

ТУБЕРКУЛЕЗ: ЭТИОЛОГИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ МИКОБАКТЕРИЙ

Владимир Владимирович Свистунов

(Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк, патологоанатомическое отделение, зав. — к.м.н. В.В. Свистунов)

Резюме. Проанализированы материалы 89 аутопсий умерших от туберкулеза в соматических стационарах г. Иркутска. На основе сравнения структурных изменений, получены данные об их зависимости от генотипов микобактерий. Представлен случай заболевания, этиология которого была одновременно связана с несколькими разновидностями пекинского генотипа.

Ключевые слова: туберкулез, этиология, генотипы микобактерий, вирулентность.

TUBERCULOSIS: AN ETIOLOGY AND THE CHARACTERISTIC OF FORMS AND THE STRUCTURAL CHANGES CAUSED BY VARIOUS GENOTYPES M. TUBERCULOSIS

Vladimir V. Svistunov

(Irkutsk Clinical Hospital of №1)

Summary. Materials 89 autopsies died of a tuberculosis in somatic hospitals of Irkutsk are analysed. On the basis of comparison of structural changes, the data about their dependence on genotypes M. tuberculosis is obtained. The disease case which etiology has been simultaneously connected with several versions of the Peking genotype is presented.

Key words: a tuberculosis, an etiology, genotypes M. tuberculosis, virulentnost.

С конца 80-х годов прошлого столетия в мире отмечен рост летальности от инфекционных заболеваний, в том числе от туберкулеза. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2007 г. в мире было зарегистрировано 9,27 млн. новых случаев этого заболевания [1]. В России заболеваемость туберкулезом в том же году составляла 82,6 на 100тыс. населения [2]. Наряду с увеличением общего числа бактериальных инфекций, период последнего десятилетия в Иркутске характеризовался резким подъемом числа летальных исходов от туберкулеза. При этом в структуре стали преобладать генерализованные формы заболевания с нетипичной микроскопической картиной, преимущественно альтернативным характером изменений, отрицательными или сомнительными результатами окрашивания срезов по Циль-Нильсену, которые было сложно, а порой невозможно рассматривать в рамках действующей классификации туберкулеза. Большинство отечественных и зарубежных авторов связывают их появление с глубокими нарушениями в иммунной сфере, обусловленными ВИЧ-инфекцией [1,2], при этом другие возможные причины, например, вирулентность различных штаммов микобактерий, практически не рассматриваются, что, по нашему мнению, противоречит классическим представлениям об инфекционных заболеваниях.

Генотип микобактерии туберкулеза В (Beijing, «пекинский генотип»), известен с 90-х годов прошлого века как W-штамм, выявленный в США и обладающий, способностью, в отличие от генотипов Т и LAM, приобретать лекарственную устойчивость [4]. Исследование туберкулеза в Юго-Восточной Азии и Китае, выявило, что преобладающий там штамм «Пекин», практически идентичен W-генотипу, что позволяет рассматривать оба штамма как варианты «пекинского генотипа» [7]. Его существенными отличиями от других штаммов, в том числе от Т и LAM, являются выраженные «патогенные» свойства. Он отличается способностью к диссеминации и генерализации туберкулезного процесса, при нем достоверно чаще встречаются внелёгочные формы [6, 10]. В отличие от генотипов Т и LAM он экспрессирует гораздо большее количество провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-12, TNF- α). Причем уровень экспрессии не зависит от числа микробных тел, поэтому даже единичные возбудители способны инициировать воспаление [9]. Клинически достоверно чаще случаи заболевания сопровождаются фебрилитетом [9]. Его отличительной особенностью является

