

Н. В. Мановицкая, Г. Л. Бородина, М. И. Дюсьмикеева,
Б. А. Волынец, Д. И. Бородин

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗОВ ЛЕГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты обследования пациентов с микобактериозом легких, всего 54 пациента (средний возраст 61 год [49 лет; 76 лет]). Диагноз микобактериоз был выставлен по результатам бактериологического исследования образцов биопсии. В анамнезе 22,2% пациентов имелись хронические неспецифические респираторные заболевания. Представители *M. avium complex* (MAC) встречались в 39 случаях (72,2%) (95% ДИ 60,3–84,2). Все другие виды НТМБ, не относящиеся к MAC, в сумме составили 22,2% – определялись у 12 пациентов (95% ДИ 11,1–33,3). Смешанные изоляты встречались у 3 пациентов (5,5%) (95% ДИ –0,5–11,7). Клиническая и бактериологическая эффективность лечения были достаточно низкие (65,1%), особенно, у пожилых пациентов с *M. avium complex*.

Ключевые слова: микобактериоз легких; нетуберкулезные микобактерии; диагностика, лечение.

N.V. Manovickaya, G. L. Borodina, M. I. Dusmikeeva, B. A. Volynets, D. I. Borodin

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYCOBACTERIOSIS OF THE LUNGS WITHOUT BACTERIAL RELEASE

In the article there are the results of the examination of 54 patients (median age 61 years [49 years; 76 years]) with mycobacteriosis of the lungs. The diagnosis of mycobacteriosis was established according to the results of bacteriological examination of biopsy specimens. There were chronic non-specific respiratory diseases in the case histories of 22.2% of patients. *M. avium complex* (MAC) were detected in 39 cases (72.2%) (95% CI 60.3–84.2), all the other types of non-tuberculous mycobacteria (NTMB) were 22.2% in total – they were detected in 12 patients (95% CI 11.1–33.3), mixed isolates were in 3 patients (5.5%) (95% CI –0.5–11.7). The clinical and bacteriological effectiveness of treatment were low enough (65.1%), especially in elderly patients with *M. avium complex*.

Key words: pulmonary mycobacteriosis; non-tuberculous mycobacteria; diagnosis; treatment.

Актуальность. Актуальность проблемы микобактериозов ежегодно растет и привлекает всё большее внимание исследователей и клиницистов [1, 5]. Это связано с большей осведомлённостью о заболевании, с появлением новых, более точных и совершенных диагностических методик идентификации микобактерий, ежегодным ростом числа людей, входящих в группы риска [2]. Микобактериоз легких приобре-

тает все большее значение в Республике Беларусь, в том числе и на фоне снижения заболеваемости туберкулезом. В Республике Беларусь внедрена в практику лабораторная технология диагностики микобактериозов с достоверными методами видовой идентификации. Однако до настоящего времени многие эпидемиологические и клинические аспекты микобактериоза остаются нерешенными [3, 4].

Цель: анализ клинико-лабораторных показателей и рентгенологической картины у пациентов с микобактериозом легких без спонтанного бактериовыделения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обследование 54 пациентов с микобактериозом легких без бактериовыделения, которые находились на лечении в Республиканском научно-практиче-

сском центре пульмонологии и фтизиатрии (г. Минск). Критерием включения в исследование явилось установление диагноза микобактериоза путем выделения культуры НТМБ в биоптатах легких бактериологическим методом при соответствующей морфологической картине и отсутствии *M. tuberculosis complex* (согласно рекомендациям американского торакального общества) [4]. Среди обследованных пациентов с микобактериозом легких было 19 мужчин (35,2%) и 35 женщин (64,8%), медиана возраста составила 61 год [49 лет; 76 лет] (от 19 лет до 89 лет). Для идентификации нетуберкулезных микобактерий применяли разработанный в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» алгоритм с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов на основе гибридизации с ДНК-зондами (LPA) методом Geno Type *Mycobacterium CM/AS* (Hain Science, Германия). Были изучены анамнестические данные пациентов, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. При проведении статистической обработки данных использовались программа STATISTICA 10.0.

