УДК 613.6: 546.76:616.24 - 002.5- 036.22 На правах рукописи

**АЖМУРАТОВА МАДИНА АСАНОВНА**

**Течение эпидемического процесса туберкулезной инфекции в условиях**

**загрязненности окружающей среды соединениями хрома**

14.00.30 – эпидемиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Республика Казахстан

Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова и Западно-Казахстанском государственном медицинском университете им. М. Оспанова

Научные руководители: доктор медицинских наук,

профессор Амиреев С.А.

доктор медицинских наук,

профессор Ордабаев Ж.К.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,

профессор Дмитровский А.М.

кандидат медицинских наук,

доцент Куанбаев Д.Н.

Ведущая организация: Научный центр гигиены и эпидемиологии

им. Х. Жуматова

Защита состоится «\_\_\_» в \_\_\_ на заседании диссертационного совета 01.01 в Казахском национальном медицинском университете имени С.Д. Асфендиярова по адресу: 050012, г, Алматы, ул. Толе би, 88.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова по адресу 050012 г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 153.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного

совета, доктор медицинских наук,

профессор Куттыкужанова Г. Г.

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность проблемы**

ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной опасностью XXI века, поскольку от него ежегодно погибает больше людей в самом работоспособном возрасте, чем при любой другой инфекции. Эксперты ВОЗ считают, что такое положение по туберкулезу вызвано, прежде всего, недооценкой ситуации, неполным выявлением, неэффективной терапией, неадекватной организацией противоэпидемической работы и ряда других медицинских, социальных, демографических причин.

К этому следует добавить ещё и малоизученные факторы, к которым можно отнести качество санитарно-гигиенического состояния среды обитания человека. В последние годы все чаще поднимается вопрос о прямой связи между эпидемиологическими и экологическими показателями [Петрухина М.И. с соавт., 2003; Жакипбаева Б.Т., 2009]. Учитывая эндемичность, мозаичность и флюктуацию основных эпидемиологических показателей туберкулеза (заболеваемость, болезненность, смертность), назрела необходимость учета влияния наряду с другими и экологических факторов на эпидемиологию и клинику болезни. Как справедливо полагают Стрельцова Е.Н., Винник Л.А. (2004) каждая область или город имеют свой «фтизиоэкологический профиль». Проблема осложняется ростом рецидивной и мультирезистентной формами заболеваемости туберкулезом, низким качеством лечения, нередко проводимого без микробиологического мониторинга в динамике терапии.

В Казахстане в последние три года имеется стойкая тенденция к уменьшению заболеваемости туберкулезом на 4,9 % и смертности на 15 %. Однако эти показатели продолжают оставаться высокими: в 2008 году заболеваемость составила 125,3, а смертность 17,2 на 100 тысяч населения [Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан, 2008]. Сегодня особую тревогу вызывает распространение микобактерий, резистентных к противотуберкулезным препаратам среди детей и взрослых [Бисмилда В.Л., 2003; Дильмагамбетов Д.С. с соавт., 2009; Орадова А.Ш., 2009]. В Западном Казахстане заболеваемость туберкулезом и бацилловыделение достоверно выше среднереспубликанских показателей [Ракишев Г.Б., Агзамова Р.А., 2001; Даулетбакова А.М., 2009].

По официальной статистике заболеваемость и смертность от туберкулеза в Актюбинской области в последние годы имеют тенденцию к снижению. Однако это сопровождается увеличением числа больных с мультирезистентной формой туберкулеза и неравномерным распределением больных в пределах области и даже города. Одной из причин этих явлений может быть различная степень воздействия загрязнителей внешней среды. На фоне общего недостаточного внимания исследователей к экологической эпидемиологии инфекций различного генеза возможность экологической зависимости туберкулеза не изучалась.

Известное экологическое неблагополучие Актюбинской области по соединениям хрома вследствие открытой добычи хромовых руд (Хромтауский район) и их переработки на Актюбинском заводе ферросплавов и Актюбинском заводе хромовых соединений (г. Актобе) оказывают существенное влияние на здоровье населения и течение различных патологических процессов [Карабалин С.К. с соавт., 2004; Абдуллаева К.А. с соавт., 2008; Засорин Б.В., 2009]. Установлены причинно-следственные связи между реальной химической нагрузкой хромом и уровнем заболеваемости рабочих и жителей биогеохимической зоны с той или иной патологией. Однако, влиянию хрома на эпидемиологию и течение туберкулезного процесса не уделялось внимания.

В связи с этим с эпидемиологической и микробиологической точек зрения представляют научный и практический интерес проблемы взаимоотношений туберкулезной инфекции и хромовой интоксикации в исследованиях in vivo и in vitro. В этом аспекте особую актуальность представляет изучение микроэкологической токсикологии хрома по отношению к микобактериям туберкулеза, исследование возможности влияния хрома на их биологические свойства, в частности, чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

Изложенное послужило основанием для проведения комплексных эпидемиологических, гигиенических и микробиологических исследований.

**Цель работы -** изучение особенностей эпидемического процесса туберкулезной инфекции в условиях загрязнения атмосферного воздуха соединениями хрома.

**Задачи исследования**

1. Оценить гигиеническую ситуацию по загрязнению соединениями хрома воздушного бассейна г. Актобе и заводов хромового производства (Актюбинские заводы ферросплавов - АЗФ и хромовых соединений - АЗХС).

2. Провести анализ многолетних показателей, характеризующих эпидемический процесс туберкулезной инфекции и оценить эпидемиологическую ситуацию в Актюбинской области.

3. Изучить особенности заболеваемости туберкулезом в динамике у работников заводов АЗФ и АЗХС.

4. Исследовать in vitro прямое влияние шестивалентного хрома на биологические свойства M. tuberculosis и определить фтизиоэкологический статус больных туберкулезом на заводах и г. Актобе.

**Научная новизна исследований**

1. Впервые установлены эпидемиологические особенности течения туберкулезной инфекции в одном из крупных промышленных центров Республики Казахстан г. Актобе.

2. Впервые определен своеобразный фтизиоэкологический профиль больных туберкулезом, подвергшихся интенсивному техногенному воздействию комплекса промышленных выбросов, с высоким уровнем заболеваемости и рецидивности, что сочеталось с низкой заболеваемостью и относительно благоприятным течением туберкулезного процесса у рабочих заводов по переработке хромовых руд.

3. Впервые выявлены факты губительного влияния высокой концентрации (0,05 мкг/мл) шестивалентного хрома на M. tuberculosis и повышение чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам при воздействии низкой концентрации (0,0125 мкг/мл).

**Теоретическая и практическая значимость**

−Впервые установленная парная корреляционная связь повышенного показателя заболеваемости туберкулезом и достоверно высокая ее детерминированность с загрязнением воздушного бассейна г. Актобе имеет теоретическое значение в плане экологической обусловленности специфики инфекционной патологии в регионах техногенного загрязнения среды обитания.

