

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ЛЕГКИХ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.24-002-022(075.8)

ББК 55.4я73

M59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.03.2018 г., протокол № 7

А в т о р ы: канд. мед. наук, доц., зав. каф. фтизиопульмонологии Белорусского государственного медицинского университета Г. Л. Бородина; врач-бактериолог Республиканской референс-лаборатории Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии О. М. Залуцкая; канд. мед. наук, доц. каф. фтизиопульмонологии Белорусского государственного медицинского университета П. С. Кривонос; д-р мед. наук, проф., зав. отделом лабораторной диагностики и лечения туберкулеза Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии Л. К. Суркова

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. 1-й каф. внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета А. Э. Макаревич; д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии и фтизиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования Е. А. Лаптева

Микобактериозы легких : учебно-методическое пособие / Г. Л. Бородина [и др.]. – М59 Минск : БГМУ, 2018. – 30 с.

ISBN 978-985-21-0036-6.

Изложены современные представления об основных видах нетуберкулезных микобактерий, патогенных для человека, и вызываемых ими заболеваниях. Рассматриваются вопросы классификации микобактерий, биохимические и культуральные методы их идентификации, а также клинко-рентгенологические особенности различных микобактериозов легких. Представлены основные бактериологические и клинические критерии диагностики, а также принципы и схемы лечения микобактериозов на основе согласованных международных рекомендаций.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного, медико-профилактического, педиатрического факультетов.

УДК 616.24-002-022(075.8)

ББК 55.4я73

ISBN 978-985-21-0036-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КУБ — кислотоустойчивые бактерии
МАС — *Micobacterium avium complex*
МБТ — микобактерии туберкулеза
НТМ — нетуберкулезные микобактерии
ПТЛС — противотуберкулезные лекарственные средства
ПНБ — пара-нитробензойная кислота

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Дифференциальная диагностика вторичных форм туберкулеза. Микобактериозы легких».

С начала 1990-х гг. в большинстве экономически развитых стран отмечается неуклонный рост заболеваемости микобактериозами. Это связано, прежде всего, с применением новых чувствительных и специфичных методов их выделения и идентификации, которые позволили существенно ускорить диагностику микобактериозов и повысить ее эффективность. В Республике Беларусь в последние годы также отмечается увеличение числа пациентов с микобактериозами и нарастание доли нетуберкулезных микобактерий (НТМ) среди общего количества выделенных культур микобактерий.

Особую значимость проблема НТМ приобрела в связи с распространением ВИЧ-инфекции, поскольку у ВИЧ-инфицированных лиц (особенно на стадии СПИД) часто развиваются микобактериозы легких, которые могут приводить к летальному исходу. Клиническая значимость микобактериозов не ограничивается только ВИЧ-инфицированными и другими категориями иммунокомпрометированных лиц, — а также касается широкого круга пациентов с различной легочной патологией. Главным образом микобактериозы легких диагностируются у лиц старше 50 лет, имеющих предшествующие деструктивные или обструктивные поражения легких: хронические бронхиты, эмфиземы, бронхоэктазы, пневмокониозы, — а также у пациентов, излеченных от хронических инфекций, таких как туберкулез и микозы. Несмотря на очевидную важность микобактериозов легких как клинической и эпидемиологической проблемы, до настоящего времени не разработаны согласованные республиканские рекомендации по диагностике и лечению данной патологии. Следует отметить, что проблема микобактериозов легких практически не отражена в существующих учебниках и учебных пособиях для студентов медицинских вузов.

Цель занятия: изучить клинические особенности, методы лабораторной диагностики и принципы лечения микобактериозов легких.

