

Нетуберкулёзные микобактериальные (НТМБ) заболевания лёгких



Врач Гинта Балоде
Латвийский центр
туберкулёза и лёгочных заболеваний

Введение

- **Рост заболеваемости**, вызванной нетуберкулёзными микобактериальными (НТМБ) поражениями лёгких, объясняется старением населения, уменьшением количества случаев ТБ, ростом числа пациентов с иммуносупрессией¹
- Хотя нетуберкулёзные микобактериальные (НТМБ) заболевания лёгких и туберкулёз (ТБ) имеют общие черты, они **значительно отличаются** друг от друга в том, что касается **диагностики, лечения и прогноза**.

Эпидемиология

- НТМБ - вид микобактерий **за исключением *M.tuberculosis complex* и *M.leprae***¹
- Существует более 200 видов НТМБ, при этом клинически значимых среди них > 20²
- 90% всех НТМБ вызывают лёгочные заболевания³
- Заболеваемость в Европе 3,3-6,2: 100 000 Соединенные Штаты – 13,9:100 000, Южная Корея – 39,6:100 000⁴

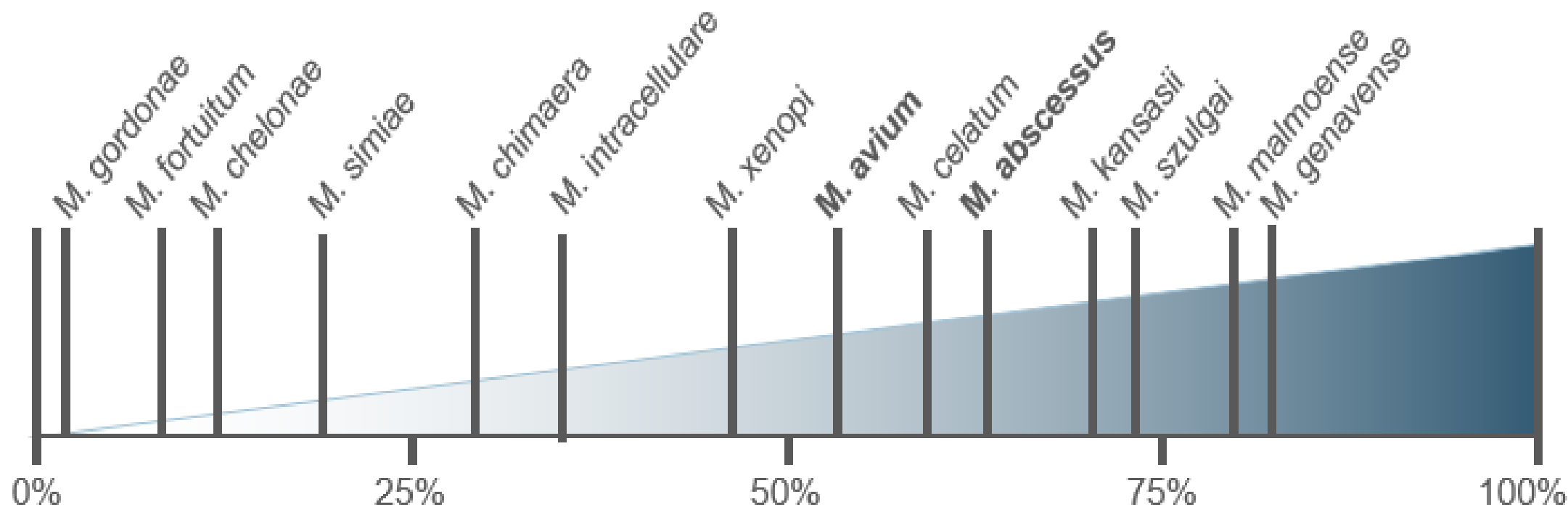
1. McShane PJ, Glassroth J. Chest 2015; 148:1517-27 2. Resurss (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>)

3. Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367-416; 4. Jakko van Ingen, et.al, Expert Review of Respiratory Medicine, 2021,15:11, 1387-1401

Виды НТМБ

Медленно растущие НТМБ ¹	Быстро растущие НТМБ ¹
<i>M. avium complex</i> (МАС, состоящий из - 12 подвигов, наиболее значимыми из которых являются <i>M. avium</i>, <i>M. intracellulare</i> и <i>M. chimaera</i>) <i>M. kansasii</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. xenopi</i>	<i>M. abscessus</i> (состоящий из <i>M. a. abscessus</i>, <i>M. a. massiliense</i>, <i>M. a. Bolletii</i> подвигов) <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i>

Виды НТМБ/клинически значимый



NTM, non-tuberculous mycobacteria.

1. van Ingen J, et al. Thorax 2009; 64:502-6; 2. van Ingen J, et al. Infect Genet Evol 2012; 12:832-7; 3. Zweijpfenning S, et al. Respir Med 2017; 131:220-4.

Патогенез

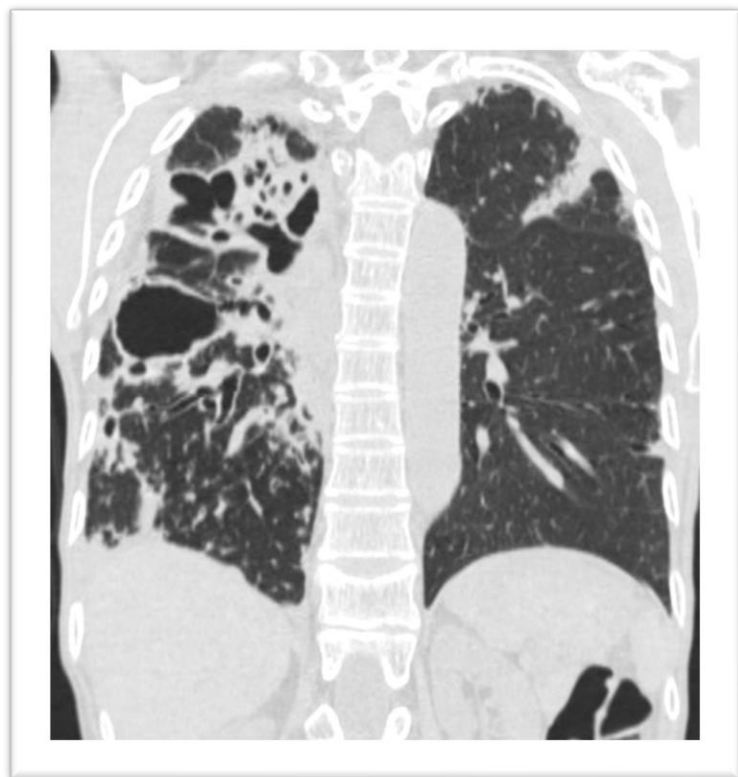
- **Вдыхание аэрозолей**, содержащих НТМБ (из воды, почвы) при плавании, занятии садоводством, принятии горячей ванны, душа ¹
- **Проглатывание** воды, почвы ¹
- Есть свидетельства о случаях **передачи *M.abscessus* от человека к человеку** среди пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) ²
- Контаминация - системы водоснабжения больницы, медицинские инструменты, аппаратура ³
- Факторы риска **самого организма-хозяина**

