

# Клинические аспекты диагностики нетуберкулезных микобактериозов легких

Зайцева А.С.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский  
институт туберкулеза»

Москва, 2019



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

## Нетуберкулезные микобактериозы -

это заболевания, вызываемые нетуберкулёзными микобактериями.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) - это группа распространенных в окружающей среде сапрофитных и условно-патогенных микобактерий, отличных от микобактерий туберкулезного комплекса.



# Классификация НТМ по патогенности

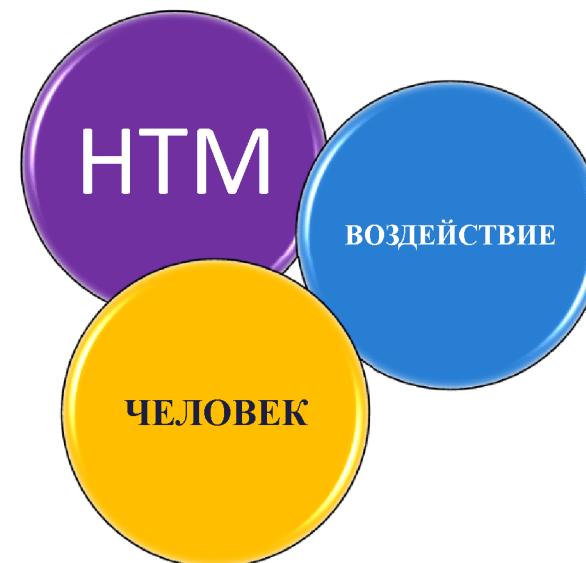
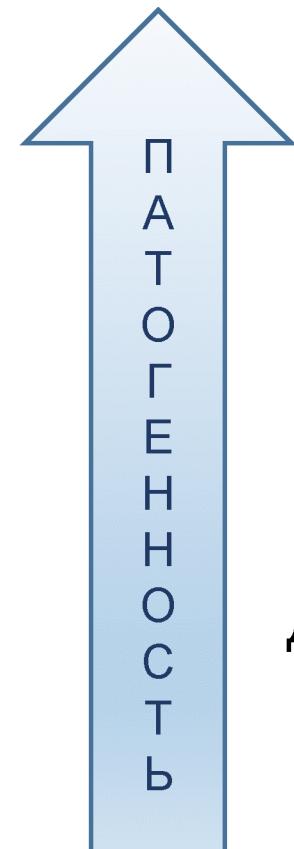
Скорость роста	<u>Часто вызывающие НТМЛ</u>	<u>Редко вызывающие НТМЛ</u>
Медленнорастущие НТМ (МРНТМ)	<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) <i>M. gordonaë</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i>	<i>M. celatum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. simiae</i>
Быстрорастущие НТМ (БРНТМ)	<i>M. abscessus</i> spp. <i>M. fortuitum</i>	Случайные изоляты

- Около 1/3 идентифицированных видов, считающихся клинически значимыми;
- Классификация в соответствии со скоростью роста НТМ имеет важное клиническое значение;
  - БРНТМ более склонны к устойчивости.

Hoefsloot W, et al. 2013; Tortoli E. 2006; Woods G., Washington J. 1987; Литвинов В.И., Богородская Е.М., 2014