Задачи занятия. Студенты должны:

- изучить классификацию микобактерий;
- ознакомиться с основными видами НТМ, патогенных для человека;

– изучить биохимические и культуральные методы идентификации микобактерий и алгоритм бактериологической диагностики микобактериозов легких;

– научиться правильно интерпретировать результаты микроскопического, культурального и молекулярно-генетического исследования на микобактерии;

– ознакомиться с основными клиническими проявлениями микобактериозов легких;

– усвоить основные принципы лечения микобактериозов легких в зависимости от этиологии, формы и тяжести заболевания.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного усвоения темы студенты должны повторить из курсов:

1) микробиологии, вирусологии, иммунологии:

– общую характеристику нетуберкулезных микобактерий;

– таксономическое положение нетуберкулезных микобактерий;

2) фармакологии:

– фармакологическую характеристику противотуберкулезных лекарственных средств;

– фармакологическую характеристику антибиотиков (фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды), возможные побочные эффекты при их применении;

3) фтизиопульмонологии:

– патоморфологические проявления туберкулеза;

– рентгенологические синдромы при патологии легких;

– клинические формы туберкулеза органов дыхания;

– принципы и схемы химиотерапии туберкулеза.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Микроскопическое и культуральное исследование на туберкулез с определением лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза на плотных питательных средах и с использованием автоматизированной системы: методика, интерпретация результатов.

2. Молекулярно-генетические методы, используемые для детекции микобактерий туберкулеза и определения их лекарственной чувствительности: принцип, интерпретация результатов.

3. Лечение туберкулеза, в том числе при наличии лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Классификация НТМ по Runyon. Группировка микобактерий по степени патогенности для человека. Характеристика отдельных видов НТМ, патогенных для человека.

2. Эпидемиология микобактериозов, группы риска среди населения.

3. Бактериологическая диагностика микобактериозов, интерпретация результатов.

4. Критерии диагностики микобактериозов.
5. Общие принципы и схемы лечения различных микобактериозов легких в соответствии с международными согласительными документами.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

В настоящее время род *Mycobacterium* насчитывает более 100 видов микроорганизмов, и их количество продолжает расти. Несколько видов микобактерий входят в так называемый туберкулезный комплекс (*M. tuberculosis complex*). К патогенным микобактериям туберкулезного комплекса относятся: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*. Остальные микобактерии относятся к условно-патогенным и непатогенным микобактериям. Их называют НТМ, или МОТТ (*Mycobacterium other than tuberculosis*). Это микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в природных водных резервуарах, у различных домашних и диких животных, в почве и т. д. На основании анализа ДНК и серологических методов исследования было установлено, что НТМ являются самостоятельными видами, а не мутантами микобактерий туберкулеза (МБТ).

Согласно классификации Runyon (A. Timple, E. H. Runyon, 1954), НТМ по скорости роста, морфологии колоний и способности к пигментообразованию делят на четыре основные группы:

1. Группа I — фотохромогенные (не пигментированные при выращивании в темноте, но приобретающие пигментацию после выдерживания на свету): *M. asiaticum*, *M. intermedium*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*.

2. Группа II — скотохромогенные (образующие пигмент в темноте): *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. xenopi*.

3. Группа III — нехромогенные (не образующие пигмент или имеющие бледно-желтую окраску, которая не усиливается на свету): МАС — *M. avium-intracellulare complex*, который включает *M. avium* и *M. intracellulare*; *M. braderi*, *M. celatum*, *M. gastri*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. shimoidei*, *M. terrae*, *M. ulcerans*.

4. Группа IV — быстрорастущие: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mageritense*, *M. peregrinum*, *M. phlei*.

В последние годы данная классификация дополнена группировкой НТМ по степени патогенности для человека:

1. Потенциально патогенные (способные вызвать заболевания человека при определенных условиях): МАС, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*.

2. Сапрофиты (обнаруживаются в окружающей среде и, как правило, не опасны для человека): *M. gastri*, *M. gordonae*, *M. flavescens*, *M. phlei*, *M. terrae*, *M. triviale*.

Следует подчеркнуть, что представления о патогенности тех или иных видов НТМ постоянно изменяются, и вполне вероятно, что у человека и животных будут обнаруживаться случаи патологии, вызванной НТМ, ранее считавшимися непатогенными, а также новые виды НТМ. Заболевания человека, вызванные НТМ, называются микобактериозами.

НТМ повсеместно распространены в окружающей среде. Источником заражения НТМ являются почва и водоемы, в том числе аквариумы, а также сельскохозяйственные предприятия. В городских условиях причиной заражения могут служить водопроводная вода, бассейны и даже аквариумы. НТМ способны расти в хлорированной водопроводной и дистиллированной воде (при температуре 45 °С и выше) и противостоять воздействию дезинфектантов. Биопленка, которая обнаруживается в водопроводах, — важный компонент «естественного культивирования» НТМ. Микобактериозы значительно чаще диагностируются в теплых регионах, НТМ выделяют из теплых водоемов чаще, чем из холодных.

