

БАКТЕРИОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Зарипзянова О.В., Казанцева К.Э., Волкова Н.А., Тюлькова Т.Е.

ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

ФГБОУ ВО «УГМУ», г. Екатеринбург, Россия

Зарипзянова Ольга Валерьевна - студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО УГМУ, 510 группа

Казанцева Кристина Эдуардовна - студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО УГМУ, 510 группа

Волкова Наталья Андреевна - студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО УГМУ, 501 группа

Аннотация. Ряд авторов полагают, что генотип микобактерий определяет течение туберкулезной инфекции. Нами изучены истории пациентов, находящихся на лечении в хирургическом отделении ФГБУ УНИИФ. Группы были сформированы по наличию генотипа МБТ, выделенного в операционном материале. В 1-ую группу отнесены пациенты, имеющие МБТ с генотипом Beijing (n=100), во 2-ую – non-Beijing (n=21). Цель исследования: изучение особенности течения туберкулезной инфекции в зависимости от генотипа МБТ, выделенных из операционного материала легких. Нами было обнаружено, что у пациентов, прооперированных в ФГБУ УНИИФ, преобладал штамм Beijing (82,6%), который определял МЛУ у 65% пациентов, а лекарственную чувствительность у трети (32%). Если во 2-ой группе у 4 человек (19%) МЛУ, определяемая в мокроте, после химиотерапии не подтвердилась в операционном материале, то в 1-ой группе наряду с исчезновением МЛУ в 5% случаев, появились новые 7% случаев МЛУ МБТ. Особенности течения туберкулезного процесса в изучаемых группах выявлено не было.

Ключевые слова: туберкулез, генотип МБТ, операционный материал, лекарственная устойчивость МБТ, бактериовыделение

FEATURES OF THE COURSE OF THE TUBERCULOSIS INFECTION
DEPENDING ON MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS GENOTYPE

Zaripzhanova O. V., Kazantsev K. E., Volkov N. A., Tyulkova T. E.

Ural Research Institute for Phthisiopulmonology Ministry of Public health of
Russian Federation

Summary. A series of authors is believed that the genotype of micobacteria defines the course of a tuberculosis infection. We studied stories of the patients who are on treatment in surgical unit of Ural Research Institute for Phthisiopulmonology. Groups are created on existence of a genotype of MBT allocated in operational material. In the 1st group the patients having MBT with a genotype of Beijing (n=100) in the 2nd - non Beijing (n=21) are carried. Research objective: to study features of a course of a tuberculosis infection depending on a genotype of MBT allocated from operational material of lungs. Us it is revealed that at the patients operated in Ural Research Institute for Phthisiopulmonology the strain of Beijing (82,6%) which defined MDR at 65% of patients, and sensitivity to drugs at a third (32%) prevailed. If in the 2nd group at 4 people (19%) of MLU, defined in a sputum, after a chemotherapy wasn't confirmed in operational material, then in the 1st group along with disappearance of MDR in 5% of cases, new 7% of cases of MLU MBT appeared. Features of a course of tubercular process in the studied groups aren't taped.

Keywords: tuberculosis, MBT genotype, operational material, fastness to drugs MBT, MDR, secretion of MBT

Течение туберкулезной инфекции с философской точки зрения, рассматривается как конфликт интересов двух сторон: микроорганизма и макроорганизма (человека). Наряду с мнением о ведущей роли иммунной системы человека в развитии туберкулеза, имеется точка зрения об

определяющем значении *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [2-5]. С 90-х годов прошлого века особое внимание уделяется генотипированию МБТ, которое позволяет проводить не только эпидемиологические исследования, но и анализировать популяцию МБТ у индивидуума [1]. Кроме этого, изучение генотипа позволяет определить риск внутрибольничного инфицирования и особенности течения туберкулезной инфекции [3]. Известно, что генотип Beijing является преобладающим в российской популяции МБТ (89,2%) среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя [1,6]. Ряд авторов считают, что МБТ генотипа Beijing способствуют развитию распространенных деструктивных процессов [2].

