# Нетуберкулезные микобактериозы. Проблемы лечения и наблюдения пациентов

Макарьянц Н.Н., дмн.
Зайцева А.С., к.м.н.
ФГБНУ «ЦНИИТ»
Отдел дифференциальной диагностики

Москва, 2020

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Нетуберкулезные микобактериозы -

это заболевания, вызываемые нетуберкулёзными микобактериями.

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

В настоящее время идентифицировано более 200 видов НТМ.

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Классификация НТМ по патогенности

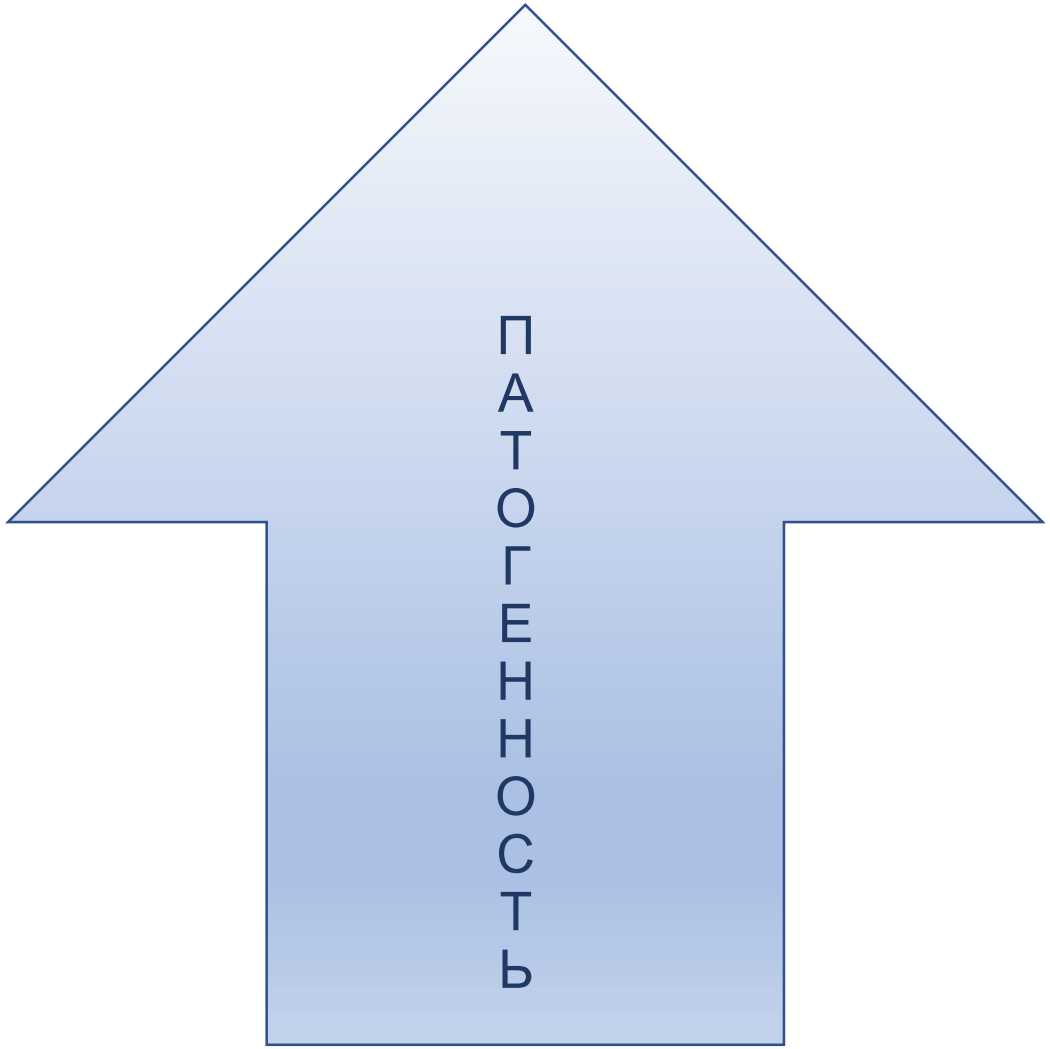
| Скорость роста | Часто вызывающие НТМЛ | Редко вызывающие НТМЛ |
|---|---|---|
| Медленнорастущие НТМ (МРНТМБ) | *Mycobacterium avium* complex (MAC)<br>*M. gordonae*<br>*M. kansasii*<br>*M. xenopi* | *M. celatum*<br>*M. malmoense*<br>*M. shimoidei*<br>*M. simiae* |
| Быстрорастущие НТМБ (БРНТМБ) | *M. abscessus spp.*<br>*M. fortuitium* | *Случайные изоляты* |