Факторы риска самого организма –хозяина

Предшествующее заболевание лёгких	Аномалии скелета	Иммunosuppressивные условия	Другие заболевания
• астма, • ХОБЛ, • пневмокониоз, • бронхоэктаз, • кистозный фиброз (муковисцидоз), • дефицит альфа-1-антитрипсина, • саркоидоз, • ТВ в анамнезе	Синдром Лэди Виндермеер (встречается после менопаузы у белых женщин со впалой грудью (pectus excavatum) и пролапсом митрального клапана, у которых развивается бронхиэктаз преимущественно средней доли и лингулы)	• наследственные патологии, • приобретённые патологии (ВИЧ), • лекарственная терапия – кортикостероиды, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). • трансплантация органов • онкологические заболевания • Диабет	• гастроэзофагеальный рефлюкс, • ревматоидный артрит, • низкий индекс массы тела, • недостаточность питания • дефицит витамина д

Радиологические формы I

фиброзно-
кавернозная форма

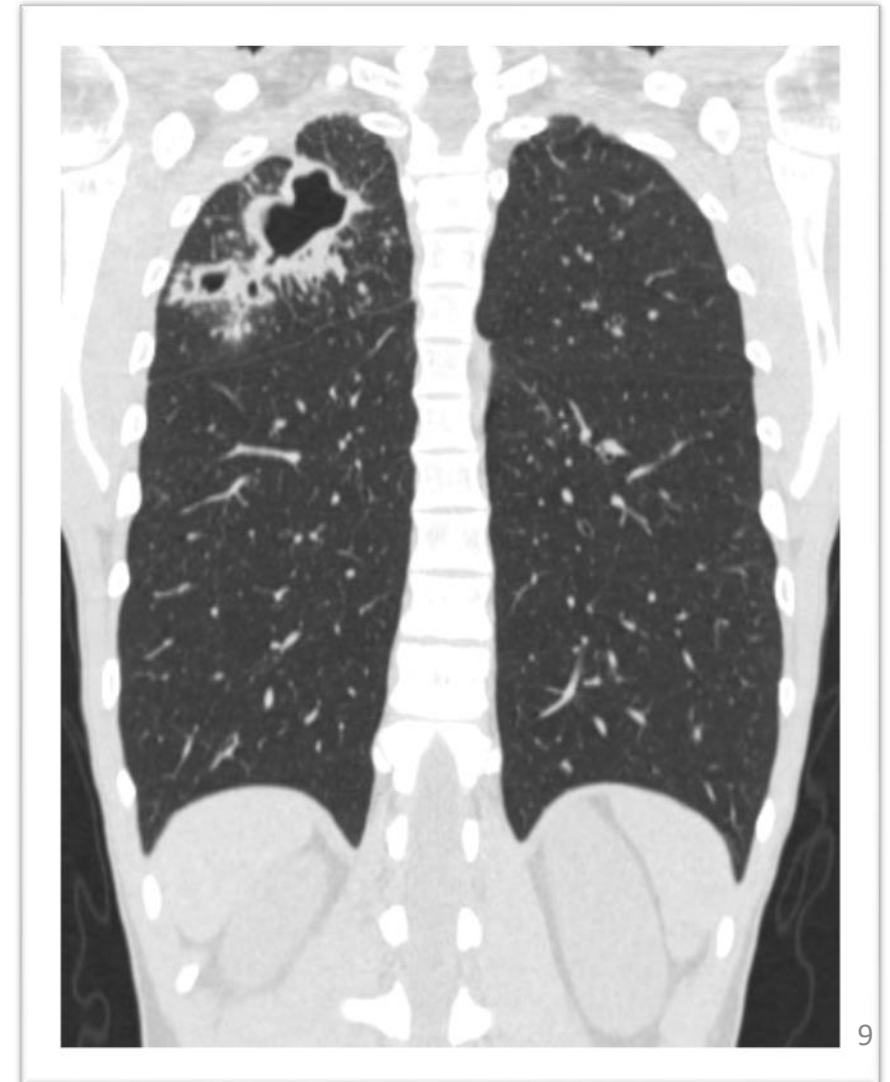


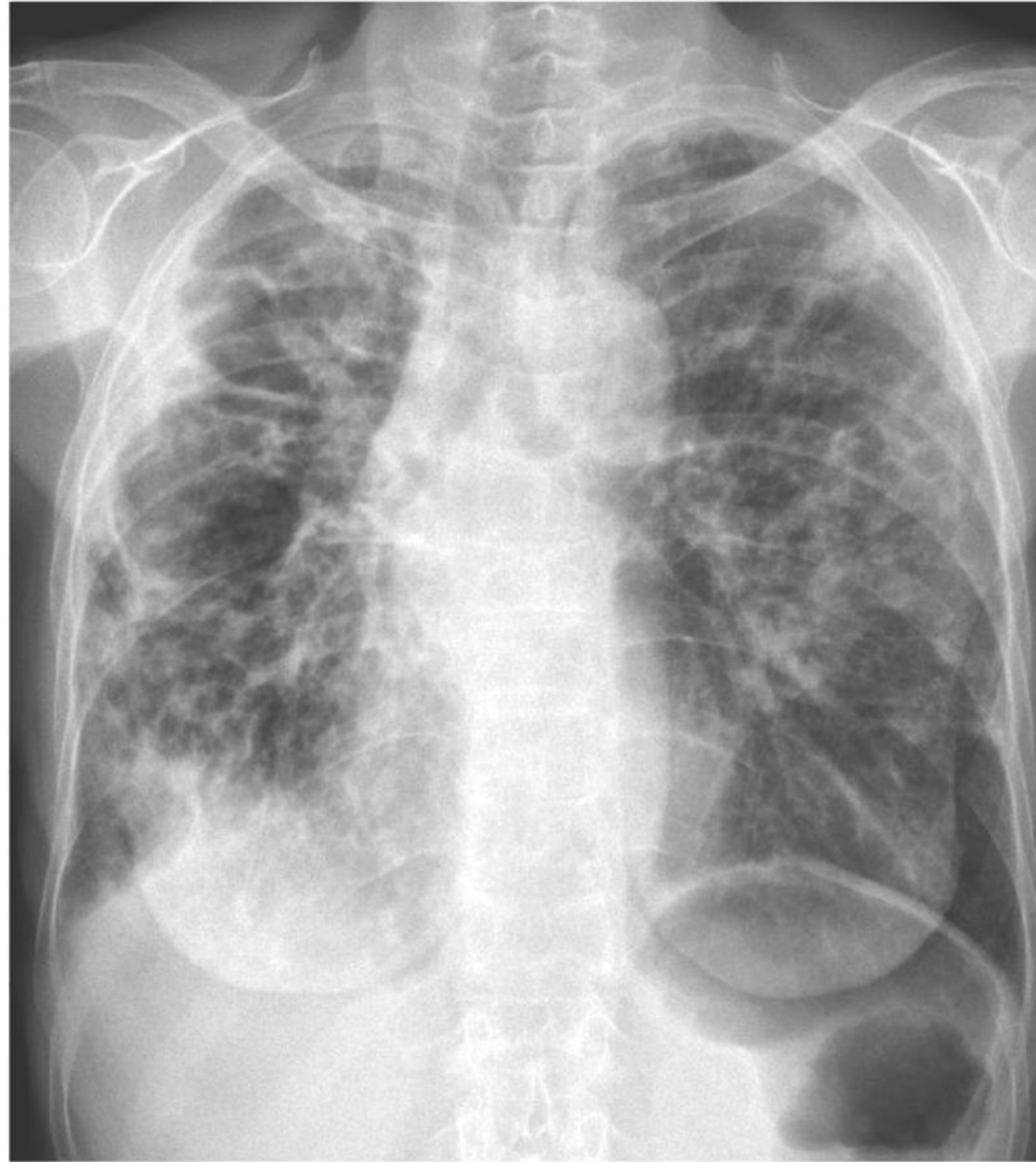
Узелково-бронхоэктатическая форма



Радиологические формы II

- фиброзно-кавернозная форма
тонкостенные каверны

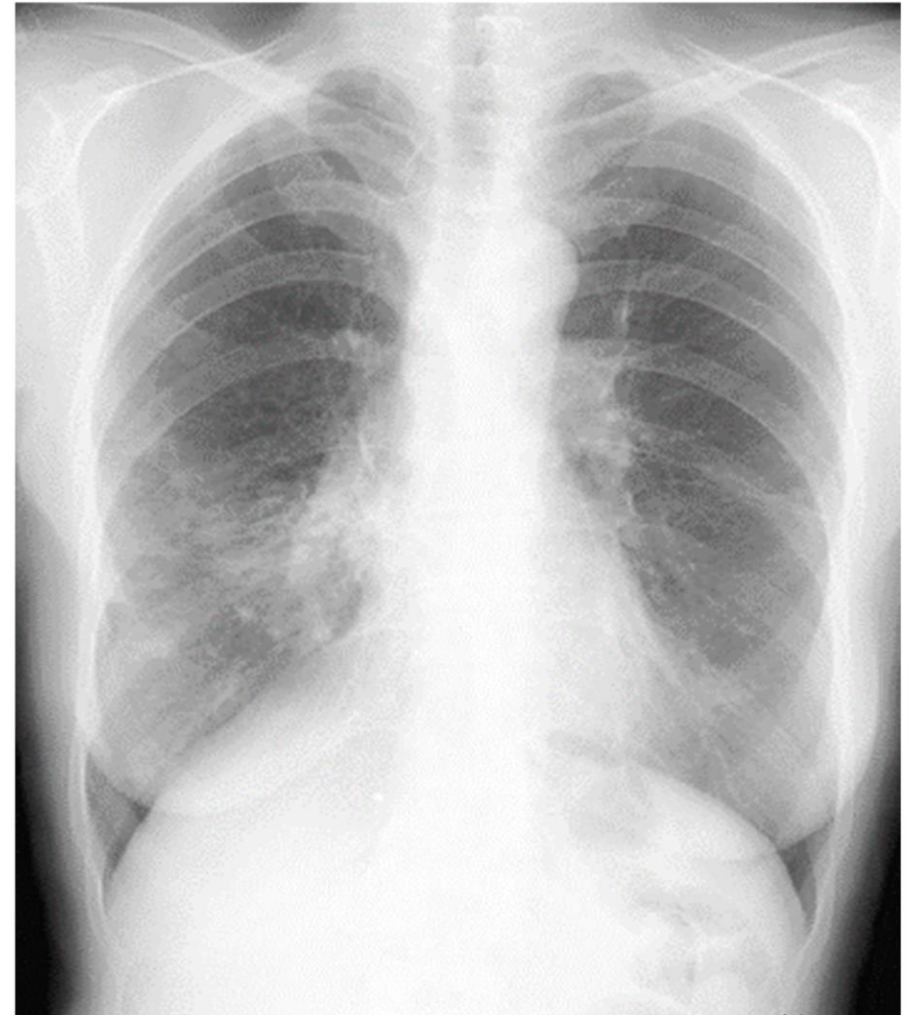




Радиологические формы III

- Узелково-бронхоэктатическая форма

