

KLINICZNO-BAKTERIOLOGICZNE BADANIA MYKOBAKTERIOZ

Nina Makarewicz, Nikita Rodoj

Centralny Instytut Gruźlicy w Moskwie

W ciągu ostatnich 10 lat w Centralnym Instytucie Gruźlicy MZ ZSRR i jego przychodniach prowadzono badania nad atypowymi mykobakteriami i wywołanymi przez nie schorzeniami. Celem badań było:

1) ustalenie odsetka występowania atypowych mykobakterii w stosunku do wszystkich hodowli dodatnich,

2) identyfikacja atypowych mykobakterii przy pomocy zespołu prostych testów najbardziej dostępnych dla celów praktycznych,

3) obserwacja przebiegu klinicznego i przyczyn chorób wywołanych przez atypowe mykobakterie z określeniem wrażliwości na leki.

Analiza materiału diagnostycznego za ostatnie 4 lata wykazała, że częstość występowania prątków atypowych waha się w poszczególnych latach, niemniej jednak średnia wynosi ok. 1⁰‰.

T a b e l a 1

Częstość izolowania atypowych mykobakterii

Rok	Liczba posiewów	Liczba hodowli dodatnich	Liczba hodowli atypowych mykobakterii	%
1968	7313	1763	8	0,5
1969	7681	1963	12	0,6
1970	7970	1939	34	1,7
1971	6190	1274	8	0,6

Dla identyfikacji hodowli przyjęto najprostsze testy biochemiczne:

- test niacynowy,
- aktywność acylamidazowa i formamidazowa,
- redukcja azotanów,
- hydroliza Tweenu 80,
- aktywność katalazowo-peroksydazowa,
- termostabilność katalazy.

Powyższe testy były wykonywane równolegle z badaniami biologicznymi.

Ogółem zbadano 120 hodowli atypowych mykobakterii izolowanych od 102 chorych (tab. 2).

Jak wynika z tabeli 2 najczęściej izolowano szczepy skotochromogenne. Badania eksperymentalne na zwierzętach w większości przypadków

Tabela 2

Identyfikacja atypowych mykobakterii izolowanych od chorych wg klasyfikacji Runyona

Grupa mykobakterii	Izolowane hodowle		Liczba chorych	Wielokrotność izolowania	
	liczba	%		1 raz	2 i więcej razy
I. <i>M. kansasii</i>	10	8,34	7	4	3
II. <i>M. aquae</i>	49	55,83	45	42	3
<i>M. scrofulaceum</i>	18*	—	18	18	
III. <i>M. avium</i> sp.	22	18,35	16	11	5
<i>M. avium</i>	8	6,65	6	5	1
IV. <i>M. fortuitum</i>	13	10,83	10	7	3
Razem	120		102	87	15

* Izolowane od 18 chorych bez szczegółowej o nich informacji.

wykazywały brak zjadliwości tych szczepów dla zwierząt. Niemniej jednak w specjalnym doświadczeniu przeprowadzonym na świnkach morskich (samce) uprzednio uczulonych surowicą końską z zabłądą hodowlą skotochromogennych mykobakterii i zakażonych następnie dojadrowo tą samą hodowlą, ale żywą, wykrywano ich resztkową zjadliwość. Można przypuszczać, że u chorych szczególnie wrażliwych w pojedynczych przypadkach możliwa jest patogenność skotochromogennych mykobakterii.

Analiza 84 przypadków zachorowań wykazała, że ze względu na charakter procesu, oraz obraz kliniczno-radiologiczny przypadki te nie różniły się od gruźlicy płuc i traktowane były jak różne jej postacie — głównie naciekowa, włóknisto-guzkowa i włóknisto-jamista. Różnica polegała na braku efektywności leczenia. Wśród chorych, od których izolowano atypowe mykobakterie występowały zarówno przypadki mieszane jak i czyste mykobakterie. Te ostatnie obserwowano w 24,5% przypadków.