и то, что в условиях т.н. нестерильного иммунитета, сформированного как БЦЖ вакциной, так и местными штаммами, его воздействие на иммунную систему приводит к конфликту, следствием чего может быть реактивация «дремлющего» генотипа и/или суперинфекция несколькими генотипами M. tuberculosis. Лечение противотуберкулезными препаратами в этих условиях может выступать в качестве «естественного отбора», поскольку штамм, способный быстрее сформировать лекарственную устойчивость, имеет преимущество как внутри одного организма, так и в популяции. Известно, что «пекинский генотип» обладает выраженной лекарственной устойчивостью, он наиболее эффективен в этом отношении, чем и объясняется его распространенность в России. В странах Европы он составляет до 50% всех резистентных штаммов, а основными источниками инфекции являются иммигранты из стран бывшего СССР [3]. В Китае этот штамм является эндемичным, его распространенность составляет от 70 до 90%, поэтому в отсутствие взаимодействия с другими генотипами его роль в формировании лекарственной устойчивости незначительна [5, 8].

Особенности вирулентных свойств микобактерий, в первую очередь генотипа В, позволяют, по крайней мере, предположить, что они могут иметь ведущее значение в понимании некоторых аспектов, связанных с эпидемиологией, этиологией, патогенезом и патологической анатомией современного туберкулеза. В частности, масштабы современной эпидемии туберкулеза в мире связывают именно с генотипом В. Его склонностью к диссеминации можно объяснить преобладание генерализованных форм в структуре заболевания. Возможно, с вирулентностью штамма связаны и некоторые особенности микроскопической картины, например, преобладание альтернативных форм, что возможно связано не только глубокими нарушениями в иммунной системе человека, но и особенностями реакций организма в ходе его взаимодействия с возбудителем. Возможно, что отрицательные или сомнительные результаты окрашивания препаратов по Циль-Нильсену связаны с малым числом микробных тел в очаге поражения, поскольку единичные микробные тела способны инициировать воспаление.

Цель настоящей работы: выявление возможной зависимости между характером структурных изменений и генотипами микобактерий.

Материалы и методы

Материалом для анализа послужили случаи 89 аутопсий умерших от туберкулеза в соматических стационарах города, выполненные в патологоанатомическом отделении Клинической больницы №1 г. Иркутска в период с 2008 по 2009 г. и 6 месяцев 2010г. В ходе исследования проводились сопоставления умерших по полу и возрасту, учитывались анамнестические сведения о вредных привычках, наличии ВИЧ-инфекции. Вскрытия производились в полном объеме с проведением морфологического исследования.

При сравнении наблюдений по выбранным критериям все случаи были распределены на 2 группы (табл. 1). В I группу (27 наблюдений), вошли случаи туберкулеза с макро- и микроскопической картиной, близкой к классической, положительными результатами окрашивания по Циль-Нильсену, а сопоставление их с формами действующей классификации туберкулеза не выявило никаких несоответствий.

Во II группу (62 наблюдения), вошли случаи генерализованного крупноочагового туберкулеза с нетипичной микроскопической картиной, отсутствием или нетипичными клеточными реакциями, отрицательными (чаще) или сомнительными результатами окрашивания срезов по Циль-Нильсену, их сопоставление с формами действующей классификации в большинстве было не возможным.

Для выявления генотипа микобактерий нативный материал из очагов казеоза, взятый в ходе аутопсий, исследовался методом ПЦР по методике, соответствующей принятым международным стандартам. В качестве критериев оценки морфологических изменений использовались следующие: характер воспаления (альтеративное, экссудативное, продуктивное), выраженность клеточных и тканевых реакций, возможность определения микобактерий при окрашивании срезов по методу Циль-Нильсена. После обработки случая по выбранным параметрам и с учетом этиологии, все наблюдения распределялись по однородным группам, которые затем сравнивались, кроме того, производилось сличение выявленных форм заболевания с формами действующей классификации туберкулеза. Полностью обработаны 52 наблюдения, 37 находятся в работе. Вместе с тем, для получения некоторых статистических сведений (пол, возраст, наличие вредных привычек, сведения о ВИЧ-инфекции), были использованы материалы всех 89 наблюдений.

