

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Компрессорные ингаляторы (небулайзеры)

могут создавать крупнодисперсные и мелкодисперсные аэрозоли водных, спиртовых, масляных растворов лекарственных средств при их минимальных потерях во время ингаляции, что позволяет использовать их для лечения туберкулеза, других заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей.

ДЕЛЬФИН



ЛЕЛЛА



Вай-Неб



БОРЕАЛ



ДокНеб



НЕБ-ЭЙД



Произведено
в Италии
Гарантия 5 лет

АЭРМИСТ



Супер-Эко



Мобильная 4-местная ингаляционная установка НИКО

Имеет 5 степеней защиты пациентов
от перекрестной инфекции.
Оборудована противопылевыми,
бактерицидными фильтрами,
УФ-лампами.

Не требует помещений
с приточно-вытяжной вентиляцией
и устройствами очистки воздуха.

Дополнительная комплектация
нагревающими приставками PARI
позволяет проводить тепловую
ингаляционную терапию.



ООО «ИНТЕР-ЭТОН»

105005 г.Москва, ул. Бауманская 56/17, стр. 1

Тел./факс: (499) 261-7984, 261-8532. E-mail: pulmo@inter-eton.ru



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
ВОЗБУДИТЕЛЯ: СИТУАЦИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ»
и Пленум Российского общества фтизиатров

29-30 мая 2014 г., Москва

ГК «Измайлово», корпус «Альфа», конгресс-центр

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ в Европейском регионе ВОЗ – трудности и следующие шаги.
2. ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ в России.
3. МЛУ-ТУБЕРКУЛЕЗ у детей и подростков в России.
4. РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ по лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя.
5. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ.
6. СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ МЛУ-ТБ и морфологические особенности МЛУ- туберкулеза.
7. ЛЕЧЕНИЕ МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА в РФ.
8. СОСТОЯНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МЛУ-ТУБЕРКУЛЕЗОМ в РФ.
9. ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ и лечения.
10. ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ, КАК ОДНА ИЗ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА.
11. УТВЕРЖДЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ПРОТОКОЛОВ).
12. ЗАСЕДАНИЕ ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ МЗ РФ по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном фтизиатре Минздрава России.

С подробной информацией о конференции можно ознакомиться на сайте
Российского общества фтизиатров www.roftb.ru

Организаторы: РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ,
ФГБУ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА» РАМН

МНОЖЕСТВЕННАЯ (СМЕШАННАЯ) ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В. Л. ДОБИН

MULTIPLE (MIXED) TUBERCULOSIS INFECTION

V. L. DOBIN

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова»

Концепция существования множественных (смешанных) туберкулезных инфекций получает все большее признание.

Впервые они были описаны Е. Mankiewicz и М. Liivak еще в 1975 г. [8]. В работе авторы использовали фаготипирование для анализа неоднородности среди индивидуальных колоний, полученных из культур, изолированных от 233 эскимосов, и пришли к заключению, что 14,1% протестированных пациентов были одновременно инфицированы более чем одним штаммом микобактерий туберкулеза (МБТ).

Во все большем числе статей описывается обнаружение множественных популяций МБТ в одном и том же образце мокроты или в образцах мокроты и других клинических образцах одновременно [2, 5-7, 9, 10, 13-16, 19, 21].

Довольно долго предполагалось, что больные туберкулезом инфицировались только одним штаммом МБТ, и подразумевалось, что инфекция способствовала иммунитету к дополнительным инфекциям МБТ. Таким образом, долгое время считалось, что обострение болезни после лечения вызывалось в результате эндогенных реактиваций тем же штаммом, что вызвал и первую инфекцию. Однако в последующем были описаны случаи реинфекции вторым (другим) штаммом. Точная оценка вклада эндогенной реактивации и экзогенной реинфекции в развитие туберкулеза до недавнего времени была невозможна, поскольку она зависит от нашей способности точно различать штаммы МБТ, которая до недавнего времени была недостаточной.

Развитие международного стандартизованного метода ДНК-фингерпринтинга способствовало генотипической классификации штаммов МБТ с высоким уровнем чувствительности и специфичности. В конечном итоге в последние годы молекулярно-генетические методы высветили обширное генетическое разнообразие среди клинических изолятов МБТ, превратив точную классификацию разных причинных штаммов в сложную науку. Проанализировано много хромосомальных полиморфизмов, включая штаммоспецифические IS6110 инсерционные и другие полиморфизмы,

хромосомальных делеций, для идентификации возможных корреляций между гено- и фенотипом [1, 3, 4, 11, 12, 14, 22].

