

Микробиологические и клинические особенности микобактериозов в Республике Беларусь

Суркова Л. К.¹, Николенко Е. М.¹, Залуцкая О. М.¹, Слизень В. В.²,
Бородина Г. Л.², Бородин Д. И.², Севрукевич В. В.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье проведен анализ динамики выделенных культур нетуберкулезных микобактерий за период с 2005 по 2017 г. и ретроспективное обследование 30 пациентов с микобактериозами (14 ж/16 м, в возрасте 34–73 года). Показано, что в Республике Беларусь наблюдается быстрый рост числа микобактериозов легких. Наиболее значимыми патогенами являются комплекс *M. avium* + *M. intracellulare* (56,7 % пациентов) и *M. fortuitum* (30,2 %). Специфических клинических и рентгенологических критериев микобактериозов все еще не разработано, поэтому верификация диагноза в большинстве случаев требовала выполнения биопсии легкого. Клиническая эффективность лечения была достаточно низкая (60 %), что во многом связано с очень высоким уровнем резистентности к противотуберкулезным лекарственным средствам. Эффективность разных методов лечения различалась незначительно.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы легких, диагностика, лечение.

Введение. Во многих странах, особенно экономически развитых, в последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациентов с микобактериозами и нарастание доли нетуберкулезных микобактерий среди общего количества выделенных культур [1, 4]. Так, по данным *Adjemian J.*, 2012 за период с 1997 по 2007 г. распространенность микобактериозов в США выросла более чем в 2,5 раза, причем, у женщин показатели всегда были выше и составили в 2007 г. 57 на 100.000 населения (рисунок 1) [3].

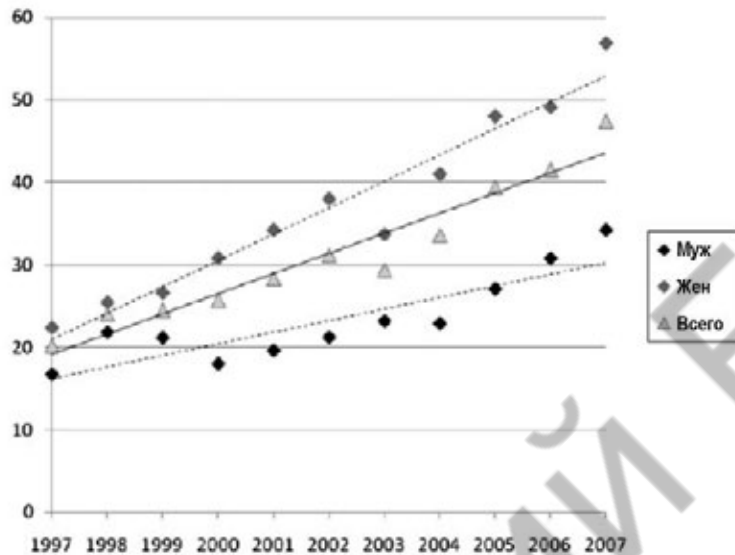


Рисунок 1 — Распространенность микобактериозов в экономически развитых странах (на 100.000 населения) в 1997–2007 гг.

В то время как смертность от туберкулеза в США за период 1999–2010 гг. снизилась на 41,06 %, число смертей, связанных с микобактериозом, даже увеличилось на 29,82 % [3].

Очень высокими темпами повышаются заболеваемость и распространенность микобактериозов в странах Восточной Азии, особенно Японии, демонстрируя высокую уязвимость жителей этого региона для нетуберкулезных микобактерий. В Южной Корее за десятилетие с 2007 по 2016 г. случаи заболевания наблюдались практически в любом возрасте, но распространенность резко увеличивалась с возрастом. В отличие от США распространенность в большинстве возрастных групп была лишь незначительно выше у женщин, за исключением пациентов старше 70 лет, где значительно преобладали мужчины [5] (рисунок 2).