Таблица 1. Распределение пациентов с микобактериозом легких по возрасту

Возраст	19-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	80-89	Всего
Количество пациентов (абс.)	5	6	4	12	9	13	5	54
Количество пациентов (%)	9,2	11,1	7,4	22,2	16,7	24,1	9,2	100

сском центре пульмонологии и фтизиатрии (г. Минск). Критерием включения в исследование явилось установление диагноза микобактериоза путем выделения культуры НТМБ в биоптатах легких бактериологическим методом при соответствующей морфологической картине и отсутствии *M. tuberculosis complex* (согласно рекомендациям американского торакального общества) [4]. Среди обследованных пациентов с микобактериозом легких было 19 мужчин (35,2%) и 35 женщин (64,8%), медиана возраста составила 61 год [49 лет; 76 лет] (от 19 лет до 89 лет). Для идентификации нетуберкулезных микобактерий применяли разработанный в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» алгоритм с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов на основе гибридизации с ДНК-зондами (LPA) методом Geno Type *Mycobacterium CM/AS* (Hain Science, Германия). Были изучены анамнестические данные пациентов, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. При проведении статистической обработки данных использовались программа STATISTICA 10.0.

Результаты и обсуждение. Большую часть в исследуемой группе составили паци-

енты в возрасте старше 50 лет – 39 пациентов (72,2%) (95% ДИ 60,3–84,2), из них 13 пациентов (24,1% от общего количества) в возрастном диапазоне от 71 до 80 лет, 12 пациентов (22,2%) – от 51 до 60 лет. В возрасте до 50 лет включительно было 15 пациентов (27,8%) (95% ДИ 15,8–39,7). Распределение пациентов по возрастным группам представлено в таблице 1.

Преобладали городские жители – 88,9% (48 пациентов) (95% ДИ 80,5–97,3), сельские жители составили 11,1% (6 пациентов) (95% ДИ 2,7–19,5). В целом процент урбанизации в Республике Беларусь составляет 78,6%. Не работали 34 пациента (63,0%) (95% ДИ 50,1–75,8), из них 27 человек являлись пенсионерами, 7 человек не работали по другим причинам. Работали 20 пациентов (37,0%) (95% ДИ 24,1–49,9), из них 5 человек имели высшее образование, 15 человек – среднее и среднее специальное образование.

Установлено, что только 25 пациентов (46,3%) (95% ДИ 33,0–59,6) имели заболевания, которые могли явиться факторами риска развития микобактериоза легких. Медиана возраста данных пациентов составила 57 лет [45 лет; 71 год]. У 12 пациентов (22,2% от всех пациентов) (95% ДИ 11,1–33,3) имелись хронические неспецифические заболевания органов дыхания. Остаточные посттуберкулезные изменения определялись у 3 пациентов (5,5%) (95% ДИ –0,5–11,7), у 2 пациентов (3,7%) выраженный пневмофиброз после перенесенной пневмонии. У 3 пациентов (5,5%) (95% ДИ –0,5–11,7) имелась иммуносупрессия, связанная с ВИЧ-инфекцией III стадии (2 пациента) и приемом

иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки (1 пациент). У 1 пациентки в анамнезе имелся рак молочной железы (1,8%), у 2 пациентов (3,7%) – сахарный диабет II типа (таблица 2).

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов с микобактериозом легких

Клинический диагноз	Количество пациентов абс. (%)
ХОБЛ	7
Бронхоэктатическая болезнь	3
Бронхиальная астма	2
Интерстициальное заболевание легких	2
ВИЧ-инфекция	2
Состояние после трансплантации почки (2013 г.)	1
Сахарный диабет II типа	2
Рак молочной железы	1
Поствоспалительный пневмофиброз	2
Туберкулез органов дыхания в анамнезе (клинически излеченный)	3

Не имели факторов риска развития микобактериоза легких 29 пациентов (53,7%) (95% ДИ 40,4–67,0), медиана возраста 58 лет [51 год; 72 года] (от 20 до 89 лет). Из них только 9 пациентов были старше

70 лет, в то же время 5 пациентов были моложе 40 лет.

Клиническая картина при микобактериозе легких не являлась специфичной. У 28 пациентов (51,8%) (95% ДИ 38,5–65,2) имелись выраженные проявления интоксикационного и (или) респираторного синдромов, в то же время у 26 пациентов (48,2%) (95% ДИ 34,8–61,5) наблюдалось малосимптомное или бессимптомное течение заболевания. У 25 пациентов (46,3%) определялись воспалительные изменения в общем и биохимическом анализах крови (повышение СОЭ, лейкоцитов, С-реактивного белка). Диаскинтест на диагностическом этапе выполнялся у 34 пациентов, у всех результаты были отрицательными (100%).

Всем пациентам выполнялось рентгенографическое исследование и компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения. Рентгенологическая картина у пациентов с микобактериозом легких проявлялась разнообразными синдромами, которые были подобны изменениям при неспецифических воспалительных заболеваниях органов дыхания или при туберкулезе (рис. 1, таблица 3).