С использованием этой методологии ранние молекулярно-эпидемиологические исследования показали наличие единственного штамма в большинстве культур, собранных от больных туберкулезом, и, таким образом, как бы подтвердили прежнее предположение о том, что болезнь вызывается одним штаммом.

В противоположность этому в результате некоторых более поздних исследований показано, что пациенты могут быть инфицированы более чем одним штаммом в течение одного и того же эпизода болезни (множественная инфекция) или в течение последующих эпизодов (реинфекция), поэтому сейчас необходимы исследования каждого эпизода болезни с точки зрения возможности появления новых штаммов.

Развитие молекулярных генетических методик – ДНК-фингерпринтинга, сполиготипирования и типирования вариативности тандемных повторов (включая MIRU VNTR) – значительно способствовало изучению смешанных инфекций.

Среди этих инструментов RFLP стандартный метод сравнения изолятов МБТ. Сполиготипирование и VNTR – полезная альтернатива для анализа генотипического родства изолятов МБТ, особенно когда RFLP неприменим или его результаты трудны для толкования. Вначале использовали только RFLP, позднее сполиготипирование и VNTR. Сейчас последовательность применения этих методов варьирует в зависимости от уже известных генетических особенностей изучавшихся МБТ и целей исследований.

В высокоэпидемичных областях по туберкулезу для всех маркеров существуют дискриминаторные ограничения [14, 21].

Под смешанными туберкулезными инфекциями понимают одновременную инфекцию двумя штаммами и более у больных с легочным или с легочно-внелегочным туберкулезом. В противоположность этому бактериальные субпопуляции определяются как изоляты от больного (первоначально инфицированного одним штаммом)

с незначительными генетическими отличиями (микроэволюты) вследствие эволюционных событий.

Представляется, что субпопуляции МБТ являются следствием постепенных эволюционных изменений изолятов МБТ, которые случаются после инфекции, вследствие адаптации в организме нового хозяина. Обычно у больных туберкулезом с наличием субпопуляций МБТ имело место или запоздалое выявление, или длительное лечение (вплоть до 72 мес.) [4, 9, 21].

Два изолята от одного и того же больного считаются клональными вариантами, когда они делятся на высокоподобные генотипы (отличия в одном или двух MIRU VNTR-локусах, при том что изоляты разделялись на идентичные или высокоподобные RFLP-типы с различием лишь в одной полосе в виде дополнения, отсутствия или смещения ее) и неродственными (разными штаммами), когда их MIRU VNTR-типы отличались в трех локусах и более и их RFLP-типы были заметно отличающимися (различия более 3-6 полос).

По мнению одного из наиболее авторитетных исследователей проблемы множественных МБТ-инфекций С. Shamputa [14], анализ изолятов из единственного образца мокроты может недооценивать их частоту. Шанс обнаружения смешанной инфекции ограничивается соотношением в изолятах штаммов между собой и совпадением выбора исследователем правильных колоний. По его расчетам, когда соотношение в смеси 1 : 1, для идентификации обоих штаммов необходимо проанализировать лишь 5 колоний с 95%-ным доверительным интервалом. Однако если соотношение в смеси 1 : 10, с такой же достоверностью уже следовало бы проанализировать для определения 29 колоний. Соотношение смешанных инфекций может быть менее сбалансированным в клинических образцах. Особенные штаммы могут преобладать над другими штаммами в соотношении 1 : 100, 1 : 1 000 и даже меньше. Поэтому исследование нескольких изолятов (чем больше, тем лучше) может дать более точную оценку реальной пропорции смешанных (множественных) инфекций [14].

Известна одновременная инфекция 4 штаммами [14]. При обнаружении множественных туберкулезных инфекций обязательно должна быть исключена возможность лабораторной ошибки вследствие загрязнения образца в результате возможной кросс-контаминации [18].

В нескольких работах [2, 6, 7, 10, 14, 19] по смешанным туберкулезным инфекциям наряду с генотипическими одновременно проводили и фенотипические исследования с определением лекарственной чувствительности МБТ и МИК для каждого из выделенных штаммов или клонов. Преобладающие штаммы и первичные изоляты

всегда имели конкордантную лекарственную чувствительность и МИК-результаты.