− Практическая значимостьработы заключается в необходимости учета фтизиоэкологического статуса больных, подвергающихся воздействию различных концентраций соединений хрома для выбора тактики эпидемиологического надзора и разработки профилактических мероприятий на конкретной территории и предприятии.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Рост показателей рецидивной (2-4 раза) и мультирезистентной (2-3 раза) форм заболеваемости туберкулезом в динамике и связанного с ними увеличения тяжести инфекционного процесса этой инфекции (в 3 раза) за последние 5 лет по сравнению с началом 90-х годов в Актюбинской области и в целом по Республике Казахстан указывает на сложную эпидемиологическую ситуацию.

2. Одной из причин высокого уровня заболеваемости туберкулезом населения г. Актобе является ухудшение экологической обстановки, обусловленной загрязнением воздушного бассейна города выбросами заводов АЗФ и АЗХС, перерабатывающих хромовые руды. Высокий уровень коэффициента регрессии (Р=0,999) сопровождается высокой степенью коэффициента детерминированности (В=0,93) сочетанных факторов экологической среды в промышленном и центральном секторах по сравнению с относительно чистым сектором города (Р=0,92 В=0,67).

3. Несмотря на интенсивное загрязнение соединениями хрома цехов заводов (превышение ПДК от 4 до 12 раз) установлен низкий уровень заболеваемости туберкулезом рабочих заводов АЗФ и АЗХС с относительно благоприятным течением болезни по сравнению с городским, районными и областными показателями.

4. В экспериментах in vitro установлено разнонаправленное действие Сr+6 на M. tuberculosis в зависимости от его дозы: при концентрации хрома 0,05 мкг/мл он оказывает токсическое действие, а концентрация Сr+6 0,0125 мкг/мл повышает чувствительность возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам. Полученный научный результат защищен инновационным патентом № 22148.

**Апробация работы**

Основные результаты исследований доложены и обсуждены на заседаниях научного совета Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (2008-2009гг.); проблемных комиссий по медико-биологическим наукам Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (2006-2009гг.); на следующих международных и республиканских съездах, конференциях и симпозиумах:

• Международной научно-практической конференции «Медико-социальная реабилитация населения экологически неблагоприятных регионов» (Семей, 2006);

• Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию детской инфекционной клинической больницы. - «Актуальные вопросы детских инфекционных болезней» (Алматы, 2007);

• III съезде врачей и провизоров Республики Казахстан (Астана, 2007);

• I Международной научно-практической конференции «Актуальные аспекты клинической микробиологии. Проблемы дисбактериоза» (Алматы, 2007);

• Международной научно-практической конференции по экологии в Актюбинском педагогическом институте «Проблемы экологии и экологического образования в современных условиях» (Актобе, 2008).

**Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований используются в деятельности эпидемиологической службы Департаментов Госсанэпиднадзора Западного Казахстана; медико-санитарной службы заводов филиала АО ТНК «Казхром», АО «АЗХС» г. Актобе и Аксу; Актюбинского и Западно-Казахстанского областных противотуберкулезных диспансеров.

Отдельные данные внедрены в учебный процесс на кафедрах эпидемиологии, фтизиопульмонологии и микробиологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова (г. Актобе).

**Публикации**

Материалы диссертации опубликованы в 13 научных работах, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных Комитетом по Контролю в сфере образования и науки МОН РК, 5 тезисах материалов международных, республиканских и областных съездов и конференций, а также в сборниках научных трудов и журналах. Получен инновационный патент на изобретение «Способ повышения чувствительности микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам» (№ 22148).

**Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения и списка использованных источников, включающего 215 наименований, из них 63 иностранных. Работа изложена на 108 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 21 рисунками.

**Связь с планами научно-исследовательских работ**

Работа выполнена в рамках инициативной темы. Проблемы влияния хромовой интоксикации на здоровье населения являются региональным научно-исследовательским направлением в деятельности Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова.

Выражаем признательность сотрудникам Национального Центра Проблем Туберкулеза Республики Казахстан, РСЭС и Актюбинского областного тубдиспансера за предоставленные статистические материалы. Искренне благодарим также сотрудников бактериологической лаборатории Актюбинского областного туберкулезного диспансера за огромную помощь в работе.

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

**Материалы и методы исследований**

Для достижения цели и решения поставленных задач использован комплекс эпидемиологических, санитарно-гигиенических, микробиологических, токсикологических и статистических исследований (таблица 1).

Таблица 1 − Схема организации и структура исследований

|  |  |
| --- | --- |
| Материалы, методы | Периоды, объем работы |
| Санитарно-гигиеническая характеристика атмосферного воздуха г. Актобе и хромовых предприятий | 2002-2008 гг. 5680 проб (определение Cr, Cr,Pb, Ni, NO, CO, SO, HS, пыли, формальдегида и др.) |
| Эпидемиологический анализ заболеваемости туберкулезом по РК, Актюбинской области, г. Актобе и на заводах АЗФ и АЗХС | 2002-2008гг.- статистические данные |
| Анализ общей и с временной утратой трудоспособности заболеваемости на заводах АЗФ и АЗХС | 1998-2008гг.(общая заболеваемость)  2004-2008гг. (заболеваемость с ВУТ)  фф.№7, 030-у, 025-у, 090-у |
| Выкопировка историй болезни больных туберкулезом заводов хромовых предприятий | 2000-2008гг, 52 больных |
| Анализ результатов бактериологических исследований больных Актюбинского областного противотуберкулезного диспансера | 2007-2008гг. – 965 больных |
| Лабораторные исследования:  1. влияние бихромата калия на микобактерии туберкулеза в опытах in vitro (токсикологические исследования) | 2007-2009гг. - 35 штаммов микобактерий туберкулеза |

Продолжение таблицы 1

|  |  |
| --- | --- |
| Материалы, методы | Периоды, объем работы |
| 2. влияние бихромата калия на чувствительность микобактерий к противотуберкулезным препаратам | 32 штамма микобактерий туберкулеза |
| Статистические методы:  количественный корреляционно-регрессионный математический анализ | Формы № 8, ф. № 61, 61-Б, № 33 «Сведения о больных туберкулезом», выходные талоны программы АСУ «Эпидемиологический надзор за туберкулезом» РСЭС. |

Использовали данные статистических обзоров по туберкулезу в Республике Казахстан и материалы официальных статистических отчетов. Анализ показателей заболеваемости, болезненности и смертности в Актюбинской области в сравнении со среднереспубликанскими проведен в разрезе районов области по данным Актюбинского областного противотуберкулезного диспансера.

