

ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Залуцкая О.М., Гуревич Г.Л., Кралько В.Я., Суркова Л.К., Лобик В.И.,
Скрягина Е.М., М.И. Дюсьмикеева

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) способны вызвать патологию, сходную по клиническим и рентгенологическим проявлениям с туберкулезом (ТБ) и неспецифическими воспалительными заболеваниями легких. Данная патология приобретает все большее значение в республике на фоне снижения заболеваемости туберкулезом [3].

Известно, что выделение НТМ из патологического материала не всегда свидетельствует о безусловном этиологическом значении НТМ. Диагностика микобактериоза легких базируется на следующих критериях Американского торакального общества [4]:

- наличие прогрессирующих очаговых, инфильтративных или полостных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки или мультифокальных бронхоэктазов и мелких очагов на компьютерной томографии высокой разрешающей способности (КТВР);
- наличие клинических симптомов заболевания легких;
- выделение культуры НТМ в образцах мокроты при исключении других доказанных заболеваний.

Для подтверждения диагноза микобактериоза необходимо получить по крайней мере два положительных результата выделения НТМ при условии отсутствия микобактерий туберкулеза (МБТ). Безусловным диагностическим признаком микобактериоза считается однократное выделение НТМ из закрытого очага, из которого проба получена в стерильных условиях (абсцесс, биоптат, операционный материал) [1, 2].

Материалы и методы

В исследование включен 171 пациент, у которого в 2014 г. из биологического материала выделены НТМ (основная группа 1 (ОГ1)), а также 105 пациентов, выделявших НТМ в 2013 г. и находившихся под наблюдением (основная группа 2 (ОГ2)). У всех пациентов изучена медицинская документация, истории болезней и амбулаторные карты.

Всем пациентам выполнены клиничко-лабораторные диагностические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, тестирование на ВИЧ, а также инструментальные и функциональные исследования: бронхоскопия, спирография; ультразвуковое исследование внутренних органов, плевральных полостей при необходимости, КТВР на компьютерном томографе. Данные о наличии изменений в легких оценивались на основании выполненных КТВР легких.

Химиотерапия пациентов на этапе проведения дифференциальной диагностики проводилась в соответствии с Клиническим руководством по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм.

Информация о пациентах вносилась в анкету, включающую данные о пациенте, социальную характеристику пациента, клинические данные и данные лабораторного исследования.

Для выделения НТМ использовали две питательные среды: яичную среду Левенштейна-Йенсена и жидкую питательную среду в ВАСТЕС MGIT 960. Основным диагностическим материалом для исследования служила мокрота. Микроскопическое исследование проводили с окраской по Цилю-Нильсену. Нетуберкулезные микобактерии идентифицировали на основании результатов культуральных и биохимических тестов, выполненных в соответствии со стандартными методиками. Лекарственная чувствительность НТМ определялась с использованием автоматизированной системы для ускоренного определения лекарственной чувствительности МБТ ВАСТЕС MGIT 960 и методом абсолютных концентраций с использованием плотной питательной среды Левенштейна-Йенсена. Бактериологические исследования проводили в соответствии с Руководством по лабораторной диагностике туберкулеза (приказ МЗ от 22.03.2013 № 377). Молекулярно-генетическая идентификация проводилась с использованием диагностического набора GenoType Mycobacterium CM (Hain LifeScience, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты собственных исследований

1. Социальная характеристика пациентов, выделяющих НТМ.

Среди пациентов, включенных в исследование ОГ1 было 97 мужчин (56,7%) и 74 женщины (43,3%). В г. Минске проживало 76 человек (44,7%), в Брестской области – 16 человек (9,4%), Витебской – 12 человек (7,1%), Гомельской – 10 человек (5,9%), Гродненской – 2 человека (1,2%), Могилевской – 33 человека (19,4%), Минской – 18 человек (10,6%). Пациенты, находящиеся в местах лишения свободы и относящиеся к ведомству МВД – 3 (1,8%) человека (рис. 1).

