

Туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии у пациентов с муковисцидозом (обзор)

А.В. Орлов

Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

Tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis

A.V. Orlov

Children Hospital Saint Olga, St. Petersburg, Russia

© А.В. Орлов, 2016 г.

Резюме

В статье представлена информация о распространенности туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий и их значении для патологии легких у пациентов с муковисцидозом. Данные о распространенности туберкулезных бактерий приведены для России и для стран Европы, нетуберкулезных микобактерий — для стран Европы и США. Отмечено, что в разных центрах распространенность нетуберкулезных микобактерий может достигать 10–15% и более. Инфицирование ими утяжеляет течение бронхолегочного процесса при муковисцидозе и требует длительного лечения несколькими препаратами.

Ключевые слова: туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии, муковисцидоз

Summary

The article presents the prevalence of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria and their importance for pathology of the lungs in patients with cystic fibrosis. Data on the tubercle bacteria are shown both for Russia and for Europe. Data on non-tuberculous mycobacteria are shown for Europe and the USA. It is noted that in different centers, the prevalence of non-tuberculous mycobacteria can reach 10–15% or more. Infection they weigh down the course of bronchopulmonary process in cystic fibrosis and requires prolonged treatment with several drugs.

Keywords: tuberculous and nontuberculous mycobacteria, cystic fibrosis

Введение

Туберкулезные микобактерии в мокроте обнаруживают у 10% больных муковисцидозом (МВ), однако инфекция, вызванная *M. tuberculosis*, встречается достаточно редко, несмотря на наличие очевидных факторов риска. Такими факторами являются: хроническое бронхолегочное заболевание с трудно отделяемой мокротой, обычно неудовлетворительный нутритивный статус, нередко присутствующий сахарный

диабет и применение кортикостероидов. Несмотря на это, сведений, подтверждающих более высокую заболеваемость больных МВ туберкулезом, нет. Более того, существует мнение о повышенной резистентности больных МВ к *M. tuberculosis*, что связано с повышенным содержанием гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке бронхов у гетеро- и гомозиготных носителей гена МВ [1].

И.К. Ашерова в своей монографии приводит 12 случаев сочетания туберкулеза и МВ в европейских

странах по обзору литературы с 1976 по 2012 год. Автор описывает 8 случаев обнаружения *M. tuberculosis* российскими исследователями при наблюдении за больными МВ в течение 30 лет, при этом в русскоязычных работах отмечен факт наличия мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*.

В то же время определение клинической значимости *M. tuberculosis* у пациентов с МВ является сложной задачей. Даже при получении роста микобактерий различить инфекцию, случайный высеив и сапрофитную колонизацию нелегко, что определяется сходством рентгенологической картины и изменений на КТ легких. Таким образом, туберкулезная инфекция не является часто встречающейся у пациентов с МВ, но бактериологический мониторинг *M. tuberculosis* у пациентов с МВ в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом представляется оправданным [1].

Все большее признание получает клиническое значение нетуберкулезных микобактерий (НТМ) при МВ. Исследования распространенности показали, что на комплекс *Mycobacterium avium* (МАС) и комплекс *Mycobacterium abscessus* (МАВАСС) приходится 95% обнаруживаемых НТМ. НТМ представляют собой микроорганизмы, повсеместно встречающиеся в окружающей среде, и их классифицируют как «медленно» и «быстро» растущие микроорганизмы. *M. avium* является медленно растущей НТМ. Быстро растущие микроорганизмы (менее чем за 7 дней) включают *M. abscessus* и *M. chelonae*, называемые комплексом *M. abscessus*, в который входят собственно *M. abscessus*, подгруппа *massiliense M. abscessus* и подгруппа *bolletti M. abscessus* [2]. Передача НТМ от человека к человеку традиционно считалась маловероятной; одни и те же изоляты, выявленные у различных пациентов одного центра, могли быть обусловлены непрямой передачей через окружающую среду. Стандартные рекомендации по частоте контроля на НТМ отсутствуют, но было бы полезно проводить контрольное исследование на эти организмы при каждом визите, особенно у подростков и взрослых.

Распространенность НТМ

В 2003 г. первое многоцентровое исследование распространенности у пациентов с МВ в США показало, что частота обнаружения НТМ в мокроте составляла 13% [3, 4]. В 2010 г. по данным одноцентрового исследования в Северной Каролине распространенность составила около 11% [5].