Результаты и обсуждение

Большинство исследованных были мужчины — 57 (64%) случаев. Возраст умерших колебался от 19 до 78 лет, однако преобладали лица в возрастной группы от 25 до 35 лет (63%). Из 89 наблюдений документально подтвержденных случаев ВИЧ-инфекции было 15 (17%). Однако следует учесть, что большинство больных поступали в стационар в экстренном порядке, без соответствующих документов, а из-за тяжести состояния сбор анамнеза был затруднен. По данным медицинской документации, упоминания об употреблении внутривенных наркотиков имелись в 46 (52%) наблюдениях, причём среди них в группе умерших до 40 лет — у 76% пациентов.

В I-й группе (27 наблюдений) все умершие распределены по возрасту так: старше 40 лет (19 случаев), 7 — от 30 до 39 лет и 1 — мужчина 28 лет. ВИЧ-инфицированных было 2, оба мужчины в возрасте 28 и 31 год. Во II-ой группе (62 наблюдения) возраст умерших составил от 19 до 40 лет, из них ВИЧ-инфицированных было 13, все в возрасте до 40 лет.

Из 89 случаев генотип микобактерий установлен в 52 (37 случаев находятся в работе).

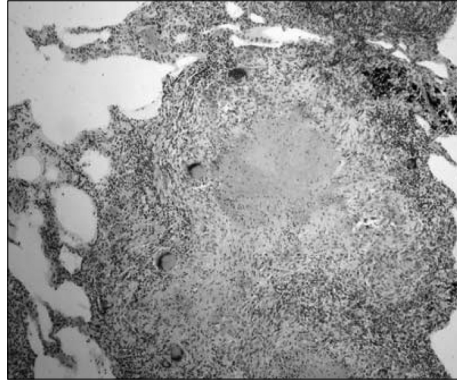


Рис. 1. Легкое. Типичная туберкулезная гранулема. Гематоксилин-эозин, увеличение x 10.

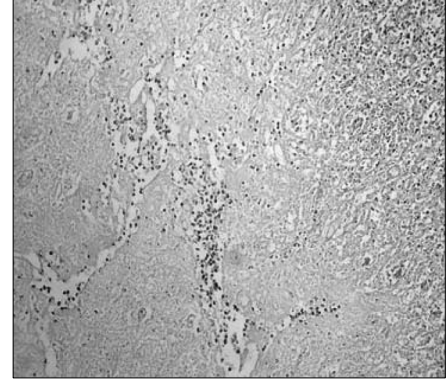


Рис. 2. Лимфоузел. Крупный очаг творожистого некроза без клеточных и тканевых реакций. В центре видны лейкоциты. Гематоксилин-эозин, увеличение x.10.

Характеристика групп по выбранным параметрам

Группа I — 27 наблюдений, максимально приближалась к классическим формам туберкулеза с типичной микроскопической картиной, преобладанием продуктивных изменений с типичными клеточными и тканевыми реакциями (рис 1). Окрашивание срезов по Циль-Нильсену выполненное в 16 случаях, в 13-ти было положительным, в 3-х — слабо положительным. Этиология большинства наблюдений (11 из 13) была связана с микобактериями генотипов T (8) и LAM (3), в 2-х случаях был определен генотип B. Сравнение форм этой группы с формами действующей классификации туберкулеза, не выявило серьезных противоречий.

Во II группу (62 наблюдения) вошли случаи генерализованного крупноочагового туберкулеза с преимущественно альтеративным типом воспаления, нетипичной микроскопической картиной, которая не давала представлений ни о первичности поражений, ни о динамике структурных изменений (рис 2).

По-сути эти формы больше напоминала первично-генерализованный туберкулез взрослых, развившийся в результате суперинфицирования. В 34 из 62 случаев обнаруживались крупные очаги некрозов без клеточных и тканевых реакций. В 28 наблюдениях имелись

Таблица 1

Формы туберкулеза, выявленные в ходе аутопсий среди умерших в соматических стационарах г. Иркутска в период с 2008 по 2009 и 6 месяцев 2010г.

