

Адамбекова А.Д.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИКОБАКТЕРИОЗОВ

A.D. Adambekova

EPIDEMIOLOGY MYCOBACTERIOSIS

УДК: 616-036.22.

Туберкулез является наиболее распространенным микобактериальным заболеванием в мире, следующие по частоте - лепра и язва Бурули ("возбудитель" - *M. ulcerans*) [Adle-Biasette N. et al., 2003]. Роль НТМ в возникновении заболеваний у человека была определена только во второй половине XX века. До этого считалось, что имеет место контаминация этими микроорганизмами. Рост патологии, вызываемой НТМ, начался с началом "эры СПИД" [Sarmiento E., Castro R. et al., 1999; Heifets L., 2004]. До этого периода микобактериозы чаще всего были "представлены" поражениями легких (*M. kansasii*, МАС), кожи (*M. marinum*) и цервикальных лимфоузлов (*M. scrofulaceum*). С развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, от 25% до 50% больных СПИД в Европе и США инфицированы НТМ, в основном у них развиваются диссеминированные заболевания с неблагоприятным прогнозом [Winter S. et al., 1985; Hawkins C. et al., 1986; Woods G., Washington Y., 1987; Jacobson M. et al., 1991; Ellner J. et al., 1992; Brown-Elliot B., 2002; Adle-Biasette N. et al., 2003; Rushton S. et al., 2007].

Данные, основанные на лабораторных сообщениях за 1979 - 1980 гг., показали, что НТМ составляли приблизительно 1/3 из 32000 микобактериальных изолятов (полученных от людей) [Good R., Snider D., 1982], из них 61% были МАС, 19% - *M. fortuitum*, 10% - *M. kansasii*.

Важно отметить, что частота микобактериозов увеличивается на фоне снижения заболеваемости туберкулезом [Magras T., Daley C., 2002]. В ряде случаев имеет место "смешанная" микобактериальная инфекция - *M. tuberculosis* и какой-то вид НТМ, 2 вида НТМ (реже) или один вид микобактериальной инфекции "сменяет" другой [Оттен Т.Ф., Васильев А.В., 2005; Heifets L., 2004].

Как раньше, так и в последние десятилетия, выделение НТМ из различных источников далеко не всегда связано с развитием патологии.

Р.О. Дабкина и соавт. (1977) в Литве выделили НТМ из патологического материала от 124 больных, и только у 4 (3,2%) из них, по данным этих авторов, они были причиной заболеваний микобактериозом легких.

Н.М. Макаревич и соавт. (1985) показали, что в различных регионах СССР частота обнаружения НТМ колебалась от 1 до 3,9% от общего числа выделенных культур микобактерий. Всего за 10 лет на пяти территориях были выделены 1347 культур НТМ, но только 1% из них ассоциировались с заболеваниями человека.

P. Davidson (1989) считает, что такие виды, как *M. terrae*, *M. gordonae* и *M. triviale*, являются сапрофитами и их значение в заболевании человека преувеличено.

S. Ahkee (1995) выделил 221 образец микобактерий из легких за период с января 1989 г. по декабрь 1992 г., из них 164 - НТМ и 57 - *M. tuberculosis*. Среди изолятов НТМ 82 (50%) - *M. gordonae*, 44 (27%) - МАС, 18 (11%) - *M. chelonae*, 12 (7%) - *M. fortuitum*, 2 (1%) - *M. kansasii*, 2 (1%) - *M. scrofulaceum*, 2 (1%) - *M. xenopi* и 2 (1%) - *M. terre*. Только в одном из этих случаев действительно имело место заболевание. Авторы указывают, что обнаружение НТМ ни в коем случае не свидетельствует о наличии заболевания (однако, сегодня это далеко не всегда так - авт.).

В целом, частота развития патологии, вызываемой НТМ, до последних десятилетий действительно была невысокой, резкий подъем числа заболеваний, этиологическими факторами которых являются эти микобактерии (как уже было сказано выше), в значительной мере обусловлен распространением ВИЧ-инфекции. В связи с этим, стало ясно, что НТМ особенно часто вызывают патологию у "иммунокомпromетированного хозяина".