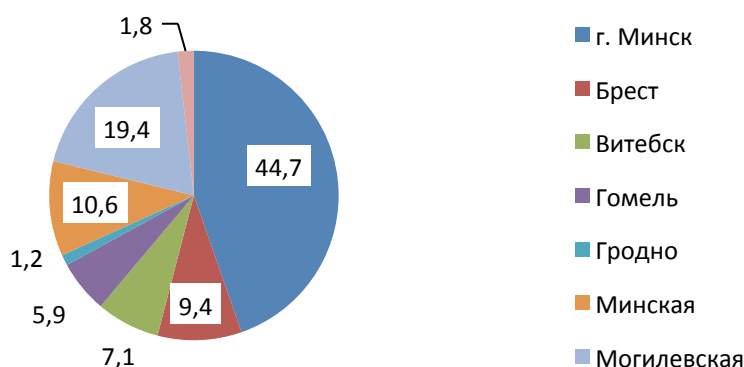


Рисунок 1 – Распределение пациентов, выделяющих НТМ, по месту жительства

Как следует из данных рис. 1, основная часть (74,7%) пациентов, выделяющих НТМ, проживает в г. Минске, Минской и Могилевской областях, что, вероятно, свидетельствует о более высоком уровне диагностики НТМ в данных регионах. Городские жители составили 82,3% (135 пациентов), жители села – 17,7% (29 пациентов).

Возрастная структура пациентов, включенных в ОГ1 приведена на рис. 2.

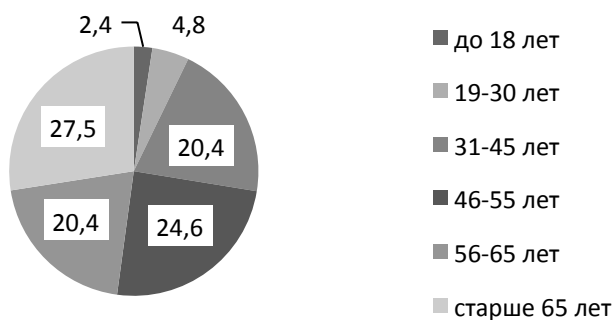


Рисунок 2 – Возрастная структура пациентов, включенных в ОГ1

Таким образом, среди пациентов, выделяющих НТМ, 72,4% составили лица в возрасте старше 45 лет.

Законченное высшее образование имели 28 пациентов (20,7%) из 135 опрошенных, среднее специальное – 58 (43,0%), среднее - 47 (34,8%), начальное и ниже – 2 человека (1,5%). По роду занятий пациенты распределились следующим образом: учащиеся (студенты) - 3 пациента (1,9%), неработающие - 35 (21,9%), имеющие стойкую утрату трудоспособности с определением группы инвалидности – 19 (11,9%), пенсионеры – 50 (31,3%), пациенты трудоспособного возраста – 53 (33,1%). Подавляющее большинство пациентов имели отдельное собственное жилье (дом либо квартира) – 159 человек (97%), в общежитии проживали 4 пациента (2,4%), лица без определенного места жительства – 1 пациент (0,6%).

Работали на вредном производстве ранее 16,8% пациентов, работают на вредном производстве в настоящее время 7 пациентов (6,9%), в том числе 4 пациента - от 2-х до 5 лет, 3 пациента – свыше 10 лет.

Работали в сельском хозяйстве 42,9% пациентов. Контакты с сельскохозяйственными животными (крупным рогатым скотом, свиньями и др.) имели 15,5% пациентов, с домашними птицами - 17,2% пациентов, с сырой рыбой (ловля рыбы, аквариумы, рыбное производство) – 9,7% пациентов.

Занимался водными видами спорта 1 пациент (0,7%). Проживали вблизи водоемов, болот 11 пациентов (7,2%). Посещали бассейн 4 пациента (2,6%).

Находились в местах лишения свободы в течение последних 10 лет 15 пациентов (10,1%). Злоупотребление алкоголем установлено у 19 пациентов (12,4%), курили 58 пациентов (37,9%). Признали употребление наркотических средств 4 пациента (2,5%). Стационарное лечение в течение последних 2-х лет проходили 83 пациента (61,5%) (рис. 3).



Рисунок 3 – Социальная характеристика пациентов, выделяющих НТМ, %

Таким образом, наиболее значимыми социальными факторами у пациентов, выделяющих НТМ, являются: проживание в городе, где выше доступность специализированной медицинской помощи, средний и среднеспециальный уровень образования, курение и нахождение на стационарном лечении в течение последних 2-х лет. Пребывание в стационаре как фактор риска следует в первую очередь расценивать не как опасность нозокомиальной трансмиссии НТМ, а как наличие хронической патологии у пациентов.

