Эпидемиология нетуберкулезного микобактериоза

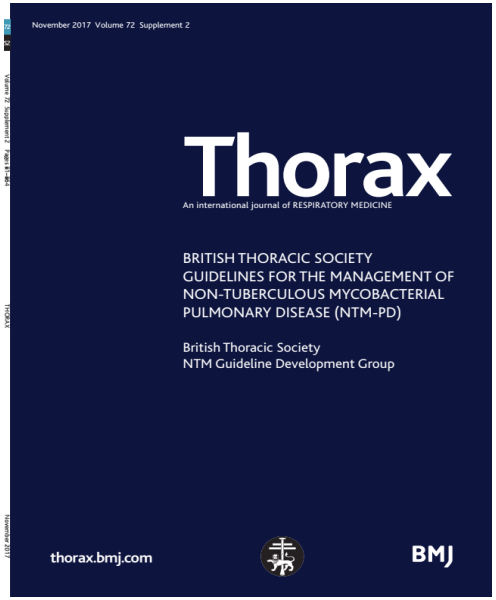
Щепихин Е.И., Ковалевская М.Н.

Отдел дифференциальной диагностики

ФГБНУ «ЦНИИТ»

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Москва 2020г.



ERS OFFICIAL DOCUMENTS
ATS/ERS/ESCMID/IDSA GUIDELINE

CrossMark

Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline

Charles L. Daley[1,2,26], Jonathan M. Iaccarino[3], Christoph Lange[4,5,6,7,26], Emmanuelle Cambau[8,26], Richard J. Wallace Jr[9,26], Claire Andrejak[10,11], Erik C. Böttger[12], Jan Brozek[13], David E. Griffith[14], Lorenzo Guglielmetti[8,15], Gwen A. Huitt[1,2], Shandra L. Knight[16], Philip Leitman[17], Theodore K. Marras[18], Kenneth N. Olivier[19], Miguel Santin[20], Jason E. Stout[21], Enrico Tortoli[22], Jakko van Ingen[23], Dirk Wagner[24] and Kevin L. Winthrop[25]

@ERSpublications
The official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guidelines provide 31 evidence-based recommendations for the treatment of nontuberculous mycobacterial (NTM) pulmonary disease https://bit.ly/3fOEwlc

Cite this article as: Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, *et al*. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].

ABSTRACT Nontuberculous mycobacteria (NTM) represent over 190 species and subspecies, some of which can produce disease in humans of all ages and can affect both pulmonary and extrapulmonary sites. This guideline focuses on pulmonary disease in adults (without cystic fibrosis or human immunodeficiency virus infection) caused by the most common NTM pathogens such as *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, and *Mycobacterium xenopi* among the slowly growing NTM and *Mycobacterium abscessus* among the rapidly growing NTM. A panel of experts was carefully selected by leading international respiratory medicine and infectious diseases societies (ATS, ERS, ESCMID, IDSA) and included specialists in pulmonary medicine, infectious diseases and clinical microbiology, laboratory medicine, and patient advocacy. Systematic reviews were conducted around each of 22 PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) questions and the recommendations were formulated, written, and graded using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) approach. Thirty-one evidence-based recommendations about treatment of NTM pulmonary disease are provided. This guideline is intended for use by healthcare professionals who care for patients with NTM pulmonary disease, including specialists in infectious diseases and pulmonary diseases.

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

The guidelines published by the European Respiratory Society (ERS) incorporate data obtained from a comprehensive and systematic literature review of the most recent studies available at the time. Health professionals are encouraged to take the guidelines into account in their clinical practice. However, the recommendations issued by this guideline may not be appropriate for use in all situations. It is the individual responsibility of health professionals to consult other sources of relevant information, to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and the patient's caregiver where appropriate and/or necessary, and to verify rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

Received: 3 March 2020 | Accepted: 3 March 2020

Copyright © The Author(s) 2020. This version published by the European Respiratory Society in the *European Respiratory Journal*, and jointly with *Clinical Infectious Diseases*. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article.

