

## ВЫЯВЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Демидик С.Н.<sup>1</sup>, Вольф С.Б.<sup>1</sup>, Алексо Е.Н.<sup>1</sup>, Шейфер Ю.А.<sup>1</sup>, Рублевская М.В.<sup>2</sup>

Гродненский государственный медицинский университет<sup>1</sup>,

Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия»<sup>2</sup>,

Республика Беларусь

Введение. Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) – микробы, которые встречаются повсеместно в окружающей среде: в природных водных резервуарах, почве, у различных домашних и диких животных и т. д. В первой половине XX века появились публикации о выделении из мокроты, гноя, лимфатических узлов, суставной жидкости, крови пациентов микобактерий, которые не относились к *M. tuberculosis*. Выделенные микобактерии были названы паратуберкулезными, а впоследствии – атипичными. В настоящее время род *Mycobacterium* (M.) насчитывает более 200 видов. Несколько видов микобактерий входят в так называемый туберкулезный комплекс. К патогенным микобактериям туберкулезного комплекса относятся: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*. Остальные микобактерии являются условно-патогенными и непатогенными. Возобновление интереса микробиологов и клиницистов к проблеме НТМ и вызываемой ими патологии связано с ростом заболеваемости микобактериозами во многих странах мира. Причины роста заболеваемости и распространенности микобактериозов до сих пор окончательно не определены. Принимаются во внимание такие факторы, как рост иммунокомпрометированных пациентов (пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию в связи с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, тканей, стволовых клеток); усовершенствование лабораторных методов выделения и идентификации НТМ (молекулярно-генетические, высокоэффективная жидкостная хроматография); накопление знаний о данном заболевании. Микобактериозы – нередкая патология у некоторых категорий людей, проживающих в регионах с жарким климатом (язва Бурнули); у лиц, контактирующих с естественными водоемами (гранулема купальщика). Отмечена

предрасположенность к микобактериозам у лиц с такими заболеваниями, как ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, кистозный легочный фиброз, пневмокониозы, при которых нарушается функция местного и общего иммунитета. К факторам, способствующим распространению НТМ-инфекции, относят увеличение ниши для НТМ в связи с уменьшением воздействия на популяцию туберкулезных микобактерий, а также демографические проблемы, связанные со старением населения и ростом числа предрасполагающих заболеваний.

Трудности диагностики микобактериозов легких обусловлены сходством их клинических, рентгенологических и морфологических проявлений с туберкулезом, а также возможным присоединением данного заболевания к неспецифической бронхолегочной патологии. Для установления диагноза и лечения микобактериозов Американское торакальное общество, совместно с Американским обществом по инфекционным болезням, опубликовало в 2007 г. руководство, посвященное заболеваниям, вызываемым НТМ и выделило основные диагностические критерии:

*Клинические критерии:*

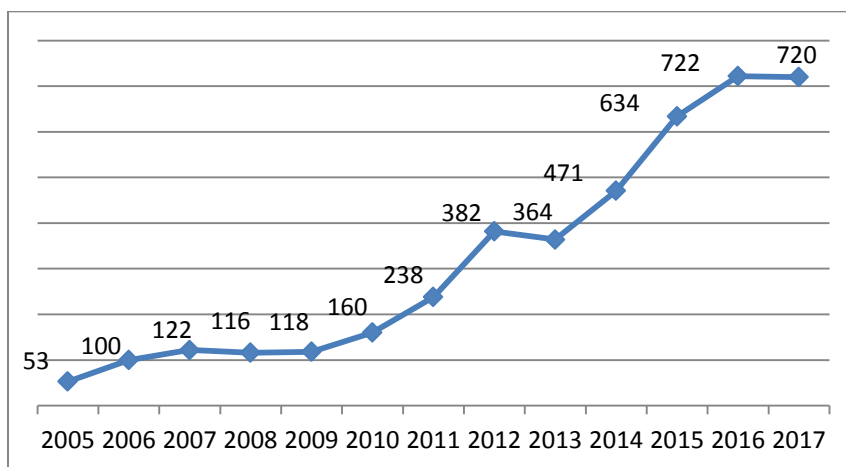
- наличие симптомов заболевания легких;
- наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме;
- выявленные при компьютерной томографии высокого разрешения мультифокальные бронхоэктазы в сочетании с множественными мелкими очагами;
- обоснованное должным образом исключение иных диагнозов.