2. Клиническая характеристика пациентов, выделяющих НТМ

Положительный ВИЧ-статус имели 10 пациентов (17,1%), в т.ч. у 7 пациентов ВИЧ-инфекция установлена в ходе исследования. Первую и вторую стадию ВИЧ имели по 1 пациенту, третью – 3, четвертую стадию – 2 пациента. Получали антиретровирусную терапию 6 пациентов. Отрицательный результат тестирования на ВИЧ установлен у 135 пациентов, статус ВИЧ неизвестен у 26 пациентов.

Ранее перенесенный туберкулез установлен у 49 пациентов (31,0%). Остаточные изменения выявлены у 39 пациентов, в т.ч. малые остаточные изменения (МОИ) – у 17 пациентов (43,6%), большие остаточные изменения (БОИ) – у 21 пациента (53,8%), остаточные изменения позвоночника были у 1 пациента, перенесшего внелегочный туберкулез (2,6%).

Ранее перенесенные заболевания легких имели 48 пациентов (33,6%). Хронические сопутствующие заболевания имели 75 пациентов (51,7%). Оперативное лечение легких в анамнезе имели 6 пациентов (4,8%).

Клинические проявления иммунодефицита установлены у 11 пациентов (8,0%), в т.ч. местные грибковые инфекции у 1 пациента, рецидивирующий герпес – у 5, острые респираторные инфекции более 4-х раз в году – у 2, рецидивирующие бактериальные инфекции верхних дыхательных путей – у 3 пациентов.

Иммуносупрессивная терапия проводилась 14 пациентам (9,5%), в т.ч. более 10 лет назад – у 4 пациентов, менее 10 лет – у 10 пациентов (рис. 4).

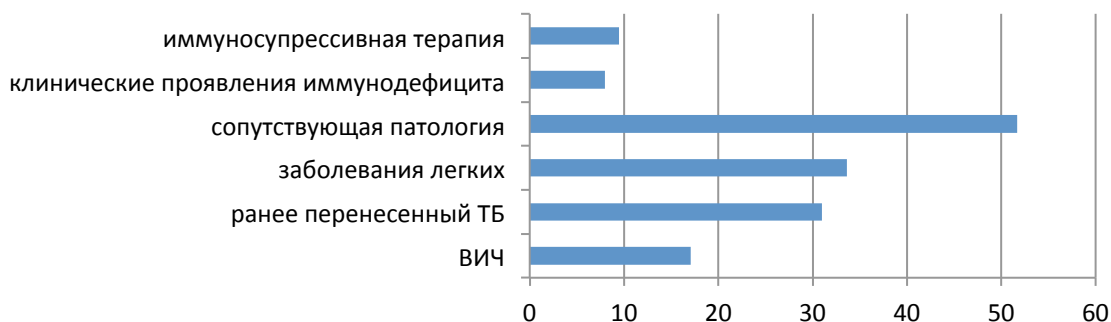


Рисунок 4 – Клиническая характеристика пациентов, выделяющих НТМ, %

Выделение НТМ за последние 3 года зарегистрировано у 43 (32,6%) из 132 пациентов.

Таким образом, клинически пациенты, выделяющие НТМ, характеризуются наличием в анамнезе хронической патологии легких, в том числе туберкулеза, хронической сопутствующей патологии. Особую группу риска составляют пациенты с иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфицированные.

3. Клинико-рентгенологические проявления заболевания

Длительность настоящего заболевания пациентов, выделяющих НТМ, представлена на рис. 5.

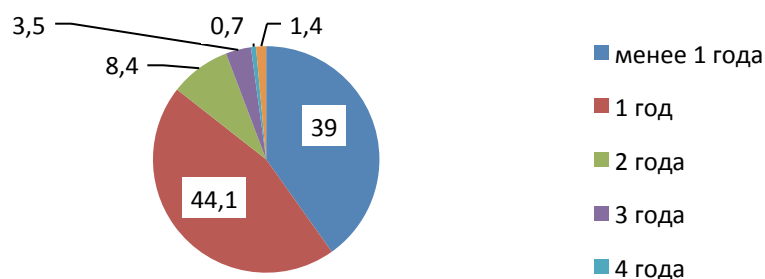


Рисунок 5 – Длительность настоящего заболевания пациентов, выделяющих НТМ

Как следует из данных рис. 5, у 83,1% пациентов, выделяющих НТМ, длительность заболевания составила 1 год и менее.