Зависимость заболеваемости туберкулезом населения г. Актобе от уровня загрязненности атмосферного воздуха соединениями хрома и другими токсикантами изучали методом количественного корреляционно-регрессионного математического анализа. В анализ включены больные туберкулезом в промышленном, центральном и относительно чистом секторах города. Проведен анализ заболеваемости работающих на хромовых предприятиях (заводы АЗФ и АЗХС) за последние 11 лет (1998-2008 гг.), а также осуществлена выкопировка историй болезней, заболевших туберкулезом из числа персонала указанных заводов.

Анализ загрязнения атмосферного воздуха проведен в соответствии с ГОСТ 17.2.3.01-86 и РД 52.04.186-89 совместно с к.м.н. Б.В. Засориным и службами охраны окружающей среды заводов. Результаты стационарного наблюдения и подфакельных исследований использовали для оценки динамических изменений в содержании трех- и шестивалентного хрома, свинца, никеля, пыли, диоксида азота, оксида азота, диоксида серы, сероводорода, формальдегида, бенз(а)пирена, оксида углерода в атмосферном воздухе селитебных зон. Всего в работе проанализированы результаты более чем 5680 исследований воздушной среды. В качестве гигиенических нормативов использованы ПДК по ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно-допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» и ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно-допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Для оценки воздушной среды также использовались данные отчетных форм 2-ТП «Воздух» 3-х промышленных объектов. Определялся коэффициент превышения ПДК и суммарный показатель загрязнения атмосферного воздуха.

Условный показатель степени химического загрязнения атмосферного воздуха (Р) определялся по формуле, предложенный М.А. Пинигиным (1993):



где: Р - условный показатель загрязнения атмосферного воздуха; - сумма «приведённых» к третьему классу опасности кратностей превышения ПДК веществ различных классов опасности.

Микробиологические исследования мокроты проводили по известным методикам, изложенным в методических рекомендациях, изданных Национальным центром проблем туберкулеза Республики Казахстан и утвержденных Министерством здравоохранения Республики Казахстан (2004) в микробиологической лаборатории Актюбинского областного противотуберкулезного диспансера. Лекарственную чувствительность определяли методом абсолютных концентраций.

Для изучения влияния шестивалентного хрома на микобактерии туберкулеза использованы методы микроэкологической токсикологии этого агента, разработанные на кафедре микробиологии Западно-Казахстанской государственной медицинской академии имени Марата Оспанова. Понижающиеся концентрации бихромата калия 0,025, 0,0125, 0,00625 мкг/мл добавляли в 4 пробирки со средой Сотона. Использовали модифицированную нами методику У.Б. Хидоятова (2007) по изучению взаимного влияния микобактерий туберкулеза и Candida albicans. Взвесь микобактерий туберкулеза в разведении 1:10 в количестве 0,2 мл добавляли в 5,0 мл жидкой среды Сотона, содержащей бихромат калия, который является основным продуктом переработки хромовых руд, содержащим наибольшую концентрацию шестивалентного хрома (39,4 %). Воздействие бихромата калия и последующее определение лекарственной чувствительности проведено на 67-и культурах (35 и 32 соответственно). Сравнивали лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза до начала эксперимента и после взаимодействия их с бихроматом калия.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления значения среднеарифметической (М) и ошибки среднеарифметической (m). Достоверность различий средних величин оценивалась по критерию Стьюдента. Вычисляли коэффициенты регрессии и детерминации; применяли программные комплексы Microsoft Windows-98, Microsoft Word-2003, 2007, Microsoft Exell-2003, 2007.

**Результаты исследований и их обсуждение**

Санитарно- гигиенические исследования в динамике наблюдений показали, что три наиболее значимых стационарных источника загрязнения атмосферы г. Актобе (заводы АЗФ и АЗХС, а также ТЭЦ), расположенные в непосредственной близости друг от друга, являются источником выбросов комплекса токсикантов. Несмотря на снижение суммарных выбросов в атмосферу от предприятий в динамике, следует отметить рост выбросов сероводорода в 2,3 раза, фтористого водорода в 2,9 раз и шестивалентного хрома в 1,2 раза на Актюбинском заводе хромовых соединений (АЗХС). На Актюбинском заводе ферросплавов (АЗФ) в целом промышленные выбросы возросли в 1,35 раз, в т.ч. твердых в 1,4 раза, сернистого ангидрида в 2 раза, окислов азота в 7,3 раза. Производственные выбросы ТЭЦ увеличились в 1,27 раз. Суммарное количество загрязняющих веществ представлено на рисунке 1**.**

Выбросы

кол−во вещест

Год

Рисунок 1 – Уровень суммарных выбросов в атмосферу г. Актобе

Комплексный анализ среднегодовых показателей и кратность превышения ПДК приоритетных загрязнителей (хром, сернистый ангидрид, окись углерода, двуокись азота, сероводород, окись азота) показал, что на расстоянии от 3-х до 18 км отмечается стабильное содержание загрязнителей в атмосфере селитебных территорий с превышением ПДК. Суммарный показатель загрязнения атмосферного воздуха в 1,5 раза выше на расстоянии от заводов до 11 км по сравнению с контрольным районом (свыше 11 км). На основании этих данных степень загрязнения атмосферного воздуха в целом по городу можно охарактеризовать как «очень сильную».

При изучении элементарного состава поверхности почвы, способной к ветровому подъёму, с картографированием селитебных территорий отмечается чёткая закономерность увеличения содержания хрома на улицах, ориентированных с юго-востока на северо-запад, т.е. по направлению к основным источникам загрязнения. Определение коэффициентов загрязнения атмосферы города металлами показало, что основным металлом антропогенного происхождения в воздушном бассейне г. Актобе является хром.

Исследования загрязнения атмосферы проводились на различном удалении от промышленных объектов (АЗФ, АЗХС): промышленная площадка, 250, 500, 1000, 2000, 3000 и 10000 м от заводов (таблица 2).

Таблица 2 − Концентрации пыли и соединений хрома (мг/м3) в атмосфере г.Актобе на различном удалении от АЗФ, АЗХС в 2002-2008 гг.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Расстояния | Пыль | Cr+6 | Cr+3 |
| Промзона | 3,17±1,29 | 0,0037±0,001 | 0,004±0,001 |
| 250 | 3,49±0,78 | 0,0024±0,0004 | 0,0025±0,0004 |
| 1000 | 5,0±2,47 | 0,0059±0,002 | 0,0036±0,0007 |
| 10000 | 1,62±1,14 | 0,0 | 0,0 |
| ПДК с.с. (мг/м3) | 0,15 | 0,0015 | 0,0015 |

Из таблицы видно, что концентрации Cr+6 в атмосферепромплощадки достигали 2,5 ПДК (0,0037 мг/м3) и закономерно понижались на расстоянии3000 м до 0,9-0,5 ПДК. При этом максимальные и средние концентрации Cr+6  в осеннее-зимние сезоны года на расстоянии 1000 м были существенно выше (до 13 ПДК), чем в весенне-летние (до 1,7 ПДК).