American Thoracic Society Documents

An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases

David E. Griffith, Timothy Aksamit, Barbara A. Brown-Elliott, Antonino Catanzaro, Charles Daley, Fred Gordin, Steven M. Holland, Robert Horsburgh, Gwen Huitt, Michael F. Iademarco, Michael Iseman, Kenneth Olivier, Stephen Ruoss, C. Fordham von Reyn, Richard J. Wallace, Jr., and Kevin Winthrop, on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, SEPTEMBER 2006, AND BY THE IDSA BOARD OF DIRECTORS, JANUARY 2007

В РФ отсутствуют нормативные документы и клинические рекомендации
Отсутствуют данные официальной статистики

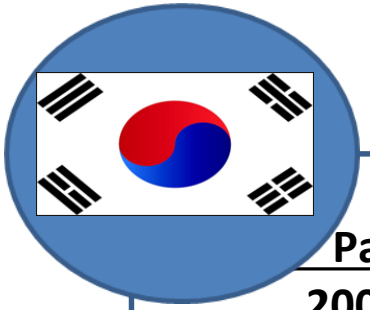
ФГБНУ «ЦНИИТ»

Статистика в России и в Мире

Заболеваемость

2008-4,0 на 100 тыс.

2012-6.1 на 100 тыс.



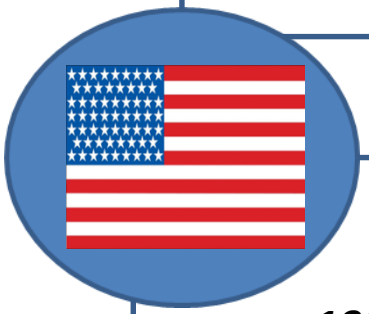
Распространенность

2009-9.4 на 100 тыс

2014-36.1 на 100 тыс

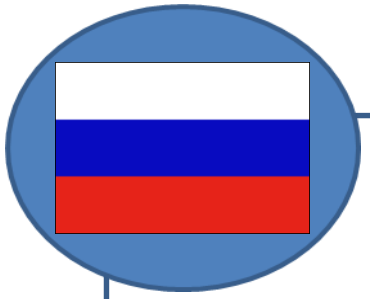
Увеличение заболеваемости на

62%



1980-2.4 на 100 тыс

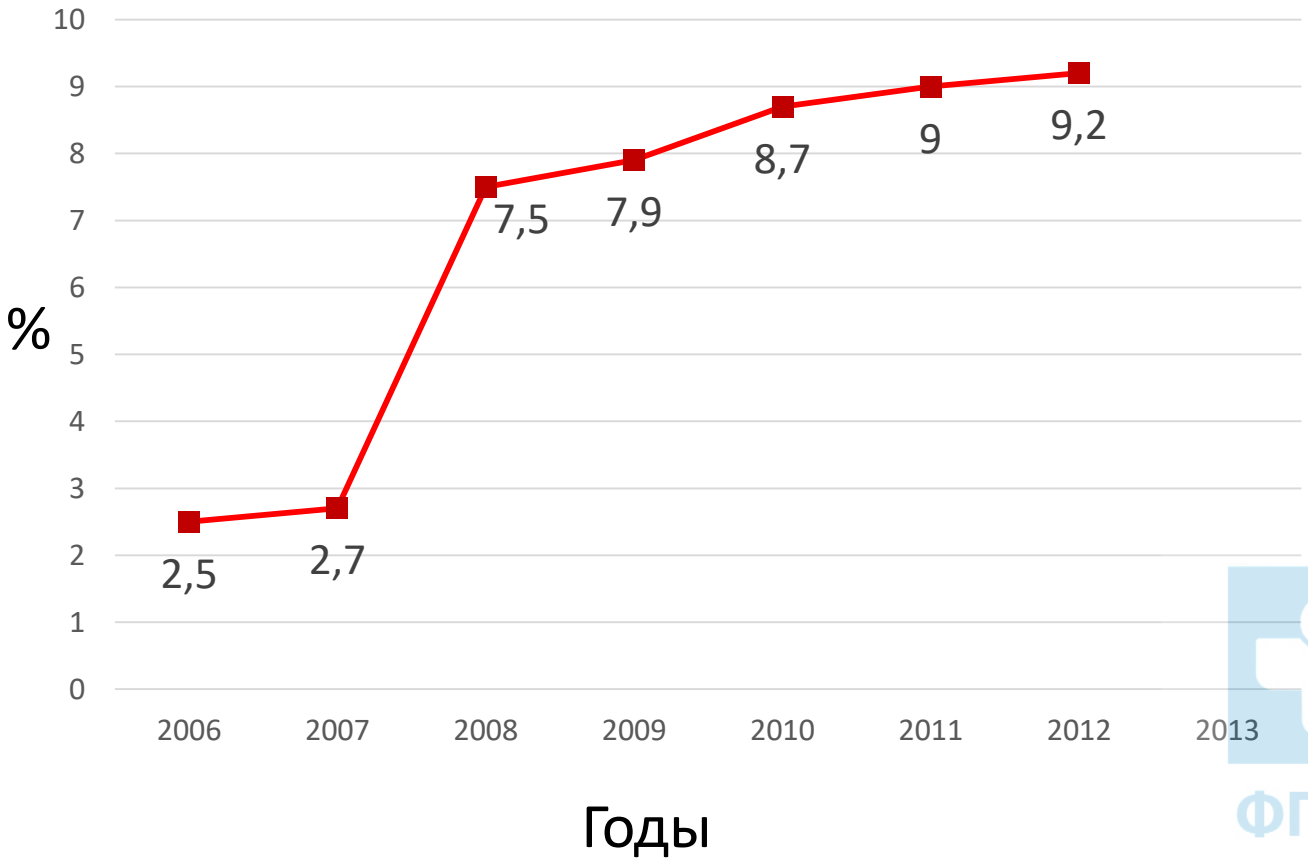
2013 -15.2 на 100 тыс



?

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Частота обнаружения НТМ в г. Москве 2006-2013 гг.



ФГБНУ «ЦНИИТ»

Литвинов В.И., Богородская Е.М. и др. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы, 2014

Причины роста заболеваемости НТМ

- Совершенствование методов лабораторной диагностики
- Повышение диагностической настороженности
- Повышение доли иммунокомпрометированных лиц
- «Старение» населения
- Изменение парадигмы коморбидности
- Уменьшение глобального бремени тубекрулеза
- Широкий ареал обитания НТМ

Lake et al. BMC Medicine (2016) 14:54
DOI 10.1186/s12916-016-0606-6

BMC Medicine

World TB Day

OPINION Open Access

'"Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection

M. Alexandra Lake[1,2], Lyn R. Ambrose[3], Marc C. I. Lipman[1,4] and David M. Lowe[1,3*]

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Широкий ареал обитания НТМ

- Почвы, особенно кислые
- Пыль от сельско-хозяйственных и садовых работ
- Дренажные воды
- Питьевая вода
- Очистительные сооружения
- Аэрозоли воды (джакузи, душ и т.д.)
- Увлажнители воздуха

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

Falkinham J. O. *Clinics in Chest Medicine, 2015; 36(1), 35–41.*
doi:10.1016/j.ccm.2014.10.003