Пути передачи инфекции достоверно не установлены. В организм человека НТМ чаще всего попадают с вдыхаемым воздухом, содержащим аэрозоли, образующиеся над естественными водоемами, болотами, почвой. Возможен также пищевой путь инфицирования. В литературе описаны случаи нозокомиальных вспышек инфекции, вызванной НТМ. Ряд исследователей не исключает вероятность ингаляционной передачи инфекции, вызванной НТМ, от человека к человеку, поскольку кашляющий человек выделяет НТМ именно в аэрозоле, однако это остается не доказанным. В настоящее время считается, что пациенты с микобактериозом не представляют опасности для окружающих, поэтому не подлежат изоляции.

Эпидемиология микобактериозов человека в настоящее время изучается очень интенсивно. Известно, что во многих странах наиболее часто вызывают патологию человека *M. abscessus*, *M. kansasii* и быстрорастущие НТМ (*M. chelonae/abscessus* и *M. fortuitum*). Однако частота развития патологии, вызываемой НТМ, сильно отличается в разных странах и даже в разных регионах одной страны.

Самой уязвимой группой в отношении микобактериозов легких являются пациенты с нарушениями местного и системного иммунитета (ВИЧ-инфекция), лица, принимающие иммуносупрессивные лекарственные средства, которые используют при лечении онкологических и аутоиммунных заболеваний, после трансплантации различных органов и стволовых клеток. Фоновыми для развития микобактериозов являются заболевания органов дыхания, такие как ХОБЛ, альвеолиты, саркоидоз, пневмокониозы, альвеолярный протеиноз, бронхиальная астма, туберкулез. Факторами риска микобактериозов могут являться пороки сердца, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, гастроэзофагеальный рефлюкс и др. Имеются данные о том, что прием лекарственных средств с анти-ФНО- α -эффектами (моноклональные антитела к ФНО- α), применяемых при лечении системных заболеваний соединительной ткани, болезни Крона, саркоидоза, злокачественных опухолей,

могут приводить к активации латентной туберкулезной инфекции и развитию микобактериоза через 2–4 месяца от начала лечения. Кроме того, пациенты с нарушениями продукции γ -IFN или IL-12 также предрасположены к тяжелым микобактериальным инфекциям. Установлено, что заболеваемость микобактериозами легких увеличивается на фоне снижения заболеваемости туберкулезом. В ряде случаев имеет место смешанная микобактериальная инфекция: МБТ и какой-то вид НТМ, два вида НТМ (реже) или один вид НТМ «сменяет» другой.

ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, ПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

M. abscessus часто ассоциируется с нозокомиальными инфекциями (наиболее часто поражает кожу и легкие). В ряде случаев необходимо хирургическое вмешательство для удаления пораженных тканей (кожи и подкожной клетчатки). Инфекция *M. abscessus* может являться тяжелым осложнением у реципиентов пересаженного легкого.

MAC. Патология, вызываемая *MAC*, широко распространена в мире и во многих странах находится на первом месте среди всех заболеваний, вызываемых НТМ. *MAC* вызывают процесс, в который наиболее часто вовлекаются легкие; клиническая картина подобна легочному туберкулезу. Описаны также вызываемые *MAC* поражения кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета, включая остеомиелит позвоночника. Факторами риска являются сопутствующие заболевания легких, вероятно — генетическое предрасположение, имеет значение и возраст пациента. *MAC* входят в число ряда возбудителей оппортунистических инфекций, осложняющих ВИЧ. Установлено, что инфекция *MAC* у ВИЧ-инфицированных пациентов обычно развивается после того, как количество CD4-лимфоцитов становится ниже 50 кл/мл, и обычно проявляется в виде диссеминированного заболевания (поражение легких, лимфатических узлов, ЖКТ, костей).

M. chelonae чаще всего бывает этиологическим агентом трех основных типов инфекций: диссеминированных кожных заболеваний у пациентов с хронической иммуносупрессией, посттравматических или послеоперационных инфекций и инфекций, связанных с применением катетеров. Описано большое количество случаев патологии, вызванной *M. chelonae*, у пациентов, находящихся на почечном диализе.