# Развитие НТМЛ



«Загрязнение»;  
Колонизация;  
Вялотекущая  
инфекция;  
Болезнь

Chalmers J.D. et al., 2017



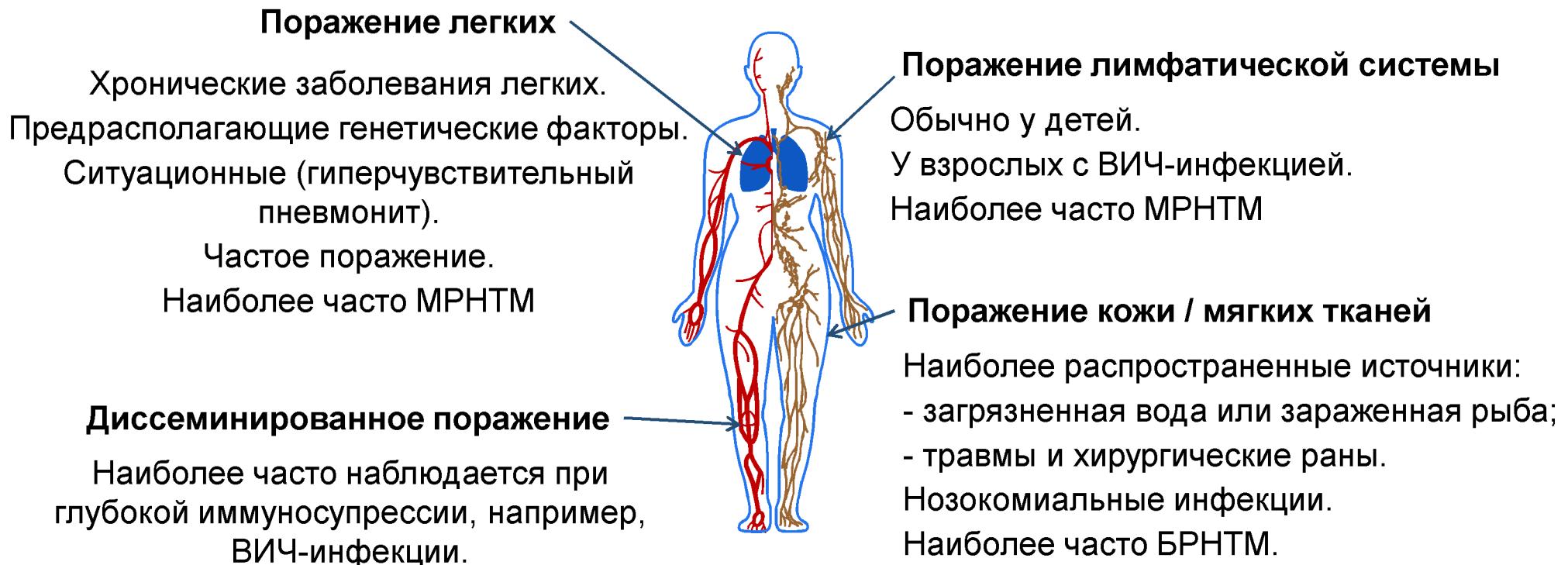
ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

## Факторы, способствующие росту заболеваемости НТМЛ

- Увеличение распространение НТМ в природе;
- Изменение образа жизни;
- «Старение» населения;
- Увеличение частоты хронических болезней легких;
- Совершенствование методов микробиологической диагностики;
- Повышение уровня знаний специалистов



# Нетуберкулезные микобактериозы



Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007

Tortoli E. Clin Microbiol Infect 2009;  
Johnson MM, Odell JA. J Thorac Dis 2014.



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# 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 Российской Федерации пока еще нет  
клинических рекомендаций по диагностике,  
лечению НТМ

November 2017 Volume 72 Supplement 2

Thorax

An international journal of RESPIRATORY MEDICINE

BRITISH THORACIC SOCIETY  
GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF  
NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIAL  
PULMONARY DISEASE (NTM-PD)

British Thoracic Society  
NTM Guideline Development Group

thorax.bmjjournals.org

BMJ



ФГБНУ  
«ЦНИИМ»

# Критерии диагностики

## Клинические критерии:

- Наличие респираторных симптомов;
- Наличие очаговых или полостных изменений в легких на рентгенограмме ОГК или наличие множественных бронхэкстазов с множественными мелкими очагами, выявленными при компьютерной томографии высокого разрешения;
- Должны быть исключены другие заболевания со сходной рентгенологической картиной.

## Микробиологические критерии:

- Обнаружение НТМ в двух образцах мокроты, или
- Один положительный результат культурального исследования БАС или БАЛ, или
  - Морфологические изменения в биоптате легкого (гранулематозное воспаление или обнаружение КУМ) и рост культуры НТМ в этой ткани,
  - Морфологические изменения в биоптате легкого (гранулематозное воспаление или обнаружение КУМ) и рост культуры НТМ минимум в одном образце мокроты или БАЛ/БАС



## Факторы риска НТМЛ

- Возраст старше 65 лет;
- Чаще болеют женщины;
  - Низкий ИМТ;
- Хронические заболевания (муковисцидоз, ХОБЛ, пневмокониозы, заболевания соединительной ткани, ахалазия кардии, хроническая аспирация, бронхоэктазы, альвеолярный протеиноз);
  - Генетические факторы (дефект CFTR, α1-антитрипсина, IL-12, IFNγ и др.);
  - Длительная кортикостероидная и иммуносупрессивная терапия (ингибиторы TNF, генно-инженерная терапия, цитостатики и др.)