По данным С. Shamputa [14], пропорция в 10% устойчивых бактерий (1 из 10 клонов) у некоторых больных с поликлональным туберкулезом может на самом деле составлять такую маленькую пропорцию остальной бактериальной популяции, что ее не определить с помощью рутинного теста на лекарственную чувствительность.

Уже сообщалось, что генотипические варианты МБТ были причиной независимых (несовпадающих) данных о лекарственной чувствительности МБТ. Поскольку разные субпопуляции МБТ при множественной инфекции могут иметь разные профили лекарственной чувствительности, понятно, что неудача или недооценка их разнообразия будет приводить к использованию ненадлежащей комбинации антибактериальных препаратов для лечения туберкулеза.

A. van Rie et al. [18] сообщали, что у больных со смешанными инфекциями лечение антибактериальными препаратами II ряда может приводить к появлению лекарственно-чувствительных штаммов.

Если смешанные инфекции в местах с высокой распространенностью туберкулеза обыкновенны, то может быть так, что лекарственно-устойчивые не определяются и вызывают обострение лишь после соответствующего успешного лечения. В соответствии с сегодняшним пониманием такой случай, по-видимому, следовало бы считать экзогенной инфекцией, потому что репрезентативных сочетанных исследований по смешанным инфекциям в течение первого эпизода болезни и наличию обострений после лечения у тех же больных пока не предпринималось.

Инфекции множественными штаммами могут серьезно запутывать трактовку результатов бактериограмм на чувствительность к антибактериальным препаратам и выявление эпидемических цепочек. Наличие двух независимых штаммов в одном и том же эпизоде туберкулезного случая позволяет предполагать: 1) одновременную ко-инфекцию, 2) суперинфекцию или 3) реактивацию старой инфекции, совпадающей со свежей инфекцией (вследствие утраты защиты от предшествовавшей инфекции у иммуносупрессированных больных или иммунного поражения, связанного с новой инфекцией). Однако понимание воздействия смешанных инфекций на фенотипические свойства первичных изолятов остаются малоизвестными в основном потому, что все еще недостаточно систематических исследований по неоднородности популяций МБТ от одного пациента.

Число исследований по клональной сложности туберкулезной инфекции увеличилось в последнее время. При этом если ранние из них сообщали о редких случаях или анализировали этот феномен только для специфических фенотипов,

последующие (основанные на популяционном подходе) проводились с целью определения пропорциональности клонально сложных случаев туберкулеза в эпидемиологическом контексте высокой заболеваемости туберкулезом и/или в местах, где возможность суперэкспозиции наиболее возможна. Так, R. M. Warren et al. [21] при проведении исследования в Кейптауне 192 больных туберкулезом легких установили, что 19% из них были инфицированы одновременно *Beijing* и *non-Beijing* штаммами МБТ, а среди *Beijing*-инфицированных 57% были заражены МБТ и *non-Beijing* линии. Они установили, что множественные инфекции чаще выявляли в случаях повторного лечения (23%) сравнительно с впервые выявленными больными (17%). R. Stavrum et al. [16] исследовали разнообразие генотипов МБТ в Южной Африке и выявили 10 различных линий, среди которых самыми частыми были ST53 (11,1%) и ST1 (10,3%), при этом было установлено, что примерно 54% ST53 изолятов являлись смешанными субпопуляциями МБТ. Больные из мест с высокой заболеваемостью чаще имели более одного штамма в одном и том же образце, и смешанные инфекции служили причинами осложнений при лечении туберкулеза.

В последнее время началось изучение множественных инфекций в регионах с умеренной заболеваемостью туберкулезом. Y. Navarro et al. [9] в Испании среди 774 больных с легочным и легочно-внелегочным туберкулезом обнаружили 9 случаев смешанных инфекций независимыми штаммами (причем все – двухштаммовые). На основании клинических и эпидемиологических данных 5 из 9 случаев были отнесены к коинфекции/суперинфекции. 12 больных показали наличие двух клональных вариантов, у 2 из которых были обнаружены 4 и 5 клонов. В случаях коинфицированных двумя независимыми штаммами и с разделенной инфекцией штамм, поражающий внелегочный очаг, имел большую заразность на *in vitro*- и *in vivo*-моделях. Y. Navarro et al. показали, что множественные инфекции нередки, особенно в случаях с одновременным поражением в нескольких органах.

Множественные инфекции могут тормозить защитный иммунитет от первоначальной инфекции [14].