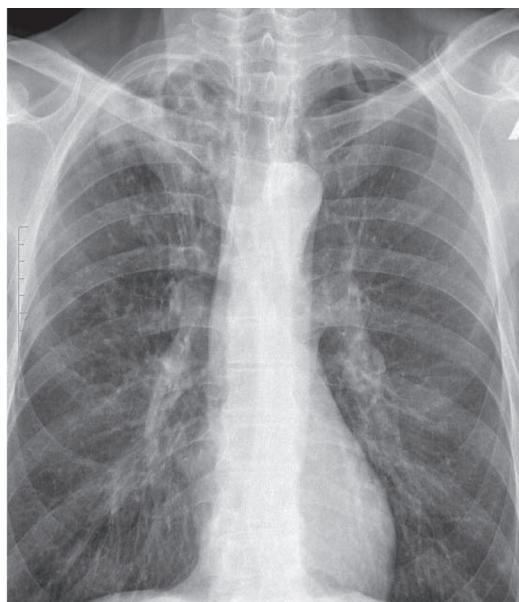


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма и КТ пациента М.

Таблица 3. Рентгенологическая картина у пациентов с микобактериозом легких

Рентгенологические синдромы	Количество пациентов абс. (%)
Очаговые тени	16 (29,6)
Ограниченные затенения (инфильтраты)	26 (48,1)
Кольцевидные тени (полостные образования)	15 (27,8)
Диссеминации	4 (7,4)
Бронхоэктазы	4 (7,4)
Кальцинаты	2 (3,7)
Пневмофиброз	13 (24,1)
Расширение корня легких	2 (3,7)
Сочетание нескольких рентгенологических синдромов	26 (48,1)
Двустороннее поражение	17 (31,5)

У пациентов с микобактериозом при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки чаще всего определялись ограниченные затенения в виде различных участков инфильтрации и очаговые тени – соответственно 48,1% (26 пациентов) (95% ДИ 34,8–61,5) и 29,6% (16 пациентов) (95% ДИ 17,4–41,8). Достаточно часто встречались полостные образования – 27,8% случаев (15 пациентов) (95% ДИ 15,8–39,7). Пневмофиброз определялся у 24,1% (13 пациентов) (95% ДИ 12,6–35,5), из них у 5 пациентов как следствие сопутствующих хронических неспецифических заболеваний органов дыхания, у 3 – после перенесенного туберкулеза, у 5 – вследствие длительного течения микобактериоза. Почти в половине случаев встречалось сочетание нескольких рентгенологических синдромов – 48,1% (26 пациентов) (95% ДИ 34,8–61,5). Двусторонняя локализация патологических изменений наблюдалась у 17 пациентов (31,5%) (95% ДИ 19,1–43,9) (таблица 2). У 27 пациентов (50,0%) отмечалось поражение верхних долей легких (95% ДИ 36,7–63,3), у 6 пациентов (11,1%) (95% ДИ 2,7–19,5) – изменения в прикорневых отделах.

Как уже указывалось, клинические симптомы микобактериозов полиморфны и не-

специфичны, поэтому пациенты практически всегда нуждаются в проведении дифференциальной диагностики, прежде всего с туберкулезом, и диагностируются при подозрении на туберкулез легких. В данной группе при соответствующей туберкулезу клинико-рентгенологической картине (за исключением отрицательного диаскинтеста) отсутствовало бактериовыделение, невозможно было бактериологически подтвердить диагноз. В результате диагноз микобактериоза легких был установлен после проведения диагностической операции (видеоассистированной торакоскопии), морфологического исследования и бактериологического анализа биоптатов.

В таблице 4 представлены данные о видовой принадлежности НТМБ, выявленных у пациентов исследуемой группы.

Таблица 4. Виды НТМБ у пациентов с микобактериозом легких

Виды НТМБ	Количество пациентов абс. (%)
<i>M. avium</i>	30 (55,5%)
<i>M. intracellulare</i>	9 (16,7%)
<i>M. xenopi</i>	4 (7,4%)
<i>M. kansasii</i>	4 (7,4%)
<i>M. species</i>	3 (5,5%)
<i>M. chelonae</i>	1 (1,8%)
<i>M. species</i> + <i>M. malmoense</i>	1 (1,8%)
<i>M. avium</i> + <i>M. species</i>	1 (1,8%)
<i>M. intracellulare</i> + <i>M. species</i>	1 (1,8%)

В структуре возбудителей преобладали медленнорастущие виды НТМБ, наиболее распространенными видами являлись *M. avium* (55,5%) и *M. intracellulare* (16,7%). Таким образом, представители *Mycobacterium avium complex* (MAC) встречались в 39 случаях (72,2%) (95% ДИ 60,3–84,2). Все другие виды НТМБ, не относящиеся к MAC, в сумме составили 22,2% – определялись у 12 пациентов (95% ДИ 11,1–33,3). Смешанные изоляты встречались у 3 пациентов (5,5%) (95% ДИ –0,5–11,7) (таблица 3). Полученные результаты согласуются

