



# Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких

Л.Г. Спиридонова, к.м.н., М.Б. Тен, к.м.н., И.В. Лабутин, к.м.н.,  
В.Р. Межебовский, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Рафаилович Межебовский, k\_tub@orgma.ru

Для цитирования: Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. «Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 7. С. 8–11.  
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11

*Цель исследования – определить современный спектр неспецифической микрофлоры, а также ее лекарственную чувствительность при проведении микробиологической диагностики у больных туберкулезом легких. Проанализированы материалы бактериологического исследования 79 образцов мокроты, полученных от пациентов с различными клиническими формами туберкулеза. Положительные результаты получены в 52 случаях. Основным показанием к проведению исследования на наличие условно патогенных и облигатно-патогенных микроорганизмов служила фоновая патология. У больных с впервые выявленным туберкулезом микрофлора была представлена грамположительными кокками, преимущественно облигатными патогенами *Streptococcus pyogenes* и *St. pneumoniae* (55,6%). У пациентов с хроническими формами туберкулеза преобладала условно патогенная микрофлора (61,7%). Во всех случаях у больных туберкулезом, ассоциированным с вирусом иммунодефицита человека, обнаружено сочетание бактериального возбудителя (грамположительные кокки, микробы семейства *Enterobacteriaceae*) с грибами рода *Candida*. Зарегистрирована высокая частота лекарственной устойчивости неспецифической микрофлоры к фторхинолонам, кларитромицину, ампициллину, цефтриаксону. Не исключена связь между свойствами лекарственной резистентности неспецифической микрофлоры и микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего изучения.*

**Ключевые слова:** неспецифическая микрофлора, мокрота, бактериологическое исследование

## Введение

В настоящее время туберкулез, будучи ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, представляет одну из актуальных проблем здравоохранения. Несмотря на стабилизацию и некоторое снижение основ-

ных показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в Российской Федерации, эпидемическая ситуация в отношении туберкулеза остается напряженной. Помимо выявления новых случаев туберкулеза ежегодно увеличивается количество больных как

с первичными, так и с вторичными лекарственно-устойчивыми формами заболевания. Кроме того, туберкулезный процесс зачастую развивается на фоне неспецифических патологических воспалительных изменений в органах дыхания [1–3]. Совместное сочетание инфекционных патогенов [4–6] оказывает взаимное негативное влияние на прогноз и возможность клинического выздоровления [7, 8]. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на фоне туберкулеза поддерживает патологический процесс, замедляя репарацию, осложняя течение туберкулеза, и приводит к неблагоприятному исходу [9, 10]. Туберкулезный процесс у больных ХОБЛ характеризуется более тяжелыми формами с более высокой частотой образования полостей распада, бактериовыделением в мокроте, наличием осложнений, замедленной динамикой [10]. Целью работы стало определение спектра неспецифической микрофлоры и ее лекарственной чувствительности к антимикробным средствам у больных туберкулезом легких.

## Материал и методы

Проанализированы результаты микробиологического исследования мокроты, полученной от 79 (21,7%) больных туберкулезом, поступивших на обследование и лечение в стационарные отделения противотуберкулезного диспансера г. Оренбурга в тече-



ние шести месяцев 2018 г. Всего за указанный период в стационаре обследовано 364 (100%) пациента. Изучен спектр нетуберкулезной микрофлоры, а также ее лекарственная чувствительность к антимикробным препаратам. Оценивались основные показания к направлению на анализ, результаты проведенного обследования и его эффективность. Исследование мокроты на неспецифическую микрофлору проводилось количественным методом, согласно приказу Минздрава России от 9 января 1995 г. № 8 «О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений». Из 1 мл доставленной в лабораторию мокроты готовилась гомогенная эмульсия с последующим десятикратным поэтапным разведением и посевом на плотные питательные среды: 5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро. Посевы инкубировались при температуре 37 °С, через 24 часа учитывалась численность каждого вида микроорганизмов. Положительный результат регистрировался при наличии микроорганизма в этиологически значимых концентрациях – содержание бактерий  $\geq 10^7$  КОЕ в 1 мл мокроты. Лекарственную чувствительность выделенных культур к антибактериальным препаратам оценивали диско-диффузионным методом, в соответствии со стандартами и методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утвержденными Главным государственным санитарным врачом РФ 4 марта 2004 г. Из всех участников исследования положительный результат посева на неспецифическую микрофлору зарегистрирован у 52. В свою очередь эти пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 18 (34,6%) пациентов с впервые выявленным туберкулезом, во вторую – 34 (65,4%) пациента с хроническими формами заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ MS Excel. Для значений, описываемых нормальным распределением, рассчитывали среднюю арифметическую величину  $M$ , стандартное отклонение  $\delta$ , стандартную ошибку средней величины  $m$ . Две выборки сравнивали с помощью непараметрического критерия хи-квадрат.

