

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 73 – 76

Z. K. Ismailov, V. L. Bismilda, B. T. Toksanbaeva, E. A. Berikova,
L. T. Chingissova, A. Sh. Auesov, A. B. Koptleuova, K. M. Soumessinova

National Center for Tuberculosis Problems, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: bekrat.2405@mail.ru, venerabismilda@mail.ru

MYCOBACTERIOSES: STUDY OF DRUG RESISTANCE OF NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA TO ANTI-TB DRUGS

Abstract. Non-tuberculosis mycobacteria are widely prevalent in the environment (water, ground, etc.) as saprophytes, but in certain cases they can be agents of serious diseases with heavy course. i.e. mycobacterioses. Differentiation the mycobacteriosis and pulmonary tuberculosis is rather difficult because both diseases have similar clinical and roentgenological manifestations and presence in the sputa acid fast bacteria. Identification of cultures obtained from patients by method GenoType®Mycobacterium CM/AS was conducted, and 68 non-tuberculosis mycobacteria out of 412 cultures investigated. In 58 cases out of them there were isolate the slowly growing non-tuberculosis mycobacteria (*M.celatum* – 54, *M.avium* – 2, *M.malmoense* – 1, *M.lentiflavum* – 1). In 82.3% (56 patients) cases drug sensitivity to anti-TB drugs of the 1st line was preserved, in 18.6% (12 patients) cases drug resistance observed. Out of 12 resistant cultures in 13.2% (9 patients) cases there was multiple drug resistance (to isoniazid, rifampicine, streptomycin, ethambutol), 2.9% (2 patients) cases had the extensive drug resistance (to amikacin, capreomycin, ofloxacin and ethionamid).

Keywords: mycobacteriosis, non-tuberculosis mycobacteria, diagnostics, drug resistance.

УДК 616.98: 615.33: 579.252.55

Ж. К. Исмаилов, В. Л. Бисмилда, Б. Т. Токсанбаева, Э. А. Берикова,
Л. Т. Чингисова, А. Ш. Ауэзов, А. Б. Коптлеуова, К. М. Сумеснинова

Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы, Казахстан

МИКОБАКТЕРИОЗЫ: ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Аннотация. Нетуберкулезные микобактерии широко распространены в окружающей среде (вода, почва и др.) как сапрофиты и в некоторых случаях могут вызывать тяжело протекающие заболевания – микобактериозы. Дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких бывает весьма сложно, поскольку оба заболевания имеют сходные клинико-рентгенологические проявления и обнаружение в мокроте кислотоустойчивых бактерий. Проведена идентификация культур пациентов методом генотипирования GenoType®MycobacteriumCM/AS, выделено 68 нетуберкулезных микобактерий из 412 исследованных культур. Из них в 58 случаях выделены медленно растущие нетуберкулезные микобактерии (*M.celatum* - 54, *M. avium* - 2, *M. malmoense* 1, *M.lentiflavum*-1). В 82,3% (56 пациентов) случаях сохранена лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам первого ряда, в 18,6% (12 пациентов) – наблюдалась лекарственная устойчивость. Из 12 устойчивых культур в 13,2% (9 пациентов) случаях наблюдалась множественная лекарственная устойчивость (к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу), в том числе в 2,9% (2 пациента) случаев имели широкую лекарственную устойчивость (к амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду).

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лекарственная устойчивость.

Первоначальное упоминание о заболеваниях, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) встречается в первой половине XX века. НТМ считались практически непатогенными для человека, и до 50-х годов прошлого века в мировой печати встречались только единичные описания случаев заболеваний, вызванных этими микроорганизмами [1, 2]. Этиологическим фактором микобактериозов являются нетуберкулезные микобактерии. С тех пор ситуация изменилась в сторону незначительного роста числа представителей рода *Mycobacterium*, а, следовательно, и появления больных с микобактериозами. НТМ широко распространены в окружающей среде как сапрофиты, однако в некоторых случаях они могут быть этиологическими факторами тяжелой (вплоть до смертельной) патологии [3-6]. В отличие от микобактерий туберкулеза, которые являются облигатными патогенами, НТМ-сапрофиты, обычные обитатели различных сред, таких как вода, почва и т.д. Однако эти микроорганизмы обладают потенциальной патогенностью и могут вызвать патологические процессы в организме человека.

Антибиотики, подавляя жизнедеятельность возбудителя заболевания, в процессе лечения не щадят лекарственночувствительных представителей нормальной микрофлоры организма человека. Выжившие или попавшие извне лекарственно-устойчивые микроорганизмы оказываются в благоприятных условиях и могут вызвать развитие заболевания. В частности, такими микроорганизмами являются НТМ, характеризующиеся широким спектром лекарственной устойчивости [7].