Длительность наблюдения до обнаружения НТМ от 1 до 10 дней установлена у 26 пациентов (19,7%), от 2-х до 3-х недель – у 16 (12,1%), до 1 месяца – у 24 (18,2%), до 6 месяцев - у 32 (24,2%), свыше 6 месяцев – у 34 пациента (25,8%).

Симптомы интоксикации отмечали 46 пациентов (30,5%), повышение температуры тела до 38°C – 35 пациентов (26,5%), свыше 38°C - 11 пациентов (8,8%). Ночная потливость отмечена у 29 пациентов (22,0%), снижение массы тела - у 32 пациентов (21,9%). Боли, связанные с интоксикацией, отметили 28 пациентов (16,4%), в т.ч. головные - 20 пациентов (71,4%), суставные - 5 пациентов (17,9%), мышечные – 3 пациента (10,7%).

Функция внешнего дыхания (ФВД) оценена у 87 пациентов, отклонения от нормы выявлены у 28 пациентов (33,7%).

Дыхательная недостаточность (ДН) 0 степени установлена в 43 случаях (49,4%), ДН 0-1 - в 23 случаях (26,4%), ДН 1 - в 9 случаях (10,3%), ДН 1-2 - в 7 случаях (8,0%), ДН 2 - у 4 пациентов (4,1%), ДН 2-3 – у 1 пациента (1,1%). Таким образом, клинически значимая ДН 2 и 2-3 степени установлена у 5,7% пациентов.

Симптомы со стороны органов дыхания имели 75 пациентов (55,6%), наличие кашля более 3 недель - 70 пациентов (47,6%), в т.ч. с мокротой - 67 пациентов (48,6%). Одышку при физической нагрузке отмечали 46 пациентов (34,1%), боли в грудной клетке вне зависимости от физической нагрузки - 16 пациентов (11,8%), кровохарканье - 4 пациента (2,6%) (рис. 6).

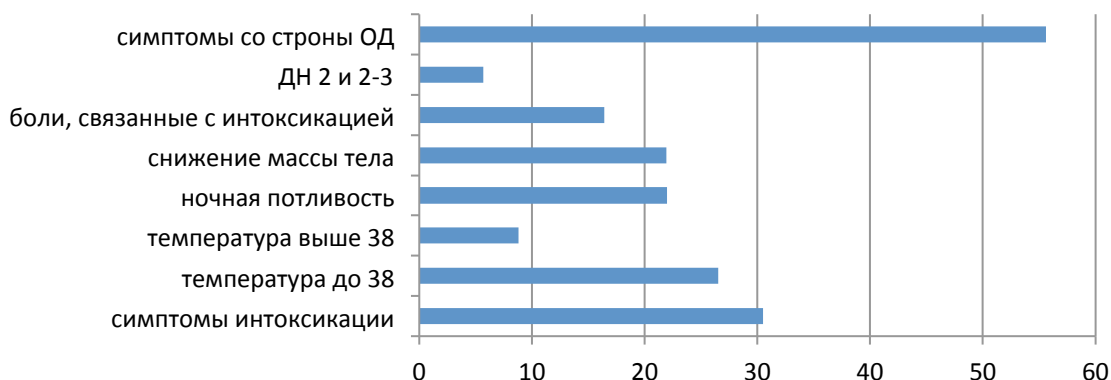


Рисунок 6 – Клинические проявления заболевания у пациентов, выделяющих НТМ, %

Рентгенологические изменения в легких пациентов носили следующий характер: инфильтраты – 59 (44,4%), очаги – 36 (27,1%), фокусы – 7 (5,3%), каверны – 2 (1,5%), диссеминация – 9 (6,8%), бронхоэктазы – 1 (0,8%), интерстициальные изменения – 3 (2,3%), другие изменения либо их сочетание – 16 пациентов (12,0%) (рис. 7).

