



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.2.003>
УДК 616.98:579.833.21:616.98:578.834.1



Суркова Л.К., Залуцкая О.М., Николенко Е.Н., Иванова А.Л., Богуш Л.С.✉,
Давидовская Е.И.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Распространенность клинически значимых видов нетуберкулезных микобактерий и микробиологические аспекты диагностики микобактериозов на фоне пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Суркова Л.К., Залуцкая О.М., Николенко Е.Н., Иванова А.Л.; редактирование – Богуш Л.С., Давидовская Е.И.

Подана: 10.03.2023

Принята: 08.04.2023

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Нетуберкулезные микобактерии являются повсеместно распространенными микроорганизмами, способными вызывать хроническую трудноизлечимую инфекцию – микобактериоз легких. Многочисленные публикации последних десятилетий свидетельствуют о повсеместном росте заболеваемости легочной инфекцией, вызванной *Mycobacterium*. В государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» с 2014 года проводится мониторинг распространения и видовой принадлежности нетуберкулезных микобактерий. Пандемия COVID-19 внесла значимые коррективы в работу всех служб системы здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с патологией респираторной системы. К настоящему времени опубликованы данные, посвященные влиянию новой коронавирусной инфекции на возникновение и течение заболеваний органов дыхания. В статье представлены данные ретроспективного анализа видовой структуры нетуберкулезных микобактерий, выделенных от пациентов с хронической респираторной патологией в Республиканской референс-лаборатории ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» за два сравниваемых периода – до пандемии (2019 г.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.). Получены данные о спектре клинически значимых *Mycobacterium* МАС-комплекса (*M. avium*) выявлены в 44,35% случаев микобактериоза легких в период пандемии COVID-19. В этот период изменения в видовой структуре нетуберкулезных микобактерий связаны с уменьшением их видового разнообразия и увеличением значимости *M. gordonae*.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз легких, пандемия COVID-19, *Mycobacterium avium* complex, *M. gordonae*

Surkova L., Zaluckaya O., Nikolenka A., Ivanova A., Bogush L., Davidovskaya A.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthysiology,
Minsk, Belarus

The Prevalence of Clinically Significant Types of Non-Tuberculosis Mycobacteria and Microbiological Aspects of the Diagnosis of Mycobacteriosis against the Background of the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Surkova L., Zaluckaya O., Nikolenka A., Ivanova A.; editing – Bogush L., Davidovskaya A.

Submitted: 10.03.2023

Accepted: 08.04.2023

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

Non-tuberculosis mycobacteria are ubiquitous microorganisms capable of causing a chronic intractable infection – nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Multiple publications in recent decades indicate a widespread increase in the incidence of lung infection caused by *Mycobacterium*. The state institution "Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthysiology" has been monitoring the spread and species of non-tuberculosis mycobacteria since 2014. The COVID-19 pandemic has made significant adjustments to the work of all health services providing care to patients with respiratory pathology. To date, data have been published on the impact of the new coronavirus infection on the occurrence and course of respiratory diseases. The article presents data from a retrospective analysis of the species structure of non-tuberculosis mycobacteria isolated from patients with chronic respiratory pathology in the Republican Reference Laboratory of the State Institution "RNPC of Pulmonology and Phthysiology" for two compared periods: before the pandemic (2019) and during the COVID-19 pandemic (2020–2022). Data on the spectrum of clinically significant *Mycobacterium* were obtained. *Mycobacterium* of the MAC complex (*M. avium*) was detected in 44.35% of cases of mycobacteriosis of the lungs during the COVID-19 pandemic. During the COVID-19 pandemic, changes in the species structure of non-tuberculosis mycobacteria are associated with a decrease in their species diversity and an increase in the importance of *M. gordonae*.