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

ФГБНУ «ЦНИИТ»

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

# Патогенность различных НТМБ




*M. malmonse*
*M. szulgai*
*M. kansasii*
*M. abscessus*
*M. xenopi*
*M. avium*
*Другие: M. simiae, M. chelonae, M. intracellularae*

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# Классификация

клиническая классификация нетуберкулезных микобактериозов легких отсутствует

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

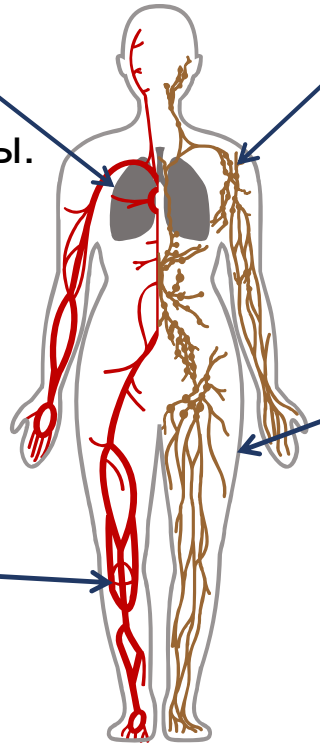
# Нетуберкулезные микобактериозы

**Поражение легких**

Хронические заболевания легких.
Предрасполагающие генетические факторы.
Ситуационные (гиперчувствительный пневмонит).
Частое поражение.
Наиболее часто МРНТМБ

**Диссеминированное поражение**

Наиболее часто наблюдается при глубокой иммуносупрессии, например, ВИЧ-инфекции.



**Поражение лимфатической системы**

Обычно у детей.
У взрослых с ВИЧ-инфекцией.
Наиболее часто МРНТМБ

**Поражение кожи / мягких тканей**

Наиболее распространенные источники:
- загрязненная вода или зараженная рыба;
- травмы и хирургические раны.

Нозокомиальные инфекции.
Наиболее часто БРНТМБ.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

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.

# Эпидемиология

НТМЛ не подлежат официальной статистической регистрации в РФ, поэтому достоверно оценить уровень заболеваемости и распространенности не представляется возможным.

