

ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Якщо раніше туберкульоз вражав здебільшого соціальний маргінес та людей, котрі потерпали від злиденного життя, то нині ця хвороба діагностується і серед представників економічно благополучних родин.

Боротьба з туберкульозом була і, на жаль, залишається актуальною національною і міжнародною проблемою. Сьогодні третина населення земної кулі інфікована паличкою Коха. В Україні туберкульоз набув масштабів загрозової епідемії: щогодини кількість таких хворих зростає на 4 особи. Це зумовлено переплетінням багатьох факторів: нестабільністю соціально-економічних умов, погіршенням екологічної ситуації в країні, міграцією населення, збільшенням ризику через розповсюдження ВІЛ-інфекції тощо. Особливу небезпеку становить поширення мультирезистентних до антибактеріальних препаратів штамів туберкульозу, що спостерігається останнім часом.

Основною причиною загострення епідеміологічної ситуації є зміна біологічних властивостей бактерій з розвитком полі- та мультирезистентності штамів *Mycobacterium tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів, а також характеру перебігу інфекційного процесу [1]. Останніми роками, за повідомленнями вітчизняних і зарубіжних фахівців, зростає захворюваність на туберкульоз, збудник якого резистентний до одного чи кількох протитуберкульозних препаратів. Хіміорезистентний туберкульоз зареєстровано більш як у ста країнах світу [2]. Кількість хворих на нього зросла вдвічі порівняно з попереднім п'ятиріччям і становить майже половину всіх інфікованих. Сьогодні хіміорезистентний туберкульоз набув масштабів загальної епідемії [3–5]. Аналіз причин збільшення частоти медикаментозної резистентності і зниження ефективності хіміотерапії у більшості країн світу виявив, що основними чинниками цього є нерегулярний прийом хіміопрепаратів (неконтрольоване

лікування) або недотримання оптимального режиму дозування [6].

Інтенсивне поширення туберкульозної інфекції супроводжується зростанням агресивних властивостей збудника — його високої життєздатності, медикаментозної стійкості. Ключовими причинами цього є неоднорідність мікобактеріальної популяції, варіабельність її складу і ступінь вірулентності, мінливість біологічних властивостей збудника з одночасною селекцією резистентних особин унаслідок неадекватної хіміотерапії [7, 8]. Феномен медикаментозної стійкості мікобактерій має важливе клінічне значення. Існує тісний взаємозв'язок між кількісними змінами бактеріальної популяції і зміною низки її біологічних властивостей, однією з яких є медикаментозна резистентність. За таких умов розмножуються здебільшого стійкі мікобактерії, і ця частина бактеріальної популяції зростає, досягаючи критичної пропорції, іноді навіть перевищуючи її [9, 10]. Стійкість штамів мікобактерій до

ліків — це лише окремий вияв загальної тенденції у терапії інфекційних захворювань. Створення нових антибіотиків, хіміопрепаратів, значне зниження їхньої дії на стійкі мікроорганізми та боротьба з медикаментозною резистентністю відбувалися практично одночасно. Так, невдовзі після відкриття А. Флемінгом першого антибактеріального препарату почали виникати бактеріальні штами, стійкі до нього. Резистентність *M. tuberculosis* до протитуберкульозних засобів — цілком природний феномен усіх мікроорганізмів, що відображає помічену ще П. Ерліхом їхню здатність пристосовуватися до змін навколишнього середовища [5].

Окрім резистентності мікобактерій туберкульозу до хіміопрепаратів, яка виникає в результаті тривалого лікування (вторинна резистентність), подекуди маємо справу з так званою «первинною» резистентністю. Тобто у хворого, в якого вперше виявлено туберкульоз і якого раніше не лікували протитуберкульозними засобами, виділяють мікобактерії з резистентністю до того чи іншого препарату. Це явище пов'язане з інфікуванням людини мікобактеріями з уже сформованою резистентністю [11]. Лікування таких хворих становить неабияку проблему. Загроза епідемії хіміорезистентного туберкульозу в Україні, як і в інших країнах світу, є надзвичайно гострою. Адже такі штами палички Коха знижують клінічну та бактеріологічну ефективність лікування хворих, подовжують терміни їхнього перебування у стаціонарі та призводять до значних фінансових витрат [12].

Останнім часом спостерігається чітка тенденція до ускладнення перебігу туберкульозного процесу у вигляді гостро прогресуючих форм уражень легень, різкого збільшення кількості хворих з медикаментозно резистентними штамми мікобактерій туберкульозу і формування вторинної імунної недостатності. В цій патології беруть участь кілька опортуністичних інфекцій, збудники яких реактивуються на тлі імуносупресивних

станів і можуть ускладнювати основне захворювання [13].