№ п/п	Формы туберкулеза	Число и процент случаев
I группа		
1	Туберкулез легких с прогрессированием и генерализацией	12 (13,5%)
2	Легочный туберкулез без поражения других органов	8 (9,0%)
3	Гематогенный туберкулез (ОТС-3*, ОМТ-2**)	5 (5,6%)
4	Костно-суставной с гематогенной диссеминацией	2 (2,2%)
5	Всего	27(30,4%)
II группа		
5	Генерализованный крупноочаговый туберкулез	62(69,6%)
6	в том числе абдоминальных форм с прободением кишечника	34 (38,2%)

* острейший туберкулезный сепсис

** общий милиарный туберкулез.

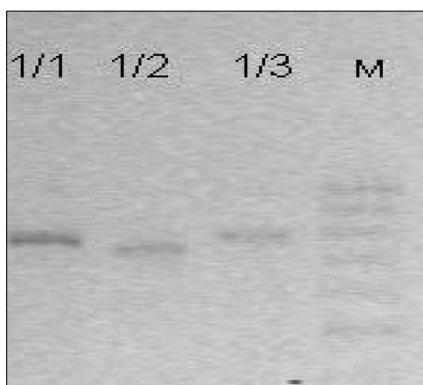


Рис. 3. Различия в размере ПЦР продуктов.



Рис. 4. Умершая 3. Лимфоузел. Очаг казеозного некроза, клеточных и тканевых реакций нет. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 10$.

признаки нетипичных экссудативных проявлений в виде лейкоцитарной инфильтрации в очагах казеозного некроза. В 23 случаях были выявлены гигантские клетки, которые в отличие от классических были меньших размеров, угловатой формы, число ядер снижено. В части наблюдений, в некоторых органах, выявлялись признаки слабых экссудативных и продуктивных изменений, встречались единичные нетипичные гигантские клетки. Окрашивание срезов по Циль-Нильсену в этой группе выполнено в 34 случаях, из них в 21 результат оказался отрицательным, в 9 сомнительным, в 4 положительным. Этиология большинства наблюдений (32) была связана с наиболее вирулентными микобактериями генотипа В (*Beijing*), в то время как на менее вирулентные штаммы Т и LAM пришлось 7 наблюдений (4 и 3 случая соответственно).

Особый интерес представляли случаи из этой группы, в которых на фоне преимущественно альтеративных изменений, выявлялись признаки слабо выраженных продуктивных реакций. При этом различия органных поражений не позволяли их рассматривать как динамику структурных изменений. Это позволило высказать предположение о возможности инфицирования организма несколькими генотипами микобактерий одновременно. Для проверки такого предположения число образцов для проведения молекулярно-биологического исследования было увеличено, причем материал забирался из различных органов. В первой же серии, у умершей 3, 33-х лет, (S-194/11), при молекулярно-биологическом исследовании были получены результаты о различиях генетического материала в образцах. Весь материал относился к пекинскому генотипу, однако образцы 1/1 и 1/3 к субтипу M7, в то время как образец 1/2, содержал микобактериальную ДНК субтипов M2 или M11 (рис. 3).

Микроскопическая картина была неоднородной, резко преобладали альтеративные изменения, однако в некоторых органах, имелись признаки слабых продуктивных реакций (см. рис. 4-5).

Сопоставление групп по выбранным критериям свидетельствует об их различии. Предварительные результаты, полученные в ходе исследования, позволяют высказать об имеющейся зависимости между харак-

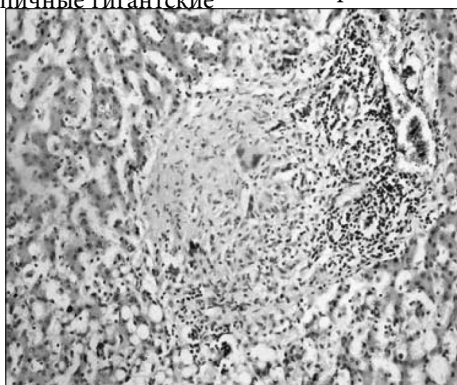


Рис. 5. То же наблюдение. Печень. Гранулема с признаками продуктивных изменений. Видны нетипичные гигантские клетки. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 10$.

