

УДК: 616 – 002.5:579.26

Клиническая и микробиологическая характеристика туберкулеза органов дыхания, вызванного *M.Tuberculosis* различных генотипов

Н.В. Василенко, А.М. Будрицкий

УО «Витебский государственный медицинский университет» Витебск, Беларусь

Clinical and microbiological characteristics of pulmonary tuberculosis caused by *M.Tuberculosis* of different genotypes

N.V. Vasilenko, A.M. Budritski

Vitebsk Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В работе дана характеристика вариантов фенотипической лекарственной устойчивости и клинических форм туберкулеза органов дыхания у 194 больных, выделяющих микобактерии туберкулеза различных генотипов. Установлено, что *M.tuberculosis* генотипа Beijing (22,4%) чаще, чем *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов (14,6%) поражают людей молодого возраста (до 30 лет), а также в 2,5 раза чаще вызывают прогрессирующее течение туберкулеза (21,2%). Среди *M.tuberculosis* генотипа Beijing монорезистентные штаммы встречались у 11,7% больных, полирезистентные штаммы у 22,4% больных, мультирезистентные штаммы - у 65,9%. У больных, выделяющих *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов монорезистентные штаммы встречались у 10,1% больных, полирезистентные штаммы встречались у 19,3% больных, мультирезистентные штаммы - у 70,6% больных.

Ключевые слова

M. tuberculosis, лекарственная устойчивость, генотипы, Beijing, сполиготипы.

Появление новых молекулярно-генетических методов исследования позволили изучить генотипы лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза на территории Республики Беларусь. По данным сполиготипирования, среди генетически неоднородных по DR-локусу хромосомы *M. tuberculosis*, входящих в такие глобально распространенные в мире генетические семейства, как Beijing, LAM, T, Haarlem, U, X, наи-

Summary

In this work we described variants of phenotypic drug resistance and clinical forms of pulmonary tuberculosis in 194 patients discharging mycobacteria of different genotypes. As a result, we found that *M.tuberculosis* of Beijing genotype (22,4%) affects young people (below 30) more often than ones of individual genotypes (14,6%); the same Beijing strains can initiate progressive course of tuberculosis 2,5 times more often (21,2%). Among *M.tuberculosis* of Beijing genotype mono-resistant strains were revealed in 11,7% of all patients, poly-resistant ones - in 22,4%, and multi-resistant - in 65,9%. In patients discharging *M.tuberculosis* of individual genotypes mono-resistant strains were encountered in 10,1% of all patients, poly-resistant ones - in 19,3%, and multi-resistant - in 70,6%, correspondingly.

Keywords

M. tuberculosis, drug resistans, genotypes, Beijing, spoligotypes,

более распространенными являются штаммы, принадлежащие к сполиготипам R0/1 (генотип Beijing) - 43,8% и R27/266 (генетическое семейство T) - 28,4% [1]. По данным Brudey et al. (2006), сполиготип 1, генотипа Beijing, выявленный у 11% изолятов *M. tuberculosis* различного географического происхождения, является одним из наиболее распространенных в мире [2]. Однако, недостаточно освещен в литературе

вопрос клинического значения подобных штаммов. Имеются единичные публикации, описывающие более тяжелое клиническое течение туберкулеза, вызванного микобактериями генотипа Beijing [3, 4, 5].

В связи с этим, целью настоящей работы явилось изучение структуры клинических форм туберкулеза и вариантов фенотипической лекарственной устойчивости у 194 больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих лекарственно-устойчивые *M. tuberculosis* различных генотипов.

Материалы и методы

В первую группу вошло 85 больных, выделяющих *M. tuberculosis* генотипа Beijing, во вторую группу – 109 больных, выделяющих *M. tuberculosis* индивидуальных генотипов (*M. tuberculosis* генетического семейства T – 37,6%, LAM – 10,8%, U – 3%, X – 1%, H – 2%, *M. tuberculosis* сполиготипов R143, 144, 145 – 1,8%). В обеих группах преобладали мужчины (75 человек, 88,2% – в первой группе; 88 человек, 80,7% – во второй группе).

M. tuberculosis генотипа Beijing определялись у лиц в возрасте до 30 лет в 22,4% случаев, *M. tuberculosis* индивидуальных генотипов – в 14,6% случаев ($p < 0,05$). Туберкулез у лиц старше 50 лет, выделяющих *M. tuberculosis* генотипа Beijing (21,1%), встречался в 1,5 раза реже, чем у больных второй группы (30,3%).

