

Пациенты с микобактериозами легких: лекарственная чувствительность нетуберкулезных микобактерий

*Богуш Л.С.1, Скрягина Е.М.1, Давидовская Е.И.1, Яцкевич Н.В.1, Суркова Л.К.1,
Николенко Е.Н.1, Кривошеева Ж.И.2, Шаламовский В.В.1, Стринович А.Л.1*

1 ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

2 УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Определения и положения

- **Микобактериоз легких (МЛ)** – заболевание, вызываемое разными видами **нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)**, характеризующиеся сходством с туберкулезом по клиническим, рентгенологическим и морфологическим проявлениям и протекающих под маской туберкулеза или хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний
- В последнее десятилетие в Республике Беларусь, отмечается рост частоты выделения НТМБ и заболевания МЛ
- Рост количества пациентов с МЛ происходит вследствие увеличения в популяции числа лиц с иммуносупрессией различного генеза, с появлением современных методов выделения и идентификации НТМБ, с невысокой эффективностью лечения
- Эффективность лечения МЛ напрямую зависит от определения **лекарственной чувствительности (ЛЧ)** выделенной НТМБ

Цель исследования: изучить лекарственную чувствительность НТМБ, выделенных у пациентов с МЛ к аминогликозидам и макролидам

Этиологическая роль НТМБ в заболевании легких установлена в соответствии с критериями ATS/IDSA (2020 г.), BTS (2017 г.).

Объект исследования: 114 выделенных культур НТМБ от пациентов с установленным диагнозом МЛ

- Дизайн исследования: ретроспективное и проспективное

Методы исследования:

- видовая принадлежность НТМБ устанавливалась путем молекулярно-генетической идентификации с использованием GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) и методом гибридизации с ДНК-зондами (LPA);
- ЛЧ клинически значимых НТМБ устанавливалась с помощью наборов GenoType NTM-DR ver. 1.0 (Hain Lifescience, Германия) для определения ЛЧ НТМБ к аминогликозидам и макролидам

Метод определения ЛЧ НТМБ набором GenoType NTM-DR ver. 1.0 (Hain Lifescience, Германия) 1

GenoType NTM-DR
VER 1.0

Instructions for Use

IFU-257-01

CE

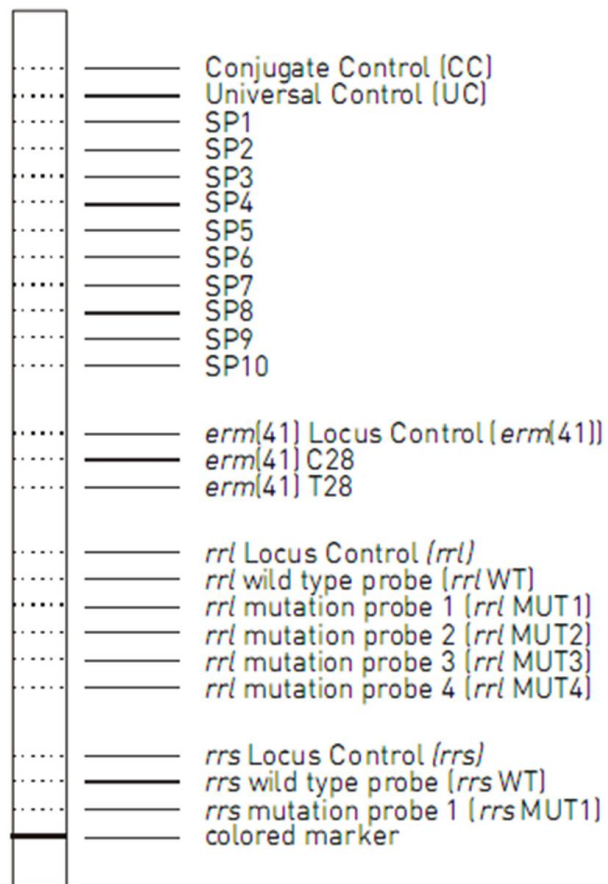
IVD for in vitro diagnostic use only

01000



- проводится для выявления резистентности к макролидам и аминогликозидам НТМБ, принадлежащих к MAC-комплексу, комплексу *Mycobacterium abscessus* и *Mycobacterium chelonae*.
- MAC-комплекс включает в себя виды *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. chimaera*.
- комплекс *M. abscessus* включает подвиды *M. abscessus* subsp. *Abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* и *M. abscessus* subsp. *massiliense*.
- мишенью для зондов являются наиболее распространенные мутации, ассоциированные с резистентностью к макролидам и аминогликозидам, а также соответствующие последовательности ДНК дикого типа.

