

doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-4-567-578

ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЁГКИХ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Т.Х. АМИРОВА¹, И.В. ПЕТРОВ¹, Л.В. РЫЖОВА², Ф.С. ПЕТРОВА^{1,3}, Л.В. ПЕТРОВА^{1,3}, А.А. АЛЬМУХАМЕТОВ^{4,5}¹ Кафедра фундаментальной медицины, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация² Кафедра биологии, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация³ Бактериологическая лаборатория, Республиканский противотуберкулёзный диспансер, Йошкар-Ола, Российская Федерация⁴ Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация⁵ Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

Настоящее исследование является систематическим обзором с мета-анализом факторов риска микобактериоза лёгких (МЛ) и заболеваний, которые оказывают влияние на возникновение, клинические проявления и этиологию исследуемой инфекции. Авторами был произведён отбор исследований. Поиск исследований проводился на английском и русском языках в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library, eLibrary с анализом ссылок из найденных статей. Отбирались статьи, опубликованные в течение временного отрезка с 2000 по 2020 годы. Получены следующие результаты. Курение: при определении только двух градаций фактора (пациент курит или не курит) частота возникновения МЛ у курящих людей варьировала от 13,8±0,03% до 71,2±0,06%. Туберкулёз: частота больных с МЛ и туберкулёзом составила от 6,7±0,01% до 17,6±0,02%. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ): частота МЛ у людей с ХОБЛ определялась в среднем в 11,2±0,01%. Бронхоэктатическая болезнь: частота бронхоэктатической болезни у больных МЛ – 30,1±0,02%. Сахарный диабет: частота больных МЛ и сахарным диабетом в одной группе исследований составила 6,7±0,01%, а в другой – 17,6±0,02%. Онкологические заболевания: частота таких пациентов определялась от 17,1±0,04% до 50,0±0,07% случаев. ВИЧ-инфекция и МЛ: частота обнаруженного МЛ у людей с ВИЧ определялась в среднем 8,9±0,01%. Наличие кашля при МЛ: частота пациентов с данным симптомом в первой группе составила 46,2±0,07%, во второй группе – 88,9±0,02%. Кровохарканье при МЛ: частота пациентов с данным симптомом определялась от 3,8±0,03% до 30,1±0,02% случаев. Рентгенологические проявления очагов при МЛ встречались с частотой от 42,3±0,04% до 100%. Наиболее значимая роль в этиологии принадлежит видам нетуберкулёзных микобактерий: медленнорастущим *M. avium complex* и быстрорастущим *M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

Ключевые слова: микобактериоз лёгких, нетуберкулёзные микобактерии, клинические проявления, факторы риска.

Для цитирования: Амирова ТХ, Петров ИВ, Рыжова ЛВ, Петрова ФС, Петрова ЛВ, Альмухаметов АА. Факторы риска и клинические проявления микобактериоза лёгких. Систематический обзор. *Вестник Авиценны*. 2021;23(4):567-78. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-4-567-578>

RISK FACTORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF LUNG MYCOBACTERIOSIS. SYSTEMATIC REVIEW

Т.Х.А. АМИРОВА¹, И.В. ПЕТРОВ¹, Л.В. РЫЖОВА², Ф.С. ПЕТРОВА^{1,3}, Л.В. ПЕТРОВА^{1,3}, А.А. АЛЬМУХАМЕТОВ^{4,5}¹ Department of Fundamental Medicine, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation² Department of Biology, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation³ Bacteriological Laboratory, Republican Tuberculosis Dispensary, Yoshkar-Ola, Russian Federation⁴ Department of Public Health and Healthcare Organization, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation⁵ Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

The present study is a systematic review with a meta-analysis of risk factors for lung mycobacteriosis (LM) and diseases that influence the incidence, clinical manifestations and etiology of the infection under investigation. The authors made a selection of papers. The search for papers was carried out in English and Russian in the PubMed, Web of Science, Cochrane Library, eLibrary electronic databases with the analysis of references from the articles found. Articles published from 2000 to 2020 were selected. The following results are obtained. Regarding smoking: with the two gradations of the factor (the patient smokes or not), the incidence of LM in smokers varied from 13.8±0.03% to 71.2±0.06%. Regarding tuberculosis: the incidence of LM and tuberculosis ranged from 6.7±0.01% to 17.6±0.02%. Regarding chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the incidence of LM in patients with COPD was determined on average at 11.2±0.01%. Regarding bronchiectasis: the incidence of bronchiectasis in patients with LM is 30.1±0.02%. Regarding diabetes mellitus: the frequency of patients with LM and diabetes mellitus in one study group was 6.7±0.01%, and in the other – 17.6±0.02%. Regarding malignancies: the frequency of such patients was determined from 17.1±0.04% to 50.0±0.07% of cases. Regarding HIV infection and LM: the incidence of detected LM in patients with HIV was determined on average at the level of 8.9±0.01%. Regarding cough in LM: the frequency of patients with this symptom in the first group was 46.2±0.07%, in the second group – 88.9±0.02%. Regarding hemoptysis in LM: the frequency of patients with this symptom ranged from 3.8±0.03% to 30.1±0.02%. X-ray manifestations of lesions in LM occurred with a frequency of 42.3±0.04% to 100%. The most significant role in etiology belongs to non-tuberculous mycobacteria species, such as slow-growing *M. avium complex*, and fast-growing *M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

Keywords: Lung mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, clinical manifestations, risk factors.

For citation: Amirova TKh, Petrov IV, Ryzhova LV, Petrova FS, Petrova LV, Almkhametov AA. Faktory riska i klinicheskie proyavleniya mikobakterioza lyogkikh. Sistematischeskiy obzor [Risk factors and clinical manifestations of lung mycobacteriosis. Systematic review]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(4):567-78. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-4-567-578>

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести систематический обзор факторов риска МЛ с учётом сопутствующих инфекционных и неинфекционных заболеваний, этиологии, наличия/отсутствия вредных привычек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска и отбор исследований заключались в следующем. Проводился поиск исследований на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library, eLibrary с анализом ссылок из найденных статей. Отбирались статьи, опубликованные в течение временного отрезка с 2000 года по 2020 года.

Критерии включения в данный систематический обзор:

- Исследование должно содержать результаты изучения факторов риска и клинические проявления МЛ.
- Исследование должно относиться к типам: когортное или «случай-контроль».
- Результаты исследований каждого фактора риска должны быть представлены отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) или содержать необработанные данные, достаточные для проведения последующих расчётов.

Критерии исключения: исследования на животных, описания клинических случаев, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, обзоры.

Поиск данных источников литературы был проведён тремя исследователями. В случае наличия разногласий по поводу включения найденных исследований в анализ, решение о включении или не включении в работу принималось на основании коллегиального решения с участием четвёртого эксперта из числа авторского коллектива. Двое исследователей из числа авторов настоящей работы проводили статистическую обработку и интерпретацию полученных данных.

Отбор публикаций в настоящий систематический обзор проводился в три этапа. Первый этап включал в себя поиск источников литературы с использованием ключевых слов «lung mycobacteriosis», «non-tuberculous mycobacteria», «clinical manifestation of lung mycobacteriosis», «mycobacteriosis risk factors» (для англоязычных систем данных), «микобактериоз лёгких», «нетуберкулёзные микобактерии», «клинические проявления микобактериоза», «факторы риска микобактериоза» (для русскоязычных систем данных). Далее авторами проводился «ручной» отбор статей с учётом названий и ключевых слов абстрактов на соответствие критериям исследования, в результате которого из 197 публикаций было отобрано 52, из них 10 дублировали друг друга. На следующем этапе настоящего исследования авторами были просмотрены аннотации/резюме/абстракты 42 статей и исключены 20 исследований, которые не соответствовали критериям включения в данный систематический обзор. На заключительном этапе авторы настоящего исследования изучили полные тексты 22 работ на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных источников литературы. В данный систематический обзор в итоге вошли 8 исследований (рис.).

Следует отметить, что данные литературы по МЛ малочисленны.

Авторы настоящего систематического обзора предварительно проанализировали отобранные исследования (табл. 1) с извлечением выходных данных, таких как: первый автор, год

PURPOSE OF THE STUDY

Conduct a systematic review of LM risk factors, taking into account concomitant infectious and non-infectious diseases, etiology, presence/absence of bad habits.