Цель исследования. Изучение особенности течения туберкулезной инфекции в зависимости от генотипа МБТ, выделенных из операционного материала.

Материалы и методы. В исследовании представлен ретроспективный анализ историй болезни пациентов (n=121), находившихся на лечении в хирургическом отделении для больных туберкулезом легких ФГБУ УНИИФ Минздрава России в 2012 - 2014 гг. Пациентам было выполнено оперативное вмешательство как этап комплексной терапии туберкулеза. Из исследования исключены пациенты, у которых в операционном материале отсутствовали МБТ. Группы были сформированы на основании генотипа МБТ, обнаруженных в операционном материале. Микробиологические и молекулярно-генетические исследования (МГМ) резектатов легких проводили согласно ранее описанной методики [7]. Для дифференциации изолятов на группы Beijing и non-Beijing использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и тест-систему «Амплитуб-Beijing», ООО «Синтол», г.Москва. В первую группу были отнесены пациенты, имеющие МБТ генотипа Beijing (n=100). Во вторую группу были больные туберкулезом, у которых МБТ принадлежали к генетической группе non-Beijing (n=21). Группы сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов

составил $35,09 \pm 14,9$ и $34,8 \pm 9,2$ лет соответственно, $p=0,735$. Давность заболевания в 1-ой группе составила $25,4 \pm 42,3$, во 2-ой - $12,8 \pm 16,1$ месяцев ($p=0,138$). В обеих группах преимущественно проводилась видеоассистированная операция, 55% и 61,9% случаев соответственно. Преобладали атипичные (42% и 61,9%) и анатомические (36% и 33,3%, соответственно) резекции, реже проводилась лобэктомия (15% и 10%, соответственно). В 1-ой группе в единичных случаях осуществлялись комбинированные операции, пульмонэктомия, плеврэктомия. Нами оценивались интервальные и дискретные (типа да\нет) показатели. Данные обработаны при помощи компьютерной программы Biostat. Рассчитывали среднее значение и отклонение среднего (s), критерий Пирсона (χ^2), t-критерий Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони, относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Гипотеза о равенстве средних отвергалась при $p < 0,05$, а 95% ДИ не содержал внутри интервала единицу.

Результаты и обсуждение. Изучение возбудителя в исследуемых группах позволило выявить преобладание МБТ генотипа Beijing (82,6%) среди больных туберкулезом легких, прооперированных в ФГБУ УНИИФ Минздрава России. Это согласуется с ранее опубликованными данными о доле данного генотипа (80,8%) в группе ранее леченных больных туберкулезом (получивших, как минимум, один курс противотуберкулезной терапии) в Уральском регионе [6]. Этот факт подтверждает мнение Г.П.Гориной с соавт. о широком распространении данного генотипа МБТ в популяции, что определяет увеличение риска развития лекарственной устойчивости [1]. Нами была подтверждена большая частота МЛУ у МБТ с генотипом возбудителя Beijing по сравнению с МБТ других генотипов (65% против 4,7%, $\chi^2=9,061, p=0,003$), а ШЛУ – 7% и 0%, соответственно. Таким образом, выделение МБТ с генотипом Beijing в 15 раз увеличивает риск наличия лекарственной устойчивости (95% ДИ 2,224;102,79). Нами было отмечено, что МЛУ у МБТ, выделенных из мокроты пациентов при проведении химиотерапии, в изученных группах отмечалась в 63% и 19%