M. fortuitum наиболее часто ассоциируется с посттравматическими, послеоперационными и постинъекционными инфекциями кожи и мягких тканей, вызывает гнойные поражения в мягких тканях, связках, суставах. *M. chelonae* и *M. fortuitum* являются частой причиной внутрибольничных инфекций.

M. kansasii наиболее часто вызывает поражение легких, клиническая картина которого напоминает туберкулез легких. *M. kansasii* выделяют от пациентов с хроническими легочными заболеваниями и у иммуносупресси-

рованных лиц. Наиболее частые проявления этой инфекции — хронические прогрессирующие деструктивные и диссеминированные заболевания легких, иногда со смертельным исходом.

M. marinum вызывает бассейновую гранулему. *M. marinum* повсеместно присутствует в водной среде, включая как пресную, так и соленую воду. Поражения, как правило, возникают на самых травмируемых участках — кистях, стопах, локтях и коленях. Чаще всего на месте травмы появляется воспалительный узел с варикозной или гиперкератотической поверхностью, который может достигать 3–4 см в диаметре. В части случаев развивается нодулярный лимфаденит. *M. marinum* является также причиной инфекций костей, связок, суставов, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИД.

M. scrofulaceum преимущественно вызывает лимфадениты у детей, как правило, шейных и подчелюстных лимфоузлов. Описаны также поражения легких с развитием диссеминированных процессов.

M. ulcerans. Язва Бурули, вызываемая у человека *M. ulcerans*, — третье по частоте заболевание, причиной которого являются микобактерии (после туберкулеза и лепры). Язва Бурули встречается в регионах с жарким тропическим климатом, и наиболее часто — в Африке, Австралии и Южной Америке. Сегодня считается, что главный фактор риска заболевания язвой Бурули — контакт с водой в стоячих водоемах. Возбудитель проникает в кожу через мелкие порезы преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Через 4–6 недель под кожей образуется опухоль, которая затем изъязвляется. Язва с некрозом в центре имеет изрытые края и может увеличиваться, захватывая всю конечность. Часто основным лечением поражений, вызванных *M. ulcerans*, становится хирургическое их удаление с пересадкой кожи.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗОВ

Бактериологическое исследование на НТМ проводится аналогично исследованию на МБТ с использованием стандартных методов диагностики туберкулеза и включает следующие этапы:

1. Деконтаминация, гомогенизация и концентрация диагностического образца.

2. Посев осадка диагностического образца на плотные питательные среды (Левенштейна–Йенсена, Финн II и др.) и в жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960.

3. Микроскопическое исследование мазка осадка диагностического материала с окраской по Цилю–Нельсену или флуорохромами.

4. Идентификация выделенной культуры микобактерий, включающая, в свою очередь, несколько этапов:

- оценка морфологии колоний и скорости роста культуры МБ;
- микроскопическое исследование выделенной культуры по Цилю–Нельсену для оценки морфологии клеток и наличия корд-фактора;

- дифференциация НТМ от микобактерий туберкулезного комплекса;
- видовая идентификация НТМ.

Несмотря на то что морфология колоний, наличие пигмента и ростовые характеристики дают некоторое представление о выделенной культуре микобактерий, ее идентификация с использованием специальных лабораторных методов является обязательной.

В настоящее время для идентификации микобактерий в практических лабораториях используются иммунохроматографические, молекулярно-генетические, культуральные и биохимические методы. В зависимости от материально-технической обеспеченности лаборатории рекомендуемый выбор методов видовой идентификации микобактерий должен осуществляться в следующем приоритетном порядке:

- 1) иммунохроматографические методы;
- 2) молекулярно-генетические методы;
- 3) биохимические и культуральные методы.

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИЙ

Клетки микобактерий прямые или слегка изогнутые, имеют размеры $0,2-0,7 \times 1,0-10$ мкм. Микобактерии не образуют спор, жгутиков, мицелия и капсул. Вирулентные штаммы МБТ обладают так называемым корд-фактором (от англ. cord — жгут, веревка), обуславливающим формирование в процессе роста микроколоний в виде жгутов или кос. Штаммы НТМ корд-фактором не обладают. Клеточная стенка микобактерий содержит значительное количество липидов и миколовых кислот, вследствие чего клетки микобактерий демонстрируют кислотоустойчивость, окрашиваются фуксином по Цилю–Нельсену в малиновый цвет и не теряют этой окраски после обесцвечивания спиртом или кислотами.