## Симптомы НТМЛ неспецифичны

- Кашель, иногда непродуктивный;
- Утомляемость;
- Субфебрильная температура;
- Кровохарканье;
- Общая слабость;
- Снижение массы тела;
- Боль или чувство дискомфорта в грудной клетке;
- Одышка при физической нагрузке

Симптомы совпадают с симптомами хронических заболеваний легких (ХОБЛ, бронхэкстазия и др.)



# «Путешествие» пациента



Mirsaeidi M, et al. 2013  
<https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/>  
Griffith DE, et al. 2007.



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

## Узелки/бронхоэктазы Синдром «Lady Windermere»



### Эпидемиология

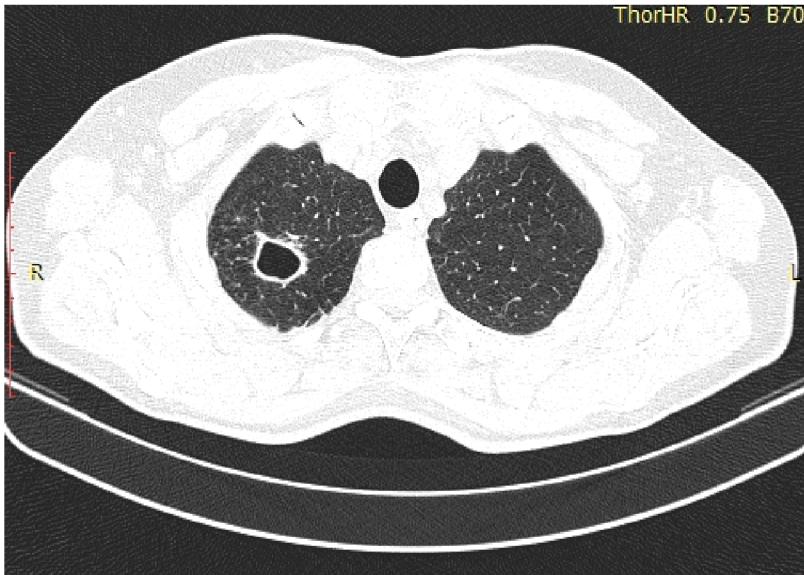
- Женщины в постменопаузальном периоде
- Сколиоз, пролапс митрального клапана, низкий ИМТ
- Нет хрон. заболеваний легких
- Длительный кашель, утомляемость, снижение массы тела
  - Чаще кашель без мокроты, необходима бронхоскопия с БАЛ/БАС
- Бронхиэкстазы, «дерево в посках»;
- Поражение средней доли, язычковые сегменты

Griffith D.E., et al. 2007; Kim R.D., et al. 2008; Johnson M.M., Odell J.A. 2014.



ФГБНУ  
«ЦНИИР»

## Фиброзно-полостная форма



### Эпидемиология

- Чаще у мужчин
- Средний возраст 40-50 лет
- Сопутствующие ХОБЛ, силикоз, фиброзирующие

### Клиническое течение

- Как у туберкулеза, но медленнее

### Микробиология

- Положительные культуральные результаты мокроты

### Рентгенологические изменения

- Фиброз/цирроз, полости деструкции преимущественно в верхних долях легких.

Griffith D.E., et al. 2007; Kim R.D., et al. 2008; Johnson M.M., Odell J.A. 2014.



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# Заболевания легких – фактор риска НТМЛ

Микобактериоз может привести к прогрессированию хронического заболевания легких и нарастанию симптомов.



- Sexton P., Harrison A.C. 2008.



# ХОБЛ

- Наиболее часто предшествует НТМЛ;
- Назначение ИГКС – фактор высокого риска развития НТМЛ;
- Распространённость ХОБЛ и НТМЛ возрастает;
- Ухудшение респираторных симптомов при адекватной терапии ХОБЛ;
- Отсутствие ожидаемого клинического ответа на антибактериальную терапию при обострении ХОБЛ;
- Отсутствие клинически значимой микробной флоры (*H.influenza*, *Ps.aeruginosa* и др.).

