрептомицин – 4,5%; изониазид + этамбутол – 4,5%; этамбутол + стрептомицин – 4,5%; рифампицин + стрептомицин – 4,5%; к остальным комбинациям противотуберкулезных препаратов лекарственная устойчивость констатирована лишь в единичных случаях.

Изучение жизнеспособности возбудителя показало, что из 97 штаммов МБТ, выделенных от больных с впервые выявленным в пенитенциарных учреждениях туберкулезом легких, высокой жизнеспособностью обладало 16,5% МБТ, низкой – 36,1%, при этом удельный вес скудного и обильного бактериовыделения был практически одинаков (соответственно 39,2% и 38,1%) (табл.2).

Для изучения наличия возможной взаимосвязи между такими биологическими свойствами МБТ, как жизнеспособность (по скорости и массивности роста) и лекарственная устойчивость, больные были разделены на три группы: I группа – 52 больных, которые выделяли лекарственно-чувствительные штаммы МБТ; II группа – 26 больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, за исключением штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и III группа – 19 больных, выделяющих штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Было установлено, что у больных I и II групп удельный вес МБТ с низкой жизнеспособностью был достоверно выше, чем с высокой: соответственно по группам 36,5% против 15,4% ($p < 0,05$) и 46,2% против 15,4% ($p < 0,05$) (табл.3). У больных III группы удельный вес МБТ с высокой и низкой жизнеспособностью был одинаков (21,0% и 21,1%), а обильный рост МБТ встречался в 2,8 раза чаще, чем скудный (соответственно 57,9% и 21,0%; $p < 0,05$) (табл.3). Последнее свидетельствует не только о большей массивности бактериовыделения у больных множественно лекарственно устойчивым туберкулезом, но и, по мнению некоторых авторов [16], о более агрессивных свойствах МБТ, обладающих одновременной устойчивостью к изониазиду и рифампицину, что проявляется их более активным ростом на питательных средах.

Интересные и важные в практическом отношении данные были получены при анализе частоты множественной лекарственной устойчивости среди штаммов МБТ, обладающих высокой и низкой жизнеспособностью. Нами было установлено в 2 раза более частое сочетание множественной лекарственной устойчивости с высокой степенью жизнеспособности МБТ, чем с низкой, что с одной стороны, несомненно, ведет к снижению эффективности лечения, а с

другой, подтверждает повышенную контагиозность туберкулеза, сопровождающегося выделением больными МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Нельзя не отметить, что из 8 лекарственно-устойчивых штаммов МБТ с высокой жизнеспособностью 5 имели лекарственную устойчивость к изониазиду, что наряду с установленной ее частотой у каждого третьего больного предрасполагает к низкой эффективности превентивного лечения этим препаратом. На основании полученных результатов и данных литературы [11], мы пришли к заключению о необходимости обязательного включения в схему превентивного лечения всем контактными второго препарата, а именно пиразинамида.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить высокую частоту первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом легких, свидетельствующую об активной трансмиссии туберкулеза в пенитенциарных учреждениях. Высокий удельный вес МБТ с множественной лекарственной устойчивостью и подтвержденная высокая контагиозность туберкулеза, вызванного данными штаммами, требует коррекции превентивного лечения, проводимого контактными лицам из числа спецконтингента, а также необходимости наличия всего арсенала и достаточного количества противотуберкулезных препаратов особенно из групп резервного ряда для осуществления лечения по всем современным стандартам.

Таблица 1

Устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам

Наименование препаратов	Количество лекарственно-устойчивых штаммов МБТ	
	абс.	%
Этамбутол	32	33,0
Изониазид	29	29,9
Рифампицин	24	24,7
Стрептомицин	32	33,0
Канамицин	12	12,4

Таблица 2

Оценка жизнеспособности микобактерий туберкулеза (по скорости и массивности роста) у больных туберкулезом легких, впервые выявленных в пенитенциарных учреждениях

Скорость роста	Характер роста микобактерий туберкулеза							
	скудный		умеренный		обильный		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Быстрая	3	3,1	7	7,2	16	16,5	26	26,8
Замедленная	35	36,1	15	15,5	21	21,6	71	73,2
ИТОГО	38	39,2	22	22,7	37	38,1	97	100,0

Таблица 3

Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (по скорости и массивности роста) у больных туберкулезом легких, впервые выявленных в пенитенциарных учреждениях