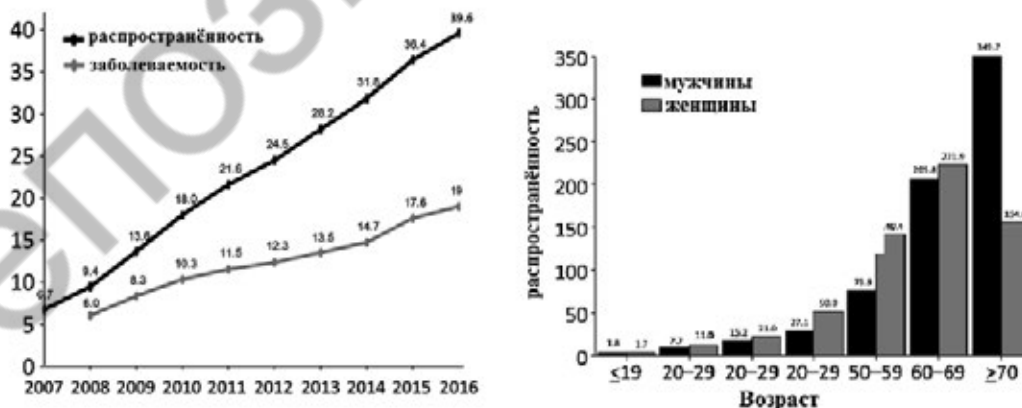


Рисунок 2 — Заболеваемость и распространенность микобактериозов (на 100.000 населения) в Южной Корее

Таким образом, частота развития патологии, вызываемой нетуберкулезными микобактериями, растет во всем мире, но сильно различается в разных странах, и может зависеть от этнической принадлежности.

Рост числа микобактериозов связан, прежде всего, с применением новых чувствительных и специфичных методов выделения и идентификации нетуберкулезных микобактерий, которые позволили существенно ускорить диагностику микобактериозов и повысить ее эффективность, а также ростом осведомленности врачей о данном заболевании. Нетуберкулезные микобактерии — это микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в экологических резервуарах у домашних и диких животных, в почве и т. д. В настоящее время известно уже более 180 видов нетуберкулезных микобактерий, а микобактериоз вызывают около 60 их видов [1, 4]. Эпидемиология микобактериозов человека в настоящее время изучается очень интенсивно. Известно, что во многих странах наиболее часто вызывают патологию человека комплекс (*M. avium* + *M. intracellulare*), *M. kansasii* и быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии (*M. chelonae/abscessus* и *M. fortuitum*).

Особую значимость проблема нетуберкулезных микобактерий приобрела в связи с распространением ВИЧ-инфекции, поскольку у ВИЧ-инфицированных лиц (особенно на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита) часто развиваются микобактериозы легких, которые могут приводить к летальному исходу. По данным Jung Y., 2017; Varley C.D., 2017 г., в экономически развитых странах мира микобактериозы являются третьей по частоте оппортунистической инфекцией (следом за пневмоцистной пневмонией и кандидозом), доля которых превосходит туберкулез [6, 7]. Заболеваемость микобактериозами составляет 0,11–0,17 на 100 пациенто/лет в общей когорте ВИЧ-положительных и 1,4–5,3 на 100 пациенто/лет при $CD < 50$ [6, 7], причем, медиана выживаемости при генерализованном микобактериозе составляет 3,6 месяцев после установления диагноза.

Пути передачи инфекции достоверно не установлены. В организм человека нетуберкулезные микобактерии чаще всего попадают с вдыхаемым воздухом, содержащим аэрозоли, образующиеся над естественными водоемами, болотами, почвой. Возможен также пищевой путь инфицирования. Уязвимой группой в отношении микобактериозов легких помимо ВИЧ-инфекции являются пациенты с нарушениями системного иммунитета при применении иммуносупрессивных лекарственных средств (при лечении онкологических и аутоиммунных заболеваний, после трансплантации различных органов и стволовых клеток и другие состояния), при длительном приеме азитромицина и ингибиторов протонной помпы. Имеются данные о том, что прием лекарственных средств с эффектами против фактора некроза опухоли- α («таргетная» биологическая терапия) также может приводить к развитию микобактериоза уже через 2–4 месяца с начала лечения.