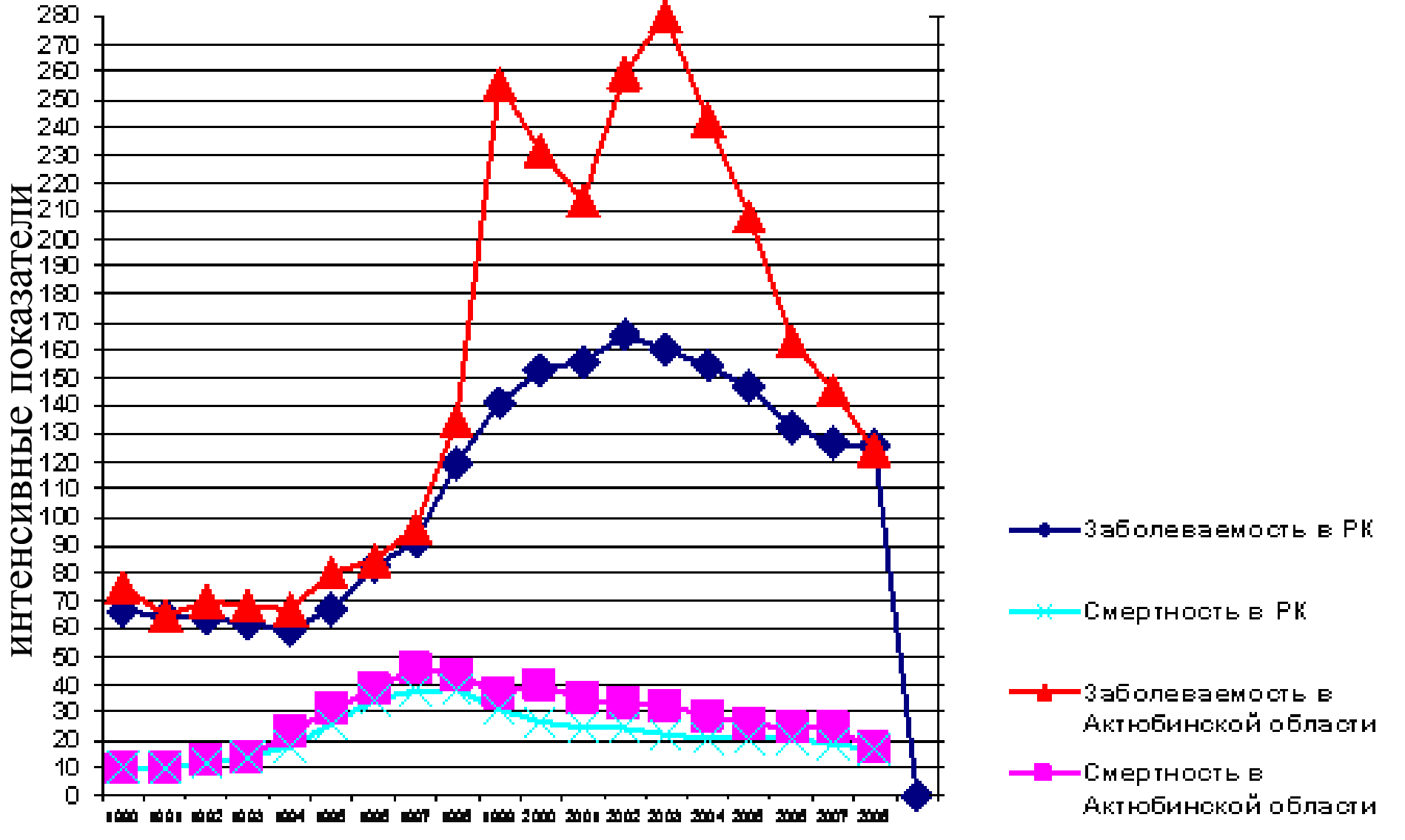
Таким образом, по характеру загрязнения воздушной среды г. Актобе на его территории существуют две обширные микротерритории с различным уровнем и характером загрязнения: высокого и относительно низкого.

В связи с изложенными санитарно-гигиеническими данными нами изучены показатели здоровья населения г. Актобе. В структуре причин смерти населения на первом месте сердечно-сосудистые заболевания (47 %), на втором – смертность от травм и отравлений (16,79 %), на третьем - от новообразований (12,58 %), на четвертом - смертность от заболеваний органов пищеварения (5,53%), на пятом - от инфекционных и паразитарных заболеваний (4,02 %) (рисунок 2). При этом доминирующей причиной смертности от инфекционных заболеваний является туберкулез, составляющий 77,8 % от данного вида смертности.

Оценивая заболеваемость населения промышленной и непромышленной зон г. Актобе можно констатировать прямую связь ее со степенью загрязнения атмосферного воздуха. В структуре первичной заболеваемости на первом месте находятся болезни органов дыхания (36,8 % от всех случаев заболеваний). В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности у рабочих основных цехов заводов хромового производства также преобладали болезни органов дыхания (пневмония, бронхиты, ОРВИ и др.).

В г. Актобе не изучалась заболеваемость, особенности эпидемиологии, клиники и других проявлений туберкулеза в зависимости от степени производственного и бытового контакта жителей города и районов с соединениями хрома и другими токсикантами. При сравнении динамики показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза по РК и Актюбинской области установлено достоверное превышение этих показателей по Актюбинской области (рисунок 2).

Выявлены самые высокие показатели по множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в промышленно развитых областях Казахстана: Актюбинская, Карагандинская, Северо-Казахстанская. В Актюбинской области обнаружена наибольшая корреляция рецидивов у больных с БК- туберкулезом с показателями смертности. Сравнивая взаимосвязь интенсивных показателей рецидивов, мультирезистентного и деструктивных форм туберкулеза нами установлена прямая корреляционная связь между ними в этом регионе (r=0,674).