С поражением среднего и нижнего лёгочного поля





Радиологические формы IV

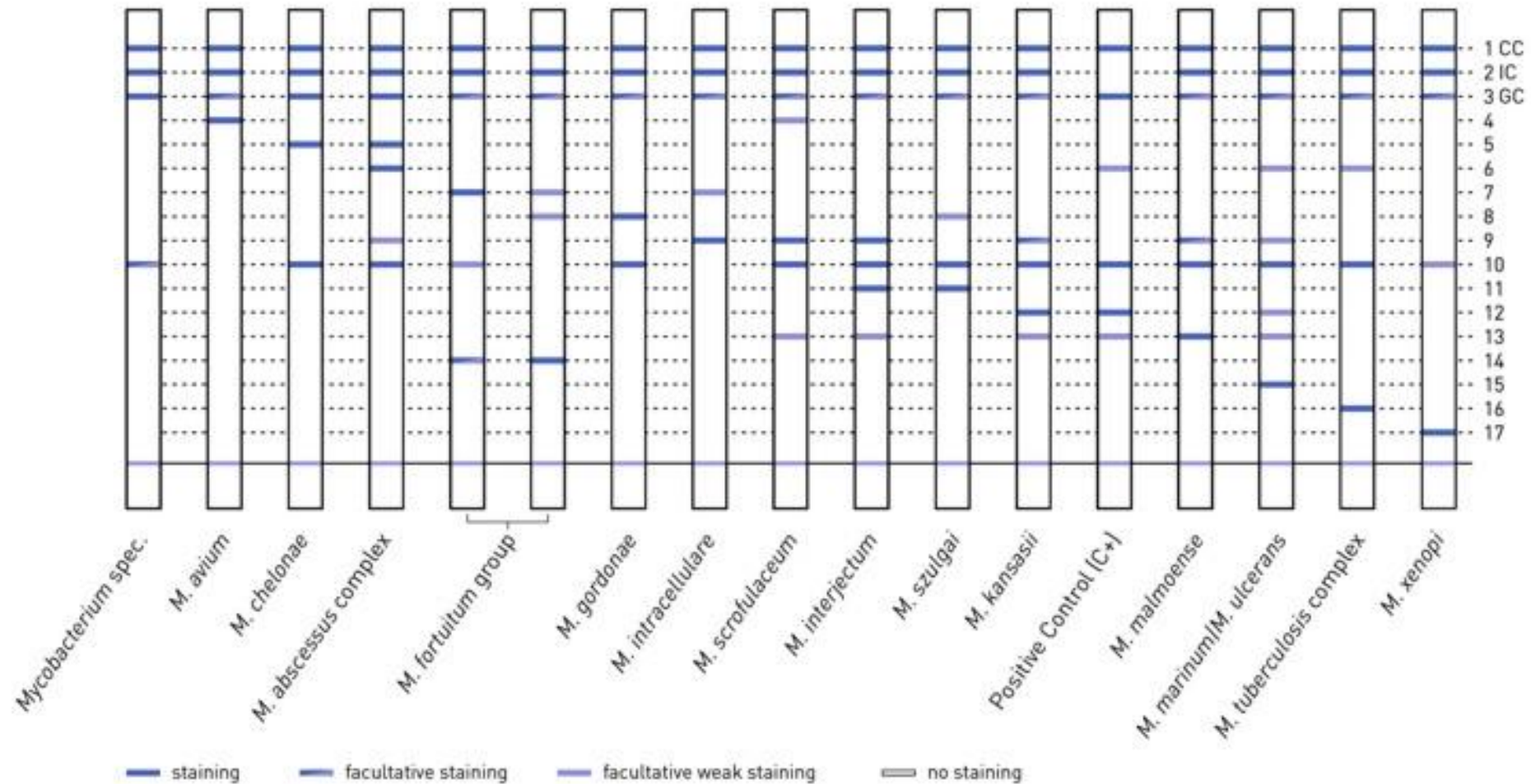
- Одиночные легочные узлы;
- Заболевание, подобное гиперчувствительности (горячая ванна как причина поражения лёгких) - затемнение по типу матового стекла
- Нормальные результаты рентгенографии и компьютерной томографии у ВИЧ-положительных пациентов с низким уровнем клеток CD4

Лабораторная диагностика

- **Микроскопия** - **не позволяет** с уверенностью **различать** НТМБ заболевание и *M. tuberculosis*.
- **Обнаружение прямым молекулярным методом**— стоит дорого и менее чувствительно, чем посев. Тест GeneXpert/Rif может быть использован для выявления *M.tuberculosis* в образцах с бактериовыделением для дифференциации ТВ и НТМБ.
- **Посевы** — как на жидкой (MGIT), так и на твёрдой среде (Löwenstein-Jensen) — также используются; дифференциация между **ТВ и НТМБ проводится с помощью MPT64Ag** тестирования
- **Идентификация** - идентификация видов клинически важна, так как НТМБ виды отличаются по своей потенциальной способности вызывать клиническое заболевание и реагировать на специфические антибиотики. Идентификацию можно проводить с использованием **молекулярно-генетических методов** исследования, в частности, GenoType

