

УДК 616-002.5-312.6(470)

DOI:10.12737/article_5a1f7127250c61.73430341

К ВОПРОСУ О ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РОССИИ

В.М.Катола

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования
Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1

РЕЗЮМЕ

На основании анализа многолетней заболеваемости туберкулезом в России и Амурской области установлено, что ее подъемы проходят циклами длительностью 25-30 лет. С учетом данных литературы и собственных экспериментов предполагается, что каждая очередная вспышка туберкулеза вызвана совпадающей активизацией L-форм микобактерий, содержащихся в организме вакцинированных и ревакцинированных детей, подростков и взрослых, и дормантными фенотипами микобактерий, обитающих в различных объектах окружающей среды. Для идентификации «скрытого резерва микобактерий» рекомендуется использовать метод отпечатков и переход бактериологических лабораторий на молекулярно-генетические исследования.

Ключевые слова: заболеваемость туберкулезом, изменчивость микобактерий, скрытый резервуар микобактерий.

SUMMARY

ABOUT TUBERCULOSIS MORBIDITY IN RUSSIA

V.M.Katola

Institute of Geology and Nature Management of Far
Eastern Branch RAS, 1 Relochny Lane,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Based on the analysis of the long-term morbidity of tuberculosis in Russia and the Amur Region, it has been established that its uplifts are performed in cycles of 25-30 years. Taking into account the literature data and our own experiments, it is assumed that each successive outbreak of tuberculosis is caused by coincident activation of L-forms of mycobacteria contained in the body of vaccinated and revaccinated children, adolescents and adults, and by dermal phenotypes inhabiting various environmental sites. To identify the "hidden reserve of mycobacteria" it is recommended to use the method of prints and the transfer of bacteriological laboratories to molecular genetic studies.

Key words: tuberculosis incidence, variability of mycobacteria, concealed tanks of mycobacteria.

По данным экспертов ВОЗ ежегодно от туберкулеза умирает 3-4 млн человек, заболевает около 8 млн и свыше трети жителей планеты инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ). Отличительной чертой современного туберкулеза являются быстрое распространение, сочетание с другими социально значимыми инфекциями (ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С), формирование множественной лекарственной резистентно-

сти МБТ [1], высокая скорость их мутаций [2] и устойчивость к клеточным и гуморальным факторам неспецифической защиты макроорганизма. Новая эпидемиология туберкулеза перечеркнула прежний его патоморфоз: теперь доминируют экссудативно-некротические процессы, инфильтративные формы с массивным распадом и образованием гигантских каверн, казеозная пневмония и др.

Об истинной распространенности туберкулеза рассуждать довольно сложно из-за неравноценности статистических сведений, получаемых из разных стран. Однако в первой половине XX века, когда еще не было эффективных лечебных средств, в США, Англии, Германии, Бельгии, Нидерландах и других развитых странах заболеваемость туберкулезом неожиданно стала снижаться. В 80-е годы в этих же странах вновь произошел ее подъем, который объясняли появлением ВИЧ-инфекции, наплывом иммигрантов, наркоманией, нищетой и бродяжничеством. Именно в этот период в России начал ослабевать контроль над туберкулезом, снизился объем работы по выявлению больных и их лечению, расширился резервуар инфекции в результате эпизоотии среди крупного и мелкого рогатого скота, свиней и птиц. Все это стало причиной роста заболеваемости туберкулезом в 1991 году, когда он превратился в самую актуальную проблему и угрозу для общества. Огромную роль в развитии новой эпидемической ситуации сыграли также всеобщий стресс вследствие распада СССР, экономические кризисы и ускоренное обнищание народа. Уже к 1993 году заболеваемость возросла с 34,0 до 42,8 случаев на 100 тыс. населения, в 1997 – до 73,9. В 2000 году максимальный показатель заболеваемости достиг 90,7 случаев на 100 тыс. населения, после чего наметился некоторый ее спад. Спустя три года, в 2003 году заболеваемость снизилась до 83,2 больных на 100 тыс. населения, в 2006 – до 73,4; в 2007 – до 82,6; в 2008 – до 85,1; в 2010 – до 77,4; в 2013 – до 67,3; в 2015 – до 57,7; в 2016 – до 53,3 случаев на 100 тыс. населения. Фактически, это эпидемия – массовое и прогрессирующее распространение инфекционного заболевания, превышающее его обычный уровень. Однако официальная статистика наличие эпидемии отрицает, ссылается лишь на высокую заболеваемость. Она началась на фоне высокой инфицированности населения МБТ, распространяющихся в виде *Mycobacterium tuberculosis complex*, состоящего из *M. tuberculosis* и близко родственных видов *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae* и *M. pinnipedii* (степень родства порядка 99,9%), медико-генетических факторов, низкого качества выявления этой болезни, особенно в группах повышенного риска, в том