*Микробиологические критерии:*

- $\geq 2$  положительных посевов мокроты на НТМ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на наличие кислотоустойчивых микобактерий и посев);
- 1 положительный посев на НТМ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) или промывных вод бронхов;

- гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или наличие кислотоустойчивых микобактерий) при положительном посеве на НТМ или, по меньшей мере, один положительный посев мокроты/ или посев БАЛЖ/промывных вод бронхов на НТМ.

В настоящее время в Республике Беларусь отмечается положительная динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу. Заболеваемость в 2018 г. составила 20,2 на 100 тыс. населения, а смертность – 2,6 на 100 тыс. населения (снижение за 10 лет в 2,4 и 3,3 раза, соответственно). Одновременно на фоне улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в республике отмечено увеличение в 13,6 раза количества выделяемых культур НТМ (с 53 – в 2005 г. до 720 культур в 2017 г.) (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Количество культур НТМ, выделенных в РБ в 2005–2017 гг.**

Распространенность НТМ и вызываемых ими заболеваний существенно отличается в различных регионах страны.

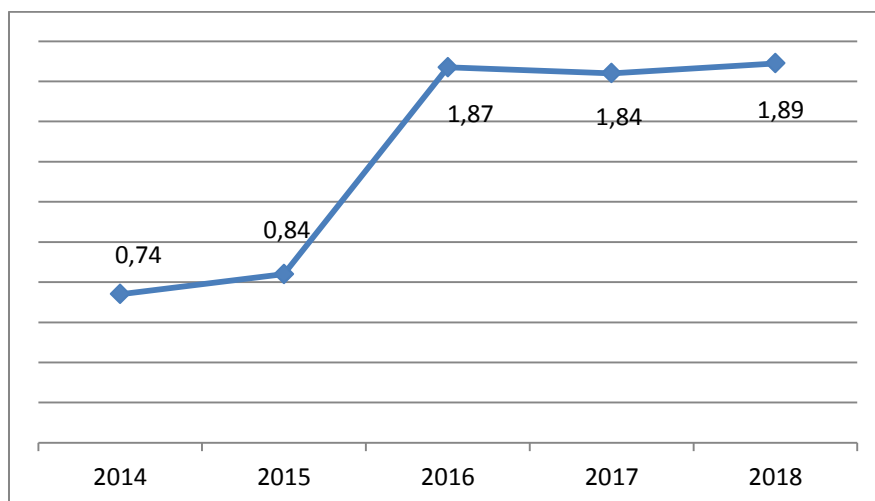
**Цель работы:** проведение микробиологического мониторинга выделения культур микобактерий в Гродненской области по данным бактериологической лаборатории Гродненского областного клинического центра «Фтизиатрия» (ГОКЦ «Фтизиатрия») за период 2014–2018 гг., оценка их видового разнообразия и клинического значения НТМ.

**Материал и методы.** На первом этапе исследовательской работы проанализировано 12115 культур микобактерий, выделенных из мокроты и бронхоальвеолярного смыва пациентов с заболеваниями органов дыхания за период 2014–2018 гг. Выявление микобактерий осуществлялось в бактериологической лаборатории ГОКЦ «Фтизиатрия», которая является единственной в области лабораторией, выполняющей культуральные, молекулярно-генетические исследования для диагностики туберкулеза и микобактериозов. Использовался комплексный подход к исследованию образцов, который включал: микроскопическое исследование мазка осадка диагностического материала с окраской по Цилю–Нельсену; посев осадка диагностического образца из легких на плотные питательные среды (Левенштейна–Йенсена) и жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960. После выделения культуры микобактерий проводилась их первичная идентификация: оценка морфологии колоний и скорости роста культуры; микроскопическое исследование выделенной культуры с окраской по Цилю–Нельсену для оценки морфологии клеток и наличия корд-фактора. Дифференциация НТМ от микобактерий туберкулезного комплекса проводилась с использованием иммунохроматографического экспресс-теста SD Bioline TB Ag MPT64 Rapid test Standard Diagnostics, Корея. Видовая принадлежность НТМ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® Mycobacterium CM (идентифицирует *M. avium* ssp., *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* и *M. tuberculosis*) и GenoType® Mycobacterium AS (*M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastris*, *M. asiaticum* и *M. shimoidei*).