Интенсивные показатели

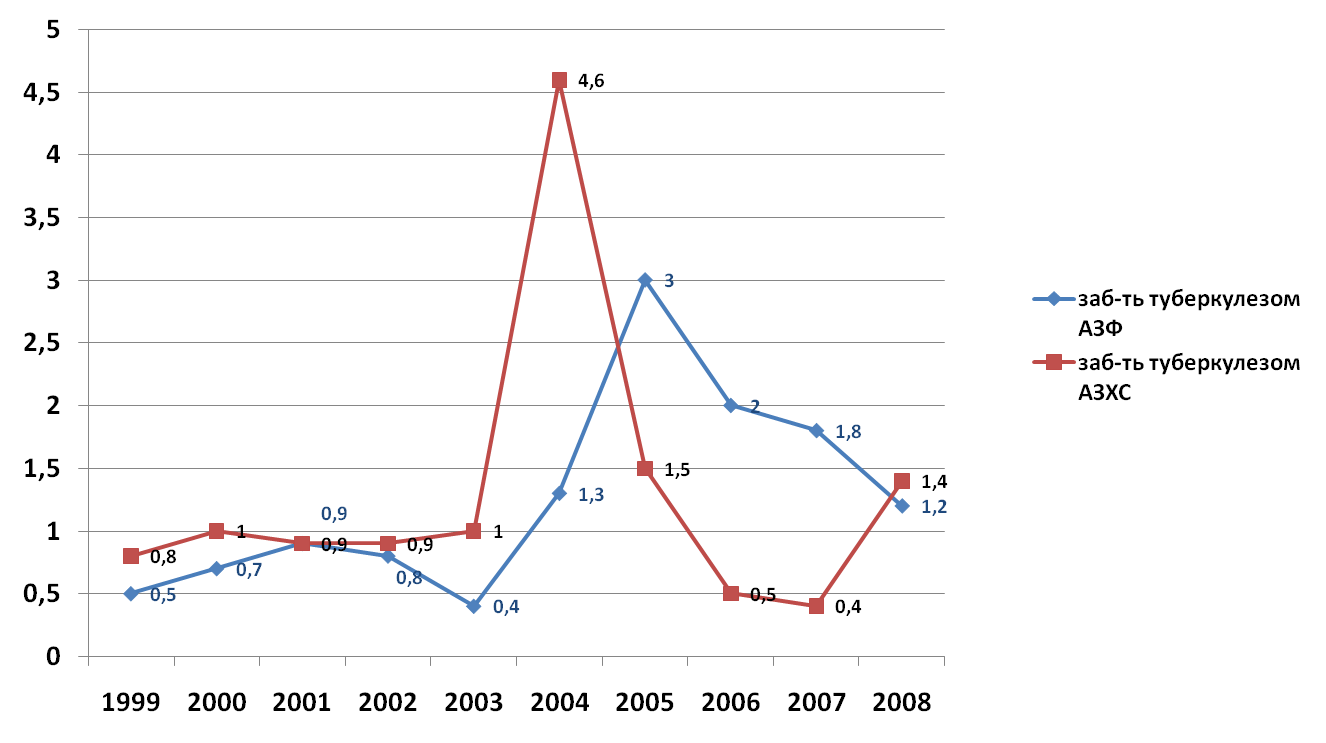
Рисунок 2 − Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза по РК и Актюбинской области в 1990-2000 гг.

Высокий показатель заболеваемости туберкулезом (на 100 000 населения) в городе Актобе отмечается с 1999 г. с наибольшим пиком его роста в 2002-2004 годах (298,9 в 2002 г. до 302,3 в 2005 году). Усредненный интенсивный показатель за последние 11 лет составляет 241,8, превышающий областной в 1,8 раза. По показателю смертности от этой инфекции в г. Актобе также наблюдается 1,5 кратный рост.

Анализ заболеваемости туберкулезом в зависимости от форм, тяжести, местожительства больных и видов загрязнения атмосферного воздуха позволил обнаружить высокие уровни коэффициента регрессии при впервые выявленном туберкулезе в условиях загрязнения атмосферного воздуха промышленного района двуокисью азота в сочетании с пылью сложного химического состава и хрома (Р=0,999). При этом имела место высокая степень детерминированности этих сочетанных факторов (В=0,93). Аналогичный коэффициент регрессии выявлен при рецидивном туберкулезе, туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью и деструктивной формой болезни (соответственно Р=0,99; Р=0,993 и Р=0,93) с высокой степенью причинной связи с хромом в сочетании с двуокисью азота (В=0,90) и только шестивалентным хромом (В=0,93).

В некоторых районах области заболеваемость и смертность за весь период эпиданализа превышала среднереспубликанский показатель (от 1,4 до 1,8 раз). Заболеваемость туберкулезом в разрезе районов, экологически благоприятных по отношению к хрому до 40% превышает среднеобластной показатель. Это свидетельствует о наличии синергирующего скрытого фактора, способствующего высокой заболеваемости туберкулезом.

Анализ заболеваемости туберкулезом работников предприятий по переработке хромовых соединений (АЗФ и АЗХС) показал совершенно иную картину. Показатели заболеваемости туберкулезом работников заводов АЗФ и АЗХС оказались несопоставимо ниже среднеобластного и любого районного показателя. Причем на этих предприятиях, также как и по Актюбинской области и РК, отчетливо прослеживается рост заболеваемости в 2004-2005 гг. с последующим постепенным снижением (рисунок 3). Однако уровень заболеваемости среди рабочих на указанных предприятиях в десятки раз ниже, чем по г. Актобе, области и РК, а летальный исход из числа заболевших работающих за 1999-2008гг. не был зарегистрирован.



Год

Рисунок 3 − Показатели заболеваемости туберкулезом работников

заводов АЗФ и АЗХС г. Актобе (на 1000 работающих)

Еще одним парадоксальным моментом является исключительно легкое течение туберкулезного инфекционного процесса в виде очаговых поражений легких без перехода процесса в инфильтративную и / или кавернозную форму. Другой неожиданностью явились результаты бактериологических исследований работников заводов больных туберкулезом. В 85,2 ± 1,3% случаях микроскопия мазков мокроты и бактериологические находки были отрицательными. У 93,8 % больных с БК+ из числа работников заводов не выявлено мультирезистентности к противотуберкулезным препаратам.

Причинами таких парадоксов, на наш взгляд, частично могут быть: а) строгий медицинский осмотр поступающих на работу; б) организация специального питания и физкультурно-оздоровительных мероприятий; в) ежеквартальный качественный профилактический осмотр; г) диспансеризация хронических больных, в т.ч. с болезнями органов дыхания; д) строгая изоляция и госпитализация работников с подозрением на туберкулез или заболеванием им; постоянное ношение респираторов с заменой в конце смены.

Таким образом, заболеваемость туберкулезом, в том числе рецидивными и мультирезистентными формами у рабочих хромового производства (заводы АЗФ и АЗХС), достоверно ниже, чем у населения города. Указанные парадоксальные факты потребовали проведения микробиологических и токсикологических исследований.

В опытах in vitro установлено, что бихромат калия в дозе 0,05 мкг/мл оказывает 100%-ное ингибирующее действие на микобактерий туберкулеза. Убывающие дозы вызывали разной степени выраженности изменения биологических свойств. 80 % испытанных штаммов оказались устойчивыми к воздействию 0,0125 мкг/мл бихромата калия, поэтому эту дозу мы обозначили субингибирующей. Доза 0,00625 мкг/мл не оказывала какого-либо эффекта на микобактерии туберкулеза.

Вопреки ожиданию, субингибирующая концентрация бихромата калия (0,0125 мкг/мл) не снижала чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, а наоборот, повышала её. Общую характеристику чувствительности (снижения устойчивости) микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам до и после воздействия бихромата калия отражают данные, представленные на рисунке 4.

