

Е.Н. Жукова, И.Ю. Макаров

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8(4116) 52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Приведены данные о ежегодном увеличении количества впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Заболевание характеризуется быстрым развитием и генерализацией процесса, протекая в виде тяжелых деструктивных форм, сопровождаясь морфологически экссудативно-продуктивными реакциями различной степени выраженности, поражением сосудов, лимфатических узлов, казеозным поражением бронхов всех генераций в сочетании с выраженным иммунодефицитом.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, эпидемиологическая ситуация, лекарственно-устойчивый туберкулез.

E.N. Zhukova, I.J. Makarov

EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Amur state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

The review of the literature shows an annual increase in the number of new cases of drug-resistant pulmonary tuberculosis. The disease is characterized by rapid development and generalization of the process, progressing to severe destructive forms, accompanied by morphologically exudative-productive reactions of varying severity, vascular lesions, lymph node, caseous lesions of bronchial generations, combined with severe immunodeficiency.

Key words: drug resistance, mycobacterium tuberculosis, epidemiological situation, drug-resistant tuberculosis.

В настоящее время с каждым годом увеличивается доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя [22]. Среди впервые выявленных больных с бактериовыделением случаи с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) составляют около 10%, лечение таких больных оказывается малоэффективным и дорогостоящим [3, 5, 7, 11, 29, 32, 33]. Наряду с этим в последние годы патоморфологи стали больше уделять внимания особенностям лекарственно-устойчивого туберкулеза легких [4].

Лекарственная устойчивость (ЛУ) — одно из проявлений изменчивости возбудителя, а лекарственно-устойчивый туберкулез — это случай туберкулеза легких с выделением МБТ, устойчивых к одному и более противотуберкулезным препаратам [28, 37]. Чаще всего лекарственная устойчивость МБТ выявляется к стрептомицину — 74,6%, рифампицину — 36,9% и изониазиду — 74,6% [22]. По данным ВОЗ, общее число случаев с множественной лекарственной устойчивостью в субъектах Российской Федерации на 2009 г. составило: Московская область — 624 чел. (9,3 на 100 тыс.); Ленинградская область — 391 чел. (24,0 на 100 тыс.); Сахалинская область — 161 чел. (31,4 на 100 тыс.); Приморский край — 679 чел. (34,2 на 100 тыс.); Хабаровский край — 345 чел. (24,6 на 100 тыс.); Амурская область — 158 чел. (18,3 на 100 тыс.) [17].

Первичная лекарственная устойчивость (ПЛУ) наблюдается у больных, которые никогда ранее не получали противотуберкулезных препаратов более 1 мес. Эти больные первоначально инфицируются лекарственно-устойчивым штаммом микобактерий туберкулеза [18]. ПЛУ чаще встречается при кавернозном туберкулезе, казеозной пневмонии и при десиминированном туберкулезе.

Вторичная, или приобретенная, лекарственная устойчивость (ВЛУ) к противотуберкулезным препаратам развивается во время лечения в результате неправильного ведения больного или невыполнения больным врачебных рекомендаций и прерывания лечения [18]. ВЛУ чаще встречается при очаговом и инфильтративном туберкулезе [16].

В соответствии с критериями ВОЗ выделяют: монорезистентный туберкулез (при наличии лекарственной устойчивости к 1 противотуберкулезному препарату) и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, который, в свою очередь, делится на полирезистентный (при наличии лекарственной устойчивости к 2 и более противотуберкулезным препаратам, в число которых не входит изониазид и/или рифампицин) и мульт-

тирезистентный туберкулез (при наличии ЛУ к 2 и более противотуберкулезным препаратам, в том числе к изониазиду и рифампицину) [1, 24, 27].

Последние данные эпидемиологических исследований, проведенных под эгидой ВОЗ в различных регионах мира, свидетельствуют о существенном увеличении числа больных, инфицированных мультирезистентными штаммами микобактерий туберкулеза [9]. Мультирезистентный туберкулез — один из самых важных показателей неэффективной борьбы с туберкулезом и основная причина его пандемии [7, 13, 14, 20, 30, 34].

Так, при полирезистентном туберкулезе легких характерно преобладание прогрессирования туберкулеза с наличием экссудативно-продуктивной и продуктивной реакции различной степени выраженности; поражение

сосудов в виде повышения проницаемости, васкулитов и переваскулитов преимущественно продуктивного характера; специфического, чаще продуктивного, поражения прилежащих к очагам и кавернам участков; бронхогенными очагами-отсевами различной давности; ателектазами.

Установлено, что при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью МБТ происходит прогрессирование процесса с преобладанием экссудативной тканевой реакции перифокальных зон и более отдаленных участков. Отмечается поражение сосудов в виде неспецифических продуктивных и, в ряде случаев, деструктивных васкулитов; казеозное поражение бронхов всех генераций; наличие помимо организующихся фокусов казеозно-некротических бронхогенных очагов-отсевов без признаков организации и с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, обширных ателектазов [4].

