

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	4
Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Этиология, патогенез, эпидемиология микобактериозов.....	7
1.1. Этиология микобактериозов.....	7
1.2. Патогенез микобактериозов	13
1.3. Эпидемиология микобактериозов.....	20
Глава 2. Диагностика микобактериозов	39
2.1. Нетуберкулезные микобактерии	39
2.2. Лабораторная диагностика инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями.....	41
Глава 3. Клинико-лучевая картина микобактериозов.....	73
3.1. Легочные микобактериозы	73
3.2. Лучевая картина	75
3.3. Пациенты с муковисцидозом.....	80
3.4. Генерализованный микобактериоз у людей, живущих с ВИЧ.....	81
3.5. Внеторакальные микобактериозы	85
Глава 4. Лечение микобактериозов.....	92
4.1. Диагностические критерии	92
4.2. Старт терапии	94
4.3. Выбор режима лечения.....	98
4.4. Хирургическое лечение микобактериозов.....	114
4.5. Мониторинг эффективности терапии.....	114
4.6. Мониторинг нежелательных явлений	115
Глава 5. Клинические наблюдения пациентов с микобактериозом	120
5.1. Клинические наблюдения пациентов без ВИЧ-инфекции.....	120
5.2. Клинические наблюдения пациентов, живущих с ВИЧ....	130
Приложение.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Первые литературные сообщения о микобактериях, не относящихся к туберкулезным, но вызывающих заболевания у человека, стали появляться в начале прошлого века. В 1954 г. А. Тимпе и Э. Раньон, собрав значительную коллекцию нетуберкулезных микобактерий, выделенных из патологического материала от больных, и обобщив имеющиеся к тому времени данные о проблеме, публикуют статью «Отношение атипичных кислотоустойчивых бактерий к заболеваниям человека». С этого периода в классификации болезней человека появилась новая нозологическая единица — микобактериоз.

Актуальность проблемы микобактериозов возрастает из года в год и привлекает все больше внимания исследователей, эпидемиологов и клиницистов. Растущий интерес к этой проблеме обусловлен прежде всего стремительным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом (как легочным, так и внелегочным). Это связано с большей осведомленностью о заболевании, с появлением новых, более точных и совершенных диагностических методик идентификации микобактерий до вида, ежегодным ростом числа людей, входящих в группы риска по развитию заболевания (пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, муковисцидозом, ВИЧ-инфекцией, с трансплантированными органами, получающие иммуносупрессивную терапию, и др.), а также с «освобождением ниши» для нетуберкулезных микобактерий в развитых странах в связи со значительным уменьшением числа пациентов с туберкулезом. Другие факторы, обуславливающие ограничения в оказании качественной медицинской помощи больным микобактериозом, — высокие затраты, связанные с длительным лечением подобных пациентов, трудности интерпретации тестов на лекарственную чувствительность и подбора схем терапии, часто неудовлетворительные результаты терапии.

В России врачи, так же как и во всем мире, все чаще сталкиваются с необходимостью диагностики и лечения микобактериозов. Однако необходимость лечения, принципы терапии, препараты, эффективные в отношении различных видов микобактерий, интерпретация тестов лекарственной чувствительности, сроки лечения, мониторинг эффективности терапии и дальнейшее наблюдение за пациентами для большинства отечественных клиницистов остаются малоизвестными. Накопленный научно-практический опыт ведения таких пациентов пока невелик, а запрос от специалистов на информацию по принятию тактических и организационных решений в этой непростой клинической ситуации большой. Именно этот аспект послужил поводом для создания авторами настоящей монографии.

Глава 2

Диагностика микобактериозов

2.1. НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

Ранее НТМБ называли «атипичными», в настоящее время этот термин устарел, так как по всем признакам они являются типичными представителями рода *Mycobacterium*. В отличие от строгих патогенов *M. tuberculosis* и *M. leprae*, НТМБ — это в основном свободноживущие природные сапрофиты. В настоящее время насчитывается более 200 видов, они широко распространены в окружающей среде, встречаются практически во всех природных источниках, включая аэрозоли и биопленки. Однако на сегодняшний день известно, что более 60 видов НТМБ являются потенциальными патогенами, вызывающими у человека микобактериозы. Постоянно обнаруживаются новые виды НТМБ, их определение в последние десятилетия основано в первую очередь на молекулярных методах изучения видоспецифических нуклеотидных последовательностей. Это позволяет объединять виды НТМБ по генетическому родству и филогенетическому положению в комплексы. Наиболее изученными и клинически значимыми являются комплексы, включающие медленно растущие виды НТМБ: *M. avium complex*, *M. kansasii complex*, *M. terrae complex* и быстро растущие виды НТМБ: *M. fortuitum complex*, *M. mucogenicum-phocaicum complex*, *M. chelonae-abscessus complex*.