Бихромат калия в дозе 0,0125 мкг/мл достоверно (Р<0,05 и 0,01) снижал устойчивость МБТ к изониазиду, стрептомицину и этамбутолу. Кратность воздействия агента на степень чувствительности существенного значения не имела. Частичным подтверждением этого является достоверно более высокая чувствительность микобактерий туберкулеза, выделенных у больных, работающих на хромовых заводах (АЗФ, АЗХС), вне зависимости от стажа работы. В целом, после воздействия бихромата калия резистентность к противотуберкулезным препаратам снизилась в 1,4 раза.

У жителей промышленной зоны исходная устойчивость к отдельным противотуберкулезным препаратам выявлена у 60 % больных, а для жителей непромышленной и сельской зон была более характерна полирезистентность возбудителя.

Установлено, что исходная высокая чувствительность к противотуберкулезным препаратам у микобактерий туберкулеза, выделенных у рабочих заводов, после воздействия субтоксической дозы бихромата калия in vitro не изменялась. Самая минимальная испытанная доза бихромата калия 0,00625 мкг/мл заметного влияния на чувствительность или устойчивость не оказывала.

Анализ эпидемического процесса туберкулеза у работающих на производстве хромовых соединений показал, что по основным признакам интенсивность процесса намного уступает сравниваемым районам.

Рисунок 4 − Влияние бихромата калия на чувствительность

M. tuberculosis к ПТП

Организм рабочих, подвергающийся воздействию токсической концентрации шестивалентного хрома, проявляет заметную резистентность к туберкулезной инфекции. У жителей, подвергающихся воздействию субтоксической концентрации хрома и других ксенобиотиков, проявление эпидемического процесса намного ярче и тяжелее. Заболеванию туберкулезом достоверно меньше подвержены рабочие хромперерабатывающих заводов города Актобе. Из этого следует, что экологическая обстановка оказывает существенное влияние на течение эпидемического процесса туберкулеза. При этом состояние окружающей среды оказывает воздействие при определенной концентрации ксенобиотика и его сочетании с другими загрязнителями. Определяющим в этом процессе является «дозозависимость» и «избирательность» M. tuberculosis и макроорганизма по отношению к хрому, а возможно и другим агентам.

Говоря о специфичности действия хрома на микобактерии необходимо отметить известную высокую окислительную способность ионов шестивалентного хрома, что позволяет предполагать возможность конкуренции между кислородом воздуха и хромом при взаимодействии с микобактериями туберкулеза, являющихся аэробами. Гипотетически можно допустить, что такая «хромофильность» M. tuberculosis приводит к существенным изменениям биологии возбудителя, в т.ч. чувствительности к противотуберкулезным препаратам.

Из наших данных видна специфическая эпидемиологическая и микробиологическая особенность туберкулеза у лиц, не имеющих прямого контакта с хромом (подверженных воздействию субтоксических доз агента) и жителей сельских районов, удаленных от хромдобывающих и хромперерабатывающих предприятий (таблица 3).

Таблица 3 − Сравнительная характеристика проявлений туберкулеза у различного контингента населения Актюбинской области (по 5-бальной шкале)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Характеристика проявлений туберкулеза | Контингент больных туберкулезом | | |
| работники заводов | жители промышленной зоны города | жители села |
| Частота заболеваемости | + | + + + + | + + + + + |
| Преобладание форм болезни | Очаговый | Все формы | Все формы с преобладанием деструктивных |
| Бактериовыделение | + | + + + + | + + + + + |
| МЛУ туберкулез | ± | + + + + | + + + + + |

Cопоставляя микробиологические находки с эпидемиологическими данными об особенностях сравнительно низкой частоты туберкулеза у рабочих хромовых предприятий, очаговом характере поражения без деструкции легочной ткани и достоверно высокой исходной чувствительности M. tuberculosis к противотуберкулезным препаратам у больных с впервые выявленным туберкулезом, можно обоснованно менять стратегию и тактику лечения и профилактики туберкулеза в хромовой биогеохимической зоне.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенные комплексные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Несмотря на положительную тенденцию снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в Актюбинской области, эпидемиологическая обстановка по рецидивной и мультирезистентной заболеваемости за последние 5 лет выросли в 2 раза по сравнению с показателями середины 90-х годов. Выявлена прямая корреляционная связь между ростом числа рецидивов и увеличением заболевших лиц с множественной лекарственной устойчивостью (r=865), что привело к росту инфильтративных (в 3 раза) и деструктивных (на 8,3 %) форм туберкулеза (r=574).

2. Наибольший показатель заболеваемости и смертности регистрируется в г. Актобе (в 1,8 раза выше среднеобластного показателя). В других регионах области отмечена мозаичность этих показателей, а по рецидивной и мультирезистентной формами заболеваемости отмечен рост от 1,5 до 3-х и более раз на всех административных территориях в 2008 году по сравнению с 2006 годом, за исключением Каргалинского и Иргизского районов (Р<0,05-0,01).

3. Впервые установлен более высокий уровень зависимости заболеваемости туберкулезом населения в промышленном и центральном секторах г. Актобе, обусловленный высокой степенью загрязнения воздушного бассейна соединениями хрома, пылью сложного химического состава, что подтверждено высоким уровнем коэффициента регрессии (Р=0,999 и Р=0,999) и высокой степенью коэффициента детерминированности (В=0,90 и В=0,81) в сравниваемых зонах. В условно чистом секторе города указанные коэффициенты были средние и низкие (Р=12; В=67).

4. Выявлены особенности экологически обусловленного туберкулеза легких: показатель заболеваемости работников хромового производства АО «Казхром» (завод АЗФ) и АО «АЗХС» в 1999-2008 гг. в десятки раз ниже, чем в г. Актобе и других административных территориях области, несмотря на интенсивное перманентное загрязнение цехов заводов соединениями хрома. Из числа заболевших в 78,8 % случаев был очаговый туберкулез, у 85 % больных не выделены M. tuberculosis, а среди больных с БК+ достоверно выше (р<0,01) была чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

5. Установленный эпидемиологическими исследованиями своеобразный фтизиоэкологический статус пациентов из числа жителей г. Актобе (вывод 3) и больных туберкулезом работников заводов хромового производства (вывод 4) подтвержден исследованиями in vitro, где доказано губительное влияние высокой концентрации (0,05 мкг/мл) шестивалентного хрома на M. tuberculosis и изменение биологических свойств при воздействии низкой концентрации (0,0125 мкг/мл). Последнее проявлялось достоверным повышением чувствительности (при исходной устойчивости) к противотуберкулезным препаратам первого ряда: к изониазиду, стрептомицину и этамбутолу (Р<0,01; Р<0,05).