числе животноводов, слабой профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции. Усиление заболеваемости происходило также за счет больных туберкулезом мигрантов; контингентов, освобожденных из мест заключения; лиц без определенного места жительства; большого резервуара инфекции, к которому относятся все впервые выявленные и не выявленные больные туберкулезом в текущем году, инфицированные МБТ здоровые люди, болеющий туберкулезом крупный рогатый скот. Показана причастность к росту заболеваемости плохой ресурсной базы противотуберкулезных учреждений, климато-географических, бытовых и гигиенических условий [3, 9], генетически неоднородного семейства *Beijing*, характеризующегося гипервирулентностью, множественной лекарственной резистентностью и гистопатологическими изменениями [1, 2, 6, 8].

Из субъектов РФ наиболее неблагоприятна эпидемиологическая ситуация по туберкулезу традиционно складывается в регионах Дальнего Востока. Если в 1961 году в Амурской области на 100 тыс. населения было выявлено 200,0 больных туберкулезом, то в 1965 году их число уже уменьшилось до 133,0. Такая тенденция продолжала сохраняться, и в 1975 году заболеваемость составила 75,0 на 100 тыс. населения; в 1979 – 53,1; в 1985 – 51,0; в 1987 – 52,1. Наилучший ее показатель был достигнут в 1990 году – 36,4 на 100 тыс. населения. Необходимо подчеркнуть, что спад заболеваемости туберкулезом проходил при загрязнении заселенной территории области твердыми, жидкими и газообразными отходами, ртутью, свинцом, кадмием, мышьяком и другими токсикантами. То есть, экологического влияния на ситуацию с туберкулезом не отмечалось. Положительные сдвиги в эпидемиологической обстановке были достигнуты путем улучшения качества массовых профилактических обследований населения с помощью туберкулиновых проб и флюорографии, охвата детей, подростков и взрослых вакцинацией и ревакцинацией, оказания городам и районам области организационно-методической и практической помощи специализированными выездными бригадами, нередко с сотрудниками ДальЗНИИ ветеринарии, НИИ фтизиопульмонологии (ранее Ленинградского) и пр. [4]. К сожалению, в 1991 году началась очередная волна заболеваемости, причем, казалось бы, с небольшого показателя – 39,6 на 100 тыс. населения. Но уже к 1997 году он достиг 126,0, а в 1999 – 131,3. Некоторое снижение заболеваемости регистрировалось в 2000 году (119,1), но за восемь лет (2002–2010 годы) средний показатель составил 149,9 на 100 тыс. населения, после чего началась ее медленная убыль. Так, в 2011 году было выявлено 106,73 случаев на 100 тыс. населения, в 2012 – 109,66; в 2013 – 99,6; в 2014 – 85,0; в 2015 – 68,78; в 2016 – 66,9 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость туберкулезом остается высокой в г. Белогорске (110,5), Бурейском (117,4), Шимановском (106,3), Михайловском (92,6), Ромненском (82,4) и Сковородинском (72,6) районах [3]. (Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологи-

ческом благополучии населения в Российской Федерации в 2016 году» по Амурской области. Благовещенск, 2017. 122 с.). При этом хотелось бы обратить внимание, что соотношение «заболеваемость/смертность» при туберкулезе, отражающее качество противотуберкулезной помощи, в 2015–2016 годах повысилось с 4,1 до 4,64. Но в каждом десятилетнем промежутке отмечались колебания заболеваемости, которые являлись следствием неполного охвата населения профилактическими осмотрами, в частности, жителей таежных поселений, отдаленных приисков и пр.