METHODS

The search strategy and selection of studies were as follows. A search for studies published in English and Russian language using PubMed, Web of Science, Cochrane Library, eLibrary electronic databases with analysis of references from the articles identified. Articles published between 2000 and 2020 were selected.

Criteria for inclusion in this systematic review:

- The study should contain the results of the study of risk factors and clinical manifestations of LM.
- The study must be of the type: cohort or case-control.
- The results of studies for each risk factor should be presented as an odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI) or contain raw data sufficient for subsequent calculations.

Exclusion criteria: animal studies, case reports, abstracts, conference proceedings, republished materials, reviews.

The search for these literature sources was carried out by three researchers. In case of disagreement about the inclusion of the chosen papers, the decision to include or not to include was made on the basis of a collegial decision with the participation of the fourth expert from the team of authors. Two researchers from authors' list carried out statistical analysis and interpretation of the obtained data.

The selection of publications for this systematic review was carried out in three stages. The first stage included a search for literature sources using the keywords "lung mycobacteriosis", "non-tuberculous mycobacteria", "clinical manifestation of lung mycobacteriosis", "mycobacteriosis risk factors" (for English language data bases), «микобактериоз лёгких», «нетуберкулёзные микобактерии», «клинические проявления микобактериоза», «факторы риска микобактериоза» (for Russian language data bases). Further, the authors carried out a "manual" selection of articles, taking into account the titles and keywords of the abstracts, for compliance with the research criteria, as a result of which 52 out of 197 publications were selected, of which 10 duplicated each other. At the next stage of this study, the authors reviewed the abstracts/summaries/abstracts of 42 articles and excluded 20 studies that did not meet the criteria for inclusion in this systematic review. At the final stage, the authors of this study examined 22 full texts papers for compliance with the inclusion criteria, and the list of references for the presence of relevant literature sources. This systematic review ultimately included 8 studies (Fig.).

It should be noted that literature data on LM are scarce.

The authors of this systematic review pre-analyzed selected papers (Table 1) extracting full references, such as first author, year of publication, country of the study, study design, sample size.

All the results presented in selected publications were combined according to various risk factors, such as smoking, pulmonary form of the disease, clinical symptoms with various manifestations, history of tuberculosis, bronchiectasis, diabetes mellitus, HIV, as well as the presence of the symptoms, such as

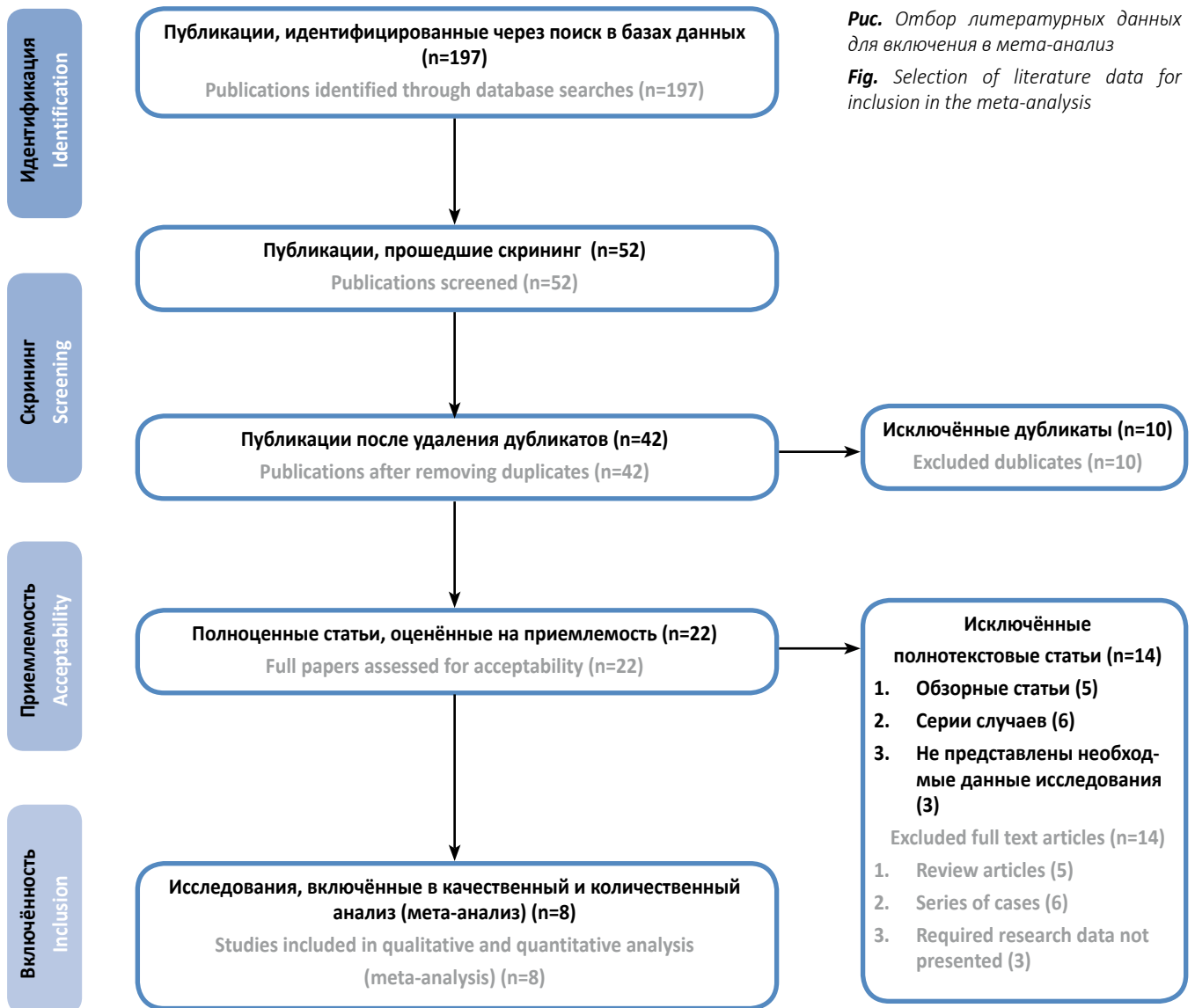


Рис. Отбор литературных данных для включения в мета-анализ

Fig. Selection of literature data for inclusion in the meta-analysis

публикации, страна исследования, дизайн исследования, размер выборки.

Все результаты, представленные в выбранных публикациях, были объединены по различным факторам риска: наличие курения, лёгочная форма, клиническая симптоматика с различными проявлениями, наличие туберкулёза в анамнезе, бронхоэктатическая болезнь, сахарный диабет, наличие ВИЧ, а также наличие симптомов: кашля, кровохарканья при диагностике данного заболевания. К тому же были рассмотрены случаи МЛ, вызванные различными видами микобактерий.

В данном систематическом обзоре каждое исследование оценивалось по шкале Ньюкасл-Оттава [1] для исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований. Качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов (табл. 1).

Исследуемый материал представлен в небольшом объёме по количеству публикаций, в связи с чем для оценки факторов риска и частоты клинических проявлений МЛ был использован следующий статистический анализ [10, 11].

В первую очередь, рассматривалась однородность полученных результатов из различных статей (использовался критерий χ^2 для таблиц сопряжённости). В случае однородности данных, т.е.

cough, hemoptysis in diagnosis of this disease. In addition, cases of LM caused by various types of mycobacteria were considered.

In this systematic review, each study was rated using the Newcastle-Ottawa scale [1] for case-control and cohort studies. A study with a score of 7 or more was considered qualitative (Table 1).

As number of publications included in this study was small, therefore, the following statistical analysis was used to assess risk factors and the frequency of clinical manifestations of LM [10, 11].

First of all, the homogeneity of the results obtained from various articles was considered (the χ^2 criterion was used for contingency tables). If data were homogenous, i.e. when the presented results on any one risk factor/clinical manifestation did not differ (significance of differences was assessed at $p < 0.01$), then the data from the reviewed articles were combined, with subsequent assessment of the frequency and its error (in %) of mycobacteriosis occurrence in the presence of a certain risk factor/clinical manifestation.