МАС. В МАС входят большинство видов НТМБ, вызывающих микобактериозы. Генерализованная МАС-инфекция — частое СПИД-индикаторное заболевание.

МАС — гетерогенная группа НТМБ, которая включает на сегодняшний день 9 видов и 4 подвида. Часто встречающимися видами, входящими в МАС, являются и имеют большое клиническое значение: *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. chimaera*. Из-за высокого генотипического и фенотипического сходства виды *M. intracellulare* и *M. chimaera* трудно дифференцировать [1].

***M. kansasii* complex.** Вид *M. kansasii* включает шесть подтипов, которые недавно были разделены на шесть близкородственных видов: *M. kansasii* (ранее *M. kansasii* подтип 1), *M. persicum* (подтип 2), *M. pseudokansasii* (подтип 3), *M. ostraviense* (подтип 4), *M. innocens* (подтип 5) и *M. attenuatum* (подтип 6). Вместе с *M. gastri* образуют *M. kansasii* complex. *M. kansasii*, так же как и *M. avium*, является одним из наиболее патогенных и распространенных видов НТМБ. В настоящее время *M. kansasii* входит в число шести наиболее часто выделяемых видов НТМБ в мире. Наиболее частым проявлением инфекции, вызываемой *M. kansasii*, является хроническое заболевание легких с образованием фиброзных каверн [2]. Гораздо реже встречаются внелегочные локализации инфекции, такие как лимфаденит, инфекции кожи и мягких тканей, а также генерализованные процессы [3].

***M. fortuitum* complex.** В состав *M. fortuitum* complex, комплексобразующим видом которого является *M. fortuitum*, входят: *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. septicum*, *M. conceptionense*, *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. brisbanense*, *M. farcinogenes* и *M. setense* [4]. Виды НТМБ, входящие в *M. fortuitum* complex, вызывают поражения кожи, мягких тканей и костей. Часто являются возбудителем нозокомиальных инфекций, послеоперационных осложнений, в том числе после пластических и косметических операций.

***M. terrae* complex.** В состав *M. terrae* complex входят: *M. terrae*, *M. algericum*, *M. arupense*, *M. engbaekii*, *M. heraklionense*, *M. hiberniae*, *M. kumamotoense*, *M. longobardum*, *M. minnesotense*, *M. nonchromogenicum*, *M. paraterrae*, *M. senuense*, *M. triviale* и *M. sinense* [5]. Комплексобразующим видом *M. terrae* complex является *M. terrae*. Виды *M. terrae* complex вызывают поражение костей и суставов, наиболее частым местом поражения являются сухожилия кистей и запястий [6]. Могут поражать легкие, кожу, ЖКТ, мочеполовой тракт, лимфатические узлы и вызывать генерализованные инфекции [7].

***M. chelonae*–*M. abscessus* complex.** В состав *M. chelonae*–*M. abscessus* complex входят: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. immunogenum*, *M. salmoniphilum*, *M. franklinii* [8]. Представители *M. abscessus* complex обладают широким спектром резистентности к противомикробным препаратам. Комплекс *M. abscessus* включает в себя виды НТМБ, вызывающие заболевания с поражением респираторного тракта, ЦНС, кожи и мягких тканей, также описаны случаи офтальмологических инфекций и развития бактериемии. Особое внимание исследователей привлекают случаи заболеваний легких, вызываемых *M. abscessus*, у больных муковисцидозом [9].

***M. mucogenicum*–*phocaicum* complex.** Комплексобразующим видом является *M. mucogenicum*, кроме него, в комплекс включены два близкородственных вида, также имеющих клиническое значение: *M. aubagnense*

и *M. phocaicum* [10]. Виды *M. mageritensis-phocaicum complex* вызывают посттравматические раневые инфекции и катетер-ассоциированные инфекции кровотока.