Как видно из приведенных данных, клональная сложность все больше и больше признается отличительной особенностью туберкулезной инфекции, поэтому с эпидемиологической точки зрения для обеспечения оценки динамики недавней трансмиссии в эпидемиологических молекулярных программах весьма важно идентифицировать случаи, коинфицированные более чем одним штаммом или клональным вариантом. Также следует предположить и возможность участия в клонально сложных инфекциях штаммов с фенотипическими различиями (в вирулентности, заразности и лекарственной чувствительности), которые могут

иметь влияние на диагностику, клиническую картину и терапию.

Вслед за признанием проблемы множественных туберкулезных инфекций на повестку дня встают следующие вопросы: составляют ли больные, страдающие от смешанных инфекций, гиперчувствительную человеческую популяцию, что касается их иммунологического и/или генетического фона? Как множественные инфекции тормозят эффективный защитный иммунитет от первоначальной инфекции? Каким должен быть в будущем подход к созданию противотуберкулезных вакцин? Как организовать ТБ-контроль?

На них предстоит получить ответы в будущем.

В заключение следует отметить, что проблема смешанных инфекций требует систематического изучения, текущие наблюдения заслуживают более репрезентативных исследований, чтобы определить теоретические и практические рамки этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aga R. S. et al. Microevolution of the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* in a strain prevalent in San Francisco // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 1558-1560.
2. Andrade M. K. et al. Phenotypic and genotypic variant of MDR-*Mycobacterium tuberculosis* multiple isolates in the same tuberculosis episode, Rio de Janeiro, Brazil // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2009. – Vol. 42. – P. 433-437.
3. de Boer J. et al. Analysis of rate of change of IS6110 RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* based on serial patient isolates // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 180. – P. 1238-1244.
4. de Boer J. et al. Genetic heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* isolates reflected IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns as low-intensity bands // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 4478-4484.
5. Garcia de Viedma D. et al. Complex clonal features in an *Mycobacterium tuberculosis* infection in a two-year-old child // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – Vol. 25. – P. 457-459.
6. Garcia de Viedma D. et al. Polyclonal and compartmentalized infection by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with both respiratory and extrapulmonary involvement // J. Infect. Dis. – 2003.
7. Huang H. Y. et al. Mixed infection with Beijing and non-Beijing strains and drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 4474-4480.
8. Mankiewicz E. et al. Phage types of *Mycobacterium tuberculosis* in cultures isolated from Eskimo patients // Am. Rev. Respir. Dis. – 1975. – Vol. 111. – P. 307-312.
9. Navarro Y. et al. Systematic survey of clonal complexity in tuberculosis at a populational level and detailed characterization of the isolates involved // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 12. – P. 4131-4137.
10. Niemann S. et al. Double infection with a resistant and a multidrug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 6. – P. 548-551.
11. Niemann S. et al. Stability of IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains

in actual chains of transmission // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 2563-2567.

12. Niemann S. et al. Stability of *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns and spoligotypes determined by analyzing serial isolates from patients with drug-resistant tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P. 409-412.

13. Richardson M. et al. Multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains in early cultures from patients in a high-incidence community setting // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 2750-2754.

14. Shamputa C. et al. Genotypic and phenotypic heterogeneity among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pulmonary tuberculosis patients // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 5528-5536.

15. Shamputa C. et al. Mixed infection and clonal representativeness of a single sputum sample in tuberculosis patients from a penitentiary hospital in Georgia // Respir. Res. – 2006. – Vol. 7. – P. 99.

16. Stavrum R. et al. High diversity of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in South Africa and preponderance of mixed infections among ST53 isolates // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 1848-1856.

17. van Duin J. M. et al. Investigation of cross contamination in a *Mycobacterium tuberculosis* laboratory using IS6110 DNA fingerprinting // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2. – P. 425-429.

18. van Rie A. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1174-1179.

19. van Rie A. et al. Reinfection and mixed infection cause changing *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance patterns // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 636-642.

20. Verver S. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 212-214.

21. Warren R. M. et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 610-614.

22. Yeh R. W. et al. Stability of *Mycobacterium tuberculosis* DNA genotypes // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177. – P. 1107-1111.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Добин Виталий Лазаревич

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный

медицинский университет»,

заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии,

390046, г. Рязань, Юленченское ш., д. 15.

Тел.: 8 (4912) 92-01-51.

E-mail: kafedra@rokpdr.ryazan.ru

Поступила 15.04.2013