Фоновыми для развития микобактериозов являются хронические заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, альвеолит, саркоидоз, пневмокониоз, альвеолярный протеиноз, бронхиальная астма, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и др.), а также гастро-эзофагальный рефлюкс, пороки сердца, ревматоидный артрит, синдром мальнутриции (низкий индекс массы тела), низкий уровень витамина D.

Полагают, что падение заболеваемости туберкулезом, наблюдаемое во многих странах, ведет за собой снижение инфицированности населения микобактериями и интенсивности антимикобактериального иммунитета в популяции, и таким образом способствует росту микобактериозов в структуре легочной патологии. Имеет значение широкое распространение во всем мире и популярность у населения водных процедур (бассейны, аквапарки, фонтаны, душ, гидропроцедуры и т. д.), а также контакт с землей и домашней птицей (сельское хозяйство).

Очевидно, что клиническая значимость микобактериозов не ограничивается только ВИЧ-инфицированными и другими категориями иммунокомпрометированных лиц, а также затрагивает интересы широкого круга пациентов с различной легочной патологией. В настоящее время считается, что пациенты с микобактериозом не представляют опасности для окружающих, поэтому не подлежат изоляции. Несмотря на очевидную важность микобактериозов легких как клинической и эпидемиологической проблемы, до настоящего времени не разработаны согласованные международные и республиканские рекомендации по диагностике и лечению данной патологии.

Цель работы — анализ бактериологических и клинических свойств атипичных нетуберкулезных микобактерий и оценка эффективности диагностики и лечения микобактериозов в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Проведена оценка динамики выделенных культур нетуберкулезных микобактерий в Республике Беларусь за период с 2005 по 2017 г. Для выделения и идентификации нетуберкулезных микобактерий использовали новый алгоритм, разработанный в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», включающий идентификацию микобактерий с помощью микробиологических и молекулярно-генетических методов на основе гибридизации с ДНК-зондами (LPA) методом *Geno Type Mycobacterium CM/AS* (Hain Science, Германия). Проведено ретроспективное обследование.

дование 30 пациентов (14 ж/16 м, в возрасте от 34 до 73 лет), находившихся на обследовании и лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и противотуберкулезном диспансере № 2 г. Минска за период 2012–2017 гг. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного пакета *Statistica 6.0*. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Диагностика микобактериозов проводилась в соответствии с соглашением американского торакального общества [4] (таблица 1).

Таблица 1 — Критерии диагностики микобактериозов легких (*ATS/IDSA Statement*)

Клинические критерии	Наличие симптомов заболевания легких
	Наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при компьютерной томографии мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами
	Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические критерии	Два или более положительных посева мокроты на нетуберкулезные микобактерии из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на кислотоустойчивые бактерии и посев) или по меньшей мере, один положительный посев на нетуберкулезные микобактерии бронхоальвеолярного лаважа или промывных вод бронхов, или гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые бактерии) при положительном посеве материала на нетуберкулезные микобактерии, или гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые бактерии при биопсии и, по меньшей мере, один положительный посев мокроты или посев бронхоальвеолярного лаважа или промывных вод бронхов на нетуберкулезные микобактерии

Результаты и их обсуждение. Микробиологический мониторинг распространения нетуберкулезных микобактерий в Республике Беларусь проводится с 1990 г. и в последние годы также отмечается увеличение числа пациентов с микобактериозами. За период 2005–2017 гг. количество выделенных культур нетуберкулезных микобактерий увеличилось в 13,58 раза с 53 до 720 (рисунок 3).