Таблица 1 Характеристика отобранных и проанализированных статей

Включённые исследования	Страна	Дизайн исследования	Число исследованных пациентов с МЛ	Средний возраст пациентов (в годах)	Пол муж/жен	Факторы риска*	Наличие симптомов**	Оценка качества в баллах
Murcia-Aranguren MI et al, 2001 [2]	Колумбия	когортное	286	35	251/35	7	-	7
Kim J et al, 2015 [3]	Южная Корея	когортное	68	68	39/29	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Б, В	8
Figuerola CJ, 2015 [4]	США	когортное	52	67	17/35	1, 3, 5, 6	А, Б, В	7
Duan H et al, 2016 [5]	Китай	когортное	109	52	57/52	1, 2, 3, 4, 5	А, Б	7
Kim C et al, 2017 [6]	Южная Корея	случай-контроль	128	61	79/49	1	А, Б	8
Lim AYH et al, 2018 [7]	Сингапур	когортное	485	70	301/184	1, 2, 3, 4, 5, 7	-	7
Huang H-L et al, 2019 [8]	Тайвань	когортное	43	62	17/26	1, 2, 3, 4, 5, 6	-	7
Zhang H et al, 2020 [9]	Китай	когортное	142	47	88/54	2, 3, 4, 5, 7	А, Б, В	7

Примечания: * – факторы риска: 1 – курение, 2 – туберкулёз, 3 – хроническая обструктивная болезнь лёгких, 4 – бронхоэктатическая болезнь, 5 – сахарный диабет, 6 – онкологические заболевания, 7 – ВИЧ-инфекция; ** – наличие симптомов: А – кашель, Б – кровохарканье, В – рентгенологические проявления очагов; «-» – данные отсутствуют

Table 1 Characteristics of selected and analyzed articles

Included studies	Country	Study design	Number of examined patients with LM	Mean age of patients (years)	Sex (male/female)	Risk factors*	Presence of symptoms**	Quality grade (points)
Murcia-Aranguren MI et al, 2001 [2]	Colombia	cohort	286	35	251/35	7	-	7
Kim J et al, 2015 [3]	South Korea	cohort	68	68	39/29	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	B, C	8
Figuerola CJ, 2015 [4]	USA	cohort	52	67	17/35	1, 3, 5, 6	A, B, C	7
Duan H et al, 2016 [5]	China	cohort	109	52	57/52	1, 2, 3, 4, 5	A, B	7
Kim C et al, 2017 [6]	South Korea	case control	128	61	79/49	1	A, B	8
Lim AYH et al, 2018 [7]	Singapore	cohort	485	70	301/184	1, 2, 3, 4, 5, 7	-	7
Huang H-L et al, 2019 [8]	Taiwan	cohort	43	62	17/26	1, 2, 3, 4, 5, 6	-	7
Zhang H et al, 2020 [9]	China	cohort	142	47	88/54	2, 3, 4, 5, 7	A, B, C	7

Notes: * – risk factors: 1 – smoking, 2 – tuberculosis, 3 – COPD, 4 – bronchiectasis, 5 – diabetes mellitus, 6 – malignancies, 7 – HIV infection; ** – the presence of symptoms: A – cough, B – hemoptysis, C – radiological manifestations of foci; "-" – no data

когда представленные данные по какому-либо одному фактору риска/клиническому проявлению не различались (значимость различий оценивалась при $p < 0,01$), то проводилось объединение данных из рассмотренных статей с последующей оценкой частоты и её ошибки (в %) возникновения микобактериоза при наличии определённого фактора риска/клинического проявления.

В том случае, если материал различных статей был неоднороден, т.е. частоты больных МЛ и сопутствующим фактором риска (курение, наличие сахарного диабета, туберкулёза и пр.), то проводилось объединение статей со сходными распределениями. Различия между выделенными группами были статистически высоко значимы ($p < 0,001$), в то время как распределения внутри группы однородны ($p > 0,05$). Для каждой выделенной группы оценивалась частота и её ошибка.

If the results in various articles was heterogeneous, i.e. frequency of patients with LM and a concomitant risk factor (smoking, co-morbidity with diabetes mellitus, tuberculosis, etc.), then articles with similar distributions were combined. Differences between the selected groups were statistically highly significant ($p < 0.001$), while distributions within the group were homogeneous ($p > 0.05$). For each selected group, the frequency and its mean error were estimated.

RESULTS

As mentioned above, this systematic analysis is comprised of 8 studies that included data on the pattern of the development of LM in 1313 patients.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как было сказано выше, в данный систематический анализ были включены 8 исследований, которые включали в себя данные о характере развития МЛ у 1313 пациентов.

Влияние курения на развитие МЛ

Данные о влиянии курения на развитие микобактериальной инфекции рассматривались в 6 статьях [3-4, 5-8]. В 3 источниках оценивались только курящие и некурящие пациенты. В других 3 публикациях дополнительно учитывались бывшие курильщики. Клиническая картина в различных статьях довольно противоречивая. Так, при определении только двух градаций фактора (пациент курит или не курит), частота возникновения микобактериоза у курящих людей варьировала от 13,8±0,03% [5] до 71,2±0,06% [4].

При выделении трёх градаций фактора (курящий, некурящий, бывший курильщик) частота возникновения МЛ у курящих людей составляла от 7,0±0,04% [8] до 19,6±0,02% [7]. У бывших курильщиков частота возникновения микобактериоза в разных условиях изменяется от 4,7±0,03% [8] до 34,4±0,04% [7].

Влияние туберкулёза на развитие МЛ

Влияние туберкулёза на развитие МЛ изучалось в 6 источниках [3-5, 7-9]. Анализ данных показал, что частота больных с микобактериозом и туберкулёзом, по результатам одних исследователей [3-5, 9], определялась как 6,7±0,01%, тогда как у других авторов [7, 8] этот же показатель составил 17,6±0,02%.

Влияние ХОБЛ на развитие МЛ

Изучение влияния ХОБЛ на развитие МЛ рассматривалась в 6 статьях [3-5, 7-9]. Полученные результаты были однородными во всех исследованиях. Частота МЛ у людей с ХОБЛ составила в среднем 11,2±0,01%.

Влияние бронхоэктатической болезни на развитие МЛ

Влияние бронхоэктатической болезни на развитие МЛ отмечалось в 5 публикациях [3, 5, 7-9]. Проанализировав представленные данные, необходимо отметить, что частота бронхоэктатической болезни у больных микобактериозом, согласно ряду исследователей [3, 7, 9], определилась в 30,1±0,02% случаев, хотя другими учёными [5, 8] наличие этого сопутствующего заболевания указывалось всего в 5,9±0,02% наблюдений.

Влияние сахарного диабета на развитие МЛ

Полученные результаты по сахарному диабету совпадают с данными по туберкулёзу (объёмы выборок в обоих случаях оказались одинаковыми). Наличие сахарного диабета, как сопутствующего заболевания, у пациентов с МЛ рассматривалось в 6 исследованиях [3-5, 7-9]. Анализ данных показал, что частота больных МЛ и сахарным диабетом в одной группе исследований [3-5, 9] составила 6,7±0,01%, а в другой [7, 8] – 17,6±0,02%.

Наличие онкологических заболеваний при МЛ

Случаи развития микобактериоза и онкологических заболеваний изучались в 3 статьях. В 2 исследованиях [3, 8] частота таких пациентов определилась в 17,1±0,04% случаев, в третьей работе [4] в 50,0±0,07%.

ВИЧ-инфекция и МЛ

Наличие ВИЧ-инфекции при МЛ отмечалось в 3 исследованиях [3, 7, 9]. Полученные результаты были однородными во всех исследованиях. Частота обнаруженного МЛ у людей с ВИЧ определялась в среднем в 8,9±0,01% случаев.

Наличие кашля при МЛ

Присутствие кашля при МЛ изучалось в 4 публикациях [4-6, 9]. Были выявлены две группы исследований (статей) с разной

Effect of smoking on the development of LM

Data regarding the effect of smoking on the development of mycobacterial infection were considered in the 6 papers [3-4, 5-8]. Three sources evaluated only smokers and non-smokers. The other 3 publications additionally included ex-smokers. The clinical picture in various articles is rather contradictory. Thus, when determining only two gradations of the factor (smoker/non-smoker), the incidence of mycobacteriosis in smokers varied from 13.8±0.03% [5] to 71.2±0.06% [4].