Результаты

Среди больных первой группы впервые туберкулез органов дыхания был выявлен у 45 (52,9%) человек, у 12 (14,1%) – рецидив туберку-

лезного процесса, 10 (11,8%) больных ранее лечились по поводу туберкулеза, однако процесс принял хроническое течение, у 18 (21,2%) человек – непрерывно прогрессирующее течение. Среди больных второй группы впервые туберкулез органов дыхания был выявлен у 43 (39,5%) человек, у 24 (22,0%) – рецидив туберкулезного процесса, у 35 (32,7%) – хроническое течение туберкулеза, у 7 (6,4%) человек – прогрессирующее течение.

Таким образом, *M. tuberculosis* генотипа Beijing чаще, чем *M. tuberculosis* индивидуальных генотипов поражают людей молодого возраста (до 30 лет), а также в 2,5 раза чаще вызывают прогрессирующее течение туберкулеза. Необходимо отметить, что 6 случаев прогрессирующего туберкулеза легких, вызванного *M. tuberculosis* индивидуальных генотипов, обусловлено *M. tuberculosis* сполиготипа R27/266 и только один – *M. tuberculosis* сполиготипа R 11/42.

Структура клинических форм туберкулеза в зависимости от генотипа возбудителя представлена на рисунке 1. У больных обеих групп преобладал инфильтративный туберкулез легких – в 75,3% (в первой группе) и 68,8% (во второй группе).

Все 100% больных выделяли *M. tuberculosis*, в том числе методом простой бактериоскопии бактериовыделение определялось у 96,3% больных первой группы и 82,5% больных второй группы. Более 10 кислотоустойчивых бактерий в каждом поле зрения методом простой бактериоскопии чаще регистрировались у больных, выделяющих *M. tuberculosis* генотипа Beijing – 45,8%, несколько реже – 22,9% – у больных, выделяющих *M. tuberculosis* индивидуальных гено-

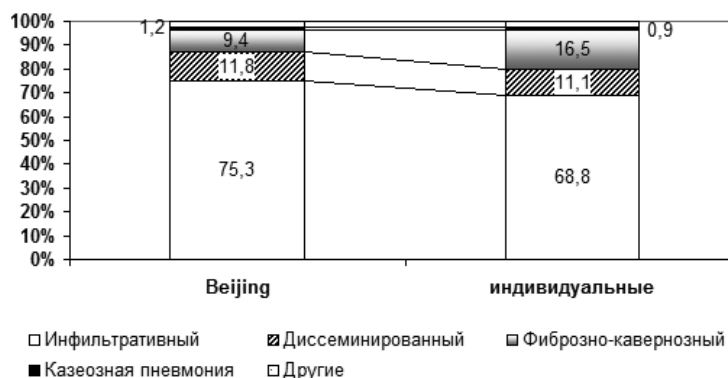


Рис. 1 Структура клинических форм туберкулеза в зависимости от генотипа возбудителя

типов ($p < 0,05$). Культуральным методом обильное бактериовыделение (рост 100 колоний и более) выявлялось у больных первой группы в 65,9% случаев (56 больных). Умеренное бактериовыделение (рост от 20 до 100 колоний) – в 16,5% случаев (14 больных первой группы). Достоверно реже обильное бактериовыделение определялось у больных второй группы – оно было выявлено в 49,5% случаев, тогда как умеренное бактериовыделение встречалось значительно чаще – в 29,4% случаев ($p < 0,05$). Скудное (рост менее 20 колоний) бактериовыделение среди больных, выделяющих M.tuberculosis генотипа Beijing, встречалось в 17,6% случаев. При сравнении частоты скудного бактериовыделения у больных, выделяющих M.tuberculosis индивидуальных генотипов (21,1%) с частотой скудного бактериовыделения у больных, выделяющих M.tuberculosis генотипа Beijing (17,6%), достоверной разницы обнаружено не было ($p > 0,05$). Таким образом, обильное бактериовыделение характерно для туберкулеза, вызванного M.tuberculosis генотипа Beijing, значительно чаще, чем для туберкулеза, вызванного M.tuberculosis индивидуальных генотипов.

Изучение лекарственной чувствительности штаммов M.tuberculosis различных генотипов выявило, что среди M.tuberculosis генотипа Beijing монорезистентные штаммы встречались у 11,7% больных, полирезистентные штаммы встречались у 22,4% больных, мультирезистентные штаммы – у 65,9%. У больных, выделяю-

щих M.tuberculosis индивидуальных генотипов монорезистентные штаммы встречались у 10,1% больных, полирезистентные штаммы встречались у 19,3% больных, мультирезистентные штаммы – у 70,6% больных. Достоверной разницы между сравниваемыми группами не отмечалось. В целом, в структуре лекарственной устойчивости в обеих группах преобладали мультирезистентные штаммы – 65,9% больных первой группы и 70,6% больных второй группы.