Увеличение частоты микобактериозов связано со многими факторами (помимо ВИЧ-инфекции и других иммуносупрессивных воздействий) [Wallace R. et al., 1997; O'Brien D. et al., 2000; Iseman M., 1989, 2003; Martin-Casabona N. et al., 2004]:

- "Предрасположенность" (обусловленная генетически) к туберкулезу распространяется и на НТМ, из-за сходства их антигенной структуры; в связи с уменьшением воздействия туберкулезных микобактерий на популяцию, увеличивается "ниша" для НТМ.
- Повышение вирулентности НТМ.
- Изменение образа жизни (в частности, воздействие аэрозолей при приеме душа и т.д.) и увеличение распространения НТМ в природе.
- Демографические изменения - "старение" популяции, и увеличение частоты "предрасполагающих" заболеваний (хроническая легочная патология и др.).
- Повышение знаний об этой патологии клиницистов и микробиологов - увеличение частоты ее выявления.

Необходимо подчеркнуть, что рост выявления микобактериозов связан (помимо увеличения количества "чувствительных-иммунокомпromетированных" лиц, в частности ВИЧ-инфицированных) с

использованием новых, более чувствительных методов выделения и идентификации возбудителя.

Для эпидемиологических исследований, в том числе изучения распространения инфекции, вызываемой НТМ, сегодня широко используются молекулярно-генетические методы, в частности фингерпринтинг [van Soolingen D., 2001], ВЭЖХ и ряд других (в том числе "классических").

По данным CDC (США) [Ostroff S. et al., 1993], с 1985 г. произошло изменение в сторону "превалирования" НТМ: снижение частоты выделения *M. tuberculosis* (которые в этот период составили только 26% от общего числа обнаруженных микобактерий) и увеличение - НТМ (в первую очередь *MAC*). Число заболеваний, вызванных НТМ, у больных с хронической легочной патологией и у иммунокомпрометированных индивидуумов возросло и стало важной причиной заболеваемости и смертности в Западных странах [Wallace R. et al., 1990]. В основном такую патологию вызывают *MAC*, *M. kansasii* и быстрорастущие НТМ, такие как *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* [Koh W. et al., 2002].

Частота развития патологии, вызываемой НТМ у человека, сильно отличается в разных странах (при этом она прогрессивно увеличивается) и даже в разных регионах одной страны.

Так по данным Т.Б.Ильиной и соавт. (1981), заболеваемость микобактериозами в СССР в 80-е годы выросла в 5 раз по сравнению с предыдущим десятилетием.

На основании исследований, проведенных между 1981 и 1983 гг., установлено, что заболеваемость микобактериозами в США составила 1,8 на 100 тыс. населения [Wallace R. et al., 1997]. В Швейцарии у неинфицированных ВИЧ пациентов в 1983 - 1988 гг. эта патология составила 0,5 на 100 тыс. населения [Debrunner M. et al., 1992], в Австралии - в различные годы от 1,8 до 2,8 на 100 тыс. населения [Haverkost F. et al., 2003].

В Японии заболеваемость микобактериозами увеличилась с 0,82 на 100 тыс. населения в 1971 г. до 3,52 на 100 тыс. населения в 1987 г. (в 3,8 раза) [Sakatani M., 1999]. Напротив, заболеваемость туберкулезом за этот же период снизилась с 133,1 до 15,2 (в 9 раз). В разных регионах страны заболеваемость микобактериозами колебалась от 0,67 до 9,19 (в Токио - 4,99). N.Kita и соавт. (1992) отметили, что частота заболеваний, вызванных НТМ, была относительно высокой в юго-восточной части Японии и низкой - на севере страны, что объясняется разными климатическими условиями и уровнем промышленного развития территории.

Пораженность НТМ (на 100 тыс. населения) на Тайване была в 1997 г. 8,96, а в 2002 г. - 21,53 и 16,55 - в 2003 г. Главными типами инфекции были поражения легких и плевры (59,5%), кожи, мягких тканей, костей и суставов (13,8%) и диссеминированные поражения (13,3%) [Ding C. et al., 2006].