В Европе одноцентровые исследования выявили вариабельную распространенность НТМ, составляющую от 13,3% в Германии до 5% (у взрослых с МВ) по данным недавнего исследования распространенности в Великобритании [6]. Во Франции по результатам

многоцентрового исследования сообщалось о распространенности, равной 6,6%, причем *M. abscessus* идентифицировали как наиболее часто встречающийся патогенный микроорганизм [7]. Дальнейшие исследования определили средний возраст пациентов с положительной культурой МАС (23,1 года со стандартным отклонением 10,2 года) и МАВАСС (17,4 года со стандартным отклонением 8,3 года), прямую зависимость распространенности НТМ от тяжести заболевания и увеличения распространенности НТМ в последние годы [8]. Исследования в скандинавских странах показали увеличение распространенности НТМ у пациентов с МВ с 2000 по 2012 г. в 3–4 раза при довольно значительной разнице в распространенности их по отдельным регионам стран, которая составляла от 3 до 28% [9].

Поскольку контроль усилился одновременно с расширением методик лабораторной диагностики, трудно оценить, отражают ли эти данные увеличение распространенности или повышение способности выделять НТМ.

Клиническое течение

Часто бывает трудно определить, отражает ли выделение НТМ колонизацию или заболевание, которое требует лечения антибиотиками. В 2007 г. Американское торакальное общество (АТS) и Американское общество по инфекционным заболеваниям (ИДСА) пересмотрели руководство по диагностическим критериям болезни легких, вызванной НТМ [10]. Критерии включают клинические симптомы и тени в виде узлов или полостей на рентгенограмме грудной клетки или компьютерной томограмме высокого разрешения, что показывает мультифокальные бронхоэктазы с множественными мелкими узелками. Микробиологическими критериями являются положительные результаты посева двух отдельных образцов мокроты или материала, полученного, по крайней мере, при однократном промывании или лаваже бронхов.

При МВ клинические симптомы, такие как увеличение образования мокроты, снижение массы, лихорадка, потливость по ночам или ухудшение функции легких, могут быть обусловлены обострением бактериальной инфекции или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Когда эти клинические симптомы возникают, несмотря на курсы лечения антибиотиками, вводимыми внутривенно, или лечение аспергиллеза, причиной этих симптомов могут являться НТМ, и это следует учитывать при диагностике.

Установление связи между хронической инфекцией, вызванной НТМ, и клинической тяжестью болезни осложняется многими факторами, которые влияют на ухудшение состояния органов дыхания при

МВ. Согласно базе данных по 1216 пациентам с МВ и 536 изолятам НТМ в группе с хронической инфекцией, вызванной НТМ, особенно при хронической инфекции, обусловленной *M. abscessus*, отмечалась более высокая скорость ежегодного снижения функции легких (в процентах от прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1 секунду [FEV₁]), чем в контрольной группе с корректировкой по FEV₁, возрасту, полу, хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas*, недостаточности питания, сахарному диабету, обусловленному МВ, и аллергическому бронхолегочному аспергиллезу (АБЛА) [5].

Факторы риска

Проведенное во Франции исследование «случай–контроль» показало, что мишенями *M. avium* и *M. abscessus* являются разные популяции лиц, страдающих МВ: при диагностике с целью выявления НТМ МАС-положительные пациенты оказались значимо старше, чем пациенты, показавшие положительный результат исследования на *M. abscessus* (23 года против 17 лет), при этом 75% пациентов, у которых выявлена колонизация МАС, были старше 16 лет. Прохождение по крайней мере одного курса антибиотиков, назначаемых внутривенно в течение года до включения в исследование и выделение *Aspergillus sp.* являлись факторами риска, связанными с *M. abscessus*. Однако АБЛА не был значимым фактором для инфекции *M. abscessus* [8]. В базе данных по 1216 пациентам с МВ и 536 изолятам НТМ более высокая распространенность *S. maltophilia* и *Aspergillus fumigatus* отмечена в группе пациентов, колонизированных НТМ [5]. Другое недавнее исследование «случай–контроль» с участием 30 пациентов с заболеванием, вызванным *M. abscessus*, которые соответствовали критериям Американского торакального общества [10], не выявило положительной корреляции между болезнью легких, вызванной *M. abscessus*, и применением ингаляционных препаратов (антибиотиков, рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы или стероидов) или азитромицина в низких дозах в течение 4 лет, предшествовавших выделению *M. abscessus* [11]. В ретроспективном исследовании с участием 12 пациентов, показавших положительный результат посева на НТМ, 6 пациентов соответствовали критериям ATS по заболеванию легких, вызванному НТМ. У всех этих пациентов наблюдалась недостаточность поджелудочной железы, и 6 больных прошли длительный курс лечения стероидами системного действия [12]. Однако крупномасштабное исследование распространенности в США не показало, что терапия стероидами системного действия является фактором риска [3].