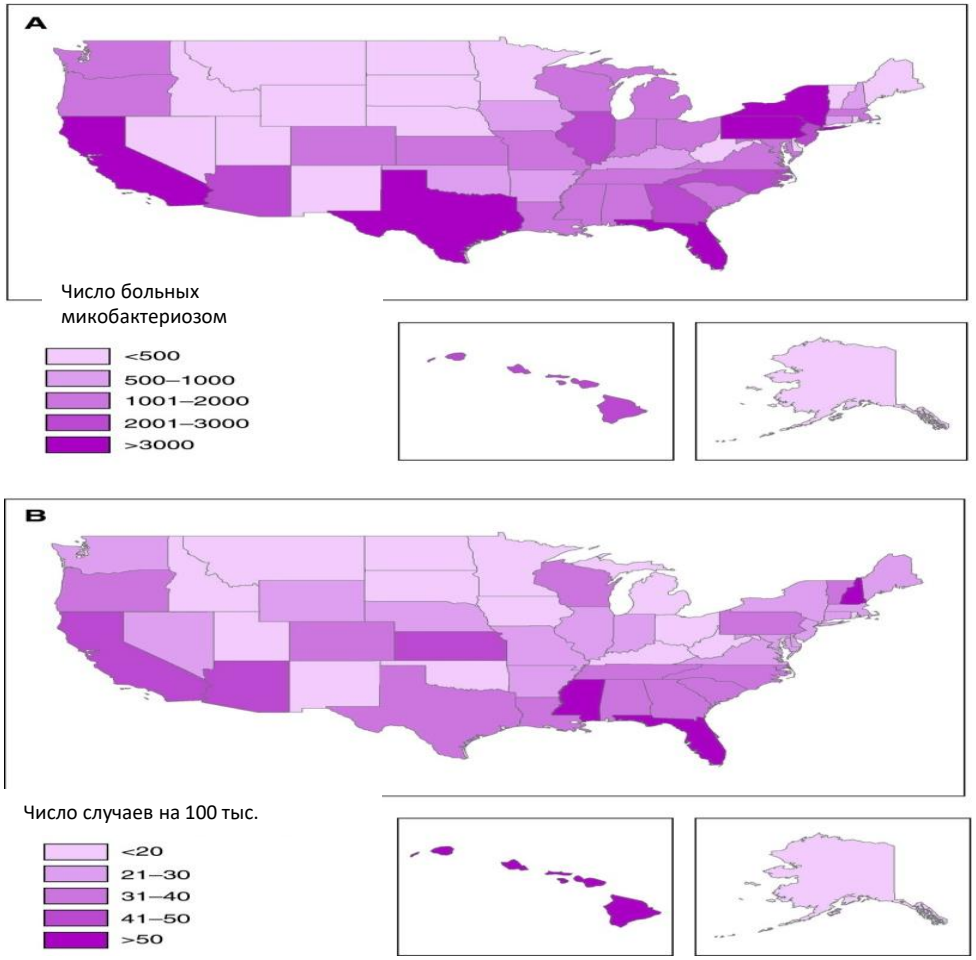
Разные страны=разный спектр НТМ

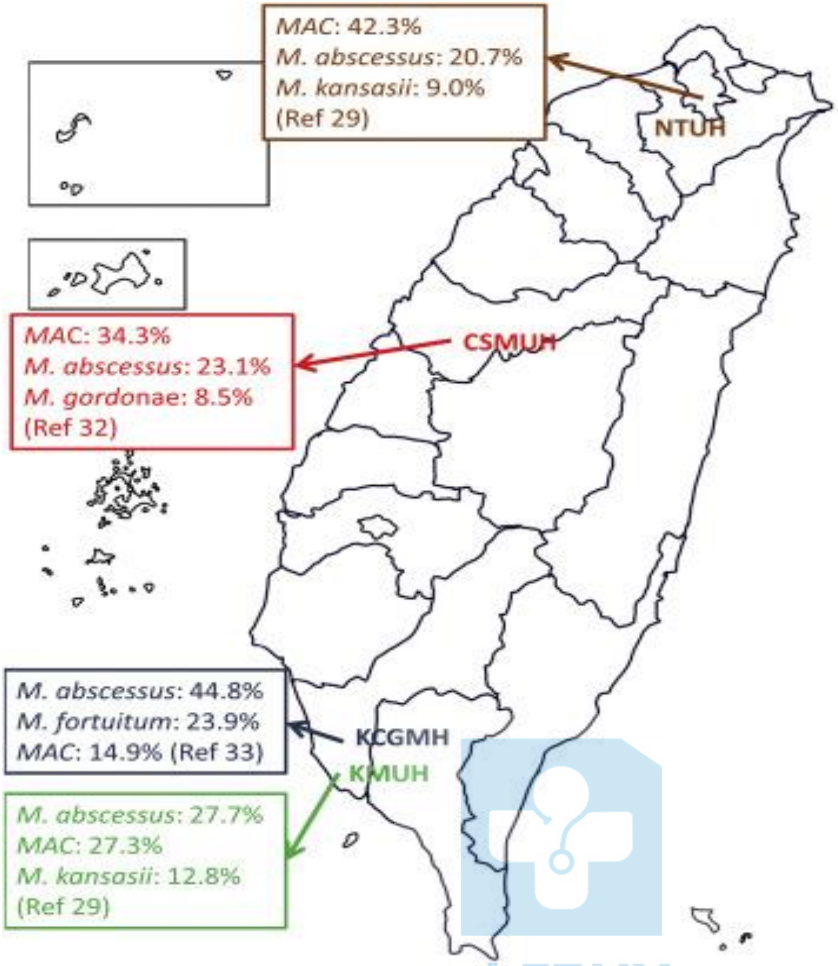
Вид НТМ	Европа	С.Америка	Ю.Америка	Азия	В мире
MAC	37%	52%	31%	54%	47%
M.kansasii	5%	1%	20%	3%	3%
M.xenopi	14%	12%	-	-	8%
M.malmoense	1%	-	-	-	1%
M.abscessus gr.	16%	20%	21%	31%	16%
M.gordonae	17%	12%	21%	6%	11%
Другие МР-НТМ	10%	3%	11%	6%	14%