Таким образом, в России и, в частности, в Амурской области длительность подъема заболеваемости туберкулезом от некоего стартового минимума до следующего наименьшего значения занимает примерно 25–30 лет. Все причины такой периодичности не рассмотрены, хотя помимо естественного (основного) резервуара туберкулеза (болеющие им люди, домашние и дикие животные, птицы), который активно загрязняет микобактериями окружающую среду, за пределами больного организма находится множество других резервуаров. В первую очередь, к ним относятся жилища больных, предметы их обихода, посуда, продукты животного и растительного происхождения, загрязненные МБТ органические и неорганические вещества, почва и др. Однако состояние МБТ, вегетирующих в этих объектах, неизвестно из-за недостаточно разработанной индикации возбудителя в окружающей среде. Между тем, микобактерии туберкулезного комплекса находятся в непрерывном адаптационном движении соответственно с постоянно изменяющимися условиями среды обитания, эволюционируют и совершенствуются благодаря генетическому сходству, спонтанным хромосомным мутациям и их сочетаниям, приобретению чужеродных генов, формированию резистентности к физико-механическим и химическим воздействиям. В силу этих причин генерируется фенотипическое разнообразие МБТ с признаками, отсутствующими в исходной культуре. Выявить такие фенотипы обычными лабораторными методами сложно, даже невозможно.

Цель исследования – проанализировать особенности полиморфизма МБТ, их выживаемость в окружающей среде и рекомендовать способы выявления скрытых резервуаров туберкулезной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведено несколько серий опытов. В первой серии жидкую синтетическую питательную среду Сотона (рН 7,2±0,2), куда были внесены образцы из отходов золотодобычи, содержащие высокие концентрации тяжелых металлов, трехкратно стерилизовали в автоклаве, после чего в нее инокулировали 1 мг коллекционного штамма *M. tuberculosis* H37Rv и инкубировали в периодическом режиме. После образования на поверхности среды сухой пленки (рост культуры) 0,1 мл культуральной жидкости наносили на липкую ленту, закрепленную на торце объектного столика электронного микроскопа. Во второй серии с помощью

объектного столика с липкой лентой на торце проводили отпечатки почвы пастбища на глубине 5 см. В третьей серии опытов 1,0 г городской почвы растворяли в дистиллированной воде и, как и в первой серии, исследовали надосадочную жидкость. В четвертой серии опытов 0,1 мл плазмы крови, полученной от доноров и больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, также наносили на поверхность липкой ленты. Все препараты подсушивали, напыляли углеродом в вакуумной установке ВУП-4 и просматривали в сканирующих электронных микроскопах LEO 1420 (Германия) или JEOL jsm-35C (Япония).

Результаты исследования и их обсуждение

Многочисленные исследователи XX века опытами *in vitro* и *in vivo* или при неблагоприятных изменениях параметров окружающей среды показали, что клетки МБТ могут превращаться в длинные и короткие, толстые и тонкие, гомогенные и зернистые палочки, нитевидные, мицелиеподобные и гигантские структуры с колбовидными ответвлениями. Иногда образуют цепочки, зерна, фильтрующиеся и лекарственно-устойчивые формы. При развитии же *M. tuberculosis* H37Rv на среде Сотона совместно с техногенными образцами, взятыми из отходов золотодобычи, в их популяции отмечено доминирование сферопластов, шаровидных клеток и нитевидных форм с завитком на нижнем полюсе (рис. а, б). Наряду с полиморфизмом у представителей *Mycobacterium tuberculosis complex* наблюдается высокая выносливость (из-за содержания 25-40% липидов) к факторам внешней среды. Например, по различным оценкам в высохшей мокроте МБТ жизнеспособны в течение 10 месяцев, в той же мокроте, находящейся в темноте, от 1 года до 3 лет, в проточной воде – более года. В зависимости от химического состава и биологического состояния почвы МБТ остаются живыми на ее поверхности 6 месяцев, на глубине 5 см – 27 месяцев, на глубине 10-20 см – 60 месяцев. В почве пастбищ, загрязненных биосубстратами больных туберкулезом животных, *M. bovis* выживает более 2-х лет, причем, сохраняет вирулентность, тогда как в несменяемой подстилке птичника – около 10 лет. В навозе *M. bovis* сохраняется 48 месяцев, *M. avium* – 24 месяца [7]. Чрезвычайно опасны для людей, животных (бродячих собак, кошек и др.) и птиц (голубей, ворон и воробьев) территории противотуберкулезных учреждений и их контейнеры для сбора твердых и жидких отходов, поскольку в их почве и отходах всегда содержатся МБТ.