Chu H., et al. 2014; Sexton P., Harrison A.C. 2008;  
Ringshausen F.C., et al. 2013; Andréjak C, et al. 2013; Griffith D.E., Aksamit T.R. 2012.



# Бронхэктазы



*Бронхэктазы*



*Микобактериоз*



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

## Бронхоэктазы



- Метаанализ 8 клинических исследований показал, что распространенность НТМ у пациентов с бронхоэктазией составила 9,3%;
- Не выявлено корреляции между НТМЛ и распространностью бронхоэктазов.

Chu H., et al. 2014



ФГБНУ  
«ЦНИИМ»

# Кистозный фиброз

- Распространенность НТМ среди больных выросла с 1,3%, до 32,7%.

Согласованные рекомендации по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом



ОТКРЫТЫЙ  
доступ

Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом

Р. Андерс Флото,<sup>1,2</sup> Кеннет Н. Оливье,<sup>3</sup> Лиза Сайман,<sup>4</sup> Чарльз Л. Дейли,<sup>5</sup> Жан-Луи Херманн,<sup>6,7</sup> Джерри А. Ник,<sup>8</sup> Пидар Дж. Нун,<sup>9</sup> Дайэна Билтон,<sup>10</sup> Пол Коррис,<sup>11</sup> Рональд Л. ГибсонРо,<sup>12</sup> Сара Э. Хемпстед,<sup>13</sup> Карстен Кетц,<sup>14</sup> Кэтрин А. Сабадоса,<sup>13</sup> Изабель Серме-Годелю,<sup>15</sup> Алан Р. Смит,<sup>16</sup> Якко ван Инген,<sup>17</sup> Ричард Дж. Уоллас,<sup>18</sup> Кевин Л. Уинтроп,<sup>19</sup> Брюс С. Маршалл,<sup>20</sup> Чарльз С. Хаворт<sup>2</sup>

Существует возможность передачи *M. abscessus* от человека к человеку.

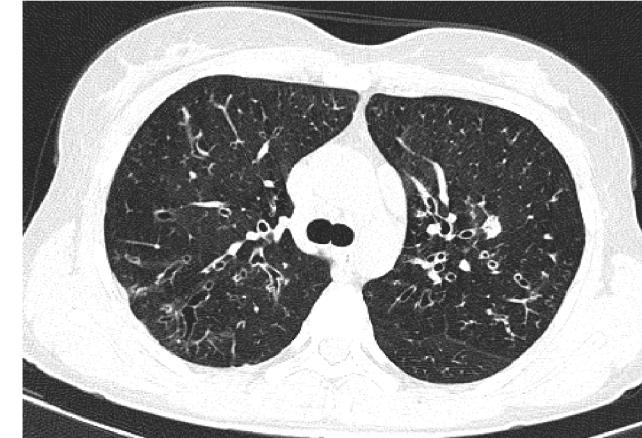
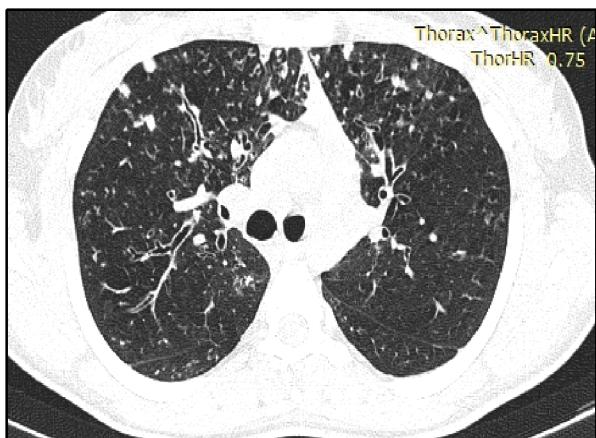
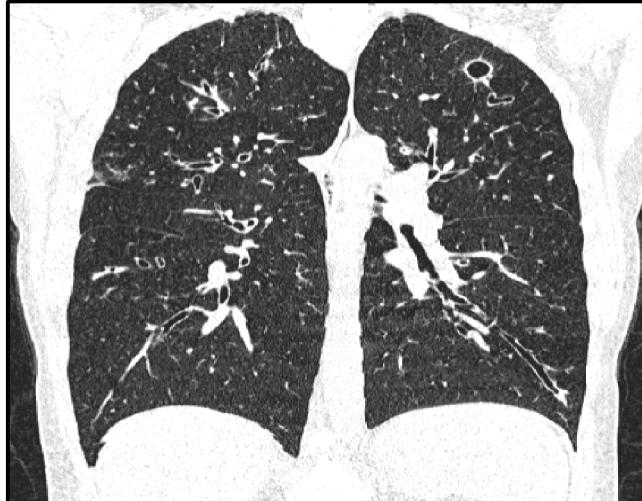
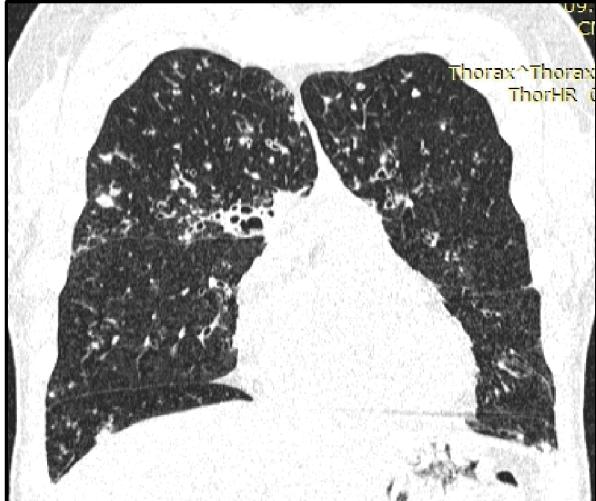
НТМБ могут присутствовать в легких пациента, временно, нерегулярно или постоянно, не вызывая при этом развитие микобактериоза и представляя собой бессимптомную инфекцию.