When selecting three gradations of the factor (smoker/non-smoker/former smoker), the incidence of LM in smokers ranged from 7.0±0.04% [8] to 19.6±0.02% [7]. In ex-smokers, the incidence of mycobacteriosis under different conditions varies from 4.7±0.03% [8] to 34.4±0.04% [7].

The impact of tuberculosis on the development of LM

The impact of tuberculosis on the development of LM was studied in 6 papers [3-5, 7-9]. Data analysis showed that the frequency of patients with mycobacteriosis and tuberculosis, according to the results of some researchers [3-5, 9], was determined as 6.7±0.01%, while in other authors [7, 8] the same indicator was 17.6±0.02%.

The impact of COPD on the development of LM

The study of the influence of COPD on the development of LM was considered in 6 papers [3-5, 7-9]. The results obtained were homogeneous across all studies. The frequency of LM in people with COPD constituted 11.2±0.01%.

Effect of bronchiectasis on the development of LM

The influence of bronchiectasis on the development of LM was noted in 5 publications [3, 5, 7-9]. Analysis of the presented data showed that bronchiectasis in patients with mycobacteriosis, according to some researchers [3, 7, 9], was found in 30.1±0.02% of cases, although other scientists [5, 8] discovered this concomitant disease only in 5.9±0.02% of observations.

Influence of diabetes mellitus on the development of LM

The results obtained for diabetes mellitus coincide with the data for tuberculosis (sample size in both cases was the same). The presence of diabetes mellitus as a concomitant disease in patients with LM was considered in 6 papers [3-5, 7-9]. Data analysis showed that the frequency of patients with LM and diabetes mellitus in one group of studies [3-5, 9] was 6.7±0.01%, while in the other [7, 8] – 17.6±0.02%.

The presence of malignancies in LM

Mycobacteriosis comorbidity with malignancies was studied in the 3 articles. In 2 studies [3, 8], its prevalence was 17.1±0.04%, while in the 3rd study [4] – 50.0±0.07%.

HIV infection and LM

Incidence of HIV infection in LM was observed in 3 studies [3, 7, 9]. The results obtained were homogeneous across all studies. The average frequency of detected LM in patients with HIV was 8.9±0.01%.

Cough in patients with LM

Incidence of cough in LM has been studied in 4 publications [4-6, 9]. Two groups of studies (articles) were identified based on varying incidence of cough. In the first group [4], the frequency of patients with this symptom was 46.2±0.07%, in the second group [5, 6, 9] it was 88.9±0.02%.

частотой наличия кашля. В первой группе [4] частота пациентов с данным симптомом составила $46,2 \pm 0,07\%$, во второй группе [5, 6, 9] – $88,9 \pm 0,02\%$.

Кровохарканье при МЛ

Наличие кровохарканья при МЛ рассматривалось в 5 исследованиях [3-6, 9]. В результате анализа были определены три группы работ: в первой группе [4] частота пациентов с данным симптомом составила $3,8 \pm 0,03\%$, во второй [3] – $16,8 \pm 0,04\%$, в третьей [5, 6, 9] – $30,1 \pm 0,02\%$.

Клиническая симптоматика с рентгенологическими проявлениями очагов при МЛ

Рентгенологические проявления очагов при МЛ рассматривались в 3 статьях [3-4, 9]. Анализ показал, что данное проявление может встречаться с частотой от $42,3 \pm 0,04\%$ [9] до 100% [3-4].

Нетуберкулёзные микобактерии (НТМ), вызывающие клинические проявления, подразделяют на две группы – медленно-растущие и быстрорастущие.

Медленно-растущие микобактерии

Из медленно-растущих микобактерий, необходимо выделить *M. avium complex* (MAC), который рассматривался в 6 исследованиях [2, 4, 5, 7-9]. В ходе анализа были выявлены три группы распределений частот пациентов с MAC: в первой группе [2, 5, 9] частота пациентов с данной этиологией составила $5,0 \pm 0,0\%$, во второй [4, 8] – $71,6 \pm 0,05\%$, в третьей [7] – $18,8 \pm 0,02\%$.

Анализ отобранных публикаций показал, что помимо МЛ, вызванного MAC, отмечались 50 случаев, этиологией которых являлись 14 видов медленно-растущих НТМ. Особо хочется отметить три исследования [5, 7, 9], авторами которых были описаны 10 видов микобактерий (табл. 2).

Такие противоречивые данные могут быть объяснены несколькими условиями. Одним из возможных факторов является несовершенная методика диагностики НТМ. Другой возможной причиной могут быть небольшие объёмы выборок, т.е. число пациентов с выявленными НТМ.

Быстрорастущие НТМ

В 5 исследованиях было выявлено 10 видов быстрорастущих НТМ [3, 5, 7-9]. Kim J et al (2015) отметили наибольшее количе-

Hemoptysis in LM

Incidence of hemoptysis in LM was considered in 5 studies [3-6, 9]. As a result of the analysis, three groups of papers were identified: in the first group [4], the frequency of patients with this symptom was $3.8 \pm 0.03\%$, in the second [3] – $16.8 \pm 0.04\%$, in the third [5, 6, 9] – $30.1 \pm 0.02\%$.

Clinical symptoms with radiological manifestations of foci in LM

X-ray manifestations of lesions in LM were considered in the 3 articles [3-4, 9]. The analysis showed that this manifestation can occur with a frequency of $42.3 \pm 0.04\%$ [9] to 100% [3-4].

Non-tuberculous mycobacteria (NTMs), which cause clinical manifestations, are divided into two groups: slow- and fast-growing.

Slow-growing mycobacteria

Among slow-growing mycobacteria, *M. avium complex* (MAC) was described in 6 studies [2, 4, 5, 7-9]. The analysis revealed three groups of frequency distributions of patients with MAC: in the first group [2, 5, 9] its incidence was $5.0 \pm 0.0\%$, in the second [4, 8] – $71.6 \pm 0.05\%$, in the third [7] – $18.8 \pm 0.02\%$.

The analysis of selected publications showed that in addition to LM caused by MAC, there were 50 cases, the etiology of which was associated with the 14 types of slow-growing NTMs. Three studies should be particularly noted [5, 7, 9], the authors of which described 10 species of mycobacteria (Table 2).

Such conflicting data can be explained by several reasons. One of the possible factors is the imperfect method of diagnosing NTM. Another possible reason could be small sample sizes, i.e. number of patients with identified NTMs.

Fast growing NTMs

In 5 studies, 10 types of fast-growing NTMs were identified [3, 5, 7-9]. Kim J et al (2015) noted the largest number of mycobacteria species – 8, while in other 4 publications, the authors identified 2-3 NTM species each: *M. abscessus complex*, *M. cheilona* and *M. fortuitum*.

Таблица 2 Частота микобактериоза, вызванного медленно-растущими НТМ (указана частота с ошибкой, %)

Вид микобактерии	Duan H et al, 2016 [5]	Lim AYH et al, 2018 [7]	Zhang H et al, 2020 [9]
<i>M. kansasii</i>	19,3±0,05	57,3±0,04	10,7±0,04
<i>M. gordonae</i>	0,0	23,4±0,03	19,6±0,05
<i>M. intracellulare</i>	79,0±0,05	0,0	67,9±0,06
Другие виды микобактерий*	1,8±0,02	17,3±0,03	1,8±0,02
Объём выборки	57	150	56

Примечания: * – к другим видам бактерий относятся: *M. terrae*, *M. lentiflavum*, *M. simile*, *M. haemophilum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum*. Объединённые ячейки указывают на отсутствие разницы между частотами

Table 2 Incidence of mycobacteriosis caused by slow-growing NTMs ($M \pm m$, %)

Type of mycobacterium	Duan H et al, 2016 [5]	Lim AYH et al, 2018 [7]	Zhang H et al, 2020 [9]
<i>M. kansasii</i>	19.3±0.05	57.3±0.04	10.7±0.04
<i>M. gordonae</i>	0.0	23.4±0.03	19.6±0.05
<i>M. intracellulare</i>	79.0±0.05	0.0	67.9±0.06
Other types of mycobacteria*	1.8±0.02	17.3±0.03	1.8±0.02
Sample size	57	150	56

Notes: * – other types of bacteria include: *M. terrae*, *M. lentiflavum*, *M. simile*, *M. haemophilum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum*. Merged cells indicate no difference between incidences

ство видов микобактерий – 8, тогда как в других 4 публикациях авторами были идентифицированы по 2-3 вида НТМ: *M. abscessus complex*, *M. chelonae* и *M. fortuitum*.