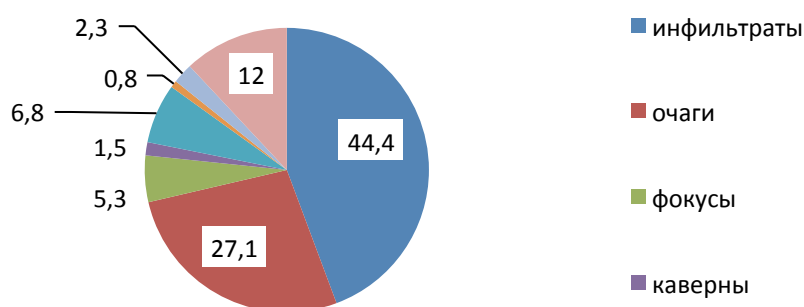


Рисунок 7 – Рентгенологические изменения в легких пациентов, выделяющих НТМ

По данным объективных рентгенологических обследований, распад в легких установлен в 30 случаях (21,9%). Локализация патологических изменений в легких установлена у 122 пациентов. Патология верхней доли справа выявлена у 86 пациентов (70,5%), средней и нижней доли – у 4 (3,3%) и 5 пациентов (4,1%) соответственно. Патология верхней доли слева выявлена в 23 случаях (18,9%), нижней доли - 4 (3,3%). Таким образом,

патологические изменения локализуются преимущественно в верхних долях обоих легких (89,4% случаев).

Поражение других органов отмечено у 9 пациентов (6,6%): лимфоузлов – у 7 пациентов, плевры – у 1 пациента, кожи – у 1 пациента.

Показатель СОЭ свыше 15 мм/ч установлен у 54 пациентов (47,4%). Уровень гемоглобина крови ниже 117 оказался у 17 (14,5%). Палочкоядерный сдвиг как признак хронического воспаления свыше 6% установлен у 18 пациентов (16,4%). Лейкоцитоз (свыше $9,0 \times 10^9$ /л) выявлен у 28 пациентов (24,8%), лимфопения – у 8 пациентов (17,7%), лимфоцитоз установлен у 29 пациентов (35,6%).

Предварительный диагноз туберкулеза органов дыхания был установлен у 87 пациентов (58,4%), микобактериоза – у 29 пациентов (19,5%), неспецифических заболеваний органов дыхания (НЗОД) – у 33 пациентов (22,1%).

Предыдущее лечение лекарственными средствами установлено у 108 пациентов. Из них антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия получали 18 пациентов (16,6%), кортикостероиды, в том числе ингаляционно, получали 8 пациентов (7,4%), противотуберкулезные лекарственные средства (ПТЛС) I ряда принимали 28 пациентов (25,9%), ПТЛС I и II ряда – 30 пациентов (27,7%), ПТЛС II ряда – 8 пациентов (7,4%). 16 пациентов (14,8%) принимали различные лекарственные средства, не связанные с этиотропной терапией (тризицин, аспаркам, промедол) либо получали монотерапию ПТЛС I и II ряда (изониазид, имепенем, левофлоксацин).

В ходе лечения пациенты получали противотуберкулезную терапию в 80 случаях (69,6%), антибактериальную терапию широкого спектра действия в 26 случаях (22,6%), симптоматическое лечение – в 5 случаях (4,3%).

Длительность лечения составила менее 1 месяца у 1 пациента (1,1%), до 3-х месяцев – у 39 пациентов (22,8%), от 3-х месяцев до полугода лечились 42 пациента (24,6%), до 1 года – 14 пациентов (8,2%), от 1 года до 2-х лет – 7 пациентов (4,1%), свыше 2-х лет – 2 пациента (1,2%). 66 пациентов не получали лечения (38,6%).

При оценке эффективности лечения улучшение установлено у 61 пациента (57,9%), стабилизация процесса в легких – у 16 пациентов (15,0%) (при микобактериозе расценивается как положительный результат лечения), прогрессирование заболевания – у 11 пациентов (10,3%), абациллирование – у 7 пациентов (6,5%), у 12 пациентов (11,2%) результаты обследования и клиническая оценка состояния процесса в легких не закончены на момент составления отчета. 64 пациента (37,4%) не явились на контрольное обследование, вследствие чего оценить эффективность лечения у них не представляется возможным.