- При отсутствии клинических проявлений, свидетельствующих о возможном развитии микобактериоза, пациентам, у которых нет непроизвольного отхаркивания мокроты, скрининг на культуры НТМ не требуется.



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# Кистозный фиброз



Женщина 1987 г.р.

Женщина 1975 г.р.

Обнаружение НТМ является поводом для генетического обследования пациентов.



ФГБНУ  
«ЦНИИГ»

# Туберкулез

- Лечение отличается от НТМЛ;
- Для дифференциальной диагностики недостаточно рентгенографии, микроскопии мокроты, оценки клинических проявлений, в том числе, отсутствие эффекта от антибиотиков широкого спектра;
- Молекулярные методы диагностики являются приоритетными в диагностике;
- При НТМЛ возможны положительные кожные тесты (Манту и проба с АТР (диаскинвест)).

Kwon Y.S., Koh W.-J. 2014



ФГБНУ  
«ЦНИИМ»

# Заключение

- Симптомы заболевания неспецифичны и совпадают с симптомами других хронических заболеваний органов дыхания.
  - НТМЛ чаще развивается у пациентов с хроническими заболеваниями (ХОБЛ, кистозный фиброз, туберкулез и др.)
- Критерии клинической значимости любого выявленного НТМ должны быть основаны на существующих рекомендациях (пока только международных) .
- Должно быть собрано адекватное количество образцов мокроты или иного биологического материала.
- Пациенты с выявленной НТМ в мокроте, но без симптомов заболевания, нуждаются в длительном наблюдении и контроле.



# План обследования

- Компьютерная томография органов дыхания;
- Спирометрия
- Клинический анализ крови, С-реактивный белок.
- Цитологическое исследование мокроты;
- Исследование мокроты на КУМ, ДНК МБТ, включая молекулярные методы;
- Исследование мокроты на неспецифическую микробную флору с определением чувствительности к антибиотикам широкого спектра действия;
- Генетическое исследование (CFTR,  $\alpha$ 1-антитрипсин);
- Бронхоскопия с исследованием БАС/БАЛ на КУМ, ДНК МБТ, неспецифическую микробную флору;
- Другие маркеры???





Ryu Y.J., et al. 2016; Pasteur M.C., et al. 2010



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

*Благодарю за  
внимание!*



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»