Наконец, существует так называемый «скрытый резервуар инфекции». Во-первых, он пожизненно находится в каждом практически здоровом, но инфицированном МБТ организме в виде L-форм, полностью или частично лишенных клеточной стенки, содержащей микрокапсулу и факторы вирулентности (липиды с фосфорной фракцией). У L-форм понижен обмен веществ, изменен антигенный состав, утрачена кислото- и спиртоустойчивость, ослаблена вирулент-

ность и степень патогенности для человека и животных. Они обретают устойчивость к большинству противотуберкулезных препаратов, не растут на рутинных питательных средах, не распознаются в мазках световой микроскопией и выявляются биохимическими методами. В 1970 году большим научным открытием были признаны работы Н.А.Шмелева, З.С.Земсковой и И.Р.Дорожковой, доказавших, что L-формы БЦЖ существуют в организме вакцинированных и ревакцинированных детей, подростков и взрослых на протяжении 7-8 лет. Эти формы находятся также в кальцинатах, фиброзно-рубцовых и цирротических участках или неактивных туберкулезных очагах. Бессимптомно и длительно персистируя в организме, L-формы поддерживают определенный уровень противотуберкулезного иммунитета. При исследовании плазмы крови доноров и больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких нами обнаружены сферические или овальной формы образования с четкими ровными контурами диаметром 0,15-0,32 мкм (рис. д, е). Некоторые из них пребывали в фазе деления, что свидетельствует об их жизнеспособности. По морфологии, размерам и способам деления эти образования соответствовали элементарным телам (ЭТ) и их конгломератам, всегда присутствующим в колониях L-форм бактерий. Во-вторых, подобный «резервуар инфекции» постоянно формируется во внешней среде. К концу XX века многие авторы установили, что L-формы МБТ не только выделяются из организма с молоком, мокротой, мочой и фекалиями, но и образуются непосредственно в природных условиях, переходя в дормантное (покоящееся) состояние. Действительно, ЭТ L-форм легко обнаруживаются в почве методом отпечатков (рис. в, г), заодно в техногенных отходах золотодобычи [5]. А это означает, что санировать от них инфицированный организм или объекты окружающей среды является довольно сложной задачей.

Итак, анализ заболеваемости туберкулезом и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ее эпидемиологические вспышки обуславливаются фенотипами МБТ, которые находятся как в окружающей среде и представляют собою скрытый резервуар инфекции, причем, возможно с более агрессивными биологическими свойствами, так и в макроорганизме. Неудовлетворительная социально-экологическая ситуация, стрессы, болезни, плохое питание и другие причины в инфицированном МБТ организме могут провоцировать реверсию L-форм в исходный родительский вид с полным восстановлением вирулентности и патогенности, что в конечном итоге приводит к рецидивам или свежим случаям туберкулеза. Если же благоприятствуют условия окружающей среды, то активизируются «покоящиеся» фенотипы МБТ. Именно совмещение этих двух событий индуцирует тяжёлые подъемы заболеваемости и определяет ее периодичность.

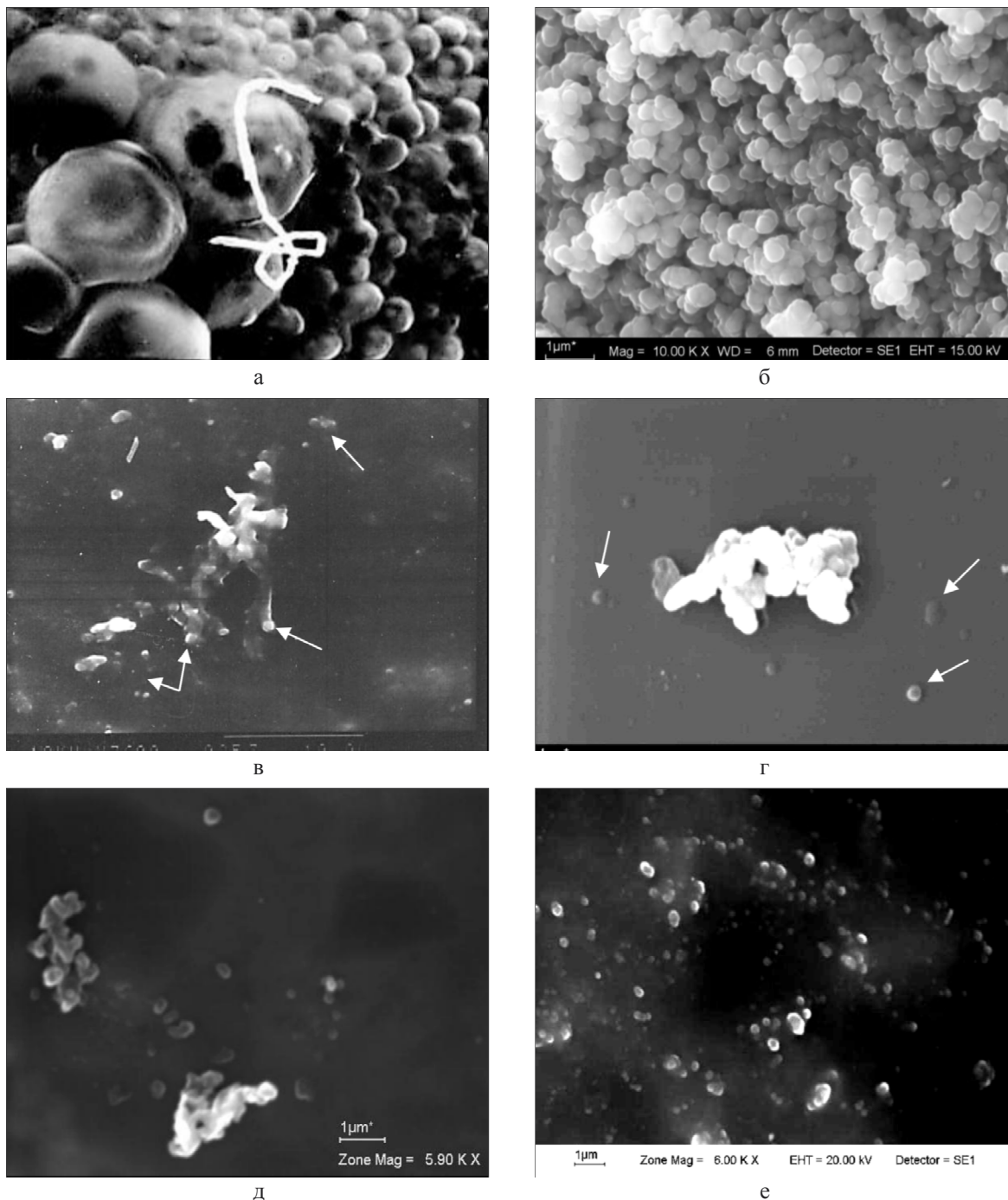


Рис. Сканирующая электронная микроскопия: а – сферопласты, шаровидные клетки и нить *M. tuberculosis* H37Rv с «завитком» на нижнем полюсе, выросшее в присутствии отходов золотодобычи ($\times 7000$); б – шаровидные клетки *M. tuberculosis* H37Rv, выросшие в присутствии отходов золотодобычи ($\times 1500$); в – отмеченные стрелкой ЭТ в почве пастбища (препарат-отпечаток, $\times 3600$); г – ЭТ и их конгломерат в городской почве ($\times 12000$); д – ЭТ в плазме крови донора ($\times 5900$); е – ЭТ в крови больного фиброзно-кавернозным туберкулезом ($\times 6000$).

Выводы

1. Подъемы заболеваемости туберкулезом в России и Амурской области проходят циклами продолжительностью 25-30 лет.
2. Одной из причин эпидемических циклов туберкулеза являются различные формы изменчивости микобактерий. Это L-формы, которые в ослабленном организме восстанавливаются в родительский вид и индуцируют рецидивы либо свежие случаи туберкулеза, а также дормантные фенотипы МБТ, обитающие

в многочисленных объектах природной среды и, возможно, обладающие агрессивными свойствами.

3. На современном этапе традиционные фенотипические методы уже малопригодны для выявления микобактерий туберкулезного комплекса. Для изучения скрытых резервуаров инфекции следует широко использовать метод отпечатков, электронную микроскопию, а для идентификации МБТ необходим переход бактериологических лабораторий на молекулярно-генетические методы диагностики, в частности, полимеразную цепную реакцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко Н.В., Будрицкий А.М. Современные взгляды на генетическое семейство *M. Tuberculosis* // Вестник ВГМУ. 2014. Т.13, №5. С.16–22.
2. Вишневецкий Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция // Медицинский альянс. 2017. №1. С.29–34.
3. Застенская И.А., Лысенко А.П., Кочубинский В.В., Кочубинский А.В. Влияние интоксикации стойкими органическими загрязнителями и тяжелыми металлами на течение туберкулезной инфекции // Токсикологический вестник. 2014. №3. С.18–21.
4. Катола В.М., Радомская В.И., Радомский С.М., Ракова О.В. Ртутное загрязнение обжитой территории Амурской области и эндемия туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. Т.85, №11. С.7–10.
5. Катола В.М. Водный режим отходов золотодобычи, реакция бактерий и плесневых грибов // Материалы IX междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине». Благовещенск, 2015. С.180–184.
6. Панов Г.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Цветков А.И., Черноусова Л.Н. Анализ мутаций микобактерий туберкулеза, определяющих их лекарственную устойчивость у больных с нелеченным туберкулезом легких при разном ВИЧ-статусе в Свердловской области // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №2. С.27–32.
7. Прокопьева Н. И. Выживаемость микобактерий туберкулеза в объектах внешней среды и методы их обеззараживания в условиях Крайнего Севера // Успехи современного естествознания. 2004. №10. С.79–80.
8. Умпелева Т.В., Кравченко М.А., Еременко Н.И., Вязовая А.А., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. 2013. Т.3, №1. С.21–28.
9. Чащин В.П., Сюрин С.А., Гудков А.В., Попова О.Н., Воронин А.Ю. Воздействие промышленных загрязнений атмосферного воздуха на организм работников, выполняющих трудовые операции на открытом воздухе в условиях холода // Медицина труда и про-

мышленная экология. 2014. №9. С.20–26.

REFERENCES

1. Vasilenko N.V., Budritskiy A.M. Modern views on the genetic family *M. Tuberculosis*. *Vestnik VGMU* 2014; 13(5):16–22 (in Russian).
2. Vishnevsky B.I. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis. Lecture information. *Meditinskii al'yans* 2017; 1:29–34 (in Russian).
3. Zastenskaya I.A., Lysenko A.P., Kochubinskiy V.V., Kochubinskiy A.V. Impact of intoxication with persistent organic pollutants and heavy metals on the course of tuberculosis infection. *Toksikologicheskii vestnik* 2014; 3:18–21 (in Russian).
4. Katola V.M., Radomskaya V.I., Radomskiy S.M., Rakova O.V. Mercury contamination of inhabited territory of the Amur region and endemic tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih* 2008; 85(11):7–10 (in Russian).
5. Katola V.M. Water regime of gold mining waste, reaction of bacteria and mold. In: Proceedings of the IX International Scientific Conference "System analysis in medicine". Blagoveshchensk; 2015: 180–184 (in Russian).
6. Panov G.V., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Tsvetkov A.I., Chernousova L.N. Analysis of mutations of Tuberculous mycobacteria defining drug resistance in HIV positive and HIV negative tuberculosis patients without prior history of treatment in Sverdlovsk region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(2):27–32 (in Russian).
7. Prokop'eva N. I. Survival of Mycobacterium tuberculosis in objects of the external environment and methods of their disinfection in conditions of the Far North. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2004; 10:79–80 (in Russian).
8. Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Eremenko N.I., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis strains circulating in the Ural region, Russia. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2013; 3(1):21–28 (in Russian).
9. Tchashin V.P., Siurin S.A., Goudkov A.B., Popova O.N., Voronin A.Yu. Influence of industrial pollution of ambient air on health of workers engaged into open air activities in cold conditions. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya* 2014; 9:20–26 (in Russian).

Поступила 28.08.2017

Контактная информация
 Виктор Моисеевич Катола,
 кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
 Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения РАН,
 675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1.
 E-mail: katola-amur@list.ru
 Correspondence should be addressed to
 Viktor M. Katola,
 MD, PhD, Leading staff scientist,
 Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS,
 1 Relochny Lane, Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
 E-mail: katola-amur@list.ru