Окончательный диагноз туберкулеза установлен у 42 (32,6%) пациентов, микобактериоза – у 44 (34,1%), НЗОД – у 14 пациентов (10,9%), туберкулеза и микобактериоза – у 13 пациентов (10,1%), микобактериоза и НЗОД (идиопатический легочной фиброз) – у 1 пациента (0,8%), другие

заболевания (ХОБЛ, хронический бронхит, саркоидоз, пневмония, альвеолит, идиопатический легочной фиброз) - у 15 пациентов (11,2%). Неспецифические заболевания органов дыхания как сопутствующая патология установлены у 9 пациентов (5,3%).

Таким образом, туберкулез легких является наиболее частым предварительным диагнозом у пациентов, выделяющих НТМ (58,4% случаев), в качестве окончательного диагноза он устанавливается в 32,6% случаев. Предварительный диагноз микобактериоза выставляется в 19,5% случаев, окончательный – в 34,1% случаев.

4. Бактериологические лабораторные данные

Основным материалом, из которого выделены культуры НТМ, являлась мокрота – 149 образцов (95,5%). Из пункционного либо биопсийного материала культуры микобактерий выделены у 7 пациентов (4,5%).

Культуры НТМ выделены у 110 пациентов (72,8%), МБТ и НТМ - у 37 пациентов (24,5%), ассоциация НТМ – у 4 пациентов (2,6%).

Культуры НТМ выделены однократно у 82 пациентов (54,7%), многократно (2 и более раз) – у 68 пациентов (45,3%). Видовая структура НТМ представлена на рис. 8.

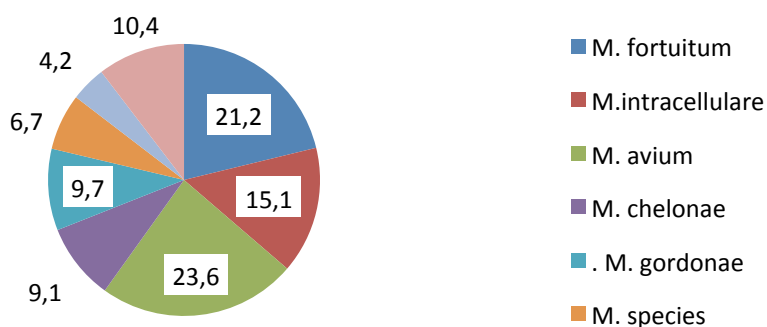


Рисунок 8 – Видовая структура НТМ, выделенных от пациентов ОГ1

Было выделено 5 смешанных культур *M. avium-M. tuberculosis*, 1 культура *M. avium-M. chelonae*, 1 культура *M. species-M. xenopi*.

Тест на лекарственную чувствительность проведен для 100% культур НТМ. Удельный вес лекарственно-устойчивых штаммов приведен на рис. 9.

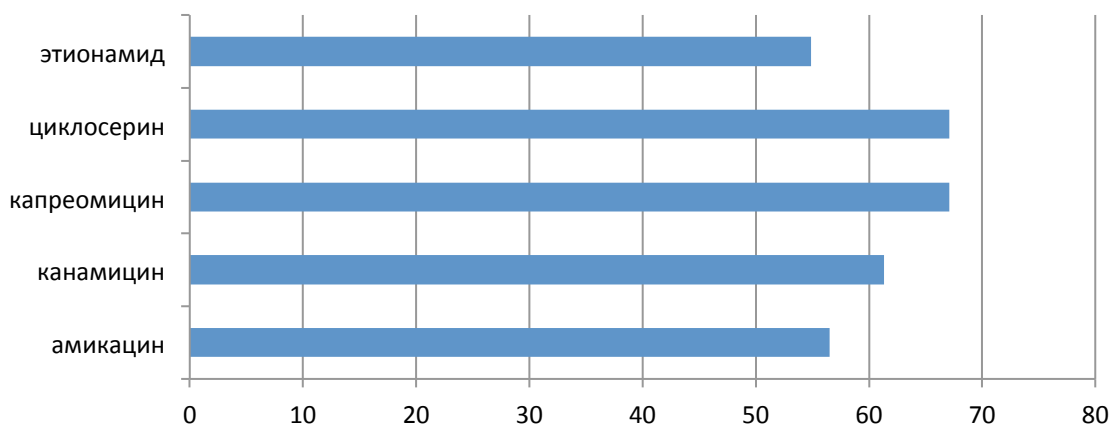


Рисунок 9 – Удельный вес лекарственно-устойчивых штаммов НТМ, %

Основными лекарственными средствами при лечении пациентов, выделяющих НТМ, являются ПТЛС I и II ряда, однако, учитывая широкий спектр устойчивости НТМ к указанным лекарственным средствам, эффективность данных схем лечения требует дальнейшего изучения.