Число пациентов с МЛ, вызванным вышеуказанными микобактериями, варьировало от 6-7 человек до 36, но в исследовании Lim AYH et al (2018) количество таких пациентов составило 317 человек.

В целом данные в работах Duan H et al (2016), Lim AYH et al (2018) и Huang H-L et al (2019) [5, 7, 8] однородные. Частота пациентов с микобактериозом, вызванных *M. abscessus complex*, составляет в данных исследованиях $68,5 \pm 0,02\%$; *M. chelonae* – $2,8 \pm 0,01\%$ и *M. fortuitum* – $28,7 \pm 0,02\%$.

Однако, в других публикациях [3, 9] оценить частоту встречаемости/заболеваемости/распространённости МЛ, продуцированного быстрорастущими НТМ, затруднительно в связи с недостаточным количеством случаев. Хотя можно отметить тенденцию, что чаще эти редкие случаи вызывались *M. chelonae* и *M. fortuitum*.

МЛ, вызванный несколькими видами микобактерий

В 3 публикациях описаны случаи, когда МЛ вызывается не одной, а двумя видами микобактерий. В 2 работах [2, 7] микст-инфекция была представлена по одной паре НТМ (*M. tuberculosis* + *M. avium* и *M. abscessus* + *M. tuberculosis*), и только в одной работе [9] таких сочетанных проявлений указано для шести пар микобактерий (*M. intracellulare* + *MAC*, *M. gordonae* + *M. fortuitum*, *M. fortuitum* + *M. avium*, *M. abscessus complex* + *M. avium*, *M. abscessus complex* + *M. fortuitum*, *M. intracellulare* + *M. abscessus*). Число подобных случаев (пациентов) составило 1-3 человека. В данной ситуации провести какой-либо статистический анализ не представляется возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

МЛ – наиболее часто встречаемая клиническая форма данной группы заболеваний, этиологией которого являются НТМ [12-19].

В данном мета-анализе курение было изучено как один из факторов риска. Многие люди по-прежнему недооценивают относительный риск курения [20]. В целом, курение ослабляет иммунную защиту на респираторном уровне с помощью различных механизмов, таких как ингибирование уничтожения бактерий из-за дефектов бактериального фагоцитоза, модуляции зависимых от трансмембранного регулятора муковисцидоза липидных рафтов и нарушения аутофагии [21-23]. Предрасполагающая роль курения в МЛ может быть опосредована прямым воздействием на иммунный ответ и косвенно – его связью с патологиями, которые увеличивают риск данного заболевания, такими как ХОБЛ [24].

Анализ авторами проводился дважды (с градациями: курит/не курит и курит/бывший курильщик/не курит). Результаты показали, что есть связь курения и риска возникновения МЛ (от $13,8 \pm 0,03\%$ до $71,2 \pm 0,06\%$), а также есть влияние факта курения на момент исследований (от $7,0 \pm 0,04\%$ до $19,6 \pm 0,02\%$), так и курения в прошлом (от $4,7 \pm 0,03\%$ до $34,4 \pm 0,04\%$). Неоднозначную вариацию частот заболевания у курильщиков предположительно можно объяснить тем, что в исследованиях нет подробной информации о стаже курения, количестве выкуриваемых сигарет в день, качестве употребляемой табачной продукции.

Заболевания, способствующие развитию МЛ, можно разделить на две группы.

В первую группу вошли заболевания, деструктивно действующие на лёгочную ткань (туберкулёз лёгких, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь) [25-27].

The number of patients with LM caused by the aforesaid mycobacteria ranged from 6-7 to 36, but in the study by Lim AYH et al (2018), the number of relevant patients was 317.

In general, the data of Duan H et al (2016), Lim AYH et al (2018), and Huang H-L et al (2019) [5, 7, 8] are homogeneous. The frequency of patients with mycobacteriosis caused by *M. abscessus complex* in these studies is $68.5 \pm 0.02\%$; *M. chelonae* – $2.8 \pm 0.01\%$ and *M. fortuitum* – $28.7 \pm 0.02\%$.

However, in other publications [3, 9] it is difficult to estimate the prevalence of LM caused by rapidly growing NTMs due to the insufficient number of cases. Although a trend can be noted that more often these rare cases were caused by *M. chelonae* and *M. fortuitum*.

LM caused by several types of mycobacteria

Only 3 publications describe cases of LM caused by the two types of mycobacteria. In 2 works [2, 7], mixed infection was presented by any one pair of NTMs (*M. tuberculosis* + *M. avium* and *M. abscessus* + *M. tuberculosis*), and only in one paper [9] six pairs mycobacteria were identified (*M. intracellulare* + *MAC*, *M. gordonae* + *M. fortuitum*, *M. fortuitum* + *M. avium*, *M. abscessus complex* + *M. avium*, *M. abscessus complex* + *M. fortuitum*, *M. intracellulare* + *M. abscessus*). The number of such cases was 1-3 patients. In this situation, it is not possible to conduct any statistical analysis.

DISCUSSION

LM is the most common clinical form of the group of diseases, the etiology of which is NTM [12-19].

In this meta-analysis, smoking was studied as one of the risk factors. Many people still underestimate the relative risk of smoking [20]. Overall, smoking impairs immune defense at the respiratory level through various mechanisms, such as inhibition of bacterial elimination due to the phagocytosis defects, modulation of cystic fibrosis transmembrane regulator-dependent lipid rafts, and impaired autophagy [21-23]. The predisposing role of smoking in LM may be mediated by direct effects on the immune response and indirectly by its association with pathologies that increase the risk of this disease, such as COPD [24].

The authors carried out the analysis twice (with gradations: smoker/non-smoker and smoker/ex-smoker/non-smoker). The results showed that there was a cross-talk between smoking and the risk of LM (from $13.8 \pm 0.03\%$ to $71.2 \pm 0.06\%$), and there was also an influence smoking continuous at the time of the study (from $7.0 \pm 0.04\%$ to $19.6 \pm 0.02\%$) and quitted smoking (from $4.7 \pm 0.03\%$ to $34.4 \pm 0.04\%$). The ambiguous variations in the disease prevalence can presumably be explained by the fact that studies do not provide detailed information on smoking history, the number of cigarettes smoked per day, and the quality of tobacco products used.

Diseases that contribute to the development of LM can be divided into two groups.

The first group included diseases that have a destructive effect on the lung tissue (pulmonary tuberculosis, COPD, bronchiectasis) [25-27].

Patients enrolled in the study had a history of pulmonary tuberculosis or COPD. However, an analysis of the impact of pulmonary diseases showed that bronchiectasis has a rather high effect ($30.1 \pm 0.02\%$ of cases), which is presumably associated with pro-

В анамнезе изученных пациентов имелись туберкулёз лёгких или ХОБЛ. Однако анализ влияния лёгочных заболеваний показал, что достаточно высокое действие оказывает бронхоэктатическая болезнь (30,1±0,02% случаев), что, предположительно, связано с выраженными изменениями архитектоники лёгочной ткани при данной патологии [28-31].

Вторая группа заболеваний – это приводящие к вторичному иммунодефициту (сахарный диабет, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция) [25-27, 34, 35].

В случае наличия внелёгочных сопутствующих заболеваний, стоит отметить примерно одинаковую частоту встречаемости данной группы заболеваний среди пациентов с МЛ, которая не превышает 17,1±0,04%.

Клинические проявления МЛ практически не отличаются от туберкулёза лёгких, они связаны с интоксикацией и астенией (характерное недомогание, ночная потливость, слабость, лихорадка, потеря массы тела и аппетита), а также патологическими проявлениями в бронхолёгочной системе (хронический малопродуктивный кашель, длительный или периодически возникающий, иногда с отделением мокроты; умеренная одышка; кровохарканье; боли в грудной клетке) [15, 17, 21, 29, 30].

Анализируя симптоматику заболеваний лёгких, вызванных НТМ, из выбранных исследований, следует отметить, что ведущим клиническим признаком является кашель (46,2±0,07%, во второй группе – 88,9±0,02%).