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

Wouter Hoefsloot, Jakko van Ingen et al., 2013

Географическая неоднородность





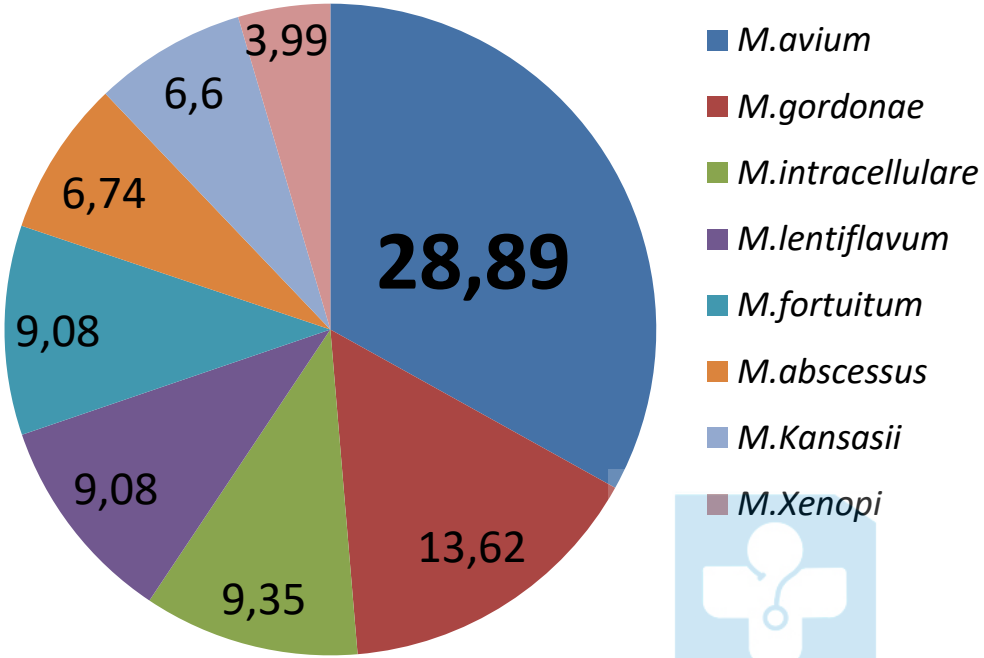
ФГБНУ «ЦНИИТ»

. Strollo SE, et al.]. Ann Am Thorac Soc 2015;12(10):1458-1464
Lee MR et al . Med Assoc. 2020 Jun;119 Suppl 1:S4-S12.

Распространенность на территории РФ (данные ФГБНУ «ЦНИИТ»)

N=1204

- *MAC* преобладают в ЦФО;ПФО
- *MAC=M.gordonae* в Ростове-на-Дону и Перми
- *Ханты-Мансийск* преобладают М. *intracellulare*



Среди быстрорастущих:

***M. Fortuitum* (40,5%)**

Преобладание на территории всех регионов, кроме Московского

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н. и др. Туберкулёз и болезни лёгких. 2017

Предрасполагающие факторы

Диссеминированные формы	Легочный микобактериоз		
Первичные иммунодефициты	**Структурные аномалии**		
• Менеделевская восприимчивость к микобактериям • Тяжелый комбинированный иммунодефицит	**Генетические** • Дефицит A1AT • Первичная цилиарная дискинезия • Легочный протеиноз	**Приобретенные** • ХОБЛ • Бронхоэктазии • Хроническая аспирация • Рак легких	
Приобретенные иммунодефициты	**Синдром «Lady Windermere»**	**Лекарственные**	**Другие**
▪ ВИЧ/СПИД ▪ Гемобластозы ▪ АутоАТ к IFNγ		• Анти- ФНОа • Цитостатики • Стероиды	• Дефицит витамина D • АБЛА

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Ratnatunga CN et.al Front Immunol. 2020