5. Результаты наблюдения пациентов из разных регионов республики, выделявших НТМ в 2013 г.

В опытную группу 2 (ОГ2) включено 105 пациентов, выделявших НТМ в 2013 г. и находившихся под наблюдением, из них 64 мужчин (61,0%) и 41 женщина (39,0%).

Оценка результатов исследования проводилась на основании анализа анкеты наблюдения за пациентом, выделившим НТМ.

В г. Минске проживало 47 пациентов (44,8%), в Брестской области – 7 (6,7%), Витебской – 6 (5,7%), Гомельской – 10 (9,5%), Гродненской – 1 (1,0%), Могилевской области – 15 пациентов (14,3%), Минской области – 16 (15,2%). 3 пациента находились в местах лишения свободы и относились к ведомству МВД (2,9%) (рис. 10).

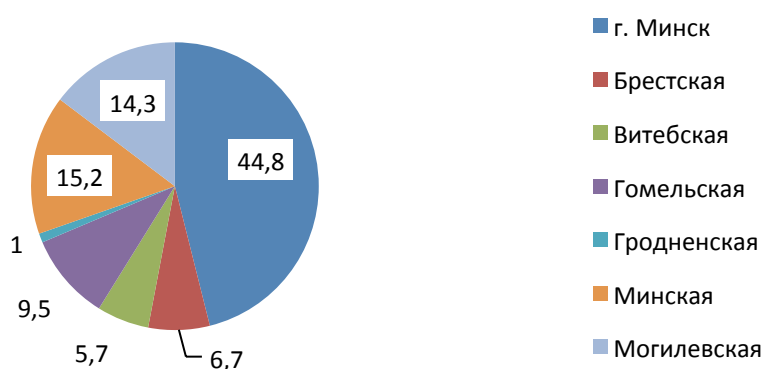


Рисунок 10 – Распределение пациентов, включенных в ОГ2, по месту жительства

Возрастная структура пациентов, включенных в ОГ2, представлена на рис. 11.

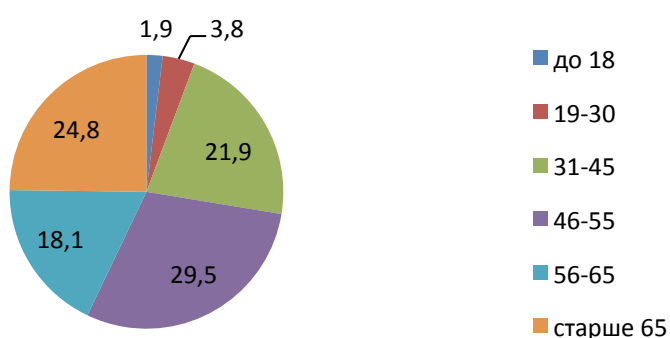


Рисунок 11 – Возрастная структура пациентов, включенных в ОГ2

Таким образом, 72,4% пациентов было в возрасте старше 45 лет.

Из 105 пациентов, которые находились под наблюдением, у 87 (82,9%) определен статус, связанный с выделением НТМ, в т.ч. диагноз

микобактериоза – у 43 пациентов (49,4%), бактерионосительство НТМ - у 44 пациентов 50,6%.

Длительность наблюдения от 1 до 6 месяцев отмечалась у 48 пациентов (51,1%), от 6 до 12 месяцев – у 26 пациентов (27,7%), более 1 года – у 20 пациентов (21,3%). 11 пациентов (10,0%) наблюдались менее 1 месяца, и результаты наблюдения на момент составления отчета неизвестны.