Экспериментальные данные свидетельствуют о более высоких вирулентных свойствах клинического штамма микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью. В группах животных, зараженных клиническими штаммами микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью, объем поражения в легких в 1,8 раза, микробная обсемененность легочной ткани в 1,4 раза, а высеваемость микобактерий из легких в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения, зараженных штаммом H37RV [14].

Течение лекарственно-устойчивого туберкулеза сопровождается выраженным иммунодефицитом. Установлено, что степень нарушения иммунного гомеостаза более выражена у больных с вторичной лекарственной устойчивостью. Туберкулезный процесс, вызванный ЛУ МБТ, реализуется при существенных нарушениях механизмов защиты локального характера, которые в основном касаются Т-звена иммунной защиты и одного из главных цитокинов защиты γ -ИФН [6, 14, 15, 25].

Мультирезистентный туберкулез (Multidrug-resistant tuberculosis - MDR) — это наиболее опасная форма туберкулеза [36], так как мультирезистентные штаммы МБТ обладают выраженной трансмиссивностью и вызывают тяжелые прогрессирующие формы заболевания, приводящие к неблагоприятным исходам [10, 16, 20, 26, 27, 35].

Эпидемиологическое значение больных с лекарственной устойчивостью, и особенно с мультирезистентностью, заключается прежде всего в том, что они представляют собой наиболее опасный источник инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности от туберкулеза [31]. При этом приобретенная МЛУ отражает адекватность и эффективность проведения химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. Недавние данные показали, что распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза легких повысилась до самого высокого уровня, когда-либо зарегистрированного в истории [5, 12, 32].

Особое внимание привлекают к себе остро прогрессирующие формы фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ) [4, 22].

Проведенные морфологические и морфометрические исследования показали, что лекарственно-устойчивый ФКТЛ имеет ряд особенностей [2]. Данные особенности заключаются в наличии гигантских каверн размером бо-

лее доли или в наличии множества сообщающихся между собой полостей, замещающих почти все легкое. При гистологическом исследовании наблюдалась стертость специфических признаков воспаления, отсутствие выраженной гранулематозной реакции вокруг распада. Все слои каверны, включая окружающую ткань, были пронизаны казеозным некрозом с лейкоцитарной инфильтрацией. При исследовании стенок бронхов разных генераций отмечалось поражение слизистой, подслизистой оболочки с очагами казеозного некроза, местами с расплавлением всей стенки [2].

Одна из особенностей лекарственно-устойчивого ФКТЛ — это вовлечение в патологический процесс регионарных лимфатических узлов и формирование в них специфических изменений, не характерных для традиционных форм [4, 19].

В результате исследования в лимфатических узлах (наиболее часто исследованию подвергались бронхопюльмональные и бифуркационные лимфатические узлы) отмечались различные по характеру и остроте гиперпластические процессы неспецифического порядка в сочетании со специфическими изменениями. На фоне реактивной гиперплазии имелись эпителиоидно-клеточные бугорки с гигантскими клетками Лангханса на разных стадиях эволюции [4]. Проявления клинического и морфологического патоморфоза лекарственно-устойчивого туберкулеза легких свидетельствуют об остром, злокачественном прогрессировании туберкулеза, который по своей морфологической картине напоминает туберкулезный процесс до появления противотуберкулезных препаратов. Казеозное поражение бронхов в виде эндо- и панбронхитов свидетельствует о преимущественном бронхогенном пути генерализации специфического воспаления [2, 4].

Таким образом, лекарственно-устойчивый туберкулез легких является одной из актуальных проблем фтизиатрии. Течение данного заболевания сопровождается выраженным иммунодефицитом, что способствует быстрому прогрессированию и генерализации процесса, отсутствием эффекта от проводимой терапии. Именно поэтому необходимо подробное изучение эпидемиологических и патоморфологических особенностей лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с целью раннего и своевременного назначения корректирующей терапии для улучшения течения и прогноза заболевания.

Л и т е р а т у р а

1. Аминев Х.К., Аталипова И.Н., Ягафарова Р.К. Лекарственно-устойчивый туберкулез как общемедицинская проблема // Информационное письмо для терапевтов, врачей общей практики и семейных врачей. - Уфа, 2009.
2. Арифханова С.И., Исроилов Р.И., Мурмусаева Г.К. Патоморфоз лекарственно-устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. - 2005. - №4. - С. 23-24.
3. Берестова А.В. Туберкулез: медико-социальные аспекты // Архив патологии. - 1999. - №5. - С. 81-84.
4. Блюм Н.М., Кириллов Ю.В., Елькин А.В. и др. Патологическая анатомия лекарственно-устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Архив патологии. - 2005. - №2. - С. 38-40.