случаев (соответственно, $p=0,480$). Причем лекарственная устойчивость, определяемая при высеваемости МБТ из мокроты, не подтвердилась в операционном материале у пяти пациентов 1-ой группы и четырех - 2-ой ($p>0,05$). Следует отметить, что в 1-ой группе на фоне терапии появилась ранее отсутствовавшая МЛУ у МБТ, 7% случаев. В то же время, лекарственная чувствительность в 1-ой группе встречалась достоверно реже, чем во 2-ой (32% против 85,7%, $p=0,048$). Этот факт также доказывал связь генотипа Beijing с лекарственной устойчивостью. Бактериологическое исследование операционного материала позволило обнаружить МБТ микроскопическими методами у 36% и 19% пациентов ($p=0,016$), культуральными - у 23% и 4,7% пациентов ($p=0,174$), что предполагает наличие жизнеспособных микобактерий, несмотря на проводимую химиотерапию. Анализ длительности приема противотуберкулезных препаратов 23 пациентами, у которых из операционного материала выделены культуры МБТ, и 77 человек, у которых роста МБТ выявлено не было, доказал отсутствие достоверных отличий между группами ($123,6\pm 102,0$ против $131,2\pm 89,2$ мес, $p=0,702$). Нами было отмечено, что пациенты получали химиотерапию в 1-ой группе от 18 до 426 мес (мода и медиана - 120 мес), а во 2-ой - в интервале 24-354 мес (мода и медиана - 151 мес), но достоверных отличий между группами выявлено не было (95%ДИ -68,9; -16,9).

Описанная ранее в литературе связь распространенности процесса и наличия генотипа Beijing [2], нами не выявлена. В обеих группах первоначальной клинической формой туберкулеза была инфильтративная (82% и 95,3%, соответственно) в фазе распада. Протяженность процесса в изучаемых группах не имела достоверных отличий (см. табл.)

Отсутствие отличий в течении туберкулезного процесса от данных литературы, возможно, обусловлено контингентом больных, подвергшихся оперативному вмешательству.

Вывод. У пациентов, прооперированных в ФГБУ УНИИФ Минздрава РФ, преобладали МБТ Beijing (82,6%), при этом МЛУ отмечена у 65% пациентов, а лекарственная чувствительность лишь у трети (32%). Если во 2-ой группе у 4 человек (19%) МЛУ, определяемая в мокроте, не подтвердилась в операционном материале, то в 1-вой группе, наряду с исчезновением МЛУ (5% случаев), появились новые (7% случаи) МБТ с МЛУ. Каких – либо отличий в клинических формах, распространенности поражения легочной ткани, наличия деструкции и бактериовыделения в изучаемых группах не выявлено.

Таблица 1

Протяженность поражения легочной ткани туберкулезным воспалением

Количество сегментов	1-я группа (n=100)		2-я группа (n=21)		p
	n	%	n	%	
1-2 сегмента	47	47	11	52.4	0,956
3 сегмента	31	31	7	33.3	0,925
Более 3 сегментов	22	22	3	14.3	0,718
итого	100	100	21	100	

ЛИТЕРАТУРА

1. Горина Г.П., Ажикина Т.Л., Тарасова И.В., Баранов А.А., Марьяндышев А.О. Инфекция среди больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области/ Туберкулез и болезни легких №5 (89). - 2012. – С. 39-43
2. Исаева Т.Ж. Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M.tuberculosis* / Инфекционные болезни. - №2 (Т9) – 2011. –С. 68-72
3. Маничева О.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О. и др. Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза / Медицинский альянс. № 2, –2013. –С.29-35
4. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф., Павлова М.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Влияние аллелей генотипа HLA-DRB1* на развитие туберкулеза у детей / Медицинская иммунология №3, – Т.17, – С.275-280
5. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Маничева О.А., Эсмедляева Д.С., Догондзе М.З., Алексеева Н.П., Перова Т.Л. Биологические свойства *Mycobacterium tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких / Инфекция и иммунитет. №3. Том 4., –2014. - С. 221-228
6. Умпелева Т.В., Вязовая А.А., Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Нарвская О.В., Скорняков С.Н. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России / Туберкулез и болезни легких №8 (94). - 2016. – С. 60-64
7. Бобровская К.В., Кравченко М.А., Камаев Е.Ю., Бердников Р.Б. Изучение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, полученных из рецидивированных участков легких / Туберкулёз и болезни лёгких №4. - 2011. – С. 56-57.

Ответственный за переписку:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна tulkova@urniif.ru