В Австралии в период 1985-1997 гг. заболеваемость микобактериозом возросла с 0,7 до 3,8 на 100 тыс. населения и превысила заболеваемость туберкулезом (3,5). Авторы связывают такую ситуацию с нарастающим ВИЧ-инфицированием населения, а также с улучшением диагностики и регистрации микобактериозов [Nalan P., Patel A., 1997]. В 2000 г. в Австралии заболеваемость была 1,8 на 100 тыс. населения. В основном имели место поражения респираторного тракта, мягких тканей и лимфоузлов [Haverkort F., 2003].

Z.Liu и соавт. (2005) сообщили, что из 12 634 штаммов микобактерий (выделенных за 1994-2003 гг. в Китае) 794 (6,28%) были идентифицированы как НТМ (в 1994 г. - 5,81%, а в 2003 г. - 10,06%).

В разных регионах земного шара имеются существенные различия и в частоте патологии, вызываемой различными НТМ. В большинстве регионов мира наиболее часто возбудителями заболеваний человека (среди НТМ) являются *MAC* (*avium-complex*). Так, в США соответствующую патологию чаще всего вызывают *MAC*, реже *M. kansasii* (еще реже это *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*). В Японии, Канаде, Австралии, Англии и ряде других стран Европы (Испания и др.) на первом месте также *MAC*, а затем *M. xenopi*, *M. kansasii*. В Скандинавии, в Корею наиболее частый патоген из НТМ также *MAC*, затем *M. fortuitum*, *M. chelonae/abscessus* (*M. kansasii* в Корею - редкий патоген), в Скандинавии и *M. malmoense* [Igari H. et al., 1994; Wallace R. et al., 1997; Katoch V. Kumar M., 2001; Marras T., Daley C., 2002, 2004; Koh W. et al., 2002, 2005; Henry M. et al., 2004; Sakatani M., 2005; Rushton S. et al., 2007]. В Австралии *MAC* являются этиологическими факторами 78% случаев всех заболеваний, вызванных НТМ [O'Brien D. et al., 2000], сходные данные получены в Канаде - 73% [Isaac-Renton J. et al., 1985], в Японии - 70% [Tsukamura M. et al., 1988], в США - 62% [O'Brien R., 1989].

R.Shafer и M.Sierra (1992) от 86 пациентов (35 из них имели подтверждение ВИЧ-инфицирования) научного центра Нью-Йоркского университета в Бруклине (США) выделили культуры НТМ (33 - *M. xenopi*, 28 - *M. fortuitum*, 7 - *M. kansasii*, 6 - *M. chelonae*). При этом *M. xenopi* и *M. kansasii* были выделены, в основном, от ВИЧ-инфицированных пациентов. Большинство изолятов НТМ было получено из респираторных образцов, однако, в ряде случаев *M. fortuitum*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. terrae* вызывали и экстрапульмональные инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

H.Igari и соавт. (1994) проанализировали (в Японии) 94 культуры НТМ (за 8 лет), выделенные из мокроты, желудочного сока, плевральной жидкости и материала, полученного с помощью бронхоскопии. Среди выделенных НТМ было 23 - *MAC*, 15 - *M. gordonae*, 12 - *M. kansasii*, 8 - *M. fortuitum*, 7 - *M.*

*chelonae*. Авторы отметили, что в Японии количество выделенных культур НТМ увеличивается, и оно превосходит таковое *M. tuberculosis*.

М. Yates и соавт. (1997) в Англии за 21 год выделили 5564 штамма НТМ от лиц, не инфицированных ВИЧ, и 795 - от ВИЧ-инфицированных (в том числе *M. xenopi* - 1455, *M. kansasii* - 933, МАС - 700, *M. malmoense* - 135, *M. fortuitum* - 538), причем за этот период имело место значительное увеличение числа выделенных культур НТМ из клинического материала (в целом): 1973-1977 гг. (784); 1978-1982 гг. (1296); 1983-1987 гг. (1497); 1988-1993 гг. (1987).