тером структурных изменений и генотипами микобактерий. В случаях из 1 группы, по своим характеристикам наиболее приближенной к классическим изменениям, этиология заболевания в большинстве была связана с менее вирулентными штаммами микобактерий (Т и LAM), в то время как во II группе крупноочагового генерализованного туберкулеза, чаще выявлялся наиболее вирулентный генотип В (*Beijing*).

Предварительные результаты исследования наглядно демонстрируют насколько сложным и до конца неясным заболеванием на сегодняшний день остается туберкулез. Вполне вероятно, что многие аспекты заболевания связаны с этиологией. Особенно интересными и перспективными, в этом отношении, могут быть данные об участии нескольких генотипов микобактерий в развитии заболевания (подобных примеров в доступной литературе мы не встретили). Такое предположение может внести изменения в наши представления об этиологии, эпидемиологии, путях инфицирования, патогенезе и разнообразии структурных изменений при туберкулезе. Эти сведения могут быть полезными для клинической практики, поскольку полученный результат допускает возможность перекрестного инфицирования больных, находящихся на лечении в специализированных лечебных учреждениях. На их основе могут быть разработаны материалы для внесения изменений в действующую классификацию туберкулеза.

На сегодняшний день известно более 90 типов микобактерий, однако их свойства еще недостаточно изучены. Нам мало что известно о т.н. S- и L-формах микобактерий, которые по своим биохимическим свойствам отличаются от традиционных штаммов. На наш взгляд, лишь тесное взаимодействие специалистов разных областей медицины может быть залогом успешного решения многих проблем, связанных с туберкулезом.

Таким образом, этиология большинства случаев умерших от туберкулеза в соматических стационарах г. Иркутска была связана с пекинским генотипом (В, *Beijing*). Преобладали генерализованные крупноочаговые формы заболевания (66,9%), сопоставление которых с формами действующей классификации не всегда было возможным. Предварительные результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют предположить, что характер структурных изменений при туберкулезе может быть обусловлен не только серьезными дефектами в иммунной системе, связанными с ВИЧ-инфекцией и наркоманией, но и находится в зависимости от генотипа микобактерий, что само по себе не противоречит классическим представлениям об инфекционных заболеваниях.

Этиология заболевания может быть связана с несколькими генотипами микобактерий одновременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная борьба с туберкулезом (доклад) / ВОЗ. — 2009. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/index.html.
2. Онищенко Г.А. Глобальная профилактика туберкулеза и малярии в свете решений «Большой восьмерки» // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2008. — Т. 3. — С. 19-22.

3. Devaux I., Kremer K., Heersma H., et al. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 15, 7. — P. 1052-1060.
4. Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco M.N., et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 1514-1521.
5. Glynn J.R., Kremer K., Borgdorff M.W., Rodriguez M.P. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12, N. 5. — P. 736-743.
6. Kong Y., Cave M.D., Zhang L., et al. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45. — P. 409-414.

7. Kurepina N.E., Sreevatsan S., Plikaytis B.B., et al. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the dnaA-dnaN region // *Tuber. Lung Dis.* — 1998. — Vol. 79. — P. 31-42.
8. Li W. M., Wang S.M., Li C.Y., et al. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in China: a nationwide random survey in 2000. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2005. — Vol. 9, N. 12. — P. 1314-1319.
9. Lopez B., Aguilar D., Orozco H., et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. — P. 30-37.
10. Thwaites G., Gaws M., Chau T., et al. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 1363-1368.