GenoType Mycobacterium CM VER 2.0

<https://www.hain-lifescience.de>



Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) I

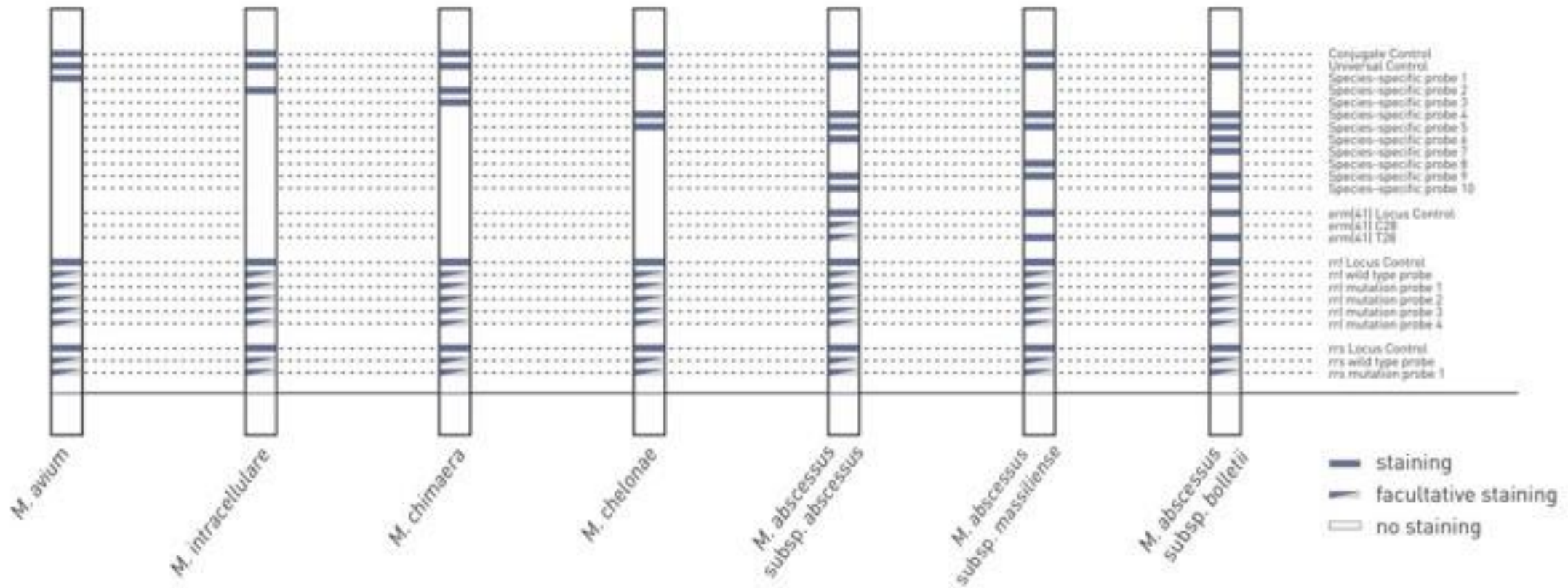
- Проведение теста важно в случае отдельных препаратов и отдельных штаммов НТМБ, для которых выявлена чёткая корреляция между активностью *in vitro* и исходом лечения *in vivo*
- **MAC** следует тестировать на чувствительность **к макролидам и амикацину**
- **M.abcessus** следует тестировать на чувствительность **к макролидам и амикацину**. Для определения резистентности к макролидам нужно провести 14-дневную инкубацию и/или секвенирование гена *erm41*, чтобы определить потенциальную индуцируемую резистентность.
- **M.kansasii** – чувствительность к **рифампицину**
- Тестирование лекарственной чувствительности и отчётность должны соответствовать стандартам **CLSI** (Института клинических и лабораторных стандартов) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) guidelines

Тестирование лекарственной чувствительности III

- Анализ олигонуклеотидными зондами (Line probe assays) может использоваться для выявления мутаций в следующих генах: **rrl** (clarithromycin), **rrs** (amikacin), **erm41** (clarithromycin в *M.abscessus* sp.).

GenoType NTM-DR VER 1.0

<https://www.hain-lifescience.de>



Важность идентификации НТМБ

- В странах с высокой ТВ-нагрузкой **НТМБ** заболевания лёгких часто остаются неопознанными и **неправильно диагностируются как ТВ лёгких**
- **Фенотипическое тестирование** с использованием критических концентраций **часто показывает устойчивость к препаратам первого ряда**, и, если наличие НТМБ не идентифицировано, возможно предположение о том, что речь идёт о туберкулёзе с множественной лекарственной устойчивостью.
- Отчёт из Китая, где на долю НТМБ приходится 30% всех предполагаемых случаев туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью ¹

Диагностические критерии

- Симптомы – лёгочные, системные
- Радиологические изменения
- Микробиологические критерии:

- **2 положительных посева мокроты**
или
- **1 положительный посев из бронхиального лаважа**
или
- **Гистология с чертами гранулематозного воспаления и одним или несколькими положительными посевами бронхиального лаважа или мокроты**

Clinical (both required)

1. Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution CT scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules. and
2. Appropriate exclusion of other diagnoses.

Microbiological

1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples; if the results are non-diagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures. or
2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage. or
3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture-positive for NTM.

Лечение



- Когда лечить – фиброкавитарное заболевание, сопутствующие заболевания, тяжело протекающее заболевание, пациентов с бактериовыделением?
- Когда просто наблюдать – в случае менее тяжёлых симптомов, нодулярно - бронхоэктатической болезни?
- Длительность лечебной терапии - **12 месяцев после конверсии посева мокроты**. Важно брать **мазки мокроты каждые 1-2 месяца** для оценки эффективности терапии и прогнозирования ее продолжительности!!!
- Побочные явления, неоптимальные результаты
- Принятие совместного с пациентом решения о возможной терапии.

Руководство ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 I



ERS OFFICIAL DOCUMENTS
ATS/ERS/ESCMID/IDSA GUIDELINE



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

Charles L. Daley^{1,2,26}, Jonathan M. Iaccarino³, Christoph Lange^{4,5,6,7,26},
Emmanuelle Cambau^{8,26}, Richard J. Wallace Jr^{9,26}, Claire Andrejak^{10,11},
Erik C. Böttger¹², Jan Brozek¹³, David E. Griffith¹⁴, Lorenzo Guglielmetti¹⁵,
Gwen A. Huitt¹⁶, Shandra L. Knight¹⁶, Philip Leitman¹⁷, Theodore K. Marras¹⁸,
Kenneth N. Olivier¹⁹, Miguel Santin²⁰, Jason E. Stout²¹, Enrico Tortoli²²,
Jakko van Ingen²³, Dirk Wagner²⁴ and Kevin L. Winthrop²⁵



@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>].

Руководство ATS/ERS/ESCMID/IDSA

2020 Схемы лечения

Organism	Number of drugs	Preferred drug regimen [#]	Dosing frequency
<i>M. avium complex</i>			
Nodular-bronchiectatic	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
Cavitary	≥3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin IV (streptomycin) [¶]	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)
Refractory*	≥4	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin liposome inhalation suspension or amikacin IV (streptomycin) [¶]	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)

Руководство ATS/ERS/ESCMID/IDSA

2020 Схемы лечения

M. kansasii

3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily
3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
3	Isoniazid Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily

M. xenopi

≥3	Azithromycin (clarithromycin) and/or moxifloxacin Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin ¹	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)
----	--	---

Macrolide susceptibility pattern		Number of drugs [*]	Preferred drugs	Frequency of dosing
Mutational [#]	Inducible [¶]			
Susceptible	Susceptible	Initial phase ≥ 3	<i>Parenteral (choose 1–2)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2)</i> Azithromycin (clarithromycin) [§] Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) [§] Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	
Susceptible	Resistant	Initial phase ≥ 4	<i>Parenteral (choose 2–3)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^f Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^f Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ≥ 4	<i>Parenteral (choose 2–3)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^f Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^f Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

Терапия *M.Abscessus* в зависимости от типа устойчивости к макролидам

Руководство ATS/ERS/ESCMID/IDSA

2020

Drug	Daily dosing	Thrice weekly dosing	Hepatic impairment	Renal impairment
Oral				
Azithromycin	250–500 mg per day	500 mg per day	N/A	N/A
Ciprofloxacin	500–750 mg twice per day	N/A	N/A	250–500 mg dosed at intervals according to CrCl
Clarithromycin	500 mg twice per day	500 mg twice per day	N/A	Reduce dose by 50% if CrCl $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$
Clofazimine [#]	100–200 mg per day	N/A	Caution in severe hepatic impairment	N/A
Doxycycline	100 mg once to twice a day	N/A	N/A	N/A
Ethambutol	15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ per day	25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ per day	N/A	Increase dosing interval (e.g. 15–25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 3 times per week)
Isoniazid	5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ up to 300 mg per day	N/A	Caution	N/A
Linezolid	600 mg once or twice per day [†]	N/A	N/A	N/A
Moxifloxacin	400 mg per day	N/A	N/A	N/A
Rifabutin	150–300 mg per day (150 mg per day with clarithromycin)	300 mg per day	Caution	Reduce dose by 50% if CrCl $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$
Rifampicin (rifampin)	10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (450 mg or 600 mg) per day	600 mg per day	Caution	N/A
Trimethoprim/sulfamethoxazole	800 mg/160 mg tab twice daily	N/A	Caution	Reduce dose by 50% if CrCl 15–30 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$