Рентгенологическая картина при МЛ различна и, на первый взгляд, схожа туберкулёзом лёгких, а именно проявляется как неспецифическое воспаление [35]. Однако, имеется ряд отличий. Так, при МЛ происходит образование полостей деструкции, очаги, фокусы воспалительной инфильтрации, бронхоэктазы. Данные полости обычно характеризуются тонкими стенками, отсутствием перифокального воспаления и бронхогенного обсеменения, часто над поражёнными участками лёгких развиваются плевральные спайки различной степени выраженности. При компьютерной томографии высокого разрешения очаги определяются в средних и нижних отделах лёгких и сочетаются с бронхоэктазами, а уплотнения и/или одиночные фокусы обнаруживаются обычно без деструкции [36, 37].

Проведённый мета-анализ подтвердил, что рентгенологические проявления очагов при МЛ также являются эффективным подспорьем в диагностике заболевания.

Изучая источники литературы о видах микобактерий, вызывающих заболевания лёгких, можно выделить следующие: MAC, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum complex*, *M. chelonae complex* [13, 19, 38, 39]. Анализ в рамках данной статьи подтвердил, что чаще всего микобактериальную инфекцию органов дыхания вызывают MAC из медленно растущих НТМ и *M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* из быстро растущих. Микст-инфекции, вызванные двумя видами НТМ, анализу не были подвержены из-за редких случаев среди пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты мета-анализа позволяют сказать, что на развитие МЛ оказывают влияние заболевания, снижающие активность иммунной системы и приводящие к деструкции лёгочной ткани. Наиболее значимая роль в этиологии принадлежит видам НТМ: MAC, *M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*. Настоящая работа может быть основой для более углублённых исследований случаев микобактериоза среди иммунокомпрометированных пациентов, например, с ВИЧ-положительным статусом. Также возможно проведение работ по оценке зависимости между окружающими факторами и заболеваемостью населения микобактериозом.

nounced changes in the architectonics of the lung tissue in this pathology [28-31].

The second group of diseases included those leading to secondary immunodeficiency (diabetes mellitus, cancer, HIV infection) [25-27, 34, 35].

In case of extrapulmonary concomitant diseases, it is worth noting that the incidence of this group of diseases among patients with LM is approximately the same, which does not exceed 17.1±0.04%.

Clinical manifestations of LM practically do not differ from pulmonary tuberculosis, they are associated with intoxication and asthenia (characteristic malaise, night sweating, weakness, fever, loss of body weight and appetite), as well as pathological manifestations in the bronchopulmonary system (chronic unproductive cough, prolonged or intermittent, sometimes with sputum, moderate dyspnea, hemoptysis, chest pain) [15, 17, 21, 29, 30].

Analyzing the symptoms of lung diseases caused by NTM from the selected studies, it should be noted that the leading clinical sign is cough (in the 1st group – 46.2±0.07%, in the second group – 88.9±0.02%).

The X-ray picture in LM is different and, at first glance, similar to pulmonary tuberculosis, namely, it manifests itself as a nonspecific inflammation [35]. However, there are a number of differences. Thus, in LM, destruction cavities, foci of inflammatory infiltration, and bronchiectasis are formed. These cavities are usually characterized by thin walls, the absence of perifocal inflammation and bronchogenic seeding, often pleural adhesions of varying severity develop over the affected areas of the lungs. On high-resolution computed tomography, foci are detected in the middle and lower parts of the lungs and are combined with bronchiectasis, while indurations and/or single foci are usually found without destruction [36, 37].

The undertaken meta-analysis confirmed that radiographic manifestations of foci in LM are also an effective aid in the diagnosis of the disease.

Studying the literature sources on the types of mycobacteria that cause lung diseases, the following ones can be identified: MAC, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum complex*, *M. chelonae complex* [13, 19, 38, 39]. The analysis within the framework of this article confirmed that MAC from slow-growing HTMs and *M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* from fast-growing ones most often cause mycobacterial respiratory infections. Mixed infections caused by two types of NTMs were not analyzed due to rare cases among patients.

CONCLUSION

Thus, the results of the meta-analysis suggest that the development of LM is influenced by diseases inhibiting immune function and leading to the destruction of lung tissue. The most significant role in etiology belongs to NMT species: MAC, *M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*. This work can serve as a basis for more in-depth studies of mycobacteriosis cases among immunocompromised patients, for example, those with HIV-positive status. It is also recommendable to carry out assessment of the relationship between environmental factors and the incidence of mycobacteriosis in the population.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603-5.
2. Murcia-Aranguren MI, Gómez-Marin JE, Alvarado FS, Bustillo JG, de Mendivelson E, Gómez B, et al. Frequency of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in HIV infected patients from Bogota, Colombia. *BMC Infectious Diseases.* 2001;1(1):21-7. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-1-21>
3. Kim J, Seong M-W, Kim E-C, Han SK, Yim J-J. Frequency and clinical implications of the isolation of rare nontuberculous mycobacteria. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15:9-14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0741-7>
4. Figueroa CJ, Riedel E, Glickman MS. Clinical and radiographic differentiation of lung nodules caused by mycobacteria and lung cancer: A case-control study. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15:482-93. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1185-4>
5. Duan H, Han X, Wang Q, Wang J, Wang J, Chu N, Huang H. Clinical significance of nontuberculous Mycobacteria isolated from respiratory specimens in a Chinese Tuberculosis Tertiary Care Center. *Scientific Reports.* 2016;6:36299. Available from: [hhttp://doi.org/10.1038/srep36299](https://doi.org/10.1038/srep36299)
6. Kim C, Park SH, Oh SY, Kim S-S, Jo K-W, Shim TS, et al. Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. Mycobacterium tuberculosis lung disease in HIV-negative patients with cavities. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174240. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174240>
7. Lim AYH, Chotirmall SH, Fok ETK, Verma A, De PP, Goh SK, et al. Profiling nontuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. *BMC Pulmonary Medicine.* 2018;18:85-91. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0637-1>
8. Huang H-L, Liu C-J, Lee M-R, Cheng M-H, Lu P-L, Wang J-Y, et al. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by nontuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0222425. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222425>
9. Zhang H, Luo M, Zhang K, Yang X, Hu K, Fu Z, et al. Species identification and antimicrobial susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria isolated in Chongqing, Southwest China. *Epidemiology and Infection.* 2021;149:e7. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268820003088>
10. Глотов НВ, Животовский ЛА, Хованов НВ, Хромов-Борисов НН. *Биометрия.* Ленинград, РФ: Изд-во Ленингр. ун-та; 1982. 264 с.
11. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry.* New York, USA: H.-W. Freeman and company; 1995. 891 p.
12. Niederman MS, Zumla A. Editorial: Toward improving the diagnosis, treatment and prevention of community acquired and nosocomial respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:217-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000577>
13. Donald K, Matthew EL. *Nontuberculous mycobacteria: Pathogens of growing importance.* Healio.com: Infectious Disease News. Source; 2017.
14. Misch EA, Saddler C, Davis JM. Skin and soft tissue infections due to nontuberculous mycobacteria. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0611-3>
15. NIH. *Mycobacterium avium complex infections.* Bethesda: National Institute of Health; 2019.
16. Oh TH, Kim UJ, Kang SJ, Jang HC, Park KH, Jung SI, Ahn JH. Disseminated invasive Mycobacterium marinum infection involving the lung of a patient with diabetes mellitus. *Infect Chemother.* 2018;50:59-64. Available from: <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.1.59>
17. Akram SM, Rawla P (2019) Mycobacterium Kansalii. StatPearls. Treasure Island (FL). Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430906/>
18. NIH (2019) Mycobacterium Malmoeense. National Institute of Health. Source: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10549/mycobacterium-malmoense>
19. Sotello D, Hata DJ, Reza M, Satyanarayana R, Arunthari V, Bosch W. Disseminated Mycobacterium interjectum infection with bacteremia, hepatic and pulmonary involvement associated with a long-term catheter infection. *Case Rep Infect Dis.* 2017;2017:6958204. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6958204>
20. Krosnick JA, Malhotra N, Mo CH, Bruera EF, Chang LC, Pasek J, Thomas RK. Perceptions of health risks of cigarette smoking: A new measure reveals widespread misunderstanding. *PLoS One.* 2017;12:e0182063. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182063>
1. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603-5.
2. Murcia-Aranguren MI, Gómez-Marin JE, Alvarado FS, Bustillo JG, de Mendivelson E, Gómez B, et al. Frequency of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in HIV infected patients from Bogota, Colombia. *BMC Infectious Diseases.* 2001;1(1):21-7. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-1-21>
3. Kim J, Seong M-W, Kim E-C, Han SK, Yim J-J. Frequency and clinical implications of the isolation of rare nontuberculous mycobacteria. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15:9-14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0741-7>
4. Figueroa CJ, Riedel E, Glickman MS. Clinical and radiographic differentiation of lung nodules caused by mycobacteria and lung cancer: A case-control study. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15:482-93. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1185-4>
5. Duan H, Han X, Wang Q, Wang J, Wang J, Chu N, Huang H. Clinical significance of nontuberculous Mycobacteria isolated from respiratory specimens in a Chinese Tuberculosis Tertiary Care Center. *Scientific Reports.* 2016;6:36299. Available from: [hhttp://doi.org/10.1038/srep36299](https://doi.org/10.1038/srep36299)
6. Kim C, Park SH, Oh SY, Kim S-S, Jo K-W, Shim TS, et al. Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. Mycobacterium tuberculosis lung disease in HIV-negative patients with cavities. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174240. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174240>
7. Lim AYH, Chotirmall SH, Fok ETK, Verma A, De PP, Goh SK, et al. Profiling nontuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. *BMC Pulmonary Medicine.* 2018;18:85-91. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0637-1>
8. Huang H-L, Liu C-J, Lee M-R, Cheng M-H, Lu P-L, Wang J-Y, et al. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by nontuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0222425. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222425>
9. Zhang H, Luo M, Zhang K, Yang X, Hu K, Fu Z, et al. Species identification and antimicrobial susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria isolated in Chongqing, Southwest China. *Epidemiology and Infection.* 2021;149:e7. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268820003088>
10. Glotov NV, Zhivotovskiy LA, Khovanov NV, Khromov-Borisov NN. *Biometriya [Biometrics].* Leningrad, RF: Izd-vo Leningr. un-ta; 1982. 264 p.
11. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry.* New York, USA: H.-W. Freeman and company; 1995. 891 p.
12. Niederman MS, Zumla A. Editorial: Toward improving the diagnosis, treatment and prevention of community acquired and nosocomial respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:217-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000577>
13. Donald K, Matthew EL. *Nontuberculous mycobacteria: Pathogens of growing importance.* Healio.com: Infectious Disease News. Source; 2017.
14. Misch EA, Saddler C, Davis JM. Skin and soft tissue infections due to nontuberculous mycobacteria. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0611-3>
15. NIH. *Mycobacterium avium complex infections.* Bethesda: National Institute of Health; 2019.
16. Oh TH, Kim UJ, Kang SJ, Jang HC, Park KH, Jung SI, Ahn JH. Disseminated invasive Mycobacterium marinum infection involving the lung of a patient with diabetes mellitus. *Infect Chemother.* 2018;50:59-64. Available from: <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.1.59>
17. Akram SM, Rawla P (2019) Mycobacterium Kansalii. StatPearls. Treasure Island (FL). Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430906/>
18. NIH (2019) Mycobacterium Malmoeense. National Institute of Health. Source: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10549/mycobacterium-malmoense>
19. Sotello D, Hata DJ, Reza M, Satyanarayana R, Arunthari V, Bosch W. Disseminated Mycobacterium interjectum infection with bacteremia, hepatic and pulmonary involvement associated with a long-term catheter infection. *Case Rep Infect Dis.* 2017;2017:6958204. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6958204>
20. Krosnick JA, Malhotra N, Mo CH, Bruera EF, Chang LC, Pasek J, Thomas RK. Perceptions of health risks of cigarette smoking: A new measure reveals widespread misunderstanding. *PLoS One.* 2017;12:e0182063. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182063>