### Результаты и обсуждение

На исследование мокроты на неспецифическую микрофлору за шесть месяцев 2018 г. из 364 пациентов, пребывавших в стационаре, было направлено 79 (21,7%). Основные причины направления на обследование представлены на рисунке.

Наличие хронических неспецифических заболеваний легких в анамнезе для направления на обследование послужило поводом для обследования в 69,6% случаев. С целью дифференциальной диагностики туберкулеза с неспецифическими заболеваниями легких в бактериологическую лабораторию были направлены образцы мокроты, полученные от 17,7% пациентов. Незначительная доля пациентов, обследуемых для выявления этиологии воспалительного процесса в легких при проведении дифференциальной диагностики

внебольничной пневмонии и туберкулеза, может быть обусловлена специализированным характером уровня оказания медицинской помощи и качеством первичной дифференциальной диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе. При несоответствии клинической и рентгенологической картины или отсутствию положительной динамики туберкулезного процесса обследовались 12,7% пациентов.

Таким образом, основным показанием для выявления условно патогенных и облигатно-патогенных микроорганизмов стала фоновая патология.

В процессе исследования зафиксировано высокое число положительных результатов детекции неспецифических микроорганизмов – от 53% при имеющихся заболеваниях легочной системы до 67% при неэффективном лечении туберкулеза.

Половозрастной состав в группах сравнения не имел статистически достоверных различий. В первой группе мужчины составили 77,8% (средний возраст – 44,4 года), во второй – 85,3% (средний возраст – 43,2 года) ( $p > 0,05$ ). В первой группе ( $n = 18$ ) преобладали пациенты с длительным стажем курения в анамнезе (более десяти лет) – 11 (61,1%). Во второй группе ( $n = 34$ ) таковых на-



ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких. КРС – клиничко-рентгенологические симптомы.

**Показания для проведения и результаты исследования на неспецифическую микрофлору**



считывалось 15 (44,1%) ( $p < 0,05$ ). Хронические неспецифические заболевания легких в анамнезе имели место у 12 (66,7%) пациентов первой группы и 21 (61,8%) больного – второй ( $p > 0,05$ ). Иная сопутствующая патология, коморбидная туберкулезу, ВИЧ-инфекция была зарегистри-

рована у шести (33,3%) пациентов первой группы и 19 (55,9%) пациентов – второй ( $p < 0,05$ ). В обеих группах среди клинических форм туберкулеза преобладали инфильтративная и диссеминированная (табл. 1).

В микробном пейзаже нижних дыхательных путей у больных тубер-

кулезом были выделены две группы микроорганизмов (табл. 2). Ассоциации микроорганизмов, представленные бактериальным возбудителем и грибами рода *Candida* во всех случаях, зарегистрированы в двух (11,2%) пробах в первой группе и 21 (64,7%) пробе – во второй. Это сочетание встречалось только у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания и скорее всего было связано с сопутствующими кандидозами, часто генерализованного характера при развитии выраженного иммунодефицита. У больных с впервые выявленным туберкулезом микрофлора была представлена грамположительными кокками, преимущественно облигатными патогенами *Streptococcus pyogenes* и *St. pneumoniae* (55,6%). У пациентов с хроническими формами туберкулеза преобладала условно патогенная микрофлора – 61,7%. Таким образом, проведенное исследование доказывает фактическое замещение резидентной микрофлоры несвойственными в норме грамотрицательными палочками, в том числе представителями условно патогенной микрофлоры рода *Citrobacter*. Данное обстоятельство связано с длительным антибактериальным лечением туберкулеза комбинацией нескольких антимикробных препаратов. Кроме того, установлено, что все облигатные патогены, такие как *St. pyogenes* и *St. pneumoniae*, в обеих группах выявлены у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

В отношении зарегистрированной неспецифической микрофлоры были дополнительно проведены исследования профилей резистентности антимикробных препаратов (табл. 3). Лекарственную чувствительность выделенных штаммов оценивали с использованием антибактериальных препаратов первого ряда и по необходимости дополнительных средств, характеризующихся природной активностью в отношении выделенных микроорганизмов и клинически подтвержденной эффек-

**Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у пациентов с положительным результатом посева на неспецифическую микрофлору**

Клиническая форма туберкулеза	Первая группа (n = 18), абс. (%)	Вторая группа (n = 34), абс. (%)	Достоверность различия
Инфильтративная	7 (38,9)	11 (32,4)	$p > 0,05$
Диссеминированная	9 (50,0)	7 (20,6)	$p < 0,05$
Казеозная пневмония	–	6 (17,6)	$p < 0,05$
Фиброзно-кавернозная	–	6 (17,6)	$p < 0,05$
Внутригрудные лимфоузлы	2 (11,1)	4 (11,8)	$p > 0,05$
Всего	18 (100)	34 (100)	