Keywords: non-tuberculosis mycobacteria, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, COVID-19 pandemic, *Mycobacterium avium* complex, *M. gordonae*

■ ВВЕДЕНИЕ

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) являются повсеместно распространенными микроорганизмами, способными вызывать хроническую трудноизлечимую инфекцию – микобактериоз легких (МЛ). Множественные публикации последних



десятилетий свидетельствуют о повсеместном росте заболеваемости легочной инфекцией, вызванной *Mycobacterium* [1–4, 6]. На сегодняшний день исследователям известно около 200 видов микобактерий, из них потенциальными возбудителями микобактериоза человека являются 60 видов. Согласно опубликованным данным, спектр клинически значимых НТМБ может варьировать в зависимости от страны, популяции и/или иных условий исследования [1–4, 8, 9].

В Республике Беларусь с 2014 года в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии») проводится мониторинг распространения и видовой принадлежности НТМБ. Анализ полученных результатов продемонстрировал постоянный рост количества выделяемых культур *Mycobacterium* из года в год [2–4].

Пандемия COVID-19 внесла значимые коррективы в работу всех служб системы здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с патологией респираторной системы [5]. К настоящему времени опубликовано довольно много результатов исследований, посвященных влиянию новой коронавирусной инфекции на возникновение и течение заболеваний органов дыхания. В связи с вышеизложенным представляет интерес изучение особенностей распространения и выделения НТМБ у пациентов с хронической респираторной патологией в период пандемии COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность и особенности выделения клинически значимых видов НТМБ на фоне пандемии COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ видовой структуры НТМБ, выделенных от пациентов с хронической респираторной патологией в Республиканской референс-лаборатории ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» за два сравниваемых периода – до пандемии (2019 г.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.).

Культуры нетуберкулезных микобактерий выделены в основном из мокроты – 90,3% (1329/1464) от числа всех выделенных культур НТМБ, из биопсийного тканевого материала, в том числе парафиновых блоков, – 7,03% (103/1464), из респираторных и нереспираторных образцов – 2,53% (37/1464) от числа всех выделенных культур. Культуры выделены на плотной среде (Левенштейна – Йенсена и Финн-2) и в жидкой питательной среде (Миддлбрук 7H9) в автоматизированной системе Bactec MGIT 960. Видовую идентификацию выделенных микобактерий осуществляли молекулярно-генетическим методом гибридизации с ДНК-зондами (LPA) с использованием наборов GenoType CM/AS (Hain Life Science, Германия).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0, использовали метод доверительных интервалов и критерий χ^2 Пирсона. Различие в сравниваемых группах считали статистически значимым при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ популяции НТМБ, выделенных в Республиканской референс-лаборатории от пациентов с хронической респираторной патологией в период 2019–2022 гг., показал, что основным видом НТМБ, вызывающим заболевание

в течение всего периода наблюдения, является *Mycobacterium avium complex* (MAC), включающий *M. avium* и *M. intracellulare*.

За период 2019 года выделена 301 культура НТМБ от 149 пациентов. Основным видом НТМБ, вызывающим заболевание, являлся комплекс MAC в 54,8% (165/301) всех микобактериальных инфекций. Удельный вес *M. avium* составлял 46,17%, далее по распространенности в порядке убывания были *M. fortuitum* (8,63%), *M. gordonae* (5,98%), *M. xenopi* (4,31%), *M. kansasii* (1,99%).

Смешанные культуры микобактерий туберкулеза и нетуберкулезных микобактерий выявлены в 1,66% (5/301) случаев, у 26,24% (79/301) пациентов отмечалось однократное выделение НТМБ (см. таблицу).

Среди пациентов с легочными микобактериозами преобладали женщины пожилого возраста (55,03%), средний возраст которых составил $61,5 \pm 1,29$ года.

В 2020–2021 гг. отмечено увеличение количества пациентов с выделением НТМБ (241 и 334 пациента соответственно). MAC-комплекс оставался наиболее распространенным среди НТМБ. При этом на фоне тенденции к снижению выделения *M. avium* отмечался рост видового разнообразия спектра *Mycobacterium*.