с литературными данными о наибольшей частоте выявления МАС при микобактериозе у человека во многих странах [2, 3]. Не было выявлено статистически значимых различий между частотой отдельных рентгенологических синдромов при различных видах НТМБ. При анализе видов НТМБ в зависимости от возраста пациентов также не было отмечено значимых различий. Так *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. chelonae* встречались преимущественно у пациентов до 60 лет – 8 случаев из 27 против 1 случая из 27 пациентов старше 61 года, однако различия не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$, двусторонний критерий Фишера). У пациентов с ВИЧ-инфекцией (2 пациента) выявлялись НТМБ МАС (1 – *M. avium* и 1 – *M. intracellulare*).

Так как диагноз микобактериоза по современным представлениям не предполагает обязательного назначения лечения, то терапия назначалась строго индивидуально по показаниям, исходя из соотношения возможного риска и пользы. Нетуберкулезные микобактерии чувствительны *in vitro* только к высоким концентрациям противотуберкулезных лекарственных средств, прежде всего, в связи с высокой природной резистентностью.

В основном, лечение основывается на длительном (около 1 года) эмпирическом применении противотуберкулезных лекарственных средств (амикацин, этамбутол и рифампицин) в сочетании с антибиотиками из разряда макролидов (обычно использовался кларитромицин) или левофлоксацином (фторхинолон) в зависимости от формы заболевания и сочетания с ВИЧ-инфекцией.

В то же время у 7 пациентов в (13,0% случаев), если изменения в легких не были распространенными и локализовались в одном месте, и в процессе операции атипичной резекции доли правого или левого легкого удавалось удалить все патологические изменения, химиотерапия не назначалась,

а использовался метод клинического наблюдения. Таким образом, диагностическое исследование становилось одновременно и методом лечения пациентов.

Клиническая эффективность при лечении распространенных форм заболевания была достаточно низкой (65,1%) пациентов, причем самая низкая эффективность лечения наблюдалась при наличии *M. avium* (особенно, у пожилых пациентов), что объясняется, преимущественно, природной устойчивостью нетуберкулезных микобактерий к лекарственным средствам. В то же время у 6 (11,2% случаев) из 7 пациентов, не получавших химиотерапию, которым удалось удалить патологические изменения хирургическим путем, сохранялось хорошее самочувствие и отсутствие клинических симптомов на фоне стойкого отсутствия бактериовыделения.

Таким образом, медиана возраста обследованных пациентов с микобактериозом легких составила 61 год [49 лет; 76 лет]. У 12 пациентов (22,2%) (95% ДИ 11,1–33,3) имелись сопутствующие хронические неспецифические заболевания органов дыхания, при этом 54,7% пациентов не относились к группам риска развития микобактериоза легких.

У пациентов в исследуемой группе ведущую роль в качестве этиологического фактора микобактериозов играет комплекс МАС – 39 случаев (72,2%) (95% ДИ 60,3–84,2), все другие виды НТМБ составили 22,2% (95% ДИ 11,1–33,3), ассоциации НТМБ встречались у 3 пациентов (5,5%) (95% ДИ –0,5–11,7).

Диагностика микобактериозов основывается, в основном, на бактериологических данных, так как микобактериозы не имеют специфических клинических и рентгенологических признаков. В большинстве случаев для диагностики процесса требуется выполнение видеoaссистированной торакоскопии с биопсией легкого, но нере-

дко это вмешательство оказывается одновременно методом лечения.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки чаще всего определялись ограниченные затенения в виде участков инфильтрации 48,1% (26 пациентов) (95% ДИ 34,8–61,5).

Лечение микобактериозов в некоторых случаях является даже более серьезной проблемой, чем лечение туберкулеза. Из-за высокой природной резистентности нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам эффективность лечения всех известных методов терапии остается недостаточно высокой.

Литература

1. *Микобактериозы: современное состояние проблемы* / В. Н. Зимина, С. Ю. Дегтярева, Е. Н. Бе-

лобородова, Е. И. Кулабухова, Л. И. Русакова, О. В. Фисенко // *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. – 2017. – Том 19 (№ 4). – С. 276–282.

2. *Микобактериозы легких: учебно-методическое пособие* / Г. Л. Бородина [и др.] – Минск : БГМУ, 2018. – 28 с.

3. Brode, S. K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. / S. K. Brode, C.L. Daley, T.K. Marras // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18 (11). – P. 1370–1377.

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. www.cdc.gov/eid.

Поступила 26.06.2020 г.