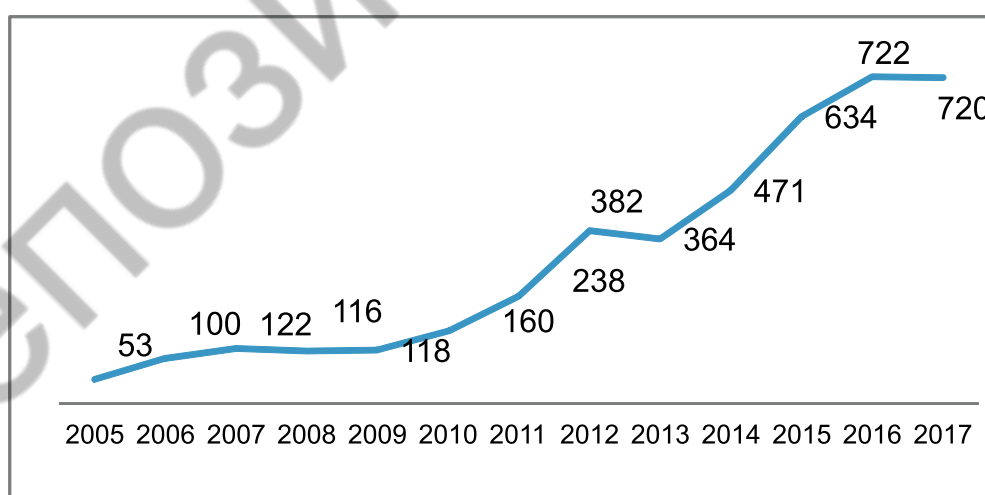


Рисунок 3 — Количество выделенных культур нетуберкулезных микобактерий в 2005–2017 гг. в Республике Беларусь

Самым распространенными видами нетуберкулезных микобактерий у обследованных пациентов были *M. avium* и *M. fortuitum* [2]. У 14 пациентов (46,7 %) выделены медленно растущие нетуберкулез-

ные микобактерии (*M. avium*), у 3 (10,0 %) — *M. intracellulare*, у 1 — (3,3 %) *M. kansasii*. Быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии (*M. fortuitum*) идентифицированы у 9 человек (30,0 %), у 1 (3,3 %) — *M. scrofulaceum*, у 1 (3,3 %) — *M. gordonae*, и у 1 (3,3 %) — *M. abscessus*. 56,3 % пациентов составляли лица старше 50 лет. Микобактериозы, вызванные *M. avium*, чаще встречались у женщин старше 60 лет, а микобактериозы, вызванные *M. fortuitum* — преимущественно у мужчин трудоспособного возраста (рисунок 4).

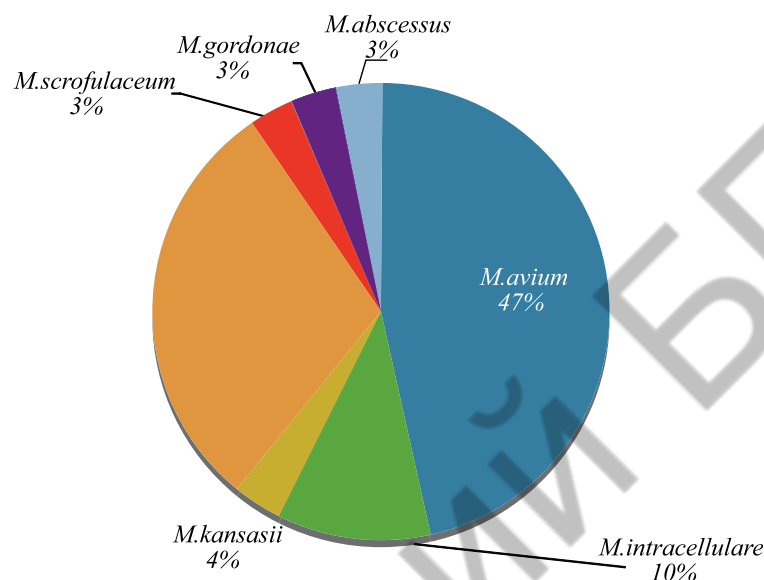


Рисунок 4 — Спектр выделенных микобактерий у обследованных пациентов с микобактериозами (n = 30)

Клинические симптомы микобактериозов обычно скудны, но в то же время полиморфны, неспецифичны и сходны с симптомами большого числа заболеваний, в том числе и туберкулеза легких, поэтому пациенты практически всегда нуждаются в проведении дифференциальной диагностики. Рентгенологическая симптоматика при микобактериозе также отличалась многообразием и полиморфизмом (таблица 2).