Выделили 17 видов НТМБ, в том числе ранее не регистрируемых в республике, таких как *M. mucogenicum*, *M. interjectum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*.

В 2022 году ситуация изменилась. Уменьшилось количество выделенных культур НТМБ, произошло снижение выделения *M. avium*, и изменился спектр видового разнообразия за счет увеличения распространенности *M. gordonae* до 18,64% против 5,98% в 2019 году ($p < 0,001$) и снижения выделения редких видов НТМБ. Клинически значимым и наиболее распространенным оставался MAC.

Произошли изменения в распространенности других видов НТМБ: первое место по-прежнему занимает *M. fortuitum* (7,9%), далее в порядке убывания идут *M. chelonae* (3,95%), *M. abscessus* (3,10%), *M. xenopi* (2,82%), *M. kansasii* (1,97%).

Возросло выделение смешанных культур, состоящих из нескольких различных видов НТМБ, до 2,25% по сравнению с 0,71% в 2020 году.

В настоящий момент MAC и *M. gordonae* являются основными и самыми распространенными возбудителями микобактериозов.

В возрастно-половой характеристике пациентов с МЛ существенных изменений не произошло, по-прежнему инфекция выявляется преимущественно среди лиц пожилого возраста женского пола (59,24%), средний возраст которых составляет $62,8 \pm 1,3$ года.

Наблюдается значительный рост вида *M. gordonae*, который большинством исследователей крайне редко рассматривается как этиологический фактор. Обнаружение *M. gordonae* трактуется как колонизация дыхательных путей. В то же время имеются литературные данные, свидетельствующие о росте заболеваемости микобактериозами, вызванными *M. gordonae* [8]. В первую очередь речь идет о МЛ, сформировавшемся на фоне выраженной иммуносупрессии (например, ВИЧ-инфекции). Исследователи полагают, что вирулентность НТМБ эволюционирует и способна меняться в зависимости от состояния макроорганизма.

У значительной части пациентов выявлялось однократное бактериовыделение НТМБ. Известно, что НТМБ могут спорадически обнаруживаться в диагностическом материале, что расценивается как колонизация респираторного тракта. В то же время нельзя не принимать во внимание тот факт, что у небольшого числа пациентов



Виды нетуберкулезных микобактерий, выделяемых от пациентов с подозрением на туберкулез/микобактериоз за период 2019–2022 гг. (абс. ч., %, 95% ДИ)
Types of non-tuberculosis mycobacteria isolated from patients with suspected tuberculosis/mycobacteriosis for the period 2019–2022 (abs. h., %, 95% CI)