5. Вартанян Ф.Е., Шаховский К.П. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира // Проблемы туберкулеза. - 2002. - №2. - С. 48-50.
6. Воронкова О.В. Этиология и иммунопатогенез туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Томск, 2006. - 38 с.
7. Дорожкова И.Р., Земскова З.С., Круду В.Н. и др. Эндогенная реактивация туберкулеза как результат реверсии персистирующих L-форм микобактерий // Проблемы туберкулеза. - 1995. - №3. - С. 43-46.
8. Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979-1998 г. // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №5. - С. 19-22.
9. Европейское региональное бюро ВОЗ. Пресс-релиз ВОЗ 117 (Женева, 16 марта 2004 г.).
10. Исакова Ж.Т., Гончарова З.К., Юсупова Э.У. и др. Анализ мутаций мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом в Кыргызской Республике // Проблемы туберкулеза. - 2007. - №4. - С. 17-20.
11. Козлов В.А. Влияние различных режимов химиотерапии больных туберкулезом легких на частоту развития вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 2001. - 104 с.
12. Корначев А.С., Семина Н.А., Голубев Д.Н. Причины различий активности эпидемического процесса туберкулеза в регионах Российской Федерации и поиск методов их интегрированной оценки // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2007. - №2. - С. 14-20.
13. Литвинов В.И., Медников Б.Л., Ловачева О.В. и др. Резистентность микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам // Химиотерапия туберкулеза. - 2000. - С. 49-50.
14. Макаров И.Ю. Структурно-функциональные изменения в эндокринных и иммунных органах при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких: дис. ... д-ра мед. наук. - Новосибирск, 2007. - С. 11-22.
15. Малиев Б.М., Селицкая Р.П., Грачева М.П. и др. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. - 2005. - №6. - С. 33-35.
16. Медников Б.Л. Лекарственная устойчивость Mycobacterium Tuberculosis // Пульмонология. - 2005. - №2. - С. 5-8.
17. Ресурсный центр по изучению политики в сфере туберкулеза // www.tbpolicy.ru // Дата последнего посещения 28.08.2011 г.
18. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. - 2005. - №7. - С. 3-9.
19. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. - М., 1986. - С. 232.
20. Уразова О.И., Воронкова О.В. // Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса при лекарственно-чувствительном туберкулезе легких. - Томск, 2006.
21. Фармер П.Е., Кононец А.С., Борисов С.Е. и др. Новая волна туберкулеза в Российской Федерации. - М.: Открытое Общество, 1999. - 62 с.
22. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях // Проблемы туберкулеза. - 1999. - №1. - С. 22-27.
23. Afanasev M. // Молекулярное типирование клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2008. - С. 6.
24. Brown T.J., Herrera-Leon L., Anthony R.M. The use of macroarrays for the identification of MDR Mycobacterium tuberculosis // J. Microbiol. Methods. - 2006. - Vol. 65, №2. - P. 294-300.
25. Gagatay T., Kiran B., Yurt S. et al. Levels of tumor necrosis factor-alpha and IL-1 alpha in newly diagnosed and multidrug resistant tuberculosis // Respirology. - 2005. - Vol. 10, №3. - P. 290-294.
26. Cell J. Role of mycobacteria effectors in phagosome maturation blockage and new drug targets discovery // Biochem, 2011.
27. Dooley S.W., Jarvis W.R., Martone W.J. et al. Multidrug-resistant tuberculosis // Ann Intern Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 257-259.
28. Global tuberculosis programme. Treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 1997. WHO/TB 97.220.
29. Holtz T.H., Lancaster J., Laserson K.F. et al. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999-2001 // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2006. - Vol. 10, №6. - P. 649-655.
30. Infuso A., Falzon D. European surveillance of tuberculosis: description of the network and recent results // Med. Mai. Infect. - 2005. - Vol. 35, №5. - P. 264-268.
31. Llerena C., Fadul S.E., Garzon M.C. et al. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in children under 15 years // Biomedica, 2010.
32. Madaras T.A. Tuberculosis in the European Region 2000 // Copenhagen, 2000.
33. Munsiff S.S., Ahuja S.D., Li J. et al. Public-private collaboration for multidrug-resistant tuberculosis control in New York City // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2006. - Vol. 10, №6. - P. 639-648.
34. Ormerod L.P. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment // Br. Med. Bull. - 2005. - Vol. 73-74. - P. 17-24.
35. Pol Merkur Lekarski. // Drug resistant tuberculosis-2011. May.
36. Ramaswamy S., Musser S.M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis // Tuberculosis Lung Disease. - 1998. - Vol. 79, №1. - P. 3-29.
37. World Health Organization International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3 Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.



Координаты для связи с авторами: Жукова Елена Николаевна — аспирант кафедры патологической анатомии АГМА, тел.: 8-963-807-75-43, e-mail: zhukova1201@rambler.ru; Макаров Игорь Юрьевич — доктор мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии АГМА, тел.: 8-924-673-85-40, e-mail: makiu121@rambler.ru.