**Таблица 2. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у больных туберкулезом**

Возбудитель	Первая группа (n = 18), абс. (%)	Вторая группа (n = 34), абс. (%)
Грамположительные кокки, в том числе	18 (100)	30 (88,2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6 (33,3)	10 (29,4)
<i>St. viridans</i>	6 (33,3)	12 (35,3)
<i>St. pneumoniae</i>	4 (22,2)	1 (2,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	6 (17,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (11,2)	1 (2,9)
<i>Enterobacteriaceae</i> , в том числе	–	4 (11,8)
<i>Esherichia coli</i>	–	2 (5,9)
<i>Citrobacter</i> spp.	–	2 (5,9)
Всего	18 (100)	34 (100)

**Таблица 3. Лекарственная устойчивость неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом**

Антибактериальные препараты	Количество исследованных культур	Количество устойчивых культур, абс. (%)	Количество чувствительных культур, абс. (%)
Офлоксацин	42	32 (76,2)	10 (23,8)
Моксифлоксацин	42	29 (69,0)	13 (31,0)
Кларитромицин	42	29 (69,0)	13 (31,0)
Ампициллин	19	16 (84,2)	5 (15,8)
Амоксиклав	10	4 (40,0)	6 (60,0)
Имипенем	6	0	6 (100)
Цефазолин	8	6 (75,0)	2 (25,0)
Цефтриаксон	24	18 (75,0)	6 (25,0)
Цефепим	6	3 (50,0)	3 (50,0)
Амикацин	8	2 (25,0)	6 (75,0)
Линкомицин	2	1 (50,0)	1 (50,0)



тивностью при соответствующих инфекциях.

Согласно полученным результатам, зафиксирована высокая частота лекарственной устойчивости неспецифической микрофлоры к фторхинолонам, кларитромицину, ампициллину, цефтриаксону. Это важно учитывать при ле-

чении пациентов с вторичной инфекцией.

### Выводы

Микробный пейзаж нижних дыхательных путей больных туберкулезом легких в подавляющем большинстве случаев представлен грамположительными кок-

ками, преимущественно условно патогенными микроорганизмами рода *Streptococcus*.

Не исключена связь между свойствами лекарственной резистентности неспецифической микрофлоры и микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего изучения. ☺

### Литература

1. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Катичева А.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96. № 7. С. 66–67.
2. Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р. Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2017. Т. 32. № 1. С. 70–73.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М., 2003.
4. Руденко С.А., Мордык А.В., Багишева Н.В., Емельянова Ю.А. Сравнительные аспекты бактериологической диагностики, течения и результатов лечения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Человек и здоровье. 2017. № 3. С. 49–54.
5. Гизатуллина Э.Д. Характеристика неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом // Практическая медицина. 2010. № 1 (40). С. 78–81.
6. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 40–46.
7. Мишин В.Ю., Завражнов С.П. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующей неспецифической бронхолегочной инфекцией // Пульмонология. 2005. Приложение. 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. Рез. № 767. С. 208.
8. Гаврильев С.С., Николаев В.П., Винокурова М.К. и др. Совершенствование технологии химиотерапии туберкулеза легких, отягощенного сопутствующими заболеваниями // Проблемы туберкулеза. 2001. № 2. С. 8–11.
9. Лушников А.В., Великая О.В. Туберкулез легких и ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 624.
10. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. № 6. С. 60–70.

### Features of Detection of Nonspecific Microflora and Its Drug Resistance in Patients with Respiratory Tuberculosis

L.G. Spiridonova, PhD, M.B. Ten, PhD, I.V. Labutin, PhD, V.R. Mezhebovsky, DM, Prof.

Orenburg State Medical University

Contact person: Vladimir Rafailovich Mezhebovsky, k\_tub@orgma.ru

*The purpose of the study is to determine the modern spectrum of visible microflora, as well as its drug sensitivity during microbiological diagnostics in patients with respiratory tuberculosis. For this purpose, materials of bacteriological examination of 79 sputum samples obtained from patients suffering from various clinical forms of pulmonary tuberculosis were analyzed. Positive results were obtained in 52 cases. The main indication for the detection of conditionally pathogenic and obligate pathogenic microorganisms was the presence of background pathology. In newly diagnosed patients with tuberculosis, microflora was detected by gram-positive cocci, limited by obligate pathogens: *Streptococcus pyogenes* and *St. pneumoniae* (55.6%). In patients with chronic tuberculosis, conditionally pathogenic microflora prevails (61.7%). In all cases, a combination of a bacterial pathogen (gram-positive cocci, bacteria of the family Enterobacteriaceae) with fungi of the genus *Candida* is found in patients with HIV-associated tuberculosis. There is a high frequency of drug resistance of the observed microflora to fluoroquinolones, clarithromycin, ampicillin, ceftriaxone. The relationship between the properties of drug resistance observed by nonspecific microflora and *Mycobacterium tuberculosis* is not excluded, which requires further study.*

**Key words:** nonspecific microflora, sputum, bacteriological examination

Пульмонология