Atypowe mykobakterie były przyczyną zachorowań 25 chorych. Z tego u 15 chorych zachorowanie było spowodowane *M. avium* i *M. battey*, u 6 — *M. kansasii* u 3 — *M. scrofulaceum* i u 1 — *M. fortuitum*.

Przy ocenie roli typowych mykobakterii w procesie chorobowym brano pod uwagę przede wszystkim wielokrotność izolowania ich od danego chorego. Niemniej jednak w przypadkach jednorazowego izolowania atypowych mykobakterii z węzłów limfatycznych lub wysięku przy jednoczesnym braku *M. tuberculosis* i obecności zmian kliniczno-radiologicznych — uważano je za przyczynę mykobakteriozy.

U chorych wydzielających mykobakterie I i III grupy w wyniku przeprowadzonej chemoterapii zaobserwowano tylko objawową poprawę. We wszystkich przypadkach z rozległym rozpadem chemioterapia okazała się nieskuteczna. Mimo przeprowadzonej chemioterapii u chorych wydzielających mykobakterie III grupy w 27% przypadków trzeba było zastosować leczenie chirurgiczne, które dało dobre wyniki.

W przypadkach wydzielania skotochromogennych mykobakterii, *M. scrofulaceum* przebieg choroby był znacznie łagodniejszy. W jednym przypadku u chorego z przewlekłym zapaleniem płuc 9 razy wyizolowano *M. fortuitum*, które okazało się przyczyną choroby. W związku z opornością hodowli na wszystkie preparaty przeciwgruźlicze leczenie nie dało rezultatów.

Na podstawie wywiadu przeprowadzonego z 12 chorymi wiadomo było, że metodą bakterioskopii wykrywano mykobakterie bliżej niesklasyfikowane. Izolowanie od tych chorych szczepów atypowych I, II, III i IV grupy łączyło się z pogorszeniem stanu ogólnego a w niektórych przypadkach z powstawaniem wysięku. W tych przypadkach nie było pewności, czy typowe mykobakterie są przyczyną choroby, czy florą towarzyszącą, niemniej jednak ich wpływ na przebieg procesu był oczywisty. W pozostałych przypadkach wydzielanie skotochromogennych mykobakterii tj. *M. aquae*, a także szybko rosnących, z wyjątkiem *M. fortuitum*, oceniano jako towarzyszące, nie wpływające na przebieg procesu chorobowego.

Jedną z przyczyn odpowiedzialnych za trudności w leczeniu chorych, a w pojedynczych przypadkach brak skuteczności chemioterapii, jest oporność szczepów na leki I rzutu i większość leków II rzutu (tab. 3).

Lekooporność atypowych mykobakterii na tuberkulostatyki I i II rzędu

Tabela 3

Grupa wg Runyona	Liczba hodowli	Procent opornych hodowli na leki									
		SM	Tyba- zyd	PAS	ETM	CS	KM	WM	Ti- bon	EMB	RIF
I	12	90,5	100	90,5	25	0	9	9	0	0	44
II	53	68,0	94,3	88,7	60,4	8,0	29,0	26,0	100	0	58
III sp. <i>avium</i>	21	91,0	91,0	91,0	76,5	23,9	71,6	71,6	100	29	100
<i>M. avium</i>	6	100	100	100	80	20	60	60	110		
IV	10	90	100	100	80	60	90	90	100	80	100

Z tabeli 3 wynika, że większość hodowli było opornych na leki I rzędu. Z leków II rzędu najczęściej wrażliwość utrzymywała się na cykloserynę, kanamycynę, wiomycynę (u mykobakterii I, II i rzadziej III grupy).

Z naszych obserwacji wynika, że etambutol okazał się bardziej aktywny w działaniu na atypowe mykobakterie w porównaniu z rifampicyną.

Etambutol we wszystkich przypadkach hamował wzrost mykobakterii *M. kansasii*, *M. aquae*, *M. scrofulaceum* w 70% hamował wzrost mykobakterii III grupy a rzadziej mykobakterii IV. Rifampicyna w połowie przypadków hamowała wzrost mykobakterii I i II rzutu, natomiast nie wykazywała działania na szczepy III i IV grupy.