**Практические рекомендации**

1. Необходим постоянный санитарно-гигиенический мониторинг за воздушным бассейном территорий, подверженных техногенному загрязнению соединениями хрома и другими химическими агентами, а также микробиологический мониторинг за чувствительностью/устойчивостью M. tuberculosis к противотуберкулезным препаратам в регионе техногенного загрязнения токсикантами.

2. Для предупреждения развития устойчивости M. tuberculosis к противотуберкулезным препаратам целесообразно включать в рацион питания больным туберкулезом пищевые добавки, содержащие хром: Хромвитал, Свелтформ (фирма Vision).

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1 Ш.Б. Насухин, Ж.К. Ордабаев, М.А. Ажмуратова. Эпидемиология туберкулеза в биогеохимической провинции неблагоприятной по хрому // Тезисы Международной конференции «Медико-социальная реабилитация населения экологически неблагоприятных регионов» 28-29 августа 2006. − Семей, 2006. − С. 71.

2 Ордабаев Ж.К., Амиреев С.А., Ажмуратова М.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза органов дыхания у детей Актюбинской области // Материалы Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детских инфекционных болезней», посвященной 70-летию детской инфекционной клинической больницы г. Алматы, 14 сентября 2007. – Алматы, 2007.- С. 208-210.

3 Ажмуратова М.А., Амиреев С.А., Мусирова К.Ж. Ақтөбе облысындағы туберкулез ауруын анықтау мәселелері // Тезисы докладов III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан 18-19 октября 2007. − Астана, 2007. − Том 1, ч. 2. − С. 14.

4 Ажмуратова М.А., Мусирова К.Ж., Ордабаев Ж.К. Влияние шестивалентного хрома на рост клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis // Тезисы I Международной научно-практической конференции «Актуальные аспекты клинической микробиологии. Проблемы дисбактериоза» 11-12 октября 2007. − Алматы, 2007. − С.10.

5 Ордабаев Ж.К., Ажмуратова М.А., Жанаманова Р.Н. Актуальные проблемы экологической эпидемиологии и микроэкологической токсикологии хрома // Материалы Международной научно-практической конференции «Проблемы экологии и экологического образования в современных условиях» 11-12 апреля 2008. − Актобе, 2008. − С. 29-31.

6 Ажмуратова М.А. Оценка качества окружающей среды в регионе хромового производства // Медицина. − 2008. − № 8 (74). − С. 38-40.

7 Ордабаев Ж.К., Ажмуратова М.А., Засорин Б.В., Сабирова Ж.К. Рассеивание выбросов промышленных предприятий в атмосфере г. Актобе // Медицинский журнал Западного Казахстана. − 2009. − № 1 (21). − С. 85-86.

8 Ажмуратова М.А. Эпидемиология туберкулеза в регионах техногенного загрязнения окружающей среды // Медицинский журнал Западного Казахстана. − 2009. − № 1 (21). − С. 82-84.

9 Ажмуратова М.А., Агзамов Н.А., Мусирова К.Ж., Ордабаев Ж.К. Снижение устойчивости полирезистентных микобактерий к противотуберкулезным препаратам при воздействии хрома // Медицинский журнал Западного Казахстана. − 2009. − № 2 (22). − С.112-115.

10 Насухин Ш.Б., Ажмуратова М.А. Чувствительность возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам в присутствии соединений шестивалентного хрома // Медицинский журнал Западного Казахстана. − 2009. − № 3. − С. 39.

11 Амиреев С.А. Жүқпалы аурулардың стандартты анықтамалары және іс шаралар алгоритмдері. −Алматы: Мектеп, 2009. − С. 472-507. (в сооавт. Жакипбаева Б.Т., Даулетбакова А.М., Ажмуратова М.А и др.)

12 Ордабаев Ж.К., Арыспаев М.К., Ажмуратова М.А., Урекешев Б.С. Фтизио- и шигеллоэкологический профиль инфекций Западного Казахстана // Материалы Евразийского симпозиума «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзоэкологического воздействия на внутреннюю среду организма» по вопросам фундаментальной и прикладной медицины, посвященной 80-летию академика РАМН Ю.И. Бородина.- Чолпан - Ата.- 2009.- С.- 266-267.

13 Ин. пат. 22148 РК. Способ повышения чувствительности микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам /Ордабаев Ж.К., Ажмуратова М.А.; опубл. 15.01.2010, Бюлл. № 1.- 2с.: ил.

**ТҰЖЫРЫМ**

**АЖМУРАТОВА МӘДИНА АСАНҚЫЗЫ**

**Қоршаған ортаның хром қосылыстарымен ластану жағдайлардағы туберкулездік эпидемиялық процестің ағымы.**

14.00.30 − эпидемиология

**Зерттеу нысаналары.** 1998-2008 ж.ж. ҚР және Ақтөбе облысы бойынша өкпе туберкулезімен сырқаттану бойынша статистикалық мәліметтер, өкпе туберкулезімен ауырғандар және олардың қақырықтарынан бөлініп алынған микобактериялардың штаммдары.

**Зерттеу мақсаты.** Атмосфералық ауаның хром қосылыстарымен ластану жағдайларында туберкулез инфекциясының эпидемиялық процесінің ерекшеліктерін зерттеу.

**Зерттеу әдістері.** Ақтөбе қаласында және хромдық кәсіпорындарда атмосфералық ауаның кешенді санитариялық-гигиеналық зерттеуі, ҚР, Ақтөбе облысы, Ақтөбе қаласы бойынша және хром өңдеу зауыттарында туберкулезбен сырқаттанудың эпидемиологиялық талдауы жүргізілді.

Салыстырмалы түрде хром кәсіпорындарындағы жұмысшылардың, сонымен қатар Ақтөбе қаласының өнеркәсіптік, өнеркәсіптік емес аймақтарындағы тұрғындардың жалпы және туберкулезбен сырқаттанушылығы зерттелді. Хромдық кәсіпорындардағы жұмысшылар (52 ауру) арасындағы туберкулездің эпидемиологиясы және ағымының ерекшеліктері анықталды. Ақтөбе облысының туберкулезге қарсы диспансердегі аурулардың 7 жылдық бактериологиялық зерттеулер нәтижелеріне талдау жасалды. In vitro тәжірибесінде туберкулез микобактерияларына калий бихроматының әсері және олардың туберкулезге қарсы қолданылатын дәрі-дәрмектерге сезімталдығы зерттелді (67 штамм). Зерттеу нәтижелері жалпы қолданылатын және арнайы математикалық талдау әдістерімен өңделді.

**Зерттеу нәтижелері.** Ақтөбе облысында туберкулездің рецедивті (2-4 рет) және мультирезистентті (2-3 рет) түрімен сырқаттанушылық көрсеткіштерінің дианмикалық өсуі анықталды. Осыған байланысты 1990 жылдардың бастапқы кезіне қарағанда соңғы 5 жылда туберкулез кезіндегі инфекциялық процестің ауырлығы 3 есе артты.