НТМ и возраст/пол

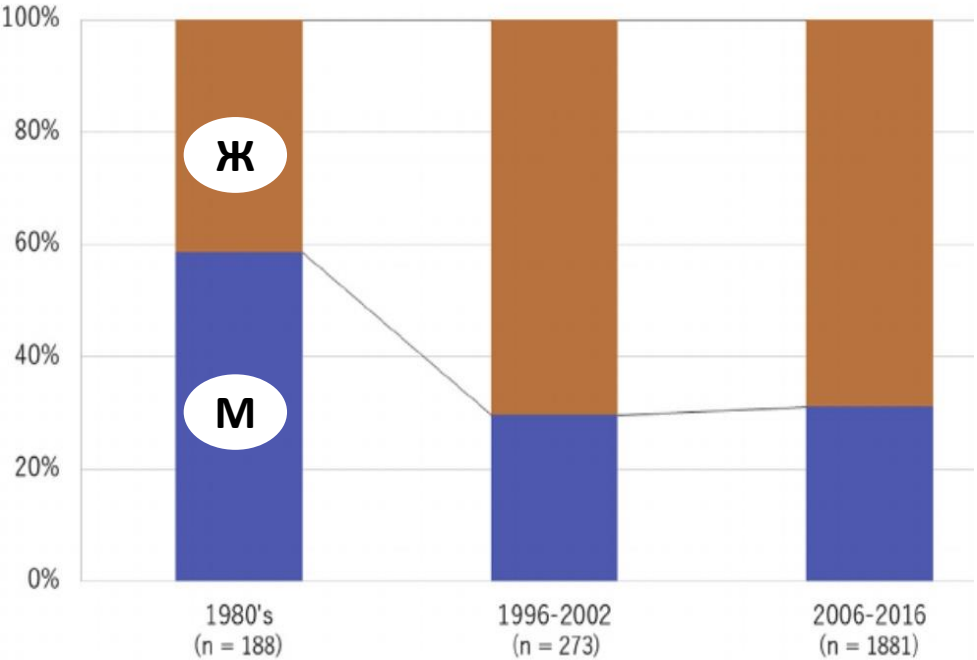
GENDER MEDICINE/VOL. 7, NO. 1, 2010

Commentary

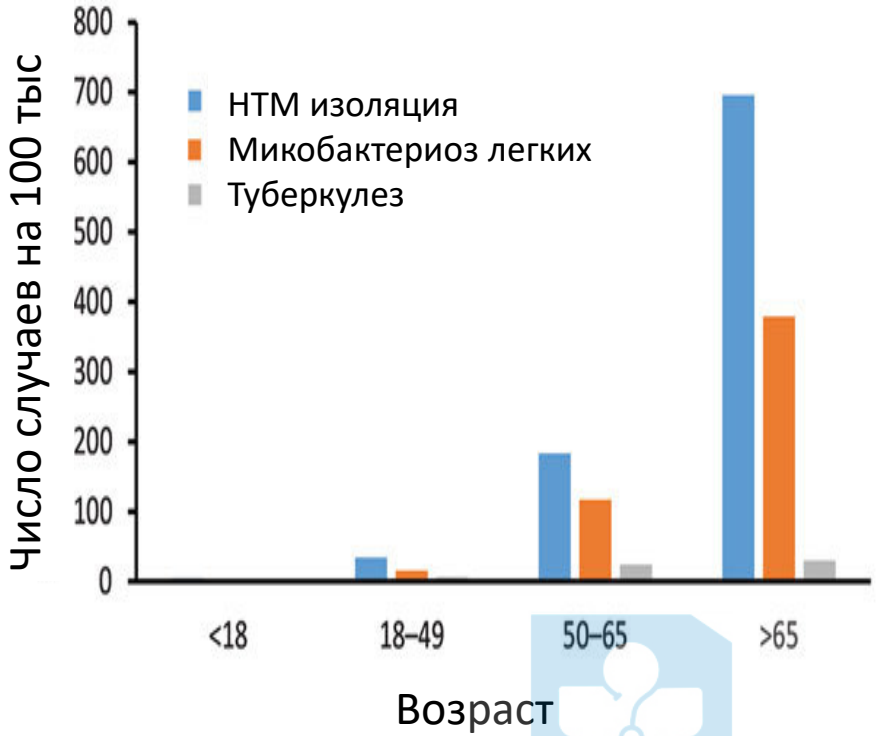
Худые, пожилые женщины являются более восприимчивы к легочному микобактериозу

Edward D. Chan, MD[1–4]; and Michael D. Iseman, MD[1,4]

[1]Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado; [2]Program in Cell Biology, National Jewish Health, Denver, Colorado; [3]Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado; and [4]Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Denver, Colorado



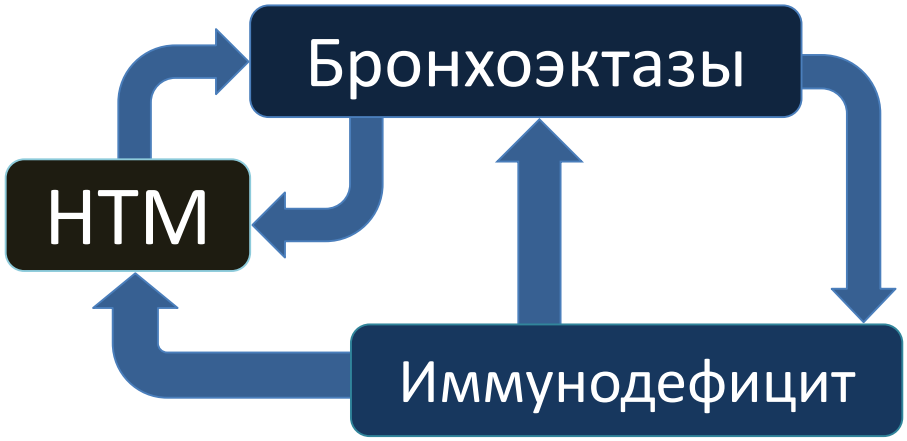
Возраст =ФР НТМ



1.Adjemian J, et al. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):439-447. doi:10.3201/eid2303.161827

2.K. Furuuchi, et al. Respiratory Medicine 152 (2019) 74–80.