2022			2021			2020			2019			Годы
354			387			422			301			Количество НТМБ
319			334			241			149			Количество пациентов
95% ДИ	%	абс.	95% ДИ	%	абс.	95% ДИ	%	абс.	95% ДИ	%	абс.	
33,1–43,2	38,13	135	26,4–35,6	31,0	120	40,3–49,8	45,02	190	40,5–51,8	46,17	139	<i>M. avium</i>
3,7–8,7	6,21	22	5,7–11,3	8,52	33	7,7–13,6	10,66	45	5,5–11,8	8,63	26	<i>M. intracellulare</i>
5,1–10,7	7,90	28	5,3–10,7	8,01	31	7,7–13,6	10,66	45	4,4–10,2	7,30	22	<i>M. fortuitum</i>
1,9–6,0	3,95	14	0,3–2,8	1,55	6	0,4–2,9	1,65	7	–0,3–1,6	0,66	2	<i>M. chelonae</i>
1,1–4,5	2,82	10	1,0–4,2	2,58	10	4,1–8,7	6,39	27	2,0–6,6	4,31	13	<i>M. xenopi</i>
14,6–22,7	18,64	66	11,9–19,1	15,50	60	4,9–9,8	7,34	31	3,3–8,7	5,98	18	<i>M. goodii</i>
0,5–3,4	1,97	7	0,6–3,5	2,06	8	0,3–2,5	1,42	6	0,4–3,6	1,99	6	<i>M. kansasii</i>
–0,1–1,8	0,84	3	0,2–2,4	1,29	5	–	–	–	–0,2–2,0	0,93	3	<i>M. malmoense</i>
	3,10	11	1,2–4,5	2,84	11	2,0–5,6	3,79	16	0,2–3,1	1,66	5	<i>M. abscessus</i>
–0,1–1,8	0,84	3	–0,2–0,7	0,25	1	–	–	–	–	–	–	<i>M. scrofulaceum</i>
–0,2–1,3	0,56	2	–	–	–	–0,1–1,5	0,73	1	–	–	–	<i>M. szulgai</i>
0,2–2,6	1,41	5	0,2–2,4	1,29	5	0,3–2,5	1,42	6	–0,3–1,6	0,66	2	<i>M. avium M. intracellulare</i>
7,3–13,6	10,45	37	7,5–13,7	10,59	41	3,3–7,6	5,45	23	15,4–24,4	19,93	60	<i>M. species</i>
	–	–	0,2–2,4	1,29	5	1,1–4,1	2,60	11	–	–	–	<i>M. mucogenicum</i>
	–	–	1,4–4,8	3,10	12	0,6–3,2	1,89	8	–	–	–	Другие виды НТМБ*
–0,1–1,8	0,84	3	2,1–6,1	4,1	16	–0,1–1,5	0,71	3	0,2–3,1	1,66	5	МТС + НТМБ
0,7–3,8	2,25	8	3,6–8,3	5,94	23	–0,1–1,5	0,71	3	–	–	–	НТМБ + НТМБ
79,1–87,0	83,05	294	49,7–59,7	54,7	212	34,9–44,2	39,57	167	21,3–31,2	26,24	79	Однократно выделенные НТМБ

Примечание: другие НТМБ (абс. ч.): 2020 г. – *M. smegmatis* – 1, *M. celatum* – 1, *M. simiae* – 4, *M. interjectum* – 1, *M. lentiflavum* – 1; 2021 г. – *M. smegmatis* – 1, *M. celatum* – 6, *M. simiae* – 1, *M. interjectum* – 2, *M. lentiflavum* – 2.

продолжительная колонизация респираторного тракта НТМБ может вызвать при определенных условиях заболевание (например, состояние после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня для диагностики МЛ в Республике Беларусь придерживаются международных критериев, предложенных консенсусом Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS), Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) и Американского общества по инфекционным заболеваниям (IDSA) [6]. За основу микробиологической диагностики микобактериозов взято наличие двух или более положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб или по меньшей мере одного положительного посева на НТМБ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) или промывных вод бронхов либо наличие гранулематозного воспаления или кислотоустойчивых микобактерий в биоптате легкого при положительном посеве на НТМБ или по меньшей мере одном положительном посеве мокроты или посева БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМБ.

С учетом несовершенства бактериологических методов исследования, возможности неустойчивого бактериовыделения диагноз микобактериоза может быть поставлен по однократному положительному посеву на НТМБ. В этих случаях за основу клинико-бактериологических критериев диагностики микобактериоза следует взять одновременное выявление клинико-рентгенологических и лабораторных признаков заболевания, характерных для микобактериоза, и выделение культуры НТМБ.

Диагноз МЛ может устанавливаться по однократному первичному выделению культуры НТМБ:

- при совпадении даты появления клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (кашель, катаральные явления в легких, повышение температуры, ускорение СОЭ и выявление характерного специфического процесса в легких рентгенологически) с датой выделения НТМБ из диагностического материала;
- при совпадении даты активизации процесса с датой выявления культуры НТМБ, причем можно ставить диагноз микобактериоза по однократному выделению НТМБ при выделении культуры, относящейся к потенциально патогенным микобактериям;
- при одновременном выделении НТМБ и *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) приоритет отдается классическим МБТ, тогда как выделение нетуберкулезных микобактерий признается простым носительством и не требует специфической терапии; в редких случаях, когда больной микобактериозом заражается туберкулезом как вторичной инфекцией и выделяют два вида микобактерий: туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии оцениваются как этиологически значимые микроорганизмы;
- интерпретация состояния как рецидива микобактериоза возможна при возобновлении стойкого бактериовыделения НТМБ в диагностическом материале после излечения или окончания антибактериальной терапии в сочетании с проявлением воспаления и клиническими и лабораторными данными.