Следует отметить, что до 2014 г. в Гродненской области видовую идентификацию НТМ проводили культуральным методом с помощью биохимических тестов, что не позволяло установить вид выделенных НТМ.

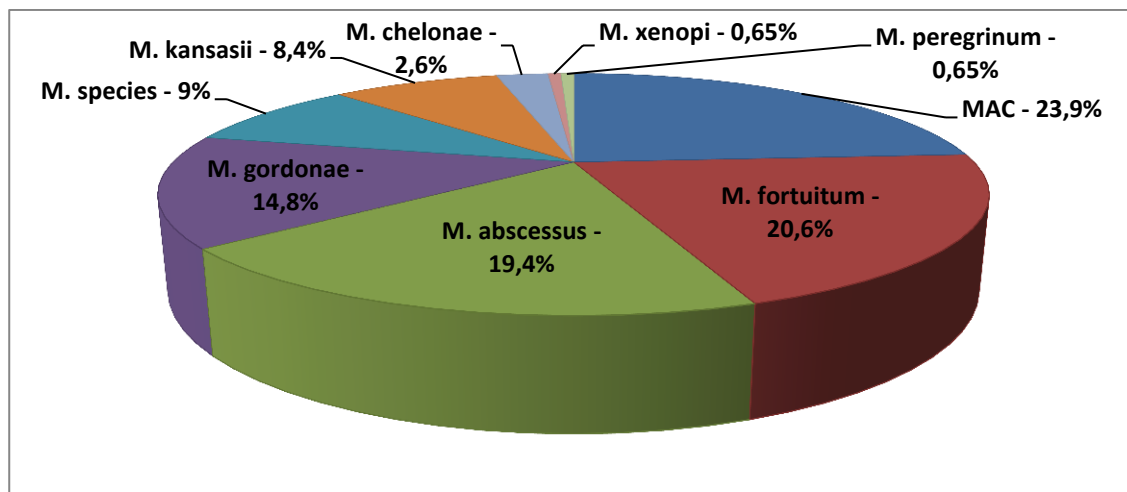
На втором этапе исследования для оценки клинического значения нетуберкулезных микобактерий был проведен ретроспективный анализ медицинских данных 41 пациента (жители Гродненской области), которые находились на обследовании и лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия»» с 2014 по 2018 гг. При направлении в клинику с предварительным диагнозом туберкулеза у всех пациентов были выявлены изменения в легких методами лучевой диагностики. В то же время у них из мокроты или бронхоальвеолярного смыва были выделены НТМ.

Результаты и обсуждение. В период 2014–2018 гг. в Гродненской области, на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в 1,8 раза, общее число выделенных культур микобактерий уменьшилось в 2,8 раза (с 3894 – в 2014 г. до 1376 культур – в 2018 г.). По данным бактериологической лаборатории ГОКЦ «Фтизиатрия» в области ежегодно выделяется стабильно невысокое количество культур НТМ. Общее число выделенных культур НТМ за указанный период наблюдения составило 155. Одновременно отмечено, что доля изолятов НТМ (от общего числа выделенных культур) значительно увеличилась с 0,74% – в 2014 г. до 1,89% в 2018 г. ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Удельный вес (%) культур нетуберкулезных микобактерий среди всех культур микобактерий, выделенных в Гродненской области в период 2014–2018 гг.**

При оценке видовой принадлежности НТМ установлено, что среди изолятов НТМ 23,9% составили *M. avium complex* (MAC), 20,6% – *M. fortuitum*, 19,4% – *M. abscessus*, 14,8% – *M. gordonae*, 9,0% – *M. species*, 8,4% – *M. kansasii*, 2,6% – *M. chelonae*, по 0,65% – *M. xenopi* и *M. peregrinum* (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Видовой состав НТМ (в %)**

Среди 41 пациента, обследованного во второй части работы, преобладали мужчины – 58,5%. Средний возраст пациентов –  $46,4 \pm 14,9$  лет. При обследовании у 12 (29,3%) пациентов подтверждено наличие факторов риска: клинически значимая иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция, системное применение глюкокортикостероидной, лучевой, цитостатической терапии), хронические заболевания органов дыхания, туберкулез в анамнезе. Респираторная симптоматика и/или клинические проявления интоксикации выявлены у 58,5% пациентов. Аускультативные изменения в виде ослабленного дыхания, разнокалиберных влажных или сухих рассеянных хрипов установлены лишь у 29,3% пациентов.

Рентгенологическая картина изменений в легких была разнообразной: у 53,7% пациентов выявлены инфильтративные изменения, у 31,7% – очаговые изменения, у 9,8% пациентов выявлены бронхоэктазы, диссеминация, деформации легочного рисунка.

У 24,4% пациентов проводилась фибробронхоскопия с микробиологическим исследованием БАЛЖ. При проведении бронхоскопии у 50% обследованных пациентов выявлены признаки неспецифического бронхита.

У всех обследованных при проведении бактериологического исследования материала из легких были выделены НТМ. При установлении видовой принадлежности штаммов идентифицировано 9 видов НТМ (таблица 1).

Таблица 1. – Видовой состав НТМ

Вид НТМ	Количество культур – абс.ч. (%)
<i>M. avium</i>	11 (26,8)
<i>M. gordonae</i>	9 (21,9)
<i>M. kansasii</i>	6 (14,6)
<i>M. abscessus</i>	5 (12,2)
<i>M. fortuitum</i>	4 (10,0)
<i>M. species</i>	3 (7,3)
<i>M. intracellulare</i>	1 (2,4)
<i>M. chelonae</i>	1 (2,4)
<i>M. xenopi</i>	1 (2,4)

Установлено, что 68,1% пациентов, обследованных в ГОКЦ «Фтизиатрия», выделяли медленно растущие штаммы НТМ, из них 29,2% – *M. avium* complex (*M. avium* и *M. intracellulare*).

По результатам комплексного обследования, в соответствии с диагностическими критериями, у 13 (31,7%) пациентов установлен диагноз микобактериоза легких. При установлении видовой принадлежности НТМ, выделенных у пациентов с микобактериозами, идентифицировано 5 видов: *M. avium* – 6 (46,1%) случаев, *M. kansasii* – 3 (23,1%), *M. gordonae* – 2 (15,4%), *M. fortuitum* и *M. species* – по 1 случаю (по 7,7%). Следует подчеркнуть, что микобактериозы чаще были вызваны медленно растущими штаммами НТМ – 84,6% от всех случаев.

У 28 (68,3%) пациентов выделенные НТМ определены, как этиологически незначимые, т. е. диагностировано носительство НТМ. После проведения комплексного обследования у 17 (60,7%) пациентов в данной группе был подтвержден диагноз туберкулеза легких. У 7 (25,1%) заболевших – изменения в

легких расценены как поствоспалительный фиброз или фиброзно-очаговые изменения, в 2-х (7,1%) случаях установлен диагноз пневмония и в 2-х (7,1%) – периферическое образование легкого.

Заключение.

1. В Гродненской области в период 2014–2018 гг. на фоне снижения заболеваемости туберкулезом общее число выделенных культур микобактерий уменьшилось в 2,8 раза.

2. Доля изолятов НТМ значительно увеличилась в 2,6 раза (от общего числа выделенных культур микобактерий) ( $p < 0,001$ ). Среди выделенных видов НТМ наиболее часто встречались МАС – 23,9%.

3. У обследованных в ГОКЦ «Фтизиатрия» пациентов с рентгенологическими изменениями в легких идентифицированы 9 видов НТМ. *M. avium complex* составили 29,2%.

4. Выделение НТМ не всегда свидетельствует о наличии заболевания. Диагноз микобактериоза легких был установлен лишь у 13 (31,7%) пациентов.

5. В Гродненской области у 84,6% пациентов микобактериоз легких был вызван медленно растущими штаммами НТМ, из них у 46,1% – *M. avium*.

Врачам фтизиатрам, пульмонологам, терапевтам, врачам общей практики необходимо помнить о таком заболевании как микобактериоз при проведении дифференциальной диагностики легочных заболеваний в практической работе. Следует отметить, что диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний, вызванных НТМ, мало чем отличается от таковой при туберкулезе. Учитывая сходство клинико-рентгенологических признаков микобактериозов и туберкулеза легких, для окончательного диагноза требуется обязательное выделение микобактерий и их видовая идентификация.