НТМ и бронхоэктазия

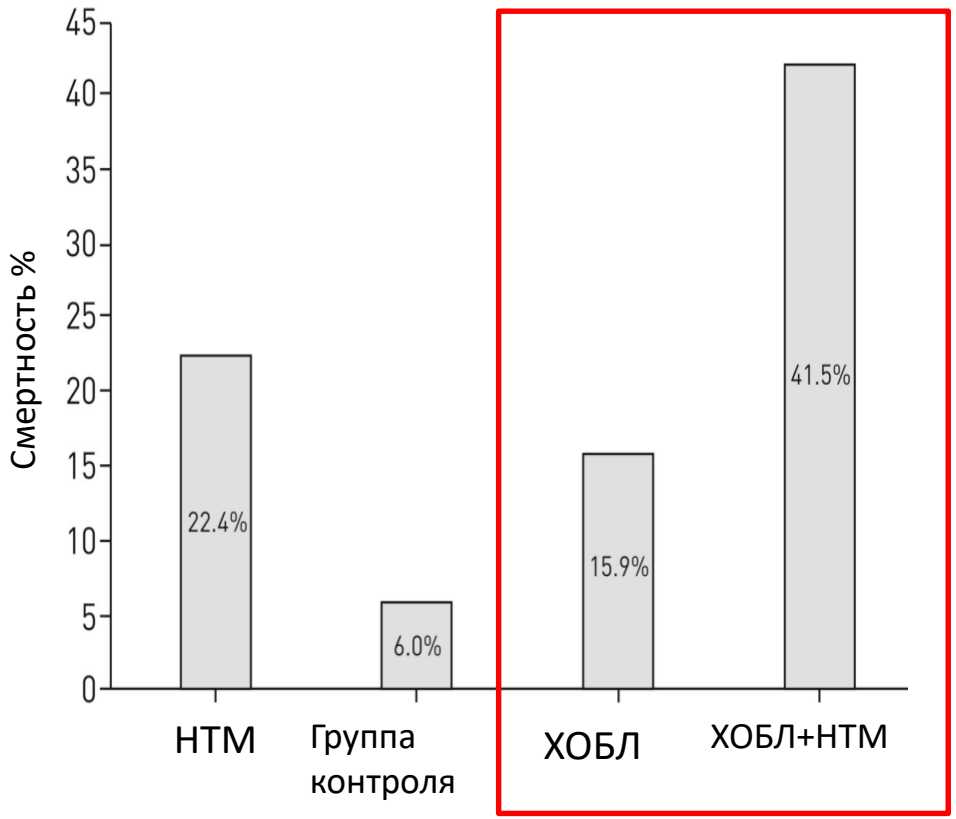


1) У 5-30% пациентов с БЭ выявляется НТМ-инфекция
2) **Наличие бронхоэктазии= повышение риска НТМ-инфекции в 50-75 раз**
3) У пациентов с НТМ+БЭ часто наблюдается коинфекция (чаще *P. aeruginosa)*
4) *Высокий риск терапевтических неудач (у каждого второго повторная изоляция НТМ после конверсии)*

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Bonaiti G et al. Biomed Res Int.

НТМ и ХОБЛ



1. Заболевание или колонизация?
2. Подходят ли классические критерии диагноза для пациентов с ХОБЛ?
3. Не генерируем ли мы потенциальную ЛУ микобактерий , традиционным лечением обострений?

РИСК НТМ

В **15.7** раз выше при ХОБЛ

В **7.8** раз выше при БА

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Diel R, et al. Eur Respir J 2017
Andréjak C., et al. Thorax. 2013