Таблица 2 — Рентгенологические изменения в легких у пациентов с микобактериозами

Рентгенологическая картина	Кол-во пациентов, абс. 30	Процент (%)
Очаговые изменения	12	40
Инфильтраты	5	16,7
Очаговые и инфильтративные изменения (в том числе с полостями распада)	6	20
Диссеминация	7	23,4
Полостные образования	4	13,3
Пневмофиброз	4	13,3
Бронхоэктазы	1	3,4

Примечание. У пациентов могли наблюдаться несколько рентгенологических синдромов.

У пациентов в нашем исследовании доминировали очаговые и инфильтративные изменения, в том числе с распадом в центре, редко наблюдались фиброзные полости, диссеминация наблюдалась в 23,4 % случаев и практически не встречались бронхоэктазы. Микобактериоз на фоне посттуберкулезных изменений наблюдался у двух пациентов.

Согласно международной классификации различают 3 основные формы микобактериозов:

- 1) очаговые изменения в легких на фоне бронхоэктазов;
- 2) фиброзно-полостная форма микобактериоза;
- 3) микобактериоз на фоне других заболеваний легких.

Известно, что один из основных классических вариантов микобактериоза в виде очаговых изменений в легких на фоне бронхоэктазов получил название синдрома леди Уиндермир (по фамилии одной из героинь О. Уайльда «Веер леди Уиндермир»). Считается, что им страдают высокие, бледные, стройные женщины старше 60 лет, не курящие, с деформацией грудной клетки (воронкообразная грудная клетка или сколиоз), без тяжелых сердечных заболеваний, но имеющие пролапс митрального клапана и бронхоэктазы в средней доле и язычковых сегментах. Тем не менее, наше исследование не подтвердило частоту развития этого синдрома: ни одного яркого примера этого синдрома не наблюдалось.

Самой распространенной из перечисленных форм в нашем исследовании была фиброзно-полостная форма микобактериоза, которая характерна для пациентов с длительным стажем курения, и по клинической картине больше всего схожа с туберкулезом (слабость, лихорадка, снижение массы тела, потеря аппетита, ночная потливость, кашель, боли в груди, кровохарканье). Рентгенологически в таких случаях обычно выявлялась крупная полость с фиброзными стенками, что требовало дифференциальной диагностики, в первую очередь, с раком легкого, туберкулезом или пневмонией.

Микобактериоз на фоне других заболеваний легких обычно труднее всего диагностировать, эта клиническая форма длительно скрывается под маской фонового заболевания, которой обычно является хроническая обструктивная болезнь легких. Не подтвердилось и частое развитие микобактериоза на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ: только 2 пациента (6,6 %) имели ВИЧ-инфекцию.

Таким образом, диагностика микобактериозов основана преимущественно на бактериологических критериях, так как микобактериозы не имеют специфических клинических, рентгенологических и морфологических признаков. При наличии однократного бактериовыделения в большинстве случаев для диагностики процесса потребовалась выполнить видеоассистированную торакаскопию с биопсией легкого (морфологическое и бактериологическое исследование биоптата легкого).

Так как диагноз микобактериоза по современным представлениям не предполагает обязательного назначения лечения, то терапия назначалась строго индивидуально по показаниям. В основном лечение основывалось на длительном (около года) эмпирическом применении противотуберкулезных лекарственных средств в сочетании с антибиотиками из разряда макролидов (в соответствии с рекомендациями международного консенсуса). Помимо этого у 26 % пациентов использовалось хирургическое лечение, а клиническое наблюдение осуществлялось у 16 % пациентов (рисунок 5).