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

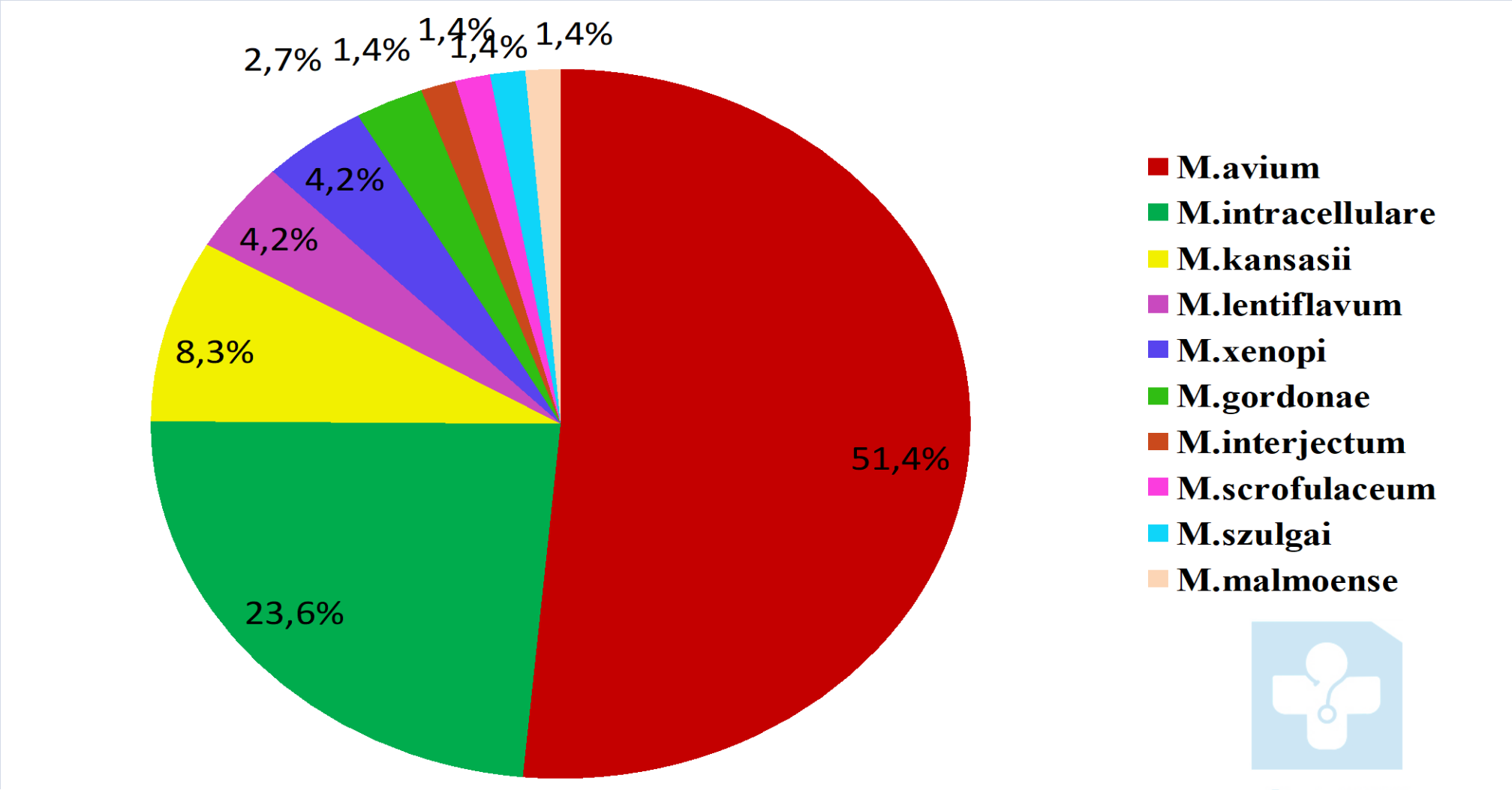
# Видовая распространённость НТМ

| 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

# Собственные данные (130 человек)



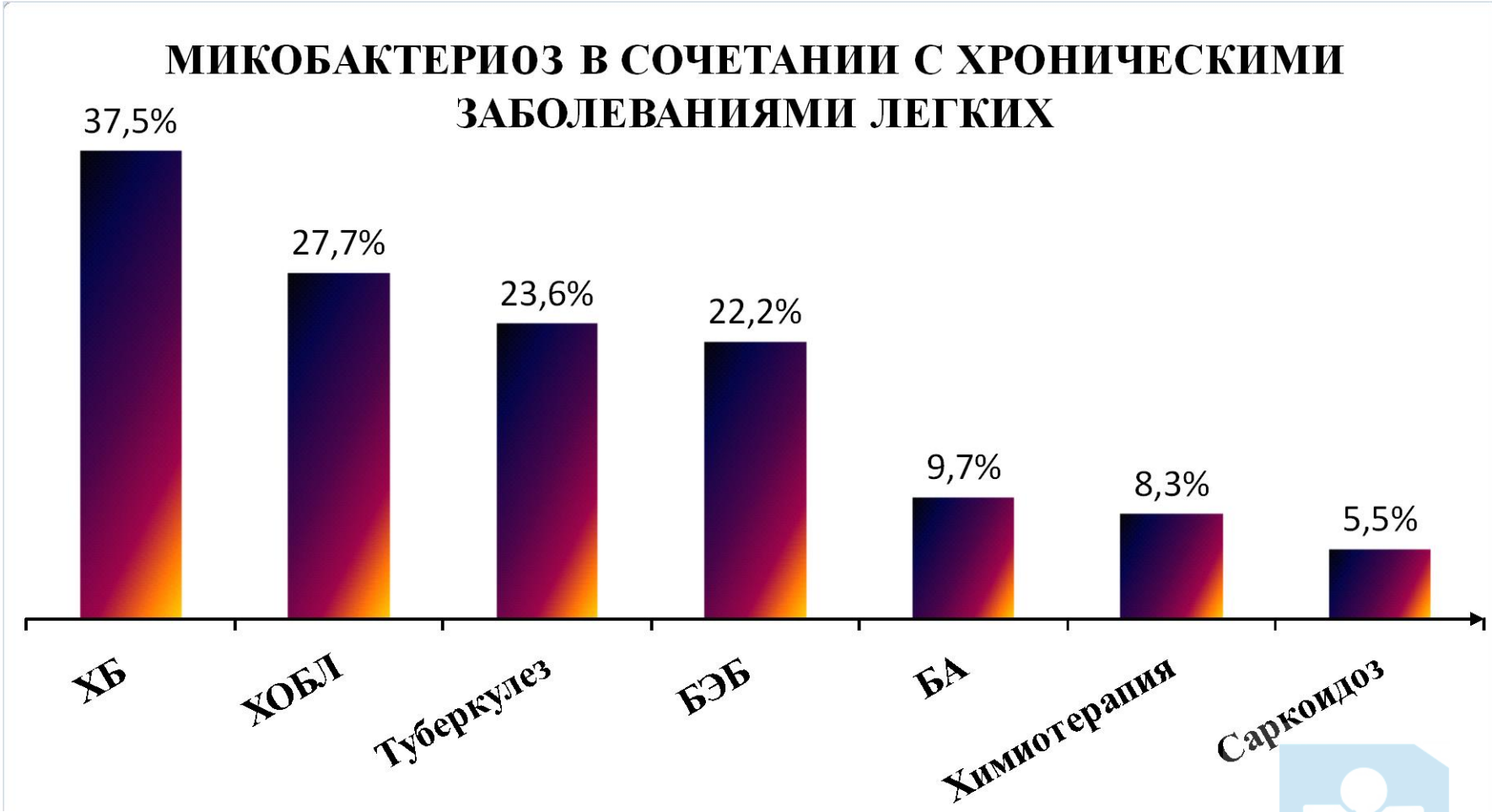

4 пациента имели сочетание 2х видов НТМ - *M.avium* + *M.intracelulare*.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# Факторы риска развития микобактериоза

- Возраст старше 65 лет;
- Низкий ИМТ;
- Хронические заболевания (муковисцидоз, ХОБЛ, хронический бронхит,  БЭБ, пневмокониозы, туберкулез, ЗСТ, ахалазия кардии, хроническая аспирация, онкологические заболевания,);
- Генетические факторы (дефект CFTR, α1-антитрипсина, IL-12, IFNγ и др.);
- Длительная кортикостероидная и иммуносупрессивная терапия

ФГБНУ
«ЦНИИТ»




У 19,4% пациентов мы наблюдали сочетание микобактериоза с двумя заболеваниями легких: туберкулез + бронхоэктатическая болезнь (БЭБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) + бронхиальная астма (БА), ХОБЛ + туберкулез, туберкулез + БА, ХОБЛ+БА+туберкулез.