Данные по длительному применению азитромицина в качестве противовоспалительного препарата при МВ противоречивы. Исследование *in vitro* выявило, что азитромицин блокировал аутофагосомальный клиренс путем предотвращения ацидификации лизосом. В модельном исследовании на мышах такая алкализация аутофагосом нарушала внутриклеточное уничтожение микобактерий и увеличивала выраженность хронической инфекции, обусловленной НТМ [13]. В исследовании, проведенном во Франции, не было выявлено положительной корреляции между заболеванием легких, вызванным *M. abscessus*, и применением азитромицина в низких дозах в течение 4 лет, предшествовавших выделению *M. abscessus* [11]. В США при использовании Регистра пациентов, страдающих муковисцидозом, 191 пациента, показавшего положительный результат при посеве на НТМ в 2011 г. и не имевшего такого результата в 2010 г., сравнивали с 5212 контрольными субъектами с отрицательными результатами посева на НТМ в 2010 и 2011 годах. Среди подростков и взрослых пациентов, получавших длительную терапию азитромицином в течение наибольшего числа лет, отмечалась меньшая вероятность развития инфекции, вызванной НТМ [14]. Азитромицин может быть даже более эффективным для профилактики инфекций, обусловленных НТМ, среди пациентов, у которых НТМ ранее не выявлялись.

Лечение

После установления диагноза инфекции легких, вызванной НТМ, трудно обеспечить эрадикацию микроорганизмов, и для предотвращения развития лекарственной устойчивости необходимо использовать три или более лекарственных препаратов против НТМ.

Лечение инфекции, вызванной НТМ, может быть длительным. В руководстве Американской торакальной ассоциации рекомендуется проводить лечение в течение по меньшей мере 12 мес после того, как посев мокроты становится отрицательным (таблица). Наблюдается слабая корреляция между чувствительностью *in vitro* и эффективностью *in vivo*, за исключением макролидов [14, 15].

Трансплантация

Мнение, что НТМ, особенно *M. abscessus*, представляют абсолютное противопоказание к трансплантации легких, постепенно изменяется. В двух недавних ретроспективных исследованиях не выявлено увеличения смертности при наличии НТМ. В первом исследовании, проведенном в Дании, сообщалось о 52 пациентах, которые перенесли трансплантацию легких в период между 1994 и 2011 г. Среди них в 11 случа-

Рекомендуемые схемы лекарственной терапии инфекции, вызванной распространенными нетуберкулезными микобактериями [15]

Вид микобактерий	Схема лекарственной терапии
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	1. Кларитромицин 15–30 мг/кг в сутки (макс. 1 г) или азитромицин 250–500 мг/сут. 2. Рифампицин 10 мг/кг в сутки (макс. 600 мг). 3. Этамбутол 15 мг/кг в сутки
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1. Азитромицин 250–500 мг/сут. 2. Цефокситин внутривенно 200 мг/кг в сутки (макс. 12 г). 3. Амикацин внутривенно 10–15 мг/кг в сутки или 25 мг/кг три раза в неделю. Альтернативные препараты Имипенем внутривенно от 1 до 2 г/сут. Тигециклин внутривенно 50 мг/сут. Линезолид 300–600 мг/сут. Амикацин в форме ингаляций (разбавленный в 3 мл изотонического раствора натрия хлорида) 250–500 мг два раза в сутки