Структура фенотипических вариантов лекарственной устойчивости M.tuberculosis различных генотипов у впервые выявленных и ранее лечившихся больных туберкулезом представлена на рисунках 2 и 3.

Как видно на представленной диаграмме, в структуре первичной лекарственной устойчивости у M.tuberculosis генотипа Beijing преобладала устойчивость к трем препаратам: к комбинации изониазида с рифампицином и стрептомицином (11,8%). В структуре первичной лекарственной устойчивости у M.tuberculosis индивидуальных сполиготипов преобладала лекарственная устойчивость к четырем препаратам: к комбинации изониазида с рифампицином, стрептомицином и канамицином (6,4%). Шесть из семи штаммов M.tuberculosis, обладающих первичной устойчивостью к комбинации вышеперечисленных четырех препаратов имеют сполиготип R27/266, характеризующийся отсутствием восьмого, а так же с 14 по 25 сигналов и 33 – 36 сигналов в профиле гибридизации. В це-

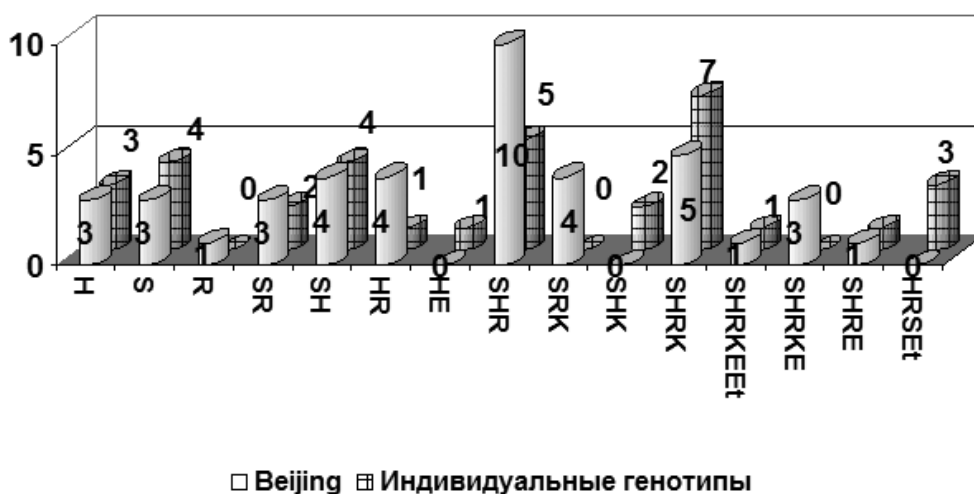


Рис. 2 Структура лекарственной устойчивости M.tuberculosis различных генотипов у впервые выявленных больных (абс. число)

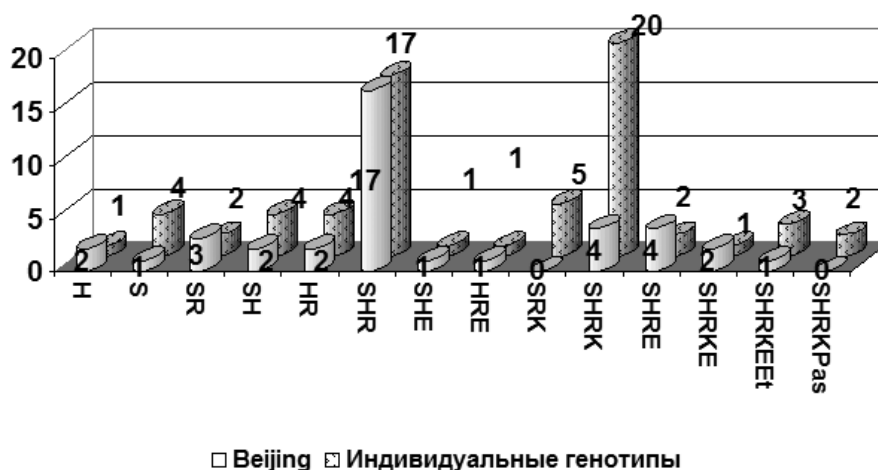


Рис. 3 Структура лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* различных генотипов у ранее леченных больных (абс. число)

лом, как говорилось выше, *M.tuberculosis* со сполиготипом R27/266 были выявлены у 28,4% больных. Штаммы этого генотипа характеризовались высокой резистентностью: к трем препаратам – 13,3%, к четырем препаратам – 66,7%, к пяти препаратам – 20,0%, с чем, по-видимому, и связана некоторая несогласованность полученных нами данных с литературными данными, описывающими более высокую первичную лекарственную устойчивость штаммов генотипа Beijing [3, 4, 5] по сравнению с *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов.