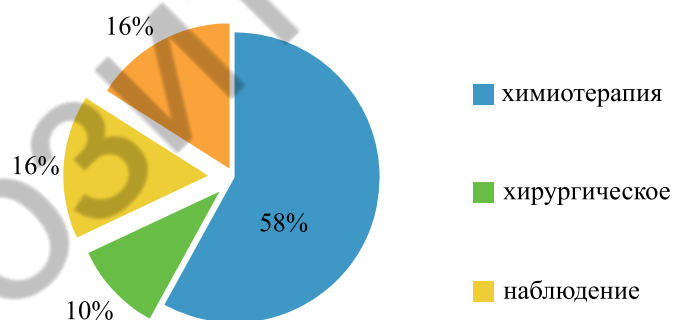


Рисунок 5 — Частота использования различных методов лечения микобактериозов

Клиническая эффективность лечения была достаточно низкая (60 %), причем, эффективность разных методов лечения различалась незначительно. Так, эффективность химиотерапии статистически не отличалась от эффективности такого метода, как наблюдение. Самая низкая эффективность лечения наблюдалась при наличии *M. avium* (особенно, у пожилых пациентов), что объясняется преимущественно природной устойчивостью нетуберкулезных микобактерий к лекарственным средствам.

Бактериологическая эффективность терапии была в целом выше (69 %), чем клиническая. Наиболее высокая эффективность лечения отмечалась при сочетании химиотерапии и хирургических методов лечения (рисунок 6). Только в этой единственной группе бактериологическая эффективность была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, оставшимися под динамическим наблюдением без лечения (4,929; $p = 0,026$). Все остальные группы статистически не различались по эффективности (рисунок 6).

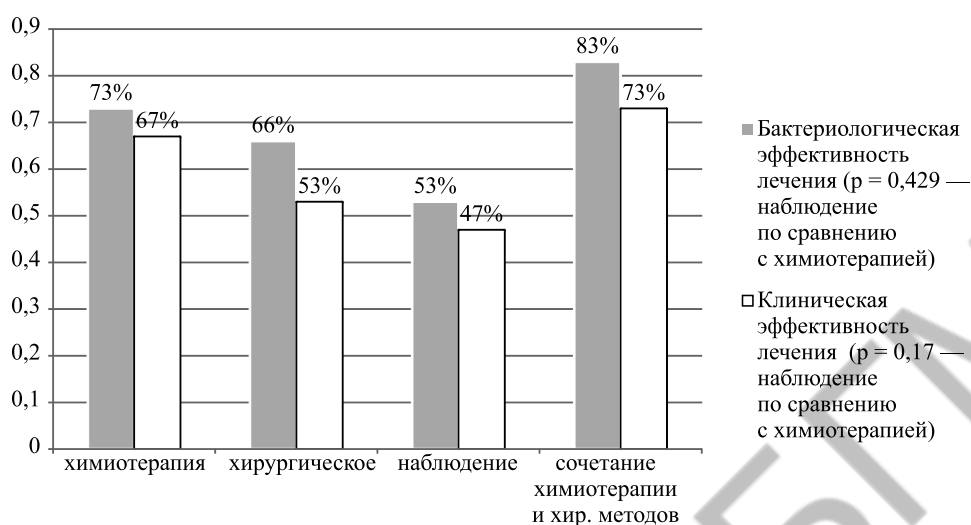


Рисунок 6 — Эффективность различных методов лечения микобактериозов

В настоящее время нерешенными вопросами остаются отсутствие реабилитационных программ и разработанных подходов по ведению пациентов в амбулаторных условиях, а также регламентация положений о временной нетрудоспособности.

Заключение. В Республике Беларусь, как и во всем мире, наблюдается быстрый рост числа микобактериозов легких. Заболеваемость микобактериозами легких увеличивается на фоне снижения заболеваемости туберкулезом.