Руководство

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Parenteral

Amikacin (IV)	10–15 mg·kg ⁻¹ per day [†] , adjusted according to drug level monitoring [§]	15–25 mg·kg ⁻¹ per day [†] , adjusted according to drug level monitoring [§]	N/A	Reduce dose or increase dosing interval (e.g. 15 mg·kg ⁻¹ , 2–3 times per week)
Cefoxitin (IV)	2–4 g 2–3 times daily (maximum daily dose is 12 g per day)	N/A	N/A	Reduce dose or increase dosing interval
Imipenem (IV)	500–1000 mg, 2–3 times per day	N/A	N/A	Reduce dose or increase dosing interval
Streptomycin (IV or IM)	10–15 mg·kg ⁻¹ per day, adjusted according to drug level monitoring	15–25 mg·kg ⁻¹ per day, adjusted according to drug level monitoring	N/A	Reduce dose or increase dosing interval (e.g. 15 mg·kg ⁻¹ , 2–3 times per week)
Tigecycline (IV)	25–50 mg once or twice per day [¶]	N/A	25 mg once or twice daily per day in severe hepatic impairment	N/A

Inhalation

Amikacin liposome inhalation suspension	590 mg per day	N/A	N/A	N/A
Amikacin, parenteral formulation	250–500 mg per day	N/A	N/A	N/A

Лекарственная токсичность

- Аминогликозиды (Aminoglycosides) МОГУТ вызвать необратимые побочные явления, затрагивающие **слух, вестибулярную систему и почки**
- Этамбутол (Ethambutol) МОЖЕТ вызывать **неврит зрительного нерва** и **ретробульбарный неврит**, что выражается в нечёткости зрения, понижении остроты зрения, центральной скотоме, нарушении цветовосприятия (**проблемы с различением красного и зеленого**), а также дефекты периферического поля зрения.
- Макролид(ы) (Macrolides) — нежелательные побочные явления могут проявляться в **желудочно-кишечном тракте**, а также могут быть связаны с **нарушениями слуха**; **азитромицин** (Azithromycin) МОЖЕТ вызвать **удлинение интервала QT**

Роль торакального хирургического вмешательства

- В случае пациентов с локальными фиброкавитарными формами, когда полости (каверны) не уменьшаются/сохраняются на фоне терапии
- При лекарственно-устойчивых формах
- При длительном кровохарканье, бронхектазах
- Лицам с НТМБ - заболеваниями лёгких следует **пройти антибактериальную терапию до хирургической резекции** лёгкого, и эта терапия должна быть продолжена в течение ещё 12-ти месяцев после конверсии посева мокроты.
- В случае солитарных НТМБ-узелков у пациента при отсутствии других характерных признаков НТМБ-заболевания лёгких, антибактериальная терапия обычно не требуется.

Различия между ТБ и НТМБ

	ТБ	НТМБ
Этиология	<i>M. Tuberculosis complex</i>	НТМБ >200 видов, >20 клинически значимы
Путь передачи инфекции	От человека к человеку, воздушно-капельной путь	При вдыхании НТМБ, содержащихся в почве, воде. Передача от человека человеку не подтверждена, за исключением случаев передачи <i>M. abscessus complex</i> пациентам с кистозным фиброзом (муковисцидозом)
Диагноз	Изолирование <i>M. tuberculosis</i> из клинического образца подтверждает диагноз	Диагностика усложнена, т.к. однократное обнаружение (положительный посев) не подтверждает диагноз/возможную колонизацию.
Лечение	6 месяцев при лекарственно-чувствительном туберкулёзе	12 месяцев после конверсии посева мокроты.
Показания для терапии	При подтверждённом диагнозе проводится всегда	Лечение назначается после оценки всех «за» и «против»
Регистрация пациентов	Пациенты регистрируются в соответствии с национальными программами	Пациенты не регистрируются систематически

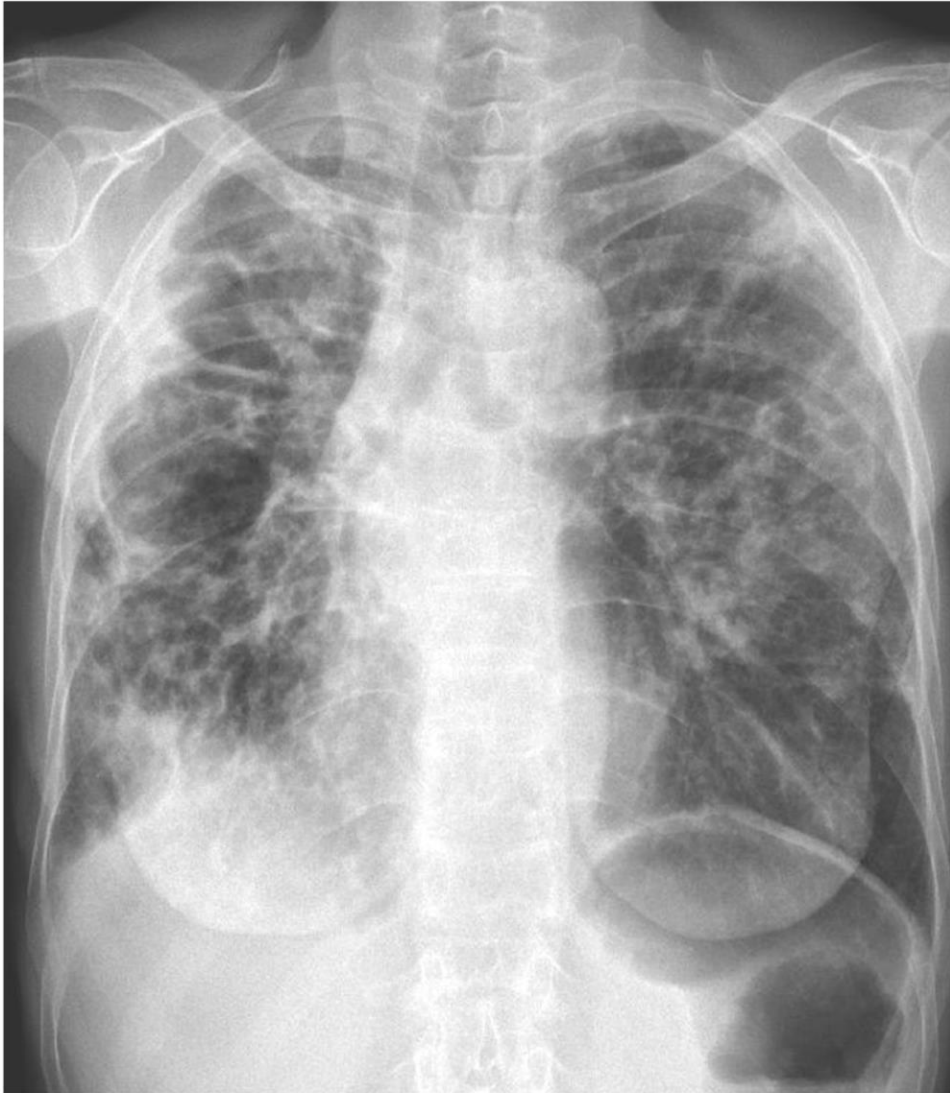
Выводы

- Количество случаев НТМБ- заболеваний лёгких может продолжать расти в будущем ввиду улучшенной диагностики, снижения заболеваемости ТБ, а также по причине роста иммуносупрессивных заболеваний.
- Дифференциация между ТБ и НТМБ имеет решающее значение ввиду того, что существует множество видов НТМБ, и они различаются и по своей клинической значимости, и по лекарственной чувствительности, а также – схемам лечения, его длительности и общему прогнозу.

Клинические случаи

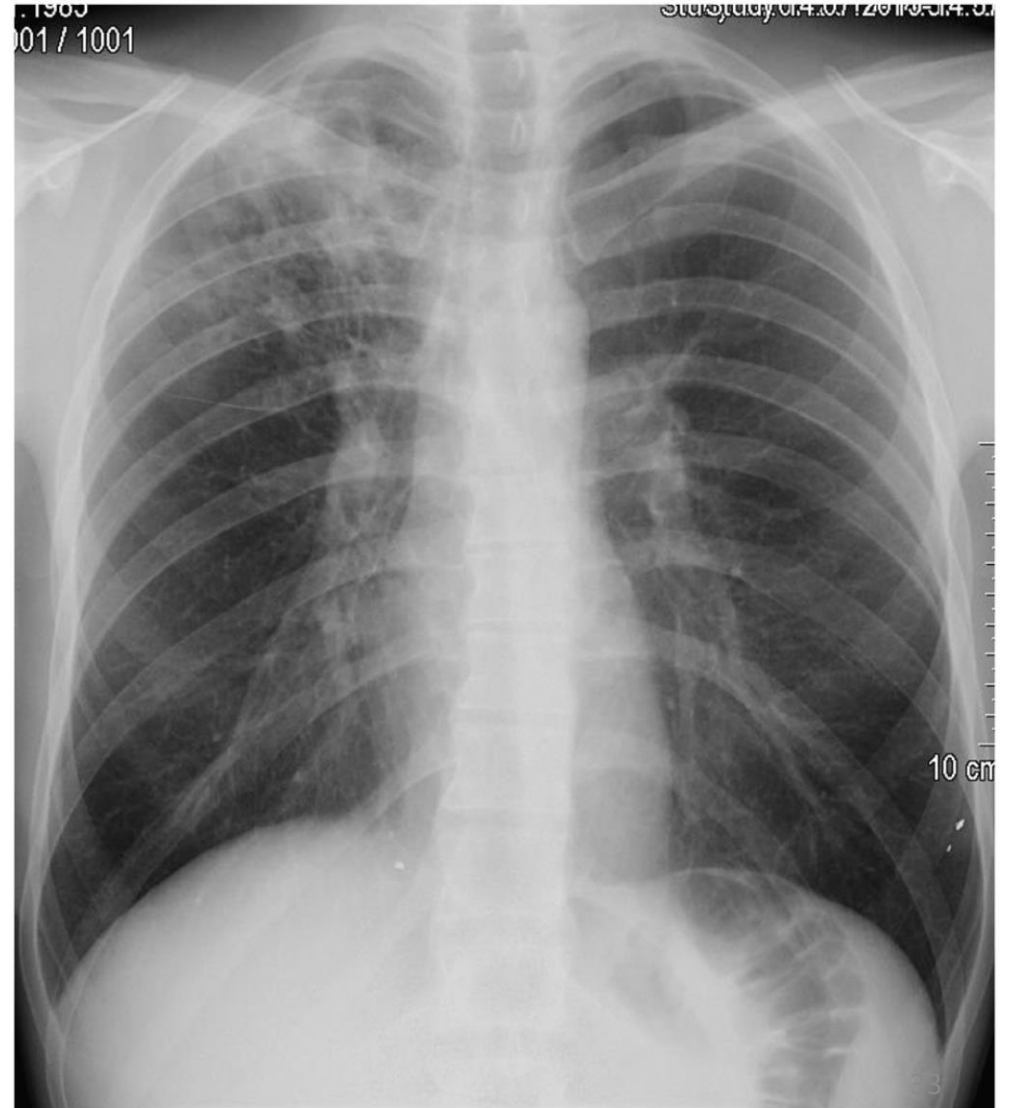
♀, 69 лет

продуктивный кашель, лихорадка до 38° по вечерам,
снижение массы тела – 10 кг, ночная потливость



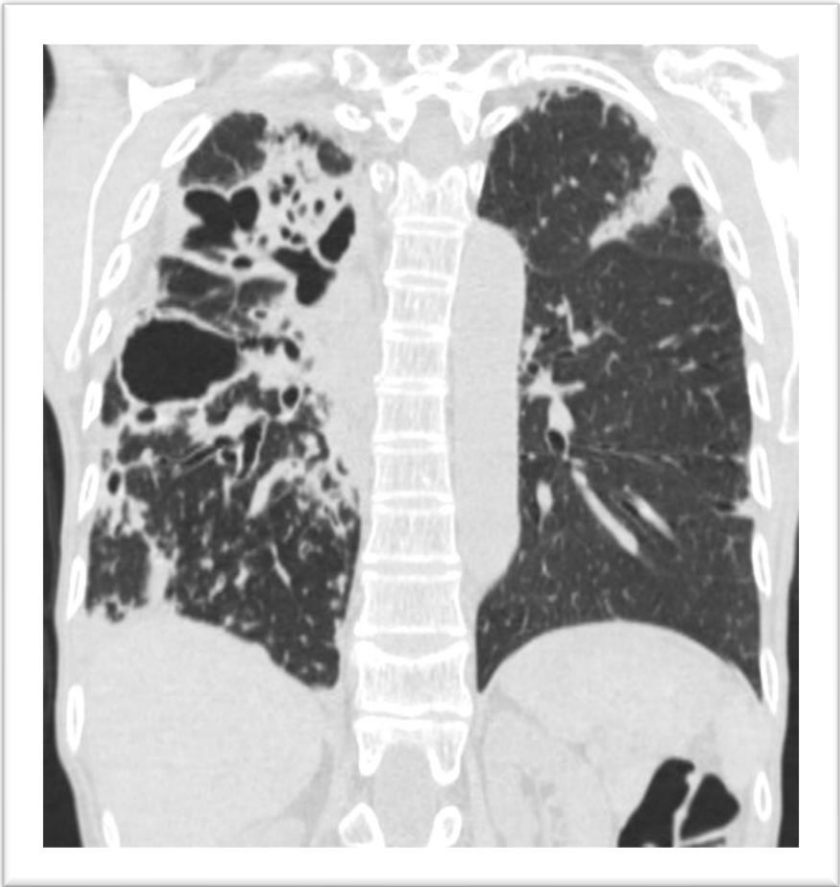
♂, 30 лет

непродуктивный кашель



Дата	Материал	Микроскопия по Цию-Нильсену	Флюоресцентная микроскопия	GeneXpert/Rif
22.03.2017	мокрота	-	отрицательно	отрицательно
23.03.2017	Индук. мокрота	4 APБ	СОМНИТЕЛЬНО	-
27.03.2017	мокрота	-	5 APБ	отрицательно

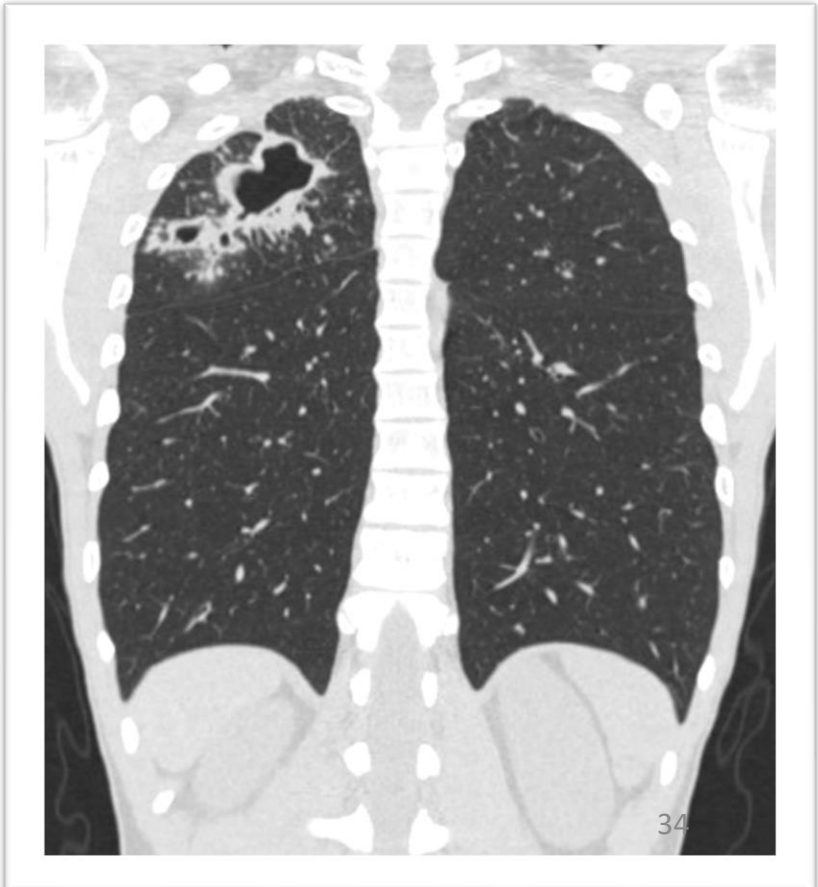
положительный посев ВАСТЕС на 13. день



M.avium

Дата	Материал	Микроскопия по Цию-Нильсену	Флюоресцентна я микроскопия	GeneXpert/Rif
15.07.2015.	мокрота	5 APБ	-	-
16.07.2015.	мокрота	-	отрицательно	отрицательно
21.07.2015.	Бронхос.	-	отрицательно	отрицательно

положительный посев ВАСТЕС на 13. день



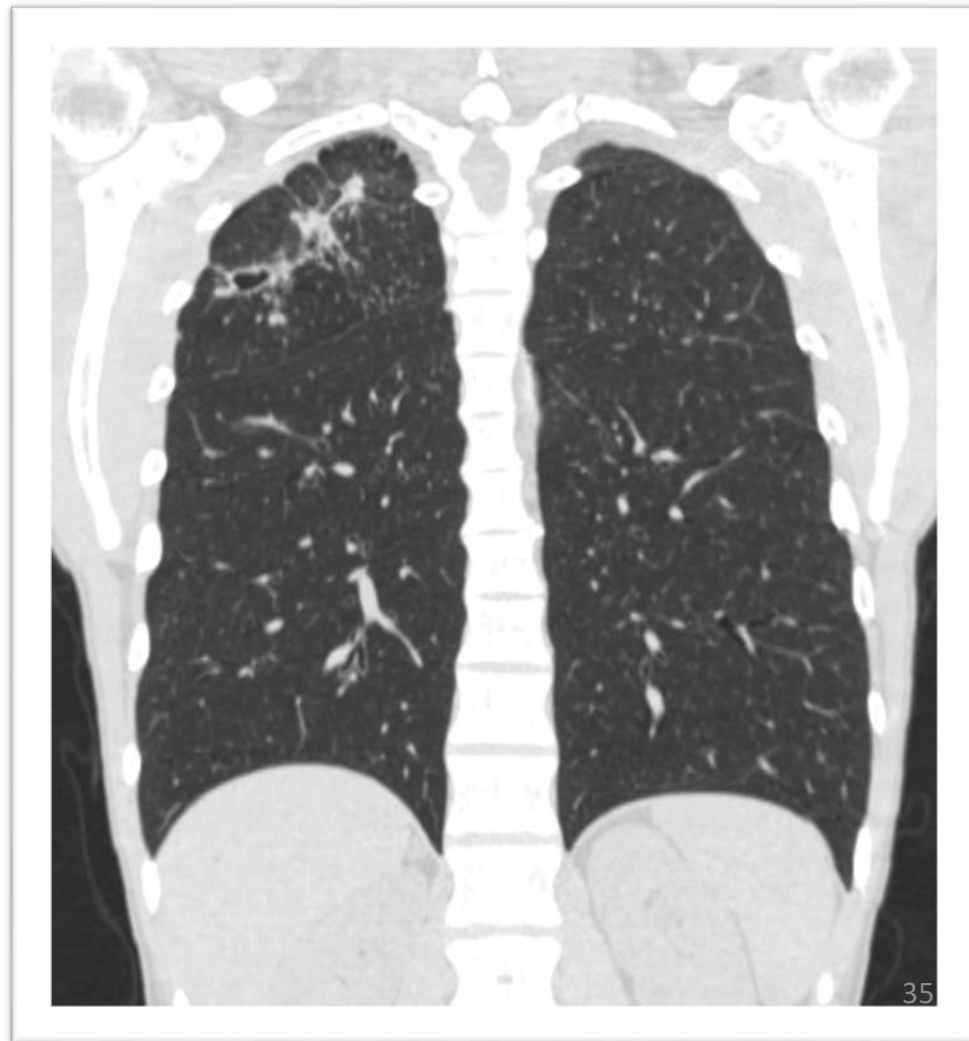
M.kansasii

на фоне терапии...

8 месяцев терапии, затем терапия
прекращена (по личному решению),
рецидив



8 месяцев терапии,
хирургическое лечение



Благодарю за внимание!