Более детальный целенаправленный сбор анамнеза не позволил установить эпидемиологических связей между большинством больных, выделяющих *M.tuberculosis* со сполиготипом R27/266. Однако, необходимо отметить, что 36,4% больных, выделяющих *M.tuberculosis* сполиготипа R27/266, в различные периоды времени находились в пенитенциарных учреждениях. Это обстоятельство требует дальнейшего изучения молекулярно-генетической характеристики штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих в пенитенциарных учреждениях Беларуси, для уточнения путей и факторов, способствующих такому широкому распространению *M.tuberculosis* сполиготипа R27/266 на территории страны.

По нашему мнению, возможно, на территории Беларуси имеются благоприятные условия, для распространения *M.tuberculosis* генотипа R27/266, так как его встречаемость на изученной территории значительно выше, чем на территории соседних государств.

Так, анализ литературных данных показал, что распространенность *M.tuberculosis* данного

генотипа на территории Российской Федерации невысока – на Северо-Западе России [6] только у 6 штаммов *M.tuberculosis* из 345 исследованных был выявлен генотип R27/266. Согласно данным международного банка данных Spol.DB4.0 [2], *M.tuberculosis* генотипа R27/266, были выявлены не только на территории России, но и США, где их распространенность также характеризовалась низким уровнем. В связи с этим сполиготип R27/266 отнесен к редко встречающимся сполиготипам.

Как видно на представленном рисунке, структура лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* различных генотипов у ранее леченных больных характеризуется преобладанием поли- и мультирезистентных штаммов.

Заключение

При сравнении фенотипической лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* генотипа Beijing и индивидуальных генотипов достоверное различие было выявлено в частоте встречаемости штаммов с лекарственной устойчивостью одновременно к четырем противотуберкулезным препаратам - изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину, составившее 4,7% у больных, выделяющих *M.tuberculosis* генотипа Beijing и 18,4% у больных, выделяющих *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов ($p < 0,05$).

Второе достоверное различие наблюдалось в частоте встречаемости штаммов с устойчивостью одновременно к трем антибактериальным препаратам – стрептомицину, рифампицину и

канамицину, составившее 4,6% у больных, выделяющих M.tuberculosis индивидуальных генотипов и не выявленное у больных, выделяющих M.tuberculosis генотипа Beijing ($p < 0,05$). Возможно, это свидетельствует о более быстром формировании лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам аминогликозидного ряда у M.tuberculosis индивидуальных генотипов. В целом, в спектре лекарственной устойчивости лидировала резистентность к стрептомицину и его комбинациям с другими противотуберкулезными препаратами – 88,9%

больных первой группы и у 95,8% больных второй группы. Устойчивость M.tuberculosis генотипа Beijing к изониазиду и его комбинациям с другими противотуберкулезными препаратами составила 66,7%, к рифампицину и его комбинациям – 77,7%, к канамицину – 44,4%. Устойчивость M.tuberculosis индивидуальных генотипов к изониазиду и его комбинациям с другими противотуберкулезными препаратами составила 87,5%, к рифампицину и его комбинациям – 87,5%, к канамицину – 58,3%, к этамбутолу – 8,3%, к этионамиду – 4,2%, к ПАСК – 8,3%.

Литература

1. Василенко Н.В. Сполиготипирование лекарственно-устойчивых штаммов Mycobacterium tuberculosis, циркулирующих на территории Беларуси. Иммунопатология, аллергол., инфектол. 2006; № 4; 70–74.
2. Brudey R., Driscoll J., Rigouts L. et al. Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. BMC Microbiol. 2006; 6:23 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2180/6/23>).
3. Левашев Ю.Н. Клиническое значение штаммов Mycobacterium tuberculosis различных генотипов, циркулирующих на территории северо-запада России. Клиническая медицина. 2004; Т. 4, № 1; 56–61.
4. Сапожникова Н.В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя. Пробл. туб. 2003; N 3; 22–26.
5. Балабанова Я.М. Преобладание штаммов Mycobacterium tuberculosis семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области. Пробл. туб. 2006; № 2; 31–37.
6. Нарвская О.В. Характеристика циркулирующих на Северо-Западе России штаммов Mycobacterium tuberculosis с использованием сполиготипирования. Пробл. туб. 2007; - N 4; 44–47.

*1. Будрицкий Александр Михайлович, к.м.н., доцент.
Витебский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии.
Адрес: 210033, г. Витебск, ул. Фрунзе, 112.кв.27.
Телефон для контакта раб.тел. 24-03-58 .
моб. 664-18-92*

*2. Василенко Наталья Владимировна, к.м.н.
Витебский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии
Адрес: 210023, г. Витебск, ул. Лазо, 97.кв.3.
Телефон для контакта раб.тел. 24-06-47. моб. 3337535*

Поступила 21.05.09 г