НТМ и кистозный фиброз

✓ От 4 до 40%пациентов с МВ инфицированны НТМ

✓ **Факторы риска:**

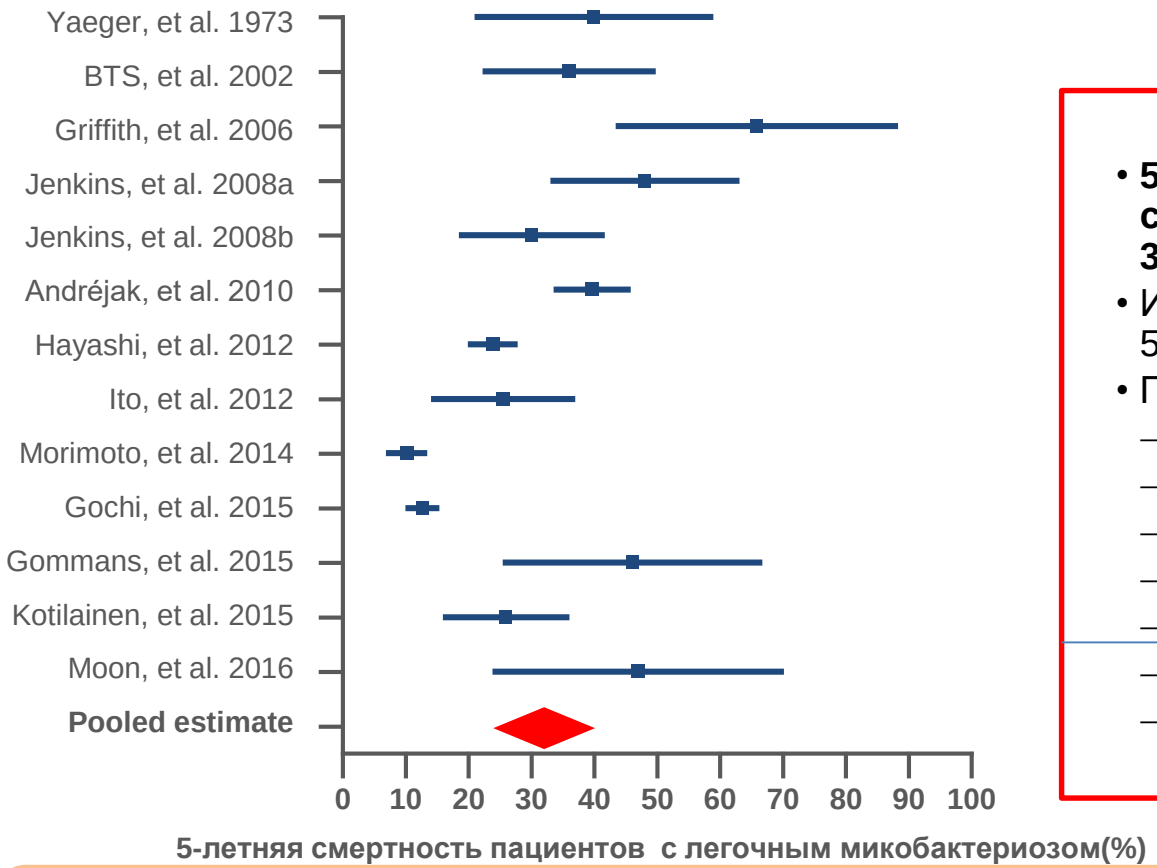
- Пожилой возраст
- Длительный приём антибактериальных препаратов
- Сниженный нутритивный статус
- Хроническая колонизация St.aureus, St.maltophilia и A.fumigatus

Выявление НТМ у пациентов с бронхоэктазиями- повод для генетического скрининга?

1.Park IK, Olivier KN.. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015
2.Reynaud, Q et al.. . Pediatric Pulmonology 2020.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Смертность от НТМ



- **5-летняя смертность в среднем: 32% (95% CI 25–39%)**
- Из них ассоциированные с MAC 5–53%
- Предикторы смертности
  - Пожилой возраст
  - Мужской пол
  - Фиброкавитарная форма
  - Коморбидность
  - Устойчивость к макролидам
  - Сниженный ИМТ
  - Сниженные параметры легочной функции

В большинстве исследований, 5-летняя смертность пациентов с микобактериозом , вызванным MAC превышала 25%

ФГБНУ «ЦНИИТ»

1.Laan R, Poster DGP-Kongress 2017, Stuttgart, Deutschland
2.Byung Woo Jhun et al. European Respiratory Journal 2020

«Когда проблем больше ,чем решений…»

- В РФ отсутствует официальная статистика
- Отсутствуют нормативные документы и клинические рекомендации
- Лабораторная диагностика возможна только в единичных референс-центрах
- Кого лечить? Когда лечить? Как лечить? Где лечить?
- Необходимость включения психолога в мультидисциплинарную бригаду
- Недооценена роль пациента в успешном лечении
- Сопутствующие заболевания
- Болезнь или колонизация?
- ……..

ФГБНУ «ЦНИИТ»

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

ФГБНУ
«ЦНИИТ»