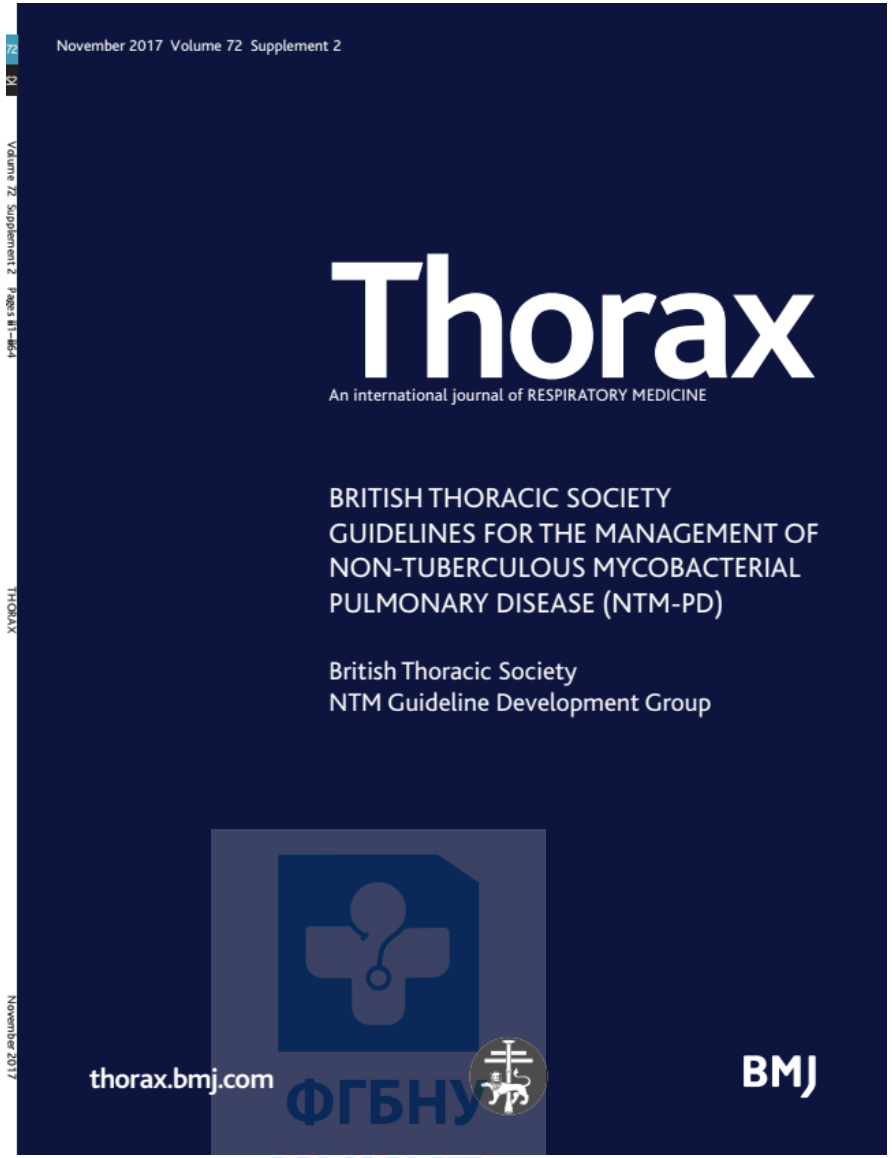
ФГБНУ «ЦНИИТ»

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 НТМЛ

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# Кого лечить?

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Критерии диагностики

***Клинические критерии:***

- Наличие респираторных симптомов;
- Наличие очаговых или полостных изменений в легких на рентгенограмме ОГК или наличие множественных бронхоэктазов 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

ФГБУ «ЦНИИТ»

Griffith D.E., et al. An official ATS/IDSA statement, 2007

# Установили диагноз. Что делать дальше?

## **Микобактериоз – коморбидное заболевание**:

**Необходимо помнить о том, что зачастую лечение хуже чем болезнь**

- Определить есть ли обострение основного заболевания и оценить степень адекватности терапии основного заболевания
- Компенсировано ли сопутствующее заболевание (СД, ГЭРБ)?
- Изменилось ли качество жизни пациента?
- Предстоит ли пациенту лечение фонового заболевания (онкологического, СЗТ, ЯК и пр). Будет ли это сопряжено с назначением иммуносупрессивной терапии?
- Настроен ли пациент на длительное лечение микобактериоза?
- Кто  будет наблюдать пациента? Где он будет получать консультации специалистов?

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# Показания к назначению лечения

- Усиление респираторных симптомов не связанных с обострением основного заболевания
- Появление симптомов интоксикации
- Лабораторные «индикаторы» воспаления (лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, п/я сдвиг формулы крови, повышение уровня СРБ)
- Наличие бактериовыделения
- Прогрессирование рентгенологических изменений
- Появление полостей деструкции и инфильтративных изменений в легких

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Факторы неблагоприятного прогноза

- Мужской пол;
- Возраст >70 лет;
- Злокачественные заболевания;
- ИМТ <18,5 кг/м$^2$;
- Уровень альбумина < 3,5 g/dL;
- Уровень лимфоцитов < 1000 кл/мл;
- Сохраняющееся бактериовыделение;
- Снижение ФЖЕЛ и ОФВ$_1$;
- Прогрессирование изменений на КТ ОГК;
- Наличие полости деструкции в легких.

Griffith D., 2018
Kumagai S., Ito A. et al., 2017
Park T.Y., Chong S. et al. 2017

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# Лекарственная чувствительность

MAC-инфекция

- Клинический ответ коррелирует только с чувствительностью к макролидам и амикацину
- В случае наличия устойчивости НТМБ к указанным антибактериальным препаратам необходимо определить чувствительность к широкой панели антибиотиков, однако это не может диктовать режим антибактериальной терапии (D).

*M. abscessus*

- Ограниченные данные о корреляции между результатами in vitro и клиническим ответом
- Для *M. Abscessus* необходимо определять чувствительность, по крайней мере, к кларитромицину, цефокситину и амикацину, а также предпочтительно к тигециклину, имипену, миноциклину, доксициклину, моксифлоксацину, линезолиду, ко-тримоксазолу и клофазимин, однако это не может диктовать режим антибактериальной терапии (D).

Griffith E.D. et al. 2007;
van Ingen J., Kuijper E.J. 2014

# Макролиды

- Макролиды способны накапливаться в макрофагах

| Антибиотик | Рифампицин | Азитромицин | Кларитромицин |
|---|---|---|---|
| Сыворотка | 15.48 mg/L | 3.02 mgh/L | 8.92 mgh/L |
| Альвеолярные макрофаги | 251.8 mg/L | 1958 mgh/L | 3944 mgh/L |

- Эффективность доказана во многих рандомизированных клинических исследованиях;
- Более частая конверсия мокроты при сохраненной чувствительности (80%);
- Возможно применение кларитромицина или азитромицина.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Ziglam H.M., 2002; Togami K., *et al.* 2011; Seral C., *et al.* 2005

# Фторхинолоны

- Фторхинолоны могут накапливаться в цитозоле макрофагов и менее активными в отношении внутриклеточных патогенов
- Среди 188 пациентов с MAC-инфекцией, ранее не получавших лечение, в ¼ случаев выявлена устойчивость к моксифлоксацину (без мутации gyrA и gyrB);
- Фторхинолоны не рекомендуют использовать для стартовой терапии.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Jenkins M., 2008, Griffith D.,2006; Kadota J.,2017

# Амикацин

- Дозозависимый антибиотик in vitro активный против многих НТМБ;
- Как антибиотик первой линии используется при наличии полостей деструкции, макролид-резистентных НТМБ, при неэффективности проводимой терапии;
- Применение амикацина внутривенно ограничено значительными системными побочными эффектами (ототоксичность, нефротоксичность);
- Плохо аккумулируются в макрофагах.

*Преимущество ингаляционной терапии*

- Увеличение концентрации препарата непосредственно в легких;
- Минимальное токсическое воздействие

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Фармакокинетика различных форм амикацина

| Антибиотик | В/в амикацин | Ингаляции амикацина | Ингаляционный липосомальный амикацин |
|---|---|---|---|
| Макрофаги | 0.1 | 2.9 | 17.8 |
| Дыхательные пути | 4.2 | 142.5 | 292.6 |
| Легочная ткань | 162.1 | 2771.0 | 6917.0 |
| Плазма | 22.6 | 3.1 | 3.8 |

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Zhang J., *et al.* 2018

# Лекарственная резистентность

- Монотерапия  макролидами или двойная антибактериальная терапия (макролид+фторхинолон) приводит к резистентности к макролидам;
- Этамбутол – препарат для предупреждения развития резистентности к макролидам.
- Для *M. abscessus* резистентность зависит от

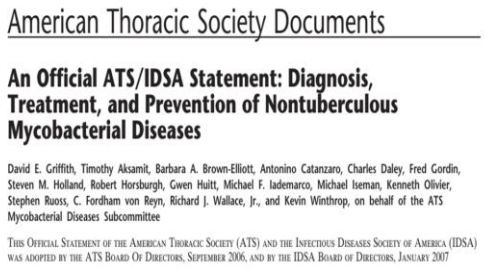
  - функции гена erm(41)  - *M. a. abscessus и M. a. bolletii*;

  - точечные мутации 23S рРНК.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Griffith D., 2006

# *M.avium complex*


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

- Рифампицин 600 мг/день + этамбутол 25 мг/кг/день + кларитромицин 1000 мг/день или азитромицин 500 мг/день;
- Амикацин назначают при тяжелом течении или наличии полости;
- При устойчивости к кларитромицину, назначают изониозид или фторхинолы ± амикацин;
- Не должна использоваться монотерапия макролидами или двойная антибактераильная терапия(макролид+фторхинолоны);
- МИК кларитромицина: чувств. ≤8 мг/мл, промежут.16 мг/мл, уст. ≥64 мг/мл;
- МИК амикацина: чувств. ≤ 64 мг/мл, уст. ≥64 мг/мл;

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# *M. kansasii*

- Рифампицин 600 мг/день + этамбутол 25 мг/кг/день + кларитромицин 1000 мг/день или азитромицин 500 мг/день;
- При наличии устойчивости к рифампицину, лечение назначают с учетом результатов чувствительности к антибактериальным препаратам;
- Чувствительность к кларитромицину выше, чем у других МРНТМБ;
- Возможен интермиттирующий прием препаратов.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Koh W.J., Jeong B.H. et al., 2012

# *M. xenopi*

- Ассоциируется с высокой летальностью;
- Терапия должна включать 4 антибактериальных препарата:

  - рифампицин, этамбутол, макролиды и фторхинолоны (ципрофлоксацин или моксифлоксацин) или изониазид;
- При тяжелом течении заболевания, активном бактериовыделении, наличии полости в легких к терапии следует добавить аминогликозиды;
- Медиана выживаемости среди нелеченых больных составляет 10 месяцев, в случае проводимой терапии – 32 месяца.

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Haworth C.S., Banks J. et al. 2017
Philley J.V., Griffith D.E., 2019

# Лечение быстрорастущих НТМБ
# *M. abscessus*

1. Интенсивная или начальная фаза (антибиотики вводятся парентерально или перорально):

   - *амикацин, тигециклин, имипенем, макролиды*;

2. Фаза продолжения лечения с применением ингаляционных и /или пероральных антибиотиков (D):

   - *ингаляции амикацина, клофазимин, линезолид, миноциклин или доксициклин, моксифлоксацин или ципрофлоксацин и ко-тримоксазол.*

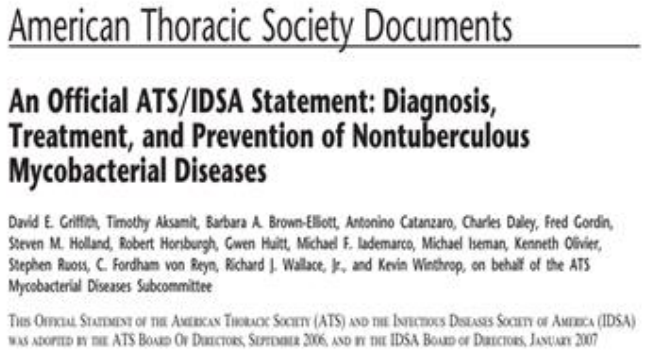
ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Показания к хирургическому лечению

- Локальные (малые) формы поражения;
- Наличие полостей;
- Прогрессирующее течение заболевания, несмотря на проводимую антибактериальную терапию;
- Резистентность к антибактериальным препаратам;
- Рецидив НТМЛ;
- Кровохарканье.

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

Lu M., Fitzgerald D., 2018
Shiraishi Y., 2014


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

# Хирургическое лечение НТМЛ

- После хирургического лечения  длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 12 месяцев (D).
- В случае резекции одиночных узловых образований в легких и отсутствия симптомов НТМ-инфекции, антибактериальная терапия в послеоперационном периоде может не проводиться (D).

ФГБНУ «ЦНИИТ»

Где лечить?
Кто будет лечить?

ФГБНУ
«ЦНИИТ»

# Фтизиатр

**«ПРОТИВ»**

- Наличие хронических заболеваний, требующих постоянного наблюдения и лечения
- Ограниченная возможность функционального обследования пациентов
- Иммунокомпрометированные пациенты;
- Пациенты в условиях приема иммуносупрессивной терапии
  - Высокий риск туберкулезной инфекции;

**«ЗА»**

- Возможность микробиологической диагностики
- Доступность лекарственных препаратов с противотуберкулезной активностью.
- Имеет опыт применения ПТП, знает и умеет корректировать нежелательные побочные реакции

ФГБНУ «ЦНИИТ»

# Пульмонолог

**«ЗА»**

- Наличие ХНЗЛ, требующее длительного наблюдения и лечения
- Возможность  функционального обследования пациентов;

**«ПРОТИВ?»**

- Нет возможности полноценной микробиологической диагностики;
- Ограниченная возможность к назначению лекарственных препаратов с противотуберкулезной активностью.
- Отсутствие препаратов с противотуберкулезной активностью в пульмонологических стационарах и в аптечной сети.

ФГБНУ «ЦНИИТ»