М. Linages и соавт. (1998, 1999) в Испании за период с 1982-1997 гг. выделили 7253 культуры *M. tuberculosis* и НТМ у 4542 больных (89,0% - *M. tuberculosis* и 11,0% - НТМ), причем частота обнаружения НТМ за этот период увеличилась на 37,4%. Наиболее клинически значимыми в начальный период были *M. kansasii* (17,4%), *M. fortuitum* (16,2%) и МАС (14,6%), а в последующем - с 1996 г. имело место изменение соотношения видов НТМ: МАС (31,5%), *M. lentiflavum* (15,7%), *M. fortuitum* (13,1%), *M. kansasii* (8,0%).

В Норвегии с 1995 по 1998 гг. у 376 больных выделено 467 культур НТМ: 67,0% - МАС, 5,8% - *M. gordonae*, 8,8% - *M. malmoense*, 2,1% - *M. kansasii*, 4,1% - *M. fortuitum* (55 штаммов не идентифицированы) [Caugant D., Sandven P., 1999].

В последние десятилетия XX века в Санкт-Петербурге и Ленинградской области ежегодно регистрировалось от 11 до 15 случаев микобактериозов (всего за период с 1981 г. по 2000 г. в этом регионе выявлено 214 больных). При этом на долю МАС приходилось 65,4% заболеваний, на втором месте по этиологической значимости был "новый" для этого региона возбудитель - *M. malmoense* - 24,5%, остальные были вызваны *M. xenopi*, *M. kansasii* и *M. scrofulaceum*. В целом, наиболее частыми у взрослых были поражения легких, а у детей лимфатических узлов, в последние годы (этого периода) увеличивалось число диссеминированных инфекций. По данным авторов, поражения легких выявляются, главным образом, у лиц старше 50 лет, имеющих предшествующие деструктивные или обструктивные поражения легких (хронические бронхиты, эмфиземы, бронхоэктазы, пневмокониозы, силикозы), излеченных от хронических инфекций, таких как туберкулез, микозы. При лимфоаденитах (встречаются исключительно в детском возрасте, от 1,5 до 10 лет, поражаются подчелюстные, околоушные лимфатические узлы. Быстрорастущие микобактерии часто становятся причиной раневых инфекций, осложнений после операций, в частности, трансплантации органов. Диссеминированные заболевания развиваются на фоне иммунодефицитного состояния организма, связанного с предшествующей патологией или применением иммунодепрессантов [Оттен Т.Ф., 1999; Оттен Т.Ф., Васильев А.В., 2005].

По данным F. Haverkort (2003), в Австралии, из органов дыхания, лимфатических узлов и крови выделяли чаще всего МАС, быстрорастущие микобактерии, главным образом, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* - основные патогены, выделяемые и при поражениях кожи и мягких тканей. *M. haemophilum* чаще выявляли в Западной Австралии, а *M. ulcerans* в Виктории и Квинсленде [Haverkort F., 2003].

N. Martin-Casabona и соавт. (2004) описали результаты мультицентрового исследования, проведенного в 14 странах (в 50 лабораториях), по данным которого НТМ были обнаружены у 36099 пациентов. Наиболее часто определяли МАС, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*. Имела место выраженная тенденция к увеличению частоты обнаружения МАС и *M. xenopi*. Пигментообразующие НТМ преобладали в Бельгии, Чешской республике и на Средиземноморском побережье Испании, пигментонеобразующие - в зоне Атлантического побережья Бразилии, в Турции, Великобритании, Финляндии и Дании. Авторы отмечают, что увеличение частоты выделения НТМ из клинического материала связано с улучшением выделения и идентификации НТМ.

M. Sakatani (2005) провел анализ 1522 случаев инфекций, вызванных НТМ (в Японии). Среди них МАС были этиологическим фактором в 82,1% случаев, *M. kansasii* - 8,1%, редкими возбудителями были *M. gordonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*. В Северной части Японии чаще обнаруживались *M. avium*, а в Южной - *M. intracellulareae*; в более поздние годы и *M. avium*, и *M. intracellulareae* вызывали патологические проявления с одинаковой частотой.