2.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ

Диагностика микобактериозов имеет много общего с туберкулезом и, как правило, проводится одновременно с диагностикой туберкулеза. Но имеются важные особенности лабораторных исследований и интерпретации результатов, которым посвящен настоящий раздел.

Основными задачами лабораторной диагностики микобактериозов являются:

- 1) выявление микобактерий в диагностическом материале;
- 2) идентификация микобактерии до вида;
- 3) проведение теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).

2.2.1. Выявление микобактерий в диагностическом материале

Подходы, применяемые в диагностике туберкулеза, нельзя однозначно использовать в отношении диагностики микобактериозов. Важным аспектом диагностики является также то, что в большинстве случаев патоморфологическая картина инфекций, вызванных НТМБ, представлена гранулематозным воспалением, чаще не отличимым от туберкулеза, поэтому без выявления и идентификации возбудителя невозможно установить диагноз [11]. Исключением можно считать ВИЧ-ассоциированную генерализованную инфекцию, вызванную *M. avium complex*, которая может носить черты неспецифического воспаления или опухолевого роста, что также требует введения в морфологический протокол исследования бактериологических и молекулярно-генетических методов [12].

При выявлении НТМБ из диагностических материалов следует учитывать возможную транзитную колонизацию слизистых оболочек верхних дыхательных путей НТМБ из окружающей среды, в связи с чем выявление микроорганизмов данной группы в диагностическом материале не всегда является критерием для постановки диагноза.

Важной является оценка клинического статуса при анализе выявления НТМБ из клинического материала. Опытный клиницист должен сопоставить клинико-лучевую картину заболевания с выявленным возбудителем и сделать вывод о вероятной связи или необходимости дальнейшего дообследования.

Для установления диагноза «микобактериоз» необходимо выделение одного и того же вида НТМБ не менее двух раз от одного пациента с учетом того, что исследование назначается при наличии симптомов заболевания. Для этиологического подтверждения диагноза «микобактериоз» достаточно однократного выделения НТМБ, если:

- НТМБ выделены из пробы, полученной в стерильных условиях, из закрытого очага (абсцесс, биопсия, операционный материал);
- НТМБ выделены из образца обычно стерильной ткани или жидкости (костный мозг, кровь, спинномозговая жидкость).

Особенности преаналитического этапа

Так же как и для выявления возбудителей туберкулеза, диагностическим материалом для выявления НТМБ являются образцы биоматериала, полученные из предполагаемых очагов инфекционного процесса: мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), плевральной жидкости, ликвора, биоптата, мочи, крови и др. Отличием является кратность и периодичность сбора мокроты: необходимо исследование 3 утренних образцов мокроты, собранных в разные дни с интервалом примерно в 1 неделю (при подозрении на туберкулез производят исследование 2 образцов мокроты, собранных последовательно в течение 2 дней). При этом следует избегать контакта с водопроводной водой. Это обеспечивает снижение риска контаминации клинического материала НТМБ из окружающей среды.

При подозрении на генерализованные процессы, септические состояния для микробиологических исследований необходимо осуществить забор крови. Забор крови проводят в пробирки и специальные флаконы с питательными средами с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации. Для культурального исследования на микобактерии рекомендуется проводить забор крови во флакон со специальной для микобактерий питательной средой из каждой руки (комплект — 2 флакона). Рекомендуется проводить исследование не менее чем двукратно (2 комплекта, собранных в течение 2–3 последовательных дней).

Микроскопические исследования

Кислотоустойчивость является важным дифференциально-диагностическим признаком всех микобактерий, который можно выявить при микроскопии клинического материала или культур микроорганизмов. Применение специальных методов окраски по Цилю–Нильсену и окрашивание флюорохромами (люминесцентная микроскопия) дает возможность выявить микобактерии в клиническом материале, но, к сожалению,

не позволяет провести дифференциальную диагностику НТМБ с микобактериями туберкулезного комплекса (МБТК). Необходимо учитывать, что особенности строения клеточной стенки и высокий уровень липидов не всегда обеспечивают достаточный уровень кислотоустойчивости НТМБ, которая может быть утрачена клетками на определенных стадиях роста, особенно у быстрорастущих НТМБ. Быстрорастущие НТМБ могут отличаться по степени кислотоустойчивой окраски — при частичной потере кислотоустойчивой окраски они приобретают фиолетово-малиновый цвет.

Морфологически большинство НТМБ представляет собой прямые или слегка изогнутые палочки. Однако при проведении микроскопических исследований следует учитывать, что некоторые виды могут быть представлены коккобациллами (*M. lentiflavum*, *M. interjectum*, *M. intermedium*), а для *M. marinum* в старых культурах характерна способность образовывать эндоспоры.

Молекулярно-генетический метод в выявлении нетуберкулезных микобактерий

В последние годы отечественными и зарубежными учеными и производителями активно разрабатываются и внедряются в практику тест-системы для выявления напрямую из диагностического материала специфических фрагментов ДНК, общих для клинически значимых комплексов и для наиболее часто встречающихся видов НТМБ. Такие тест-системы в настоящее время, на момент написания главы, активно применяются в научных исследованиях, и некоторые из них проходят процедуру регистрации или завершили ее и в ближайшее время будут доступны для клинического применения в Российской Федерации.

В настоящее время в лабораториях медицинских организаций применяется набор реагентов для качественного выявления ДНК микобактерий туберкулезного и нетуберкулезного комплекса отечественного производства («МТВ-тест», ООО «ТестГен», г. Ульяновск), прошедший процедуру регистрации в 2022 г. Набор реагентов «МТВ-тест» позволяет выявить специфичные участки геномной ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*) и нетуберкулезного комплекса (*M. avium*, *M. abscessus*, *M. septicum*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. xenopi*, *M. ulcerans*, *M. terrae*), *Mycobacterium spp.*, *Mycobacteroides spp.* и их дифференциации.

Положительный результат выявления ДНК *Mycobacterium spp.* при отрицательном результате выявления ДНК МБТК свидетельствует, что возбудителем заболевания являются нетуберкулезные микобактерии.

В результатах выявления микобактерий с помощью этой тест-системы указывается: «выявлены ДНК МБТК» или «выявлены ДНК НТМБ».

Показателем присутствия в диагностическом материале НТМБ может служить и получение положительных результатов микроскопии (по Цилю–Нильсену и/или люминесцентной микроскопии) и отрицательных результатов выявления ДНК МБТ при условии, что исследования выполнялись из одной пробы биоматериала.

Культуральный метод

Одним из наиболее широко используемых методов диагностики микобактериозов является культуральный (метод посева на питательные среды), который позволяет выделить чистую культуру микроорганизма, провести его идентификацию различными способами и определить чувствительность к антимикробным препаратам. Культуральный метод диагностики микобактериозов применяется, как правило, в лабораториях медицинских организаций фтизиатрического профиля одновременно с диагностикой туберкулеза. Однако культивирование НТМБ существенно отличается от культивирования МБТК.

Для выделения НТМБ используются приемы деконтаминации (обработка клинического материала различными ингибиторами роста посторонней микрофлоры), широко распространенные в работе с микобактериями — возбудителями туберкулеза. Кроме деконтаминации, с целью подавления сопутствующей микрофлоры можно использовать различные селективные среды. Так, например, для выделения *Mycobacterium abscessus complex* из мокроты от пациентов с муковисцидозом используют селективную среду OFPBL — агар, который обычно используют для выделения *Burkholderia cepacia complex*.

Для повышения результативности культурального метода рекомендуется применять посев диагностического материала одновременно на 2–3 питательные среды разного состава. Общепринятой методикой выделения микобактерий из клинического материала считается культивирование на плотных (Финн-П, Лёвенштайна–Йенсена) и жидких (Миддлбука) средах. Среду Миддлбука 7Н9 используют в индикаторной пробирке MGIT для автоматического культивирования в системе ВАСТЕС. Для культурального исследования крови на НТМБ наиболее эффективным является использование специальных автоматизированных систем и питательных сред для исследования крови, а также других жидкостей из стерильных полох. НТМБ могут давать хороший рост на плотных питательных средах на агаровой основе, в частности на шоколадном и кровяном агарах, среде Мак-Конки.

Инкубация посевов при исследовании на НТМБ имеет свои особенности. В отличие от исследования на МБТК, при культивировании НТМБ необходимо