Ақтөбе қаласындағы тұрғындар арасында туберкулезбен сырқаттанушылықтың жоғарғы деңгейде болуының бір себебі хром рудаларын өңдеу барысында өнеркәсіптік нысандардың (Ақтөбе ферроқорыту зауыты – АФЗ, Ақтөбе хром қосындылар зауыттары – АХҚЗ) өнімдерімен қала ауасының ластануымен байланысты экологиялық жағдайдың нашарлауы.

Бұл хром қосылыстары концентрациясының деңгейімен, күрделі химиялық құрамы бар шаңмен, азот диоксидімен және басқалармен байланысты екені туралы құжаттарды сандық бағалау нәтижелерімен расталды. Қаланың таза аймағымен (Р=0,92. В=0,67) салыстырғанда өнеркәсіптік және өнеркәсіптік емес секторларындағы экологиялық ортаның аралас факторларының регрессиялық коэфициенті (Р=0,999) детерминерлік коэфициентінің жоғарғы деңгейімен (В=0,93) қатар болды.

Өкпе туберкулезінің экологияға байланысты ерекшеліктері анықталды: зауыт цехтарының хром қосындыларымен үдемелі перманентті ластануына (ПДК-ден 4,3 есе артық) қарамастан хром өндірісіндегі жұмысшылардың сырқаттанушылық көрсеткіші Ақтөбе қаласы және облыстың басқа әкімшілік аудандарының тұрғындарымен салыстырғанда он есе төмен болды. Науқастанғандардың 78,8%-да ошақты туберкулез анықталды, 85%-нан туберкулез қоздырғышы бөлінбеді, БК+аурулардан бөлінген штаммдар туберкулезге қарсы препараттарға сезімталдығы жоғары (Р‹0,01) болды.

Хром кәсіпорындарындағы туберкулезбен ауыратын жұмысшылардың өзгеше фтизиоэкологиялық профилі in vitro зерттеулермен дәлелденді. Калий бихроматының жоғары мөлшерінің туберкулез микобактерияларына ингибирлеуші (0,05мкг/мл) және субингибирлеуші (0,0125мкг/мл) әсер етуі анықталды. Осы дозада калий бихроматы туберкулезге қарсы қолданылатын бірінші қатардағы препараттарға микобактериялардың сезімталдығын шынайы жоғарылатты (Р‹0,005 және Р‹0,01). Калий бихроматымен әсер еткеннен кейін туберкулезге қарсы препараттарға төзімділігі 1,4 есе төмендеді.

**Тәжірибеге енгізу нәтижесі.** С.Ә. Әміреев соавторлары жариялаған «Жұқпалы аурулардың стандартты анықтамалары және іс шаралары алгоритмі» атты тәжірибелік нұсқаудың «Туберкулез» тақырыбына енді. Алматы, 2009, 472-507 беттер.

**Қолдану аясы.** Мемлекеттік санитарлық-эпидемиологиялық қадағалау мекемелері, туберкулезге қарсы диспансерлер, медициналық жоғарғы оқу орындары, өнеркәсіптік орындар.

**SUMMARY**

**АJMURATOVA MADINA ASANOVNA**

**The progress of epidemic process of tuberculosis infection in conditions of environment pollution by chromium compounds**

14.00.30 − еpidemiology

**The objects of research.** Statistic data of pulmonary tuberculosis rate in the Republic of Kazakhstan and Aktyubinsk region in 1998-2008, the air space of Aktobe, the tubercular patients and strains of mycobacteria, which have been chosen from their phlegm.

**The purpose of research.** The study of peculiarities of epidemic process of tuberculous infection in conditions of atmospheric air pollution by chromium compounds.

**The methods of research.** The complex sanitary-hygienic studies of the atmospheric air of the city Aktobe and chrome enterprises, epidemiological analysises to diseases by tuberculosis on Republic of Kazakhstan, Aktyubinsk region, Aktobe city and at plants on conversion of chrome were carried out.

The general tuberculosis rate of chrome enterprises workers, as well as the inhabitants of industrial and unindustrialized zones of Aktobe city was studied in comparative aspect. The particularities of epidemiology and the process of tuberculosis of chrome enterprises workers were determined (52 sick persons). The results of the bacteriological studies of sick persons of Aktyubinsk regional antitubercular centre for seven years were analyzed. The effect of bichromate potassium on the mycobacteria of tuberculosis and their sensitivity to antitubercular preparations (total 67 strains) were studied during the experiments in vitro. The results of the studies were processed with usage of universally adopted and special methods of the mathematical analysis.

**The results of studies.** The growing of the factors of relapsing (2-4 times) and multiresistant (2-4 times) tuberculosis rate was established in dynamics in Aktyubinsk region. In this connection the increase of gravity of the infectious process of tuberculous infection has occurred in three times for the last five years in contrast with the beginning the nineties.

One of the reasons of high level to diseases by tuberculosis of the population of Aktobe city is a deterioration of the ecological situation caused by the city air space pollution by the industrial objects surges (the plants: Aktyubinsk plant of ferro-alloys(APF) and Aktyubinsk plant of chromium compounds(APCC)) in process of the conversion of chrome ore. This is documented by the results of the quantitative estimation of relationship to diseases from the level of the concentration of the chrome compounds, dust of the complex chemical composition, dioxide of the nitrogen and others. The high level of regression coefficient (P=0,999) was accompanied by the high degree of coefficient of determinancy (B=0,93) of combined factors of the ecological ambience in industrial and unindustrialized sectors in contrast with comparatively clean zone of the city (P=0,92 B=0,67).

The particularities of ecological cause of pulmonary tuberculosis were revealed: the factor of diseases of chrome production workers was lower in dozens times than in Aktobe city and other administrative territories of the region, in spite of intensive permanent contamination of plant shops by chromium compounds (the excess to at most possible concentration in 4,3 times). From a number of sick persons there was a nidal tuberculosis in 78,8 % events, the incitant was not revealed at 85 % sick persons, but from a number of sick persons with БК + realistically above (P<0,01) there was sensitivity to antitubercular preparations.

The original phthisioecological profile of chrome production workers who were ill with tuberculosis was confirmed by studies in vitro. Inhibitory action of high concentration (0, 05 mkg/ml) of bichromate potassium and sub inhibitory effect 0, 0125 mkg/ml were established. Bichromate potassium realistically raises the sensitivity of mycobacteria to anti-tubercular preparations of the first row in this dose (P<0, 05 and 0,01). After the effect of bichromate potassium as a whole the resistance to the anti-tubercular preparations is in 1, 4 times.

**The introduction of results**. Section "Tuberculosis" in practical recommendations "The standards of infectious diseases determination and the algorithms" by S. A. Amireev with the coauthors., 2009, p. 472-507.

**The sphere of application.** The state sanitary epidemiological inspection agencies, antitubercular centres, medical high schools, industrial enterprises.