21. Kammerl IE, Dann A, Mossina A, Brech D, Lukas C, Vosyka O, et al. Impairment of immunoproteasome function by cigarette smoke and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:1230-41. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1122OC>
22. Pehote G, Bodas M, Brucia K, Vij N. Cigarette smoke exposure inhibits bacterial killing via TFEB-mediated autophagy impairment and resulting phagocytosis defect. *Mediat Inflamm.* 2017;2017:3028082. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3028082>
23. Shi J, Li H, Yuan C, Luo M, Wie J, Liu X. Cigarette smoke-induced acquired dysfunction of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative Med Cell Longev.* 2018;2018:6567578. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/6567578>
24. Agusti A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1248-56. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1900475>
25. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38:96-128. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
26. Mortaz E, Moloudizargari M, Varahram M, Movassaghi M, Garssen J, Kazempour Dizagie M, et al. What immunological defects predispose to non-tuberculosis mycobacterial infections? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;7(2):100-9.
27. Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, Lowe DM. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med.* 2016;14:54.
28. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial sputum positivity in patients with cystic fibrosis in the United States, 2010-2014. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(7):817-26.
29. Carneiro MDS, de Souza Nunes L, De David SMM, Dias CF, Barth AL, Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):106-11.
30. Петрова ФС, Петров ИВ, Аморова ТХ, Петрова ЛВ. Микобактериоз: обзор доказанных клинических проявлений у человека. *Вестник Авиценны.* 2020;22(3):482-8. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-482-488>
31. Jones MM, Winthrop KL, Nelson SD, Duvall SL, Patterson OV, Nechodom KE, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197976. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197976>
32. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, Haworth CS, Floto RA. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros.* 2016;15(5):619-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.03.002>
33. Chen Y-M, Lin C-H, Chen H-H, Chao W-C, Chen D-Y, Lin C-C, et al. Risk of mycobacterial disease among cancer patients: a population-based cohort study in a TB endemic area. *Cancer Epidemiol.* 2019;59:64-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.01.010>
34. Побегалова ОЕ, Жевнерова НС, Виноградова КЕ. Клинико-лабораторная характеристика микобактериоза у лиц, живущих с ВИЧ, и клинический случай тяжёлого течения генерализованного микобактериоза. *Учёные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2020;27(2):39-45.
35. Эргешов АЭ, Шмельёв ЕИ, Ковалевская МН, Карпина НЛ, Ларионова ЕЕ, Черноусова ЛН. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2016;94(9):39-43.
36. Chung JH, Huiitt G, Yagihashi K, Hobbs SB, Faino AV, Bolster BD Jr, et al. Proton magnetic resonance imaging for initial assessment of isolated Mycobacterium avium complex pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):49-57. Available from: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201505-282OC>
37. Bakula Z, Kościuch J, Safianowska A, Proboszcz M, Bielecki J, van Ingen J, et al. Clinical, radiological and molecular features of Mycobacterium kansasii pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;139:91-100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.007>
38. Петров ИВ, Аморова ТХ, Петрова ЛВ, Петрова ФС. Микобактериоз как инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (обзор эпидемиологии). *Вестник Авиценны.* 2020;22(3):482-8. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-482-488>
21. Kammerl IE, Dann A, Mossina A, Brech D, Lukas C, Vosyka O, et al. Impairment of immunoproteasome function by cigarette smoke and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:1230-41. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1122OC>
22. Pehote G, Bodas M, Brucia K, Vij N. Cigarette smoke exposure inhibits bacterial killing via TFEB-mediated autophagy impairment and resulting phagocytosis defect. *Mediat Inflamm.* 2017;2017:3028082. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3028082>
23. Shi J, Li H, Yuan C, Luo M, Wie J, Liu X. Cigarette smoke-induced acquired dysfunction of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative Med Cell Longev.* 2018;2018:6567578. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/6567578>
24. Agusti A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1248-56. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1900475>
25. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38:96-128. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
26. Mortaz E, Moloudizargari M, Varahram M, Movassaghi M, Garssen J, Kazempour Dizagie M, et al. What immunological defects predispose to non-tuberculosis mycobacterial infections? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;7(2):100-9.
27. Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, Lowe DM. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med.* 2016;14:54.
28. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial sputum positivity in patients with cystic fibrosis in the United States, 2010-2014. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(7):817-26.
29. Carneiro MDS, de Souza Nunes L, De David SMM, Dias CF, Barth AL, Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):106-11.
30. Petrova FS, Petrov IV, Amirova TKh, Petrova LV. Mikobakterioz: obzor dokazannykh klinicheskikh proyavleniy u cheloveka [Mycobacteriosis: A review of proven clinical manifestations in humans]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2020;22:3:482-8. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-482-488>
31. Jones MM, Winthrop KL, Nelson SD, Duvall SL, Patterson OV, Nechodom KE, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197976. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197976>
32. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, Haworth CS, Floto RA. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros.* 2016;15(5):619-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.03.002>
33. Chen Y-M, Lin C-H, Chen H-H, Chao W-C, Chen D-Y, Lin C-C, et al. Risk of mycobacterial disease among cancer patients: a population-based cohort study in a TB endemic area. *Cancer Epidemiol.* 2019;59:64-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.01.010>
34. Pobegalova OE, Zhevnerova NS, Vinogradova KE. Kliniko-laboratornaya kharakteristika mikobakterioza u lits, zhivushchikh s VICH, i klinicheskiy sluchay tyazhylogo techeniya generalizovannogo mikobakterioza [Clinical and laboratory characteristics of mycobacteriosis in people living with HIV and clinical cases of severe generalized mycobacteriosis]. *Uchyonye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2020;27:2:39-45.
35. Ergeshov AE, Shmelyov EI, Kovalevskaya MN, Karpina NL, Larionova EE, Chernousova LN. Mikobakteriozy v praktike vrachey pul'monologov i ftiziatrov [Mycobacteriosis in the practice of pulmonologists and phthisiatricians]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2016;94(9):39-43.
36. Chung JH, Huiitt G, Yagihashi K, Hobbs SB, Faino AV, Bolster BD Jr, et al. Proton magnetic resonance imaging for initial assessment of isolated Mycobacterium avium complex pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):49-57. Available from: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201505-282OC>
37. Bakula Z, Kościuch J, Safianowska A, Proboszcz M, Bielecki J, van Ingen J, et al. Clinical, radiological and molecular features of Mycobacterium kansasii pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;139:91-100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.007>
38. Petrov IV, Amirova TKh, Petrova LV, Petrova FS. Mikobakterioz kak infektsiya, svyazannaya s okazaniem meditsinskoy pomoshchi (obzor epidemiologicheskoy).