На современном этапе фтизиатрическая служба стала все чаще сталкиваться с патологией, вызванной нетуберкулезными микобактериями. Так, в России по сравнению с другими странами чаще встречаются микобактериозы легких. При этом клинические и рентгенологические изменения в легких сходны с таковыми при туберкулезе. К сожалению, нет какого-либо одного клинического признака, характерного для этого заболевания. Симптомы обычно не отличаются от таковых при туберкулезе. Они разнообразны и неспецифичны: хронический продуктивный кашель с небольшим количеством мокроты преимущественно слизистого характера, кровохарканье, незначительная одышка, недомогание, слабость, лихорадка, снижение массы тела, потеря аппетита, ночные поты [5, 8].

По классификации, предложенной в 1959 г. E. Runyon, выделяются 4 группы микобактерий в соответствии с их скоростью роста и способностью образовывать желтый или оранжевый пигмент колоний: 1) фотохромогенные (образующие каротиноидные пигменты на свету), 2) скотохромогенные (формирующие каротиноидные пигменты в темноте), 3) нефотохромогенные, (не образующие пигмента), 4) быстрорастущие, кислотоустойчивые сапрофиты [9].

В настоящее время исследуются различные аспекты проблемы развития микобактериозов, вызванных НТМ, в частности, очень важным вопросом является изучение устойчивости НТМ к противотуберкулезным препаратам (ППП). По литературным данным, НТМ часто обладают природной устойчивостью к ППП. На самом деле это может быть устойчивость, связанная с применением соответствующих химиопрепаратов при другой патологии. Следует иметь в виду, что для лечения микобактериозов применяются не только препараты, которые используются при туберкулезе, поэтому об устойчивости к ним микобактерий известно мало [10-12]. Для определения устойчивости НТМ к химиопрепаратам применяют в основном те же методы определения ТЛЧ и среды, что и для микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы. В Национальной референс-лаборатории Национального центра проблем туберкулеза изучена устойчивость микобактерий к ППП 1 ряда (стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу) и 2 ряда (офлоксацину, амикацину, капреомицину, этионамиду) на плотной среде Левенштейна-Йенсена методом пропорций и на жидкой среде на автоматизированном микробиологическом анализаторе ВАСТЕС MGIT-960. Для изучения взяты культуры микобактерий, выделенных из различного патологического материала (мокроты, бронхиальных смывов, гноя и др.).

Результаты. Всего изучено 412 пациентов за 3 года (2013-2015 гг.). Из них методом генотипирования GenoType® *Mycobacterium* CM/ASv 83,5% (344 пациентов) случаях выделен *Mycobacterium* complex, что подтверждает наличие туберкулезного процесса, а в 16,5% (68 пациентов) идентифицированы НТМ: из них *M. celatum* - 13,1% (54 чел.), *M. gordona* - 1,7% (7 чел.), *M. avium* - 0,5% (2 чел.), единичные случаи *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. lentiflavum*, *M. abscessus*, *M. phlei* - 0,2% (по 1 чел.).

Из 54 культур *M.celatum* (медленнорастущие НТМ) в 83,3% (45 случаев) наблюдается чувствительность к основным ПТП (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу), в 14,8% (8 сл) - устойчивость к HRSE, в 1,8% (1 сл) устойчивость к HS.

Из 7 культур *M.gordone* (скотохромогенные) в 85,7% (5 случаев) наблюдается чувствительность к основным ПТП (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу), в 14,2% (1 сл) - устойчивость к HRSE, в 14,2% (1 сл) устойчивость к S.

Из 2 культур *M.avium* 1 культура была чувствительна к ПТП, 1 культура устойчива к изониазиду. Остальные НТМБ (медленнорастущие и быстрорастущие): *M.malmoense*, *M.fortuitum*, *M.lentiflavum*, *M.abscessus*, *M.phlei* были чувствительны к основным ПТП 1 ряда.

Также была изучена устойчивость НТМ к ПТП 2 ряда: амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду. Большая часть выделенных НТМ у 96,2% (66 пациентов) была чувствительна к ПТП 2 ряда, и только в 2,9% (2 пациента) представителя медленнорастущих НТМ *M.celatum* была одновременная устойчивость к амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду.

Выводы:

1. Диагностика микобактериозов постоянно сталкивается с определенными трудностями, так как НТМ вызывают у человека заболевания, сходные с туберкулезом и требуют дополнительной идентификации выделенных микобактерий молекулярно-генетическими тестами.

2. Из 412 культур, исследованных методом генотипирования GenoType® *Mycobacterium* CM/AS, в 83,5% случаях выделен *Mycobacterium* *compl.*, в 16,5% - НТМ.

3. В большинстве случаев НТМ (от 83,3% до 96,2%) чувствительны к ПТП 1 и 2 ряда соответственно.

4. Среди медленнорастущих НТМ *M.celatum* в 14,8% случаев установлена одновременная устойчивость ко всем четырем основным ПТП 1 ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу) и в 1,8% случаев к изониазиду и стрептомицину. Также в 2,9% (2 пациента) с НТМ *M.celatum* была одновременная устойчивость к препаратам второго ряда: амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Ellis S.M., Hansell D.M. Imaging of nontuberculosis (atypical) mycobacterial pulmonary infection // *Clin. Radiol.* – 2002. – № 57. – P. 661-669.