Описание зон реакций (полосок с зондами) по результатам GenoType NTM-DR



Зона реакции	Обозначение	Описание
Контроль Конъюгата	CC	В этой зоне должна быть хорошо проявлена линия, подтверждающая эффективность связывания конъюгата и правильность субстратной реакции.
Универсальный контроль	UC	Эта зона улавливает все известные микобактерии и представителей группы грамположительных бактерий с высоким содержанием G+C. Если эта зона и зона Контроля Конъюгата становятся положительными, но остальные полоски не указывают на специфическую микобактерию, для идентификации соответствующего вида бактерии нужны дополнительные методы.
Видоспецифические пробы	SP1-SP10	Специфические пробы
Контроли локусов	erm, rrl, rrs	Выявляют области генов, специфичные соответствующему локусу. При положительном результате тестирования (обнаруженный дикий тип и мутация в полосе шаблона) сигналы на полоске контроля локуса могут быть очень слабыми.
Пробы erm	C28, T28	Если проба erm C28 положительная - штамм чувствителен к макролидам; если проба erm T28 положительная - штамм устойчив к макролидам.
Пробы дикого типа и мутантные пробы	WT, MUT	Сигнал м.б. положительным и отрицательным

Рис.1 Тест-полоска (strip) GenoType NTM-DR

Результаты исследования ЛЧ НТМБ, выделенных у пациентов с МЛ

Вид НТМБ, n	Чувствительность к макролидам и аминогликозидам	Чувствительность только к макролидам	Чувствительность только к аминогликозидам
M.avium, n=81	69 (85,18%)	8 (9,87%)	-
M.intracellulare, n=15	12 (80,00%)	2 (13,33%)	-
M.abscessus, n=4	-	4 (100%)	-
M. chelonae n=7	5 (71,42%)		
M.avium+ M.intracellulare n=3	1	2	-
Всего, n=114	87	16	-
%	76,31	14,03	-

Выводы

- Большинство культур *M. avium*, выделенных у пациентов с МЛ, показала высокую чувствительность к макролидам и аминогликозидам, что составило 85,18% (69 из 81);
- Небольшая часть *M. avium* сохраняли ЛЧ только к макролидам – 9,87% (8 из 81);
- Большинство культур *M. intracellulare* (80%) были чувствительны и к макролидам и к аминогликозидам
- *M. abscessus* (4 культуры из 4-х) были чувствительны к макролидам и резистентны к аминогликозидам, а *M. chelonae* (5 культур из 7) проявила чувствительность к обоим антибиотикам. Однако, принимая во внимание малое количество выделенных культур этих видов НТМБ делать определенные выводы о наличии определенной закономерности преждевременно

Следует обратить внимание, что сегодня изучение ЛЧ клинически значимых НТМБ проводится в рамках многих исследований. Однако результаты этих исследований не подлежат сравнению, поскольку во-первых сами культуры НТМБ могут иметь генетические различия, а во-вторых методы диагностики ЛЧ НТМБ на данный момент времени не приведены к общему стандарту

Задание «Разработать дифференцированные схемы антибактериальной терапии микобактериозов легких на основе изучения лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий»

(сроки выполнения: I кв. 2020 - II кв. 2021 гг.)

Результаты за этап 2-ого полугодия 2020 г.

1. основной биологической средой, позволяющей выделить патогенную нетуберкулезную микобактерию у пациентов с микобактериозом легких в 96,69% случаев является мокрота;
2. наиболее распространенным возбудителем микобактериоза легких являются представители МАС-комплекса (*M. avium* и *M. intracellulare*) – 54,54%, на втором-месте – *M. fortuitum* 18,75%;
3. представители МАС-комплекса (*M. avium* и *M. intracellulare*) у пациентов с микобактериозом легких имеют высокую чувствительность (80%) к макролидам и аминогликозидам;
4. клиническая картина микобактериоза легких, развившегося вследствие инфицирования *M. avium* и *M. intracellulare* характеризуется неспецифичностью. Самыми распространенными симптомами у пациентов этой группы являются кашель (50%) и слабость (30,76%). Наиболее распространенными рентгенологическими синдромами у пациентов с МЛ, вызванными микобактериями МАС-комплекса по данным компьютерной томографии высокого разрешения являются очаговые (61,53%) и инфильтративные изменения (65,38%).