миологических исследований). *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;7:37-41.

39. Суркова ЛК, Залущая ОМ, Николенко ЕН, Стринович АЛ, Давидовская ЕН, Богуш ЛС. Оценка этиологической роли нетуберкулёзных микобактерий в развитии микобактериоза лёгких. *Рецепт*. 2020;23(5):725-31.

kh issledovaniy) [Mycobacteriosis as a health care-associated infection (review of epidemiological studies)]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2020;7:37-41.

39. Surkova LK, Zalutskaya OM, Nikolenko EN, Strinovich AL, Davidovskaya EN, Bogush LS. Otsenka etiologicheskoy roli netuberkulyoznykh mikobakteriy v razvitiy mikobakterioza lyogkikh [Evaluation of the etiological role of non-tuberculous mycobacterium in the development of mycobacteriosis of the lungs]. *Retsept*. 2020;23(5):725-31.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амирова Танзиля Хафизовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет

Researcher ID: AAR-9860-2020
ORCID ID: 0000-0002-0666-7418
SPIN-код: 7099-5423
Author ID: 1057310
E-mail: tanzilya.amirova.85@mail.ru

Петров Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет

Scopus ID: 57205327803
Researcher ID: AAH-9775-2019
ORCID ID: 0000-0002-2097-5679
SPIN-код: 1405-9154
Author ID: 825031
E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

Рыжова Людмила Валерьяновна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, Марийский государственный университет

Researcher ID: F-3971-2014
ORCID ID: 0000-0003-2512-7078
SPIN-код: 2715-6207
Author ID: 182760
E-mail: procopjeva@mail.ru

Петрова Фирюза Салаватовна, преподаватель кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет; врач-бактериолог бактериологической лаборатории, Республиканский противотуберкулёзный диспансер

Scopus ID: 57205334309
Researcher ID: AAS-1585-2020
ORCID ID: 0000-0003-3721-5649
SPIN-код: 4288-4364
Author ID: 1074740
E-mail: firka_khusnullina@mail.ru

Петрова Людмила Витальевна, заведующая бактериологической лабораторией, Республиканский противотуберкулёзный диспансер; ассистент кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии, Марийский государственный университет

Scopus ID: 57216929237
ORCID ID: 0000-0003-2261-2107
SPIN-код: 4662-2259
Author ID: 918963
E-mail: lvps@bk.ru

Альмухаметов Артур Амирович, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Казанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины, Казанский (Приволжский) федеральный университет

Scopus ID: 57193998969
Researcher ID: AAE-1070-2020
ORCID ID: 0000-0002-4507-4914
E-mail: artyr_efendi@mail.ru

И AUTHOR INFORMATION

Amirova Tanzilya Khafizovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine, Mari State University

Researcher ID: AAR-9860-2020
ORCID ID: 0000-0002-0666-7418
SPIN: 7099-5423
Author ID: 1057310
E-mail: tanzilya.amirova.85@mail.ru

Petrov Ilya Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine, Mari State University

Scopus ID: 57205327803
Researcher ID: AAH-9775-2019
ORCID ID: 0000-0002-2097-5679
SPIN: 1405-9154
Author ID: 825031
E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

Ryzhova Lyudmila Valeryanovna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Biology, Mari State University

Researcher ID: F-3971-2014
ORCID ID: 0000-0003-2512-7078
SPIN: 2715-6207
Author ID: 182760
E-mail: procopjeva@mail.ru

Petrova Firuza Salavatovna, Assistant, Department of Fundamental Medicine, Mari State University; Bacteriologist, Bacteriological Laboratory, Republican Tuberculosis Dispensary

Scopus ID: 57205334309
Researcher ID: AAS-1585-2020
ORCID ID: 0000-0003-3721-5649
SPIN: 4288-4364
Author ID: 1074740
E-mail: firka_khusnullina@mail.ru

Petrova Lyudmila Vitalievna, Head of the Bacteriological Laboratory, Republican Tuberculosis Dispensary; Assistant, Department of Biochemistry, Cell Biology and Microbiology, Mari State University

Scopus ID: 57216929237
ORCID ID: 0000-0003-2261-2107
SPIN: 4662-2259
Author ID: 918963
E-mail: lvps@bk.ru

Almukhametov Arthur Amirovich, Assistant, Department of Public Health and Healthcare Organization, Kazan State Medical University; Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Volga region) Federal University

Scopus ID: 57193998969
Researcher ID: AAE-1070-2020
ORCID ID: 0000-0002-4507-4914
E-mail: artyr_efendi@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Амирова Танзиля Хафизовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, Марийский государственный университет

424000, Российская Федерация, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1
Тел.: +7 (902) 4337141
E-mail: tanzilya.amirova.85@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АТХ, ПИВ
Сбор материала: АТХ, ПИВ, ПФС
Статистическая обработка данных: РЛВ, ААА
Анализ полученных данных: АТХ, ПИВ, ПФС, ПЛВ, ААА
Подготовка текста: АТХ, РЛВ, ПФС
Редактирование: АТХ, ПИВ, ПФС, ПЛВ, ААА
Общая ответственность: АТХ

Поступила 30.08.21
Принята в печать 30.12.21

Благодарность

Группа авторов особую благодарность выражает кандидату биологических наук, декану физико-математического факультета, доценту кафедры математического анализа и теории функций Марийского государственного университета Трубянову Алексею Борисовичу за оказанное содействие в проведении статистической обработки информации

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Amirova Tanzilya Khafizovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine, Mari State University

424000, Russian Federation, Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, PL. Lenin, 1
Tel.: +7 (902) 4337141
E-mail: tanzilya.amirova.85@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ATKh, PIV
Data collection: ATKh, PIV, PFS
Statistical analysis: RLV, AAA
Analysis and interpretation: ATKh, PIV, PFS, PLV, AAA
Writing the article: ATKh, RLV, PFS
Critical revision of the article: ATKh, PIV, PFS, PLV, AAA
Overall responsibility: ATKh

Submitted 30.08.21
Accepted 30.12.21

Acknowledgment

The authors express special gratitude to Aleksey Borisovich Trubyaynov, PhD (Biology), Dean of the Faculty of Physics and Mathematics, Associate Professor of the Department of Mathematical Analysis and Theory of Functions of the Mari State University, for his assistance in statistical analysis.