[2] O'Brien D.P., Currie B.J., Krause V.L. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – № 31. – P. 985-967.

[3] Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.

[4] Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 49 с.

[5] Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 49 с.

[6] Marras T.K., Wallace R.J.Jr., Koth L.L. et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water // *Chest.* – 2005. – P. 664-671.

[7] Зыков М.П., Ильина Т.Б. Потенциально-патогенные микобактерии и лабораторная диагностика микобактериозов. – М., 1978. – 175 с.

[8] Brown-Elliott B.A., Wallace R.J.Jr. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In Mandell G.L., Bennett J.E. Dolin R. eds. Principles and practice of infection disease // Philadelphia PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004. – P. 2909-2916.

[9] Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – N 14. – P. 665-671.

[10] Макаревич Н.М. Чувствительность атипичных микобактерий к различным противотуберкулезным препаратам // Сб. научн. тр. – 1976. – Т. 20. – С. 148-150.

[11] Griffith D. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – N 20. – P. 198-203.

[12] Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories / In Gangadharam P.R. Jenkins P.A. Mycobacteria. // Vol. I. Basic Aspects. – New York: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing). 1998. – P. 308-350.

REFERENCES

[1] Ellis S.M., Hansell D.M. Imaging of nontuberculosis (atypical) mycobacterial pulmonary infection, *Clin.Radiol*, **2002**, 57,661-669 (in Eng.).

[2] O'Brien D.P., Currie B.J., Krause V.L. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin.Infect.Dis.*, **2000**, 31, 985-967(in Eng.).

[3] Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Nontuberculous mycobacterial. M.:MNPCTB, **2008**, 256p (inRuss.).

- [4] Makarova M.V. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria TB patients institutions: Author. dis. kand. med. nauk. M., **2010**, 49 p. (in Russ.).
- [5] Otten T.F., Vasilev A.V. Mycobacterioses. SPb. Medical press, **2005**, 9 p. (in Russ.).
- [6] Marras T.K., Wallace R. J. Jr., Koth L.L. et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest*, **2005**, 664-671 (in Eng.).
- [7] Zikov M.P., Ilna T.B. Potentially pathogenic mycobacteria and laboratory diagnosis of mycobacteriosis. M., **1978**. 175 p (in Russ.).
- [8] Brown-Elliot B.A., Wallace R. J. Jr. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In Mandell G.L., Bennett J.E. Dolin R. eds. Principles and practice of infection disease. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, **2004**, 2909-2916 (in Eng.).
- [9] Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2010**, 14, 6, 665-671 (in Eng.).
- [10] Makarevich N.M. Sensitivity to various atypical mycobacteria TB drugs // Coll. Scien. tr., **1976**, 20, 148-150 (in Russ.).
- [11] Griffith D. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2007**, 20, 198-203 (in Eng.).
- [12] Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories, In Gangadharam P.R. Jenkins P.A. Mycobacteria. Vol.I. *Basic Aspects. New York: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing)*, **1998**, 308-350 (in Eng.).

**Ж. К. Исмилов, В. Л. Бісмілда, Б. Т. Токсанбаева, Э. А. Берикова,
Л. Т. Чингисова, А. Ш. Ауэзов, А. Б. Коптлеуова, К. М. Сумесинава**

Туберкулез проблемалары ұлттық орталығы, Алматы, Қазақстан

МИКОБАКТЕРИОЗДАР: ТУБЕРКУЛЕЗ ЕМЕС МИКОБАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕРГЕ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Туберкулез емес микобактериялар қоршаған ортада (су, топырақ) сапрофиттер ретінде кеңінен тараған. Кейде олар ауыр ағыммен өтетін микобактериоз ауруын тудыруы мүмкін. Микобактериоз бен өкпе туберкулезін ажырату қиынға соғады, себебі екеуінің клинико-рентгенологиялық көріністері бірдей және қақырықта қышқылға тұрақты бактериялар табылады. GenoType®Mycobacterium CM/AS генотиптеу әдісімен талдау арқылы науқастардың қақырығынан өсіп шыққан 412 дақылдан 68 туберкулез емес микобактери бөліп алынды. Олардың ішінде 58 жағдайда жай өсетін туберкулез емес микобактерилер (*M. celatum* - 54, *M. avium* - 2, *M. malmoense* 1, *M. lentiflavum*-1) бөлініп алынды. 82,3% (56 науқас) жағдайда бірінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттарға дәрілік төзімділік сақталған, ал 18,6% (12 науқас) – дәрілік төзімділік сақталмаған. 12 дәріге тұрақты дақылдардың 13,2% (9 науқас) жағдайда көп дәріге тұрақтылық (изониазидке, рифампицинге, стрептомицинге, этамбутолға), соның ішінде 2,9% (2 науқас) жағдайда дәрілерге кеңінен тараған тұрақтылық (амикацинге, капреомицинге, офлоксацинге, этионамидке) байқалған.

Түйін сөздер: микобактериоз, туберкулез емес микобактериялар, диагностика, дәрілерге тұрақтылығы.