Od 102 chorych uzyskano 120 hodowli atypowych mykobakterii, 55,83% stanowiły skotochromogeny (*M. aquae*, *M. scrofulaceum*), w 25% wyhodowano mykobakterie z grupy sp. *avium*: *M. avium*, w 8,34% *M. kansasii*, w 10,34% szybko rosnące. Wśród tych ostatnich tylko 3 hodowle sklasyfikowano jako *M. fortuitum* (2,5%).

W 83% przypadków hodowle otrzymano jednorazowo, w 17% wielokrotnie. Kliniczny przebieg zachorowania u chorych wydzielających mykobakterie I i III grupy różnił się rozwojowym charakterem procesu, trwałością objawów intoksykacji i obrazu radiologicznego bez względu na terapię tuberkulostatykami. Jednakże u części chorych wydzielających mykobakterie III grupy zaznaczała się poprawa, którą należy przypisać stosowaniu tuberkulostatyków (w stosunku do których zachowała się wrażliwość) i chirurgicznych metod leczenia. Te ostatnie zastosowano u 27% chorych tej grupy.

Leczenie pozostałości zmian płucnych wywołanych przez mykobakterie II grupy najczęściej było pomyślne chociaż istnieje możliwość ich patogennego działania w warunkach uczulonego ustroju. *M. fortuitum* w jednym przypadku okazało się przyczyną przewlekłego zapalenia płuc, nie poddającego się leczeniu; w dwóch innych przypadkach mykobakterie te prawdopodobnie dołączyły się do schorzenia płuc wywołanego przez *M. tuberculosis*.

Badanie lekowrażliwości wykazało, że większość atypowych mykobakterii było opornych na leki I rzutu. Zachowały one natomiast wrażliwość na takie leki II rzutu jak cykloseryna, kanamycyna, viomycyna. Rzadziej obserwowano to u mykobakterii III grupy. Mykobakterie IV grupy (*M. fortuitum*) były odporne na wszystkie leki I i większość II rzędu. Wrażliwość zachowała się w pojedynczych przypadkach na cykloserynę i etambutol. Etambutol w porównaniu z rifampicyną wykazał większą aktywność w stosunku do wszystkich grup atypowych mykobakterii.

N. Makarewicz, N. Rudoj

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL INVESTIGATION OF MYCOBACTERIOSES

Summary

The analysis of diagnostic materials from Central Institute of Tuberculosis and its dispensaries in the years 1968—1971 showed, that the incidence of atypical strains of mycobacteria represented about 1% of the isolated strains.

120 strains of atypical bacilli were found in the materials from 102 patients.

The strains were classified. The incidence of scotochromogenes was 55,83% (*M. aquae* and *M. scrofulaceum*). 25% was determined as *M. avium* and sp. *avium*, 8,34% as *M. kansasii*, and 10,34% as rapidly growing strains. In the last group 3 strains were classified as *M. fortuitum* (2,5%).

In 83% of cases the strains were obtained one time one patient and in 17% several times from one patient.

The clinical picture of disease in patients with atypical mycobacteria of the 1-st and the 3-rd group of atypical strains varied from other pictures: the process was progressive with persisting intoxication and the investigation showed no changes during the treatment with tuberculostatics.

The antituberculous treatment of pulmonary lesions involved mycobacteria of the 2-nd group in most cases was effective. The mycobacteria of the 2-nd group can be pathogenic for the allergic organisms. In any case *M. fortuitum* was responsible for the chronic pneumonia in two cases the strains of *M. fortuitum* were found in patients with pulmonary lesions of typical tuberculosis.

The investigations of resistance to drugs showed, that the prevalent part of atypical mycobacteria were resistant to classical drugs, but they were sensitive for cycloserin, kanamycin and viomycin, Mycobacteria of the 4-th group were resistant to classical drugs and partly resistant to substitutive drugs. In some cases they were sensitive for cycloserin and ethambutol. Ethambutol was more effective than rifampicin for all groups of atypical mycobacteria.