Группы больных	Скорость роста	Характер роста микобактерий туберкулеза							
		скудный		умеренный		обильный		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	Быстрая	2	3,9	5	9,6	8	15,4	15	28,9
	Замедленная	19	36,5	8	15,4	10	19,2	37	71,1
	ИТОГО	21	40,4	13	25,0	18	34,6	52	100,0
II	Быстрая	1	3,8	1	3,8	4	15,4	6	23,0
	Замедленная	12	46,2	4	15,4	4	15,4	20	77,0
	ИТОГО	13	50,0	5	19,2	8	30,8	26	100,0
III	Быстрая	-	-	1	5,3	4	21,1	5	26,4
	Замедленная	4	21,0	3	15,8	7	36,8	14	73,6
	ИТОГО	4	21,0	4	21,1	11	57,9	19	100,0

Литература

1. Вишневский Б.И., Васильев А.В., Голубева Т.М. и др. Эпидемиологическое значение жизнеспособности и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // 5-й Нац. конгр. по болез. орг. дыхания. — М., 1995. — 1747 с.
2. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.Н. и др. Вирулентность микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. — 2002. — №10. — С.33-36.
3. Воробьева О.А., Зуенок Л.Г. Возможности эпидемиологического надзора с учетом биологических свойств микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. и современные пути их решения: Сб. трудов Междунар. науч. практ. конф. — Томск, 2004. — С. 83-84.
4. Герасимов Э.А. О влиянии больных туберкулезом из пенитенциарных учреждений на эпидемиологическую ситуацию в республике Саха (Якутия) // 14-й Нац. конгр. по болез. орг. дыхания. — М., 2004. — С.388.
5. Голицева О., Круду В., Васильева Н., Филиппенко С. Роль лабораторной службы в диагностике и мониторингу лечения туберкулеза // 16 Нац. конгр. по болез. орг. дыхания. — СПб., 2006. — С. 174.
6. Кривонос П.С., Авдеев Г.С., Гриневич А.Ф., Шамшур В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в тюрьмах Беларуси // 13-й Нац. конгр. по болез. орг. дыхания. — СПб., 2003. — №. XLVIII. 61.
7. Кривонос П.С., Авдеев Г.С., Завадский В.И., Гриневич А.Ф. Ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях Беларуси и меры по ее стабилизации. // 16-й Нац. конгр по болез. орг. дыхания. — СПб., 2006. — С.183.
8. Лафонтен Д., Голубева В.И., Фазлиахметова Л.С. и др. Лекарственно-устойчивый туберкулез в пенитенциарной системе Кемеровской области. // Туберкулез — старая проблема в новом тысячелетии: Междунар. конф. Новосибирск, 2002. — С.107-108.
9. Лялина Е.Л., Рогожина Н.А., Гурьянов В.Н. Туберкулез легких у лиц, бывших в заключении. // Пробл. туб. и болезней легких. — 2003. — №4. — С.44-45.
10. Методы математического анализа эпидемиологической ситуации по ту-

- беркулезу: Пособие для врачей / СПб НИИ пульмонологии. — СПб., 1998.
11. Мишин В.Ю., Конопец А.С., Сидорова С.Г., и др. Значение санитарной профилактики туберкулеза в пенитенциарных учреждениях // 15-й Нац. конгр. по болез. орг. дыхания. — М., 2005. — С. 208.
 12. Нарышкина С.Л., Краснов В.А., Поташова В.А. Особенности клиники и терапии больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью // Матер. VII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2003. —С.246.
 13. Райхерт И.П., Шалашный В.В. Борьба с туберкулезом в пенитенциарной системе Донецкой области. // 14-й Нац. конгр. по болез. орг. дыхания. — М., 2004. — С.410.
 14. Сапожникова Н.В., Скворцова Л.А., Павлова М.В. и др. Туберкулез легких, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // Пробл. туб. — 2003. — №10. — С. 13-15.
 15. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О., Бьюне Г. и др. Лекарственно-устойчивые микобактерии генотипа Beijing в местах лишения свободы Архангельской области // Пробл. туб. и болезней легких. — 2004. — №8. — С.35-41.
 16. Филинюк О.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др. Медико-социальные особенности течения множественно лекарственно-устойчивого инфильтративного туберкулеза легких // Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций: научные труды Всероссийской науч. практ. конф. — СПб., 2008. — С.287-291.
 17. Adib S.M., Al-Takash H., Al-Hajj. C. Tuberculosis in Lebanese jails: prevalence and risk factors // Eur.J.Epidemiol. — 1999. — Vol.15, №3. — P.253-260.
 18. Kendig N. Tuberculosis control in prisons // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — Vol.2, №9 (Suppl.1). — P.55-63.