При гистологическом исследовании различить туберкулез и микобактериоз не представляется возможным, так как морфологические изменения при туберкулезе



неотличимы от таковых при МЛ. Диагностика микобактериоза должна быть основана на выявлении и определении вида микобактерий (культуры мокроты и/или ткани) [2].

В нашей стране, как и во всем мире, единые подходы к лечению МЛ отсутствуют. В соответствии с существующими международными рекомендациями лечение пациента с МЛ заключается в назначении от 3 до 5 антибактериальных препаратов одновременно. Доказанной эффективностью в лечении пациентов с МЛ обладают рифампицин, этамбутол, макролиды (азитромицин, кларитромицин), аминогликозиды (амикацин). Продолжительность химиотерапии может варьировать в диапазоне от 12 до 48 месяцев и более. На сегодняшний день существует понимание того, что схема лечения у пациентов с МЛ должна зависеть от типа НТМБ, ее лекарственной чувствительности и клинической формы заболевания [1, 6, 8].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 основным этиологическим фактором микобактериозов органов дыхания остаются *Mycobacterium avium* в 44,35% случаев. Произошли изменения в видовой структуре НТМБ в сторону уменьшения видового разнообразия и увеличения выделения *M. goodii*.

«Золотым стандартом» в диагностике нетуберкулезных микобактериозов остается культуральное исследование диагностического материала, в том числе исследование культуры ткани.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zajceva A.S., Stepanyan I.E., Shmelev E.I. Mycobacteriosis of the lungs: unresolved issues of antibacterial therapy. *Vestnik CNIIT*. 2022;1:6–16. (in Russian)
2. Surkova L.K., Dyus'mikeeva M.I., Zaluckaya O.M., Nikolenko E.N., Strinovich A.L., Shalamovskij V.V. Non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs: morphological manifestations and diagnostic features. *Zdravooohranenie*. 2021;12:5–12. (in Russian)
3. Surkova L.K., Zaluckaya O.M., Skryagina E.M., Nikolenko E.N., Yackevich N.V., Strinovich A.L., Shalamovskij V.V., Davidovskaya E.I., Bogush L.S. Isolation and identification of non-tuberculosis mycobacteria and diagnosis of lung mycobacteriosis in the Republic of Belarus. *Recipe*. 2020;23(5):712–722. (in Russian)
4. Surkova L.K., Zaluckaya O.M., Nikolenko E.N., Strinovich A.L., Davidovskaya E.I., Bogush L.S. Evaluation of the etiological role of non-tuberculosis mycobacteria in the development of lung mycobacteriosis. *Recipe*. 2020;23(5):723–729. (in Russian)
5. Truhan D.I. New coronavirus infection (COVID-19) and diseases/pathological conditions of the respiratory system. *Medical Council*. 2022;16(18):154–161. (in Russian)
6. Daley C.L. *Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020*. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/71/4/e1/5867961> by guest on 10 April 2023.
7. Wu J., Zhang Y., Li J., Lin S., Wang L., Jiang Y., Pan Q., Shen X. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109736. doi: 10.1371/journal.pone.0109736
8. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration*. 2016;91(5):386–402.
9. Ko R.E., Moon S.M., Ahn S., Jhun B.W., Jeon K., Kwon O.J., Huh H.J., Ki C.S., Lee N.Y., Koh W.J. Changing Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases in a Tertiary Referral Hospital in Korea between 2001 and 2015. *J. Korean Med. Sci*. 2018;33(8):e65. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e65