ях наблюдалась колонизация *M. abscessus*, 9 из этих случаев соответствовали критериям Американского торакального общества; у 5 пациентов была отмечена активная инфекция. Имели место некоторые послеоперационные осложнения (например, инфекция глубоких тканей, стернальный абсцесс), но с инфекциями, вызванными *M. abscessus*, летальных исходов связано не было [16]. Второе исследование представляло собой ретроспективное исследование с участием 13 пациентов, которые, согласно критериям Американского торакального общества, были инфицированы *M. abscessus*. Все пациенты получали комбинацию антибиотиков (цефокситин, кларитромицин и амикацин) в течение по меньшей мере 6 нед после трансплантации легких. Летальных исходов, обусловленных инфекцией, вызванной *M. abscessus*, не отмечено [17]. Хотя до и после трансплантации легких была рекомендована агрессивная терапия, эрадикация микроорганизмов перед трансплантацией часто представляет

трудности, и у пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus*, возможна трансплантация легких с благоприятным прогнозом в отношении выживаемости.

В России до настоящего времени нет работ по распространенности нетуберкулезных микобактерий в различных регионах страны и центрах муковисцидоза и по схемам их лечения.

Заключение

Таким образом, значимость микобактерий (особенно нетуберкулезных) у пациентов с муковисцидозом для течения заболевания высока и не вызывает сомнений. Для пациентов в России (как детей, так и взрослых) выяснение распространенности микобактерий и их влияния на течение заболевания является актуальной задачей, как и отработка протоколов лечения, особенно у больных с тяжелой формой заболевания.

Список литературы

1. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз (медико-социальная проблема). — М., 2013. — С. 108–123. Asherova I.K., Kapranov N.I. Mukoviscidoz (mediko-social'naja problema). — Moskva, 2013. — S. 108–123. (rus)
2. Bryant J.M., Grogono D.M., Greaves D. et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 1551–1560. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60632-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60632-7).
3. Olivier K.N., Weber D.J., Wallace R.J.Jr. et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 828–834. doi: 10.1164/rccm.200207-6780C.
4. Olivier K.N., Weber D.J., Lee J.-H. et al. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease // Am. J. Respir Crit Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 835–840. doi: 10.1164/rccm.200207-6790C.
5. Esther C.R.Jr., Esserman D.A., Gilligan R. et al. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis // J. Cyst. Fibros. — 2010. — Vol. 9. — P. 117–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.12.001>.
6. Seddon R., Fidler K., Raman S. et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis clinics, United Kingdom, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 19. — P. 1128–1130. doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1907.120615>
7. Roux A.-L., Catherinot E., Ripoll F. et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients

- with cystic fibrosis in France // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47. — P. 4124–4128. doi: 10.1128/JCM.01257-09.
8. Catherinot E., Roux A.-L., Vibet M.-A. et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations // *J. Cyst. Fibros.* — 2013. — Vol. 12. — P. 74–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.009>.
 9. Qvist T., Gilljam M., Jonsson B. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia // *J. Cyst. Fibros.* — 2015. — Vol. 14. — P. 46–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.08.002>.
 10. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *Am. J. Respir Crit Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. 367–416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
 11. Catherinot E., Roux A.-L., Vibet M.-A. et al. Inhaled therapies, azithromycin and *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients // *Eur. Respir. J.* — 2013. — Vol. 41. — P. 1101–1106. doi: 10.1183/09031936.00065612.
 12. Mussaffi H., Rivlin J., Shalit I. et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 324–328. doi: 10.1183/09031936.05.00058604.
 13. Renna M., Schaffner C., Brown K. et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 3554–3563. doi: 10.1172/JCI46095.
 14. Binder A.M., Adjemian J., Olivier K.N. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 188. — P. 807–812. doi: 10.1164/rccm.201307-1200OC.
 15. Leung J.M., Olivier K.N. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis // *Semin Respir Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 34. — P. 124–134. doi: 10.1055/s-0033-1333574.
 16. Qvist T., Pressler X., Thomsen V.O. et al. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc.* — 2013. — Vol. 45. — P. 342–345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.02.035>.
 17. Lobo L.J., Chang L.C., Esther C.R. et al. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative *Mycobacterium abscessus* respiratory infections // *Clin. Transplant.* — 2013. — Vol. 27. — P. 523–529. doi: 10.1111/ctr.12140.

Поступила в редакцию 05.03.2016 г.

Сведения об авторе:

Орлов Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заведующий отделением ДГБ Св. Ольги. 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2, ДГБ Св. Ольги; e-mail: orlovcf@rambler.ru (контактное лицо)



Приглашаем Вас на
V КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ

Регистрация на сайте: www.nasph.ru