Информация об авторе: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, Клиническая больница №1 г. Иркутска
Свиштунов Владимир Владимирович — заведующий отделением, к.м.н.

© ЧЕРТОВСКИХ М.М., ЧЕРТОВСКИХ М.Н., КУЛИНИЧ С.И. — 2011
УДК 618.1-02:6.18.39:615.256.55

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА

Маргарита Михайловна Чертовских, Михаил Николаевич Чертовских, Светлана Ивановна Кулинич
(Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах,
кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. С.И. Кулинич)

Резюме. Представлен анализ проспективных и ретроспективных наблюдений за 211 больными с диагнозом апоплексия яичника (АЯ). Основным звеном патогенеза болевой и геморрагической форм разрыва яичников, является хроническое воспаление, обусловленное специфической и неспецифической инфекцией. Хирургическая санация брюшной полости при апоплексии яичника с кровопотерей 50 мл предпочтительнее консервативного лечения для сохранения репродуктивной функции. Проведение поэтапной комплексной реабилитации у женщин после АЯ, снижает риск рецидивов заболевания и трубно-перитонеального бесплодия в последующем.

Ключевые слова: апоплексия яичника, лапароскопия, репродуктивная функция.

THE PROBLEM OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION PRESERVATION IN YOUNG WOMEN AFTER OVARIAN APOPLEXY

M.M. Chertovskikh, M.N. Chertovskikh, S.I. Kulinich
(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. The analysis of prospective and retrospective supervision of 211 patients with the diagnosis ovarian apoplexy has been presented. The basic link of the genesis of painful and hemorrhage rupture forms of ovaries, is the chronic inflammation, caused by a specific and nonspecific infection. Surgical sanation of abdominal cavity in ovarian apoplexy with the hemorrhage 50 ml is more preferable than conservative treatment to preserve reproductive function. Carrying out the stage-by-stage complex rehabilitation in women after ovarian apoplexy reduces risk of relapses of disease and tubal sterility in the future.

Key words: ovarian apoplexy, reproductive function, laparoscopy.

Интерес к изучению апоплексии яичника (АЯ) обусловлен увеличением частоты данного заболевания у женщин детородного возраста (17%) и частыми рецидивами заболевания, достигающие 40%. Реализуют репродуктивную функцию после овариальных кровотечений лишь 27% женщин [1,3,6].

В клинической практике при легкой форме заболевания, с кровопотерей не более 150 мл, чаще предпочтение отдаётся консервативному методу лечения. Однако не эвакуированная из брюшной полости кровь приводит к формированию спаечного процесса и трубно-перитонеальной формы бесплодия [4,7,5]. В литературе отсутствуют принципы дифференцированного подхода к выбору метода лечения и объёма оперативного вмешательства, а так же отсутствуют рекомендации по реабилитации больных, перенёсших апоплексию яичника. При хирургическом лечении методом выбора является лапароскопия, при которой возможна адекватная санация малого таза позволяющая минимизировать риск формирования в последующем спаечного процесса. В связи с этим возникает необходимость разработки чётких критериев для выбора метода лечения и комплекса

реабилитационных мероприятий, позволяющих сохранить репродуктивную функцию и избежать рецидива заболевания.

Цель исследования: изучить состояние репродуктивной функции у женщин, перенесших апоплексию яичника, в зависимости от метода лечения.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были проведены проспективные и ретроспективные наблюдения у 211 больных с установленным клиническим диагнозом «апоплексия яичника» получивших лечение в Иркутском городском перинатальном центре с 2003 по 2011 г. Из общего числа пациенток, в зависимости от вида лечения — хирургического или консервативного сформировано 2 группы: I (основная) проспективная группа — 32 пациентки с АЯ прооперированные и прошедшие реабилитацию по предложенной нами схеме (антибактериальное, противовирусное, гормональное лечение и диэлектронейростимуляция (ДЭНС-терапия)) и 33 женщины с консервативным лечением и проведён-