Z. Samra и соавт. (2005) исследовали 23 483 респираторных образца, полученных от 484 пациентов в госпитале (Израиль), за период с 1996 по 2003 гг. Число образцов, в которых были обнаружены *M. tuberculosis*, изменилось с 44,6% за период с 1996 по 1999 г. до 20,6% за период 2000-2003 гг. При этом существенно увеличилась "доля" некоторых НТМ (*M. simiae* - с 8,4 до 31,6; *M. fortuitum* - с 13,0 до 20,0; *M. chelonae* - с 4,8 до 11,3), тогда как других уменьшилась (МАС - с 31,3 до 17,3; *M. kansasii* - с 28,9 до 27,5; *M. haemophilum* - с 1,2 до 0). Эти данные свидетельствуют о существенном изменении "профиля" НТМ, особенно впечатляющим стало "превалирование" выявления *M. simiae*.

M. Jesudason и P. Gladstone (2005) за период с 1999 по 2004 гг. (в Южной Индии) проанализировали 32084 образца мокроты, в которых в 4473 случаях (13,9%) обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (из них 96,1% *M. tuberculosis* и 3,9% НТМ). Из 173 культур НТМ 115 были идентифицированы до вида, среди них 46,0% составили *M. chelonae* и 41,0% - *M. fortuitum*.

L. Ding и соавт. (2006) с января 1997 по декабрь 2003гг. исследовали в Университетском госпитале (Тайвань) 2650 изолятов НТМ, 1225; из них (46,2%)

были получены от пациентов с клиническими проявлениями заболевания. Главными видами микобактериозов были заболевания легких и плевры (59,5%), кожи и мягких тканей и остеомиелиты (13,8%) и диссеминированные поражения. Основными возбудителями были быстрорастущие НТМ (41,4%) и МАС (39,0%). МАС чаще всего вызывали плеврорегочную патологию (44,1%), быстрорастущие - кератиты (94,0%), заболевания кожи и мягких тканей, остеомиелиты (43,9%) и лимфоадениты (66,7%).

Е. Vodle и соавт. (2008) за 2000-2003гг. в крупном госпитале в Нью-Йорке от ВИЧ-негативных пациентов выделили 505 культур НТМ, из них 119 (24%) вызвали патологические изменения, соответствующие критериям НТМ патологии. 66% лиц с этой патологией были женщины, 61% относился к белой расе и 59% были в возрасте более 60 лет. Частота положительных культур, всех заболеваний и патологии легких, вызванных НТМ (на 100 тыс.) была 17,7; 2,7 и 2,0. Критериям соответствующей патологии отвечали 61% пациентов, выделявших быстрорастущие НТМ, 70% - *M. kansasii*, 100% - *M. magnum* и только 27% - МАС.

Может также происходить "смена" возбудителя (видов НТМ) у одного и того же больного [Toikko P. et al., 2001].

Таким образом, НТМ часто определяют в окружающей среде. Их "источником" могут быть вода и почва, причем особенно часто ряд видов НТМ обнаруживают в водопроводной воде, аквариумах и других объектах окружающей среды, с которыми часто приходится иметь дело человеку. При этом практически однозначно ясно, что человек может инфицироваться из этих источников. НТМ поражают животных, птиц, рыб, которые также могут быть передатчиками НТМ - инфекции, однако, это пока точно не доказано. Эпидемиология микобактериозов человека в настоящее время изучается очень интенсивно. Сегодня хорошо известно, какие виды НТМ наиболее часто вызывают различную патологию - это МАС, *M. kansasii* и быстрорастущие микобактерии (*M. chelonae/abscessus*, *M. fortuitum*). Однако в разных регионах мира и при разных видах поражений дело может обстоять несколько иначе. Следует еще раз обратить внимание на то обстоятельство, что особенно серьезной проблемой инфекция НТМ стала с началом эпохи СПИД.

Рецензент: д.м.н., профессор Китаев М.И.