Проведение лечения лекарственными средствами установлено у 66 пациентов (63,0%), находившихся под наблюдением. Из них антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия получали 7 пациентов (10,6%), ПТЛС только I ряда принимали 44 пациента (66,6%), ПТЛС I и II ряда - 9 пациентов (13,6%), ПТЛС только II ряда - 5 пациентов (7,6%), 1 пациент принимал различные лекарственные средства, не связанные с этиотропной терапией (1,5%).

Мониторинг рентгенологической картины в легких на момент составления отчета проведен у 79 пациентов (82,6%). По результатам рентгенологических исследований положительная динамика наступила в 21 случае (26,6%), отрицательная динамика отмечалась в 11 случаях (13,9%). Отсутствие какой-либо динамики рентгенологической картины легких установлено в 47 случаях (59,5%).

Микробиологический мониторинг выделения НТМ проведен 95 пациентам (90,5%). В результате мониторинга установлено, что при повторном неоднократном исследовании образцов мокроты НТМ обнаружены у 81 пациента (85,3%).

Клинический мониторинг проводился у 97 пациентов (92,4%). Улучшение общего состояния пациентов и положительная динамика данных объективного обследования отмечались в 44 случаях (45,4%), стабилизация клинического состояния наступила у 29 пациентов (30,0%). Прогрессирование заболевания, ухудшение общего состояния и отрицательная динамика результатов объективного обследования наблюдались у 12 пациентов (12,4%). Абациллирование вне зависимости от клинического состояния имело место в 8 случаях (8,2%). У 4-х пациентов (4,0%) определить динамику клинического состояния не представлялось возможным.

Таким образом, длительное наблюдение за пациентами, выделяющими НТМ, способствует точной клинической, рентгенологической и бактериологической диагностике заболеваний легких. Установление бактерионосительства НТМ и диагноза микобактериоз легких требует длительного наблюдения, оценки динамики рентгенологических изменений в легких, а также многократного исследования биологического материала бактериологическими и молекулярно-генетическими методами, идентификации культур и проведения ТЛЧ.

Литература

1. Микобактериоз / Оттен П.Ф., Васильев А.В. // Спб.: Мед.панорама. – 2005. - 224 с.

2. Нетуберкулезные микобактерии / Литвинов В.И., Макарова И.В., Краснова М.А. // Москва: МНПЦБТ. – 2008. – 256 с.

3. Распространенность нетуберкулезных микобактерий в Республике Беларусь в 1990-2012 гг. / Залуцкая О.М., Скрягина Е.М., Суркова Л.К., Собошук О.П. // Современные проблемы диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза: Мат. международной научно-практич. конф. «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Республике Беларусь и пути его решения». - г. Минск, 10-11 октября 2013г. - С.113-116.

4. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculosis mycobacteria (American Thoracic Society Statement) / Wallace R., Glassroth J., Griffiths B. et al // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. - V. 156. - P. 1-25.

Основы диагностики нетуберкулезных микобактерий в республике Беларусь

Залуцкая О.М., Гуревич Г.Л., Кралько В.Я., Суркова Л.К., Лобик В.И.,
Скрягина Е.М., М.И. Дюсьмикеева

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск

Резюме

Длительное наблюдение за пациентами, выделяющими нетуберкулезные микобактерии, способствует точной клинической, рентгенологической и бактериологической диагностике заболеваний легких. Установление бактерионосительства нетуберкулезных микобактерий и диагноза микобактериоз легких требует длительного наблюдения, оценки динамики рентгенологических изменений в легких, а также многократного исследования биологического материала бактериологическими и молекулярно-генетическими методами, идентификации культур и проведения тестирования лекарственной чувствительности.

The basics of non-tuberculosis mycobacteria diagnostics in Belarus
*A.M. Zalutskaya, H.L. Hurevich, V.Y. Kralko, L.K. Surkova, V.I. Lobik,
A.M. Skrahina, M.I. Dziusmikeyeva*

Republic Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis
Abstract

Long-term follow up of patients, distinguishing non-tuberculosis mycobacteria, promotes accurate radiological and bacteriological diagnosis of lung diseases. To differentiate between non-tuberculosis mycobacteria lung disease and colonisation it is required long-term clinical and radiological observation, as well as multiple sampling of biological materials for bacteriological and molecular genetic tests.