Ведущую роль в качестве этиологического фактора микобактериозов играет комплекс (*M. avium* + *M. intracellulare*) — у 56,7 %. Второе место по частоте занимал *M. fortuitum* — 30,2 %, относящийся к быстрорастущим нетуберкулезными микобактериями.

Диагностика микобактериозов основывается в основном на бактериологических данных, так как микобактериозы не имеют специфических клинических и рентгенологических признаков. Клинико-рентгенологически у пациентов доминировали очаговые и инфильтративные изменения, в том числе с распадом в центре. Выявлены особенности клинических проявлений микобактериоза в белорусской популяции: описанные в литературе классические формы микобактериоза в виде очаговых изменений на фоне бронхоэктазов у пациентов старше 60 лет с деформацией грудной клетки и пролапсом митрального клапана (синдром леди Уиндермир) практически не встречаются.

В большинстве случаев для диагностики процесса требуется выполнение видеоассистированной торакоскопии с биопсией легкого. Сложность диагностики является одной из причин гиподиагностики заболевания. Наше исследование подтвердили данные литературы последних лет о том, что микобактериоз характерен не только для пациентов с иммуносупрессией на фоне ВИЧ-инфекции.

Лечение микобактериозов является одной из сложнейших проблем современной медицины. Из-за высокой природной резистентности нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам эффективность лечения всех известных методов терапии, включая сочетание хирургического лечения и химиотерапии, остается низкой. Эффективность лечения зависит от модели лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, но в условиях отсутствия единых стандартизированных протоколов терапии тенденции к повышению эффективности не отмечается.

Быстрый рост количества пациентов с микобактериозами требует незамедлительного решения вопросов разработки алгоритма диагностики и лечения, а также организации диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Литература

1. Микобактериозы легких : учеб.-метод. пособие / Г. Л. Бородина [и др.]. — Минск : БГМУ, 2018. — 28 с.
2. Микобактериоз легких: состояние проблемы в Республике Беларусь / Л. К. Суркова [и др.] // Рецепт. Приложение. Сб. науч. тр. 1-го съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии». — Минск, 2018. — С. 343–348.

3. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries / J. Adjemian [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 2012. — Vol. 185. — P. 881–886.
4. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D. E. Griffith [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 2007. — Vol. 175. — P. 367–416.
5. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infection, South Korea, 2007–2016 / Hyewon Lee [et al.] // Emerging Infectious Diseases — 2019. — Vol. 25, № 3.
6. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis / Y. Jung [et al.] / Int. J. STD AIDS. — 2017. — Vol. 28, № 14. — P. 1426–1432.
7. Disseminated Nontuberculosis Mycobacteria in HIV-Infected Patients, Oregon, USA, 2007–2012 / C. D. Varley [et al.] / Emerg Infect Dis. — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 533–535.

Microbiological and clinical features mycobacteriosis in the republic of belarus

*Surkova L. K.¹, Nikolenko E. M.¹, Zalutskaya O. M.¹, Slizen V. V.²,
Baradzina H. L.², Borodin D. I.², Sevrukevich V. V.²*

*¹State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology”,
Minsk, Republic of Belarus;*

²Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The analysis of the dynamics of isolated cultures of non-tuberculous mycobacteria for the period from 2005 to 2017 and retrospective examination of 30 patients with lung disease, caused by non-tuberculous mycobacteria (14 w / 16 m, aged 34–73 years) were carried out. It is shown that in the Republic of Belarus there is a rapid increase of the lung diseases, caused by non-tuberculous mycobacteria cases. The most significant pathogens are the M.avium + M.intracellulare complex (56,7 % of patients) and M. fortuitum (30,2 %). Specific clinical and radiological criteria for the lung disease, caused by non-tuberculous mycobacteria have not yet been developed, so verification of the diagnosis in most cases required a lung biopsy. The clinical effectiveness of the treatment was quite low (60 %), which is largely due to a very high level of resistance to anti-TB drugs. The effectiveness of different treatment methods varied slightly.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, lung disease, caused by non-tuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment.