



УДК 616.24:616.98:579.873.21

РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАЗНЫХ ВИДОВ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ЗА ПЕРИОД 2014–2021 ГГ.

Суркова Л. К., Залуцкая О. М., Николенко Е. Н., Стринович А. Л., Богуш Л. С.

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

Реферат. Проведен ретроспективный анализ видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий (НТМ), выделенных от пациентов с легочными заболеваниями за два сравниваемых периода 2014–2019 гг. и 2020–2021 гг.

Особенностью НТМ-инфекции в Республике Беларусь явилось увеличение в последние два года числа пациентов, выделяющих НТМ, и рост видового разнообразия выделенных культур.

Выделено 17 видов НТМ, из которых пять видов (*M. mucogenicum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*) раньше не встречались в Республике Беларусь. *M. avium* complex (MAC) является причиной заболевания микобактериозом легких в 41,8 % заболеваний. Увеличилась выявляемость *M. gordonae* (до 13,85 %, $p < 0,001$) и смешанных культур, в том числе *M. tuberculosis* и НТМ (до 3,08 %, $p = 0,002$).

Ключевые слова: вид нетуберкулезных микобактерий, распространение микобактерий, микобактериоз.

Введение. В последнее десятилетие в Республике Беларусь, как и во всем мире, отмечается рост числа случаев заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями (НТМ).

НТМ — это группа сапрофитных и условно-патогенных микобактерий, отличных от микобактерий туберкулезного комплекса. НТМ широко распространены в окружающей среде, они являются обитателями природных водоемов и почвы и менее вирулентны для людей, чем *M. tuberculosis*. В то же время они способны в определенных условиях вызвать у человека ряд хронических заболеваний, называемых микобактериозами, с поражениями различных органов и систем, из которых наиболее часто встречаются хронические заболевания легких.

Факторами риска развития микобактериоза легких являются возраст старше 65 лет, дефекты местного и общего иммунитета хозяина, длительный прием кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии, генетические факторы, а также хронические заболевания (муковисцидоз, ХОБЛ, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, пневмокониозы, заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания), излеченный туберкулез [1, 2, 3]. НТМ также встречаются у многих

пациентов без каких-либо известных факторов риска [3].

В настоящее время описано более 140 видов НТМ, из которых более 50 видов могут явиться этиологическим агентом заболевания у человека и животных, и их число продолжает расти [4].

Для выделения и идентификации микобактерий, в том числе и НТМ, используются различные микробиологические (микроскопия, культуральные) и молекулярно-генетические методы. Для обнаружения НТМ важно использование не только мокроты и жидкости бронхоальвеолярно-го лаважа, но и материала биопсии.

Диагноз микобактериоза у пациентов рекомендуется устанавливать в соответствии с критериями американского торакального общества (ATS/IDSA) [5].

Для подтверждения микобактериоза необходимо выделение по крайней мере двух культур микобактерий, определение вида НТМ и наличие соответствующих микобактериозу клинико-рентгенологических проявлений при исключении других заболеваний легких, в первую очередь туберкулеза.

НТМ не подлежат официальной статистической регистрации, поэтому достоверно оценить уровень заболеваемости микобактериозами не представляется возможным.

Существенные различия в распространении тех или иных видов НТМ как возбудителей микобактериоза в разных регионах мира [2, 6] и недостаток сведений о структуре популяции НТМ обуславливают необходимость изучения динамики распространения разных видов НТМ в республике с оценкой клинической значимости отдельных видов.

Цель работы — изучение динамики распространения разных видов нетуберкулезных микобактерий среди пациентов с хроническими заболеваниями легких в период с 2014 по 2021 г.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ обнаружения и видовой структуры НТМ, выделенных от пациентов с хроническими заболеваниями легких, находившихся на стационарном лечении или наблюдавшихся амбулаторно в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии за два сравниваемых периода 2014–2019 гг. и 2020–2021 гг.

Культуры микобактерий были выделены из различного клинического материала (мокрота, бронхиальные смывы, биопсийный материал легких, в том числе парафиновые блоки) на плотной питательной среде Левенштейна — Йенсена и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT960.

Для дифференциации *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий проводили иммунохроматографический тест МРТ64 (Standard Diagnostics, Корея) и молекулярно-генетический тест Хперт МТВ/Rif (Cepheid, США). Видовая принадлежность культур определялась методом гибридизации с ДНК-зондами (LPA) с использованием набора GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience, Германия) согласно инструкции производителя.

Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий были проведены в Республиканской референс-лаборатории ГУ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0, использовали метод доверительных интервалов и критерий Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. За период с 2014 по 2021 г. было выделено 1931 культура нетуберкулезных микобактерий от 1191 пациента с различными заболеваниями легких.

Идентифицировано до вида 1538 (79,64 %) культур, 81,14 % (1248 из 1538) всех идентифицированных микобактерий относились к мед-

леннорастущим НТМ (по классификации Раньона).

При выделении смешанных культур микобактерии принадлежали к группе медленно-растущих НТМ. Быстрорастущие НТМ встречались значительно реже в 18,85 % (290 из 1538 культур). В 20,35 % (393 из 1931 культур) точную видовую принадлежность возбудителя определить не удалось.

Результаты идентификации выделенных культур НТМ представлены в таблице. Как видно из данных, за последние два года существенно возросло количество пациентов, выделяющих НТМ, составившее 49,5 % от всех пациентов, наблюдавшихся за весь восьмилетний период наблюдения с 2014 по 2021 г. Анализ спектра обнаружения НТМ выявил значительное видовое разнообразие выделенных за последние два года культур НТМ. Всего за этот период было выделено 17 видов НТМ, из них пять видов (*M. mucogenicum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*) раньше не регистрировались в республике.

По-прежнему преобладающим в спектре выделенных культур микобактерий являлся *Mycobacterium avium complex* (МАС), представленный видами *M. avium* и *M. intracellulare*. Обнаружение МАС за весь восьмилетний период наблюдения оставалось стабильно высоким и составило в последние годы 41,84 % (272 из 650 культур), что ниже по сравнению с предыдущим периодом (2014–2019 гг.), в котором МАС являлся причиной микобактериоза легких в 53,31 % (683 из 1281 культуры) заболеваний ($p < 0,001$).

Наиболее частым проявлением МАС-инфекции являются легочные заболевания с очаговыми и полостными образованиями и диссеминированные формы поражения. Наблюдения последних лет показывают, что МАС-инфекция является наиболее частым осложнением при СПИДе, несмотря на профилактическое лечение у пациентов развиваются диссеминированные формы МАС-инфекции.

Вследствие природной множественной лекарственной устойчивости к большинству противотуберкулезным лекарственным средствам и другим антибактериальным препаратам лечение инфекции, вызванной МАС, является достаточно сложной проблемой и требует использования комбинации из нескольких препаратов, хирургического вмешательства или сочетания обоих методов.

Таблица — Виды нетуберкулезных микобактерий, выделяемых от пациентов с подозрением на туберкулез/микобактериоз за период 2014–2021 гг.

Годы наблю- дения	Количество НТМ	M. avium	M. intracellulare	M. fortuitum	M. chelonae	M. xenopi	M. goodii	M. kansasii	M. malmoense	M. abscessus	M. smegmatis	M. celatum	M. mucogenicum	M. simiae	M. lentiflavum	M. interjectum	M. scrofulaceum	M. species	НТМ+НТМ	НТМ+M. tuberculosis	Однократно выделенные	Кол-во паци- ентов
2014– 2019 гг.	1	552	8	123	109	20	25	37	16	5	29	3	8	0	0	0	0	0	1	14	331	616
	%	43,05	0,62	9,59	8,50	1,56	1,95	2,89	1,25	0,39	2,26	0,23	0,62	0	0	0	0	0	0,08	1,09	25,82	
2020– 2021 гг.	95%	40,35– 45,77	0,19– 1,06	7,98– 11,21	6,98– 10,03	0,88– 2,24	1,19– 2,71	1,97– 3,80	0,64– 1,86	0,05– 0,73	1,45– 3,08	-0,03– 0,5	0,19– 2,06	0	0	0	0	0	-0,07– 0,23	0,52– 1,66	23,42– 28,21	
	ДИ	212	8	52	64	28	23	90	14	4	19	2	7	16	2	2	3	1	21	20	390	575
2020– 2021 гг.	%	32,62	1,23	8	9,85	4,31	3,54	13,85	2,15	0,62	2,92	0,31	1,08	2,46	0,31	0,46	0,15	9,54	3,23	3,08	60	
	ДИ	29,01– 36,22	0,38– 208	5,91– 10,09	7,56– 12,14	2,75– 5,87	2,12– 4,96	1,19– 16,5	1,04– 3,27	0,01– 1,22	1,63– 4,22	-0,12– 0,73	0,28– 1,87	1,27– 3,65	-0,12– 0,73	-0,06– 0,98	-0,15– 0,46	8,35– 10,73	2,8– 3,66	2,65– 3,5	59,84– 60,52	
χ^2 (I-II)		19,673	1,933	1,331	0,955	13,44	4,492	84,363	2,315	0,472	0,778	0,091	1,148	31,82	3,949	5,926	1,973	70,553	38,083	9,829	215,426	
p -II-II)		<0,001	0,165	0,249	0,329	<0,001	0,035	<0,001	0,129	0,492	0,378	0,764	0,284	<0,001	0,047	0,015	0,161	<0,001	0,002	0,002	<0,001	

Особенностью распространения НТМ за последние два года явилась более высокая выявляемость *M. goodii* по сравнению с другими видами НТМ. Если в период 2014–2019 гг. второе место среди других видов НТМ занимал *M. fortuitum* (8,51 %), то в последние два года второе место занял *M. goodii*, удельный вес которого увеличился с 2,89 % в 2014–2019 гг. до 13,85 % в 2020–2021 гг. ($p < 0,001$), 3-е место занял *M. fortuitum* (9,85 %).

Несмотря на то что *M. goodii* является сапрофитом и обнаружение его в клинических образцах не всегда ассоциировано с заболеванием микобактериозом даже при наличии соответствующих клинических и рентгенологических проявлений [7], патогенность *M. goodii* существенно увеличивается у иммунокомпрометированных пациентов, у которых он вызывает диссеминированное поражение.

Увеличилось количество выделенных смешанных культур: *M. tuberculosis* и НТМ, а также двух/трех разных видов НТМ, которые составили соответственно 3,08 % ($\chi^2 = 9,813$, $p = 0,002$) и 3,23 % ($\chi^2 = 38,052$, $p < 0,001$).

Удельный вес неидентифицированных культур НТМ значительно снизился и составил 9,54 % ($\chi^2 = 70,682$, $p < 0,001$) против 25,84 % за сравниваемый период 2014–2019 гг.

Количество пациентов с однократным выделением НТМ значительно увеличилось: до 60,0 % ($\chi^2 = 215,07$, $p < 0,001$) по сравнению с 25,84 % за предыдущий анализируемый период.

Рост выделения разнообразных видов НТМ и смешанных культур (*M. tuberculosis* и НТМ) еще более осложняет проблему лечения микобактериоза легких. В диагностике и лечении микобактериозов возникают определенные сложности, связанные с выделением разных видов НТМ, отличающихся по патогенности и вирулентности при повторном исследовании клинических образцов у одного и того же пациента либо при выделении разных видов НТМ при исследовании различных клинических образцов у одного и того же пациента (например, мокрота, образцы легочной ткани, парафиновые блоки).

Создают определенные трудности для клиницистов выделение НТМ во время лечения туберкулеза либо выделение одновременно смешанных культур *M. tuberculosis* и НТМ, а также однократное выделение НТМ при наличии клинических и рентгенологических проявлений, подозрительных на микобактериоз легких. В существующих рекомендациях американского торакального общества нет четких рекомендаций при указанных ситуациях.

Выявленные особенности распространения НТМ-инфекции среди пациентов с мно-

гими заболеваниями указывают на необходимость большего внимания клиницистов к данной проблеме с целью совершенствования тактики ведения и лечения пациентов с микобактериозами легких.

Недостаток сведений о выделении и структуре популяции НТМ в Республике Беларусь ограничивают возможности эпидемиологического мониторинга в стране. Это диктует необходимость использования современных эффективных молекулярно-генетических методов для выявления, видовой идентификации и определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам и неспецифическим антибактериальным препаратам.

Таким образом, за последние два года выявляемость разных видов НТМ существенно изменилась в сторону увеличения видового разнообразия и количества выделенных культур НТМ.

Стали выделяться НТМ, которые не выявлялись в предыдущий анализируемый период, в то же время отдельные виды, в частности *M. szulgai*, *M. gastri* и др., регистрируемые в других географических регионах, не выделялись.

Наиболее распространенным видом является *M. avium complex* (МАС), в порядке убыва-

ния встречаются *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*.

Особенностью распространения разных видов НТМ в Беларуси в последние годы, по сравнению с другими географическими регионами Российской Федерации, явилось преобладание МАС и увеличение выявления *M. gordonae*. В то же время сходное распределение видов НТМ, которое характеризуется высокой частотой встречаемости МАС и преобладающим видом *M. gordonae*, отмечается в других странах Европы.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В последние годы среди пациентов с легочными заболеваниями увеличилось число случаев заболеваний с выделением НТМ.

2. Основным этиологическим фактором микобактериоза легких является *M. avium complex* (МАС), который явился причиной микобактериоза легких в 41,81 % заболеваний.

3. За последние два года произошли изменения в видовой структуре НТМ в сторону увеличения видового разнообразия (выделено 17 видов НТМ) и значительного увеличения выявляемости *M. gordonae* (13,85 %) и смешанных культур — *M. tuberculosis* и НТМ.

Список цитированных источников

1. Литвинов, В. И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / В. И. Литвинов // Вестник ЦНИИТ. — 2018. — Вып. 3, № 2, — С. 5–20.
2. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease / J. Mencarini [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2017. — Vol. 145, № 3. — P. 515–522.
3. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections / E. Mortaz [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. — 2018. — Vol. 17, № 2. — P. 100–109.
4. Daley, C. Z. Pulmonary non-tuberculous Mycobacterial Infections / C. Z. Daley, D. E. Griffiths // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — Vol. 14(6). — P. 665–671.
5. An official ATS/IDSA Statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculosis mycobacterial diseases / D. E. Griffiths [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175. — P. 367–416.
6. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) / Т. Г. Смирнова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95, № 5. — С. 54–59. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59.
7. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology / P. Cassidy [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49, № 12. — P. 124–129.

Spread of different species of non-tuberculosis mycobacteria among patients with lung diseases for the period 2014–2021

Surkova L. K., Zalutskaya A. M., Nikolenka A. N., Strinovich A. L., Bogush L. S.

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis”,
Minsk, Republic of Belarus*

A retrospective analysis of the species diversity of nontuberculous mycobacteria (NTMs) isolated from patients with pulmonary diseases for two compared periods of 2014–2019 was carried out and 2020–2021.



A feature of NTM infection in the Republic of Belarus was the increase in the last two years in the number of patients excreting NTM, and the growth of the species diversity of isolated cultures.

17 species of NTM have been identified, of which five species (*M. mucogenicum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*) have not previously been found in the Republic of Belarus. *M. avium* complex (MAC) is the cause of pulmonary mycobacteriosis in 41.8 % of diseases. The detection of *M. gordonae* increased (up to 13.85 %, $p < 0.001$) and mixed cultures, incl. *M. tuberculosis* and NTM (up to 3.08 %, $p = 0.002$).

Keywords: type of nontuberculous mycobacteria, distribution of mycobacteria, mycobacteriosis.

Поступила 29.06.2022