Туберкульозний процес може також ускладнюватися вторинною (неспецифічною) флорою, особливо за гіперхронічних деструктивних форм захворювання. Для визначення їхньої патогенетичної ролі використовують різні методи імунодіагностики: реакції, що виявляють ступінь сенсibilізації клітин до неспецифічних алергенів, і серологічні тести, які встановлюють рівень антитіл. З'ясувати інтенсивність реакцій на неспецифічну флору необхідно насамперед для комплексного лікування хворих на туберкульоз [15].

У терапії туберкульозного процесу органів дихання разом із протитуберкульозними використовують й антибактеріальні препарати широкого спектра дії. Це зумовлено супутніми захворюваннями бронхолегеневої, сечостатевої та інших систем організму. Тривале перебування хворого у спеціалізованому стаціонарі, багатомісячна терапія туберкулоstaticами, особливості соціального статусу фтизіатричного пацієнта не можуть не позначитися на мікрофлорі, яка висівається у цього контингенту. Відомо, що протитуберкульозна хіміотерапія спричинює у 92% хворих дисбактеріоз кишківника, а також зміни кількісного та якісного складу різних представників мікрофлори [12].

Хронічна мікобактеріальна інфекція пригнічує імунну систему та формує імунodefіцитні стани. Тому особливої ваги набуває вивчення ускладнення туберкульозного процесу різними етіологічними факторами, зокрема стафілококовою інфекцією. Значення стафілококів у сучасній патології людини, на жаль, не зменшується. Саме *Staphylococcus aureus* досі залишається одним з еталонів бактеріального госпіталізму внаслідок чинників персистенції, що зумовлюють процес тривалого перебування бактерій в організмі хазяїна. Проблема стафілококових інфекцій і нині гостро актуальна для медичної практики.

Патогенний стафілокок може зумовлювати широкий спектр захворювань: ендокардити, пневмонії, артрити, остеомієліти, перитоніти, харчові токсикоінфекції, гнійно-запальні процеси, спричинювати ускладнення після операцій тощо.

Сьогодні зареєстровано зміни перебігу туберкульозу, ускладненого стафілококовою інфекцією, — зросла частка затяжних і хронічних форм [8]. Це потребує підвищеної уваги до вивчення імунологічних властивостей мікобактерій туберкульозу і стафілокока, а також їхнього впливу на організм людей і тварин.

Клітинна стінка грампозитивних бактерій містить біополімери різних хімічних класів, що забезпечують її поліфункціональність. Питання розвитку бактеріальних інфекцій, у патогенезі яких значну роль відіграють біополімери бактеріального походження, та корекція таких процесів досі недостатньо вивчені. Актуальними є дослідження фізико-хімічної структури бактеріальних біополімерів і їхніх імунологічних властивостей [14, 15].

Останніми роками з'явилися дані про внесок у перебіг туберкульозу мікроорганізмів, що містять антигенні субстанції з властивостями суперантигенів. До таких мікроорганізмів належать стафілокок, мікоплазми, онкогенні віруси, ВІЛ тощо. Суперантигени відіграють важливу роль у патогенезі запальних й алергічних процесів легеневої тканини. Вплив суперантигенів на Т-клітини відрізняється від активації їх звичайними антигенами. Вони зв'язуються з β -ланцюгом Т-клітинних рецепторів. У відповідь на суперантигени активуються кілька клітинних клонів, продукуючи різні цитокініни, здатні взаємодіяти з іншими клітинними популяціями. Слід зазначити, що суперантигени можуть спричинювати цілу низку патологій: гостру токсичність, шок, аутоімунні реакції, імунну недостатність, онкопроцеси. Суперантигени по-різному активують хелперні субпопуляції (Th1 і Th2), зумовлюють не-

адекватні імунопатологічні реакції і посилення явищ апоптозу [14, 16, 17].

Велике значення мають реакції, спричинені вторинною флорою, особливо у гіперхроніків. Це підтверджує патогенетичну роль неспецифічної інфекції, що ускладнює запальний процес у туберкульозних хворих. Вірогідно, певну роль відіграють суперантигенні впливи, які активують багато клонів Т-клітин. Питання про можливий вплив суперантигенів на імуногенез туберкульозу у хворих зі зниженим імунним статусом вивчене недостатньо і потребує спеціальних досліджень [17, 18].

Збільшення захворюваності на туберкульоз, ускладнення його структури і тенденція до розвитку супутньої патології свідчать про слабкість механізмів імунного захисту макроорганізму.

Мікобактеріальна інфекція значно пригнічує функціонування генетичного апарату клітинних елементів периферичної крові, що виявляється у недостатній продукції білків, які беруть участь у процесах представлення чужорідного антигена клітинам імунної системи і, таким чином, забезпечують активацію клітин.

Хронічний туберкульозний процес призводить до зниження функціональної активності структур, пов'язаних з імунною відповіддю, що зменшує кількість клітинних елементів, які несуть у своїй структурі активаційні маркери. Проведена хіміотерапія ще більше пригнічує синтез молекулярних продуктів системи HLA, котрі забезпечують вплив власних і чужорідних антигенів та запуск повноцінної імунної відповіді [18].

Тому нині набуває особливої гостроти дослідження дії антигенних субстанцій стафілокока на перебіг туберкульозного процесу.

1. *Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Кобилянська А.В.* Хіміорезистентний туберкульоз. — К.: Здоров'я, 2003. — 136 с.
2. *Фещенко Ю.І., Мельник В.М.* Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та діяльність проти-

- туберкульозної служби // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 4. — С. 5–12.
3. *Асмолов О.К., Левицька Н.А., Николаєвський В.В., Бажора Ю.І.* Діагностика стійкості мікобактерій туберкульозу до фторхінолонів // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2004. — № 1–2. — С. 44–47.
 4. *Журило О.А., Турченко Л.В., Клименко М.Т.* Ситуація з мультирезистентним та полірезистентним туберкульозом в Києві // Укр. пульмонол. журн. — 1999. — № 3. — С. 36–39.
 5. *Чопорова О.І.* Феномен медикаментозної резистентності МБТ на сучасному етапі // Вісн. Укр. стомат. академії. — 2004. — 4, № 2. — С. 97–101.
 6. *Фещенко Ю.И., Журило А.А., Барбова А.И., Веселовский Л.В.* Распространенность и структура устойчивости *M. tuberculosis* у больных, находившихся на стационарном лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии в 2000–2002 гг. // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3. — С. 1–4.
 7. *Сибірна Р.І., Яворська Г.В.* Стійкість до протитуберкульозних препаратів штамів *M. tuberculosis*, виділених від хворих // Мікробіол. журн. — 2001. — 63, № 4. — С. 91–95.
 8. *Chambers H.H.* The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus* // *Emerg. Inf. Dis.* — 2001. — № 7. — P. 178–182.
 9. *Степаншина В.Н., Шемякин И.Г.* Молекулярные механизмы устойчивости к R и H клинических штаммов *M. tuberculosis* // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 32–40.
 10. *Seidler A., Nienhaus A.* The Transmission of Tuberculosis in the Light of New Molecular Biological Approaches // *Occupational and Environmental Medicine.* — 2004. — 61, № 2. — P. 96–102.
 11. *Гришин М.Н., Свистов В.В., Кривошеин Ю.С.* Пути преодоления лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 3. — С. 16–18.
 12. *Москаленко В.Ф., Фещенко Ю.І.* Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмонол. журн. — 2001. — № 7. — С. 1–5.
 13. *Скрягина Е.М., Коломиец А.Г., Гриц М.А.* Туберкулез и оппортунистические инфекции // Проблемы туберкулеза. — 1999. — № 5. — С. 11–13.
 14. *Холодна Л.С.* Основний фактор патогенності стафілокока — білок А. Продукція та властивості // Биополимеры и клетка. — 1999. — 15, № 4. — С. 275–279.
 15. Структура і біологічна активність бактеріальних біополімерів / За ред. В.К. Позура. — К.: Київ. ун-т, 2003. — 205 с.
 16. *Сиренко И.А., Шматько С.А., Смелянская М.В.* Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение туберкулеза у детей и подростков // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 8. — С. 4–9.
 17. *Чернушенко Е.Ф.* Актуальные проблемы фтизиоиммунологии // Журн. АМН України. — 2004. — 10, № 2. — С. 352–367.
 18. *Чернушенко Е.Ф.* Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 90–96.
 19. *Селицкая Р.П., Пономарева Ю.Ю.* Функциональная активность антигенов HLA 1 и 2 классов при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза. — 1996. — № 7. — С. 12–15.

О. Спасенко, Л. Холодна

ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Резюме

Розглядаються проблеми поширення туберкульозної інфекції у світі і в Україні. Значне зростання інфікованості паличкою Коха, зміна біологічних властивостей штамів *M. tuberculosis*, розвиток полірезистентності до антибактеріальних препаратів, а також тенденція до посилення супутньої патології свідчать про недостатність механізмів імунного захисту організму людини.

О. Spasenko, L. Kholodna

CHARACTERISTIC FEATURES OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF TUBERCULOSIS CAUSATIVE AGENT

Summary

The problems of tubercular infection spread in the world as well as in Ukraine are described. The considerable increase of contamination by Koch's bacillus, a change of *M. tuberculosis* strain biological properties development of polyresistance to antibacterial preparations and the trend of concomitant pathology increase are the evidences of human organism immune protection system mechanism deficiency.