Микроскопическое исследование мазков мокроты, окрашенных по методу Циля–Нельсена, позволяет выявить кислотоустойчивые бактерии (КУБ), только если их количество составляет не менее 10 000 в 1 мл диагностического материала. Кроме того, метод является неспецифичным, поэтому положительный результат исследования образца (КУБ+) может свидетельствовать о присутствии в образце как МБТ, так и НТМ. Дифференциация МБТ и НТМ происходит при дальнейшем исследовании, в том числе с использованием молекулярно-генетических методов (Xpert MTB/RIF или LPA).

ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОМПЛЕКСА

M. TUBERCULOSIS

Микобактерии туберкулезного комплекса продуцируют, то есть выделяют в питательную среду, более 30 различных белков, один из преобладающих — МРТ64 (МРВ64). Было установлено, что НТМ не продуцируют этот белок, таким образом, обнаружение МРТ64 (МРВ64) в пробе свидетельствует о принадлежности исследуемого штамма к комплексу *M. tuberculosis*.

Иммунохроматографию можно отнести к группе реакций с мечеными антителами. В реакции используют моноклональные антитела к искомому антигену, адсорбированные на микрочастицах (окрашенный латекс или частицы коллоидного золота), и моноклональные антитела к тому же антигену, иммобилизованные в виде полосы на хроматографической бумаге. Кроме того, в этой реакции имеется внутренний контроль (антивидовые антитела, также закрепленные в виде полосы на хроматографической бумаге). Тест-системы, основанные на данном принципе, обладают высокой специфичностью.

Для выполнения теста подготовленный исследуемый материал (суспензия микобактерий или положительная жидкая культура) в небольшом количестве (100 мкл) вносится в стартовое окно тест-системы. Здесь происходит взаимодействие антигена с антителами, адсорбированными на частицах, и начинается движение образовавшихся комплексов за счет капиллярности бумаги. Дойдя до антител, расположенных на бумаге в окне учета результата, эти комплексы связываются, при этом частицы латекса или коллоидного золота проявляются соответственно в виде линии голубого или коричневого цвета.

Интерпретация результатов теста проводится через 15 мин после внесения суспензии микобактерий в стартовое окно. Наличие полосы в окне учета результата свидетельствует о принадлежности исследуемого штамма к комплексу *M. tuberculosis*, отсутствие — о принадлежности исследуемого штамма микобактерий к НТМ. Поскольку частицы, нагруженные антителами, берутся в избытке, часть их движется дальше и связывается в окне внутреннего контроля реакции. Полоса в этом окне свидетельствует о правильной работе тест-системы.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ

Идентификацию наиболее часто выделяемых из диагностического материала НТМ можно проводить с использованием молекулярно-генетических методов исследования, в частности, GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain LifeScience, Германия).

Процедура проведения теста состоит из трех этапов: выделение ДНК из культур, выросших на плотной или жидкой среде, мультиплексная амплификация (ПЦР) с биотинилированными праймерами, реверс-гибридизация ДНК исследуемого штамма со специфическими для вида микобактерий ДНК-зондами, иммобилизованными на нитроцеллюлозном стрипе. Учет результатов проводится путем сопоставления проявившихся на стрипе зондов с таблицей интерпретации.

Применение молекулярно-генетических методов позволяет проводить идентификацию микобактерий в течение 1–2 рабочих дней.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКОБАКТЕРИЙ

Для идентификации НТМ разработан комплекс биохимических и культуральных тестов. Идентификация с использованием этих методов исследования никогда не должна базироваться на единичных тестах или характеристиках, так как отдельные штаммы могут давать отклонения от ожидаемых результатов тестирования, присущих данному виду. Сочетание характерных морфологических признаков с результатами биохимических и культуральных тестов позволяет провести идентификацию микобактерий с высокой точностью.

Культуральная характеристика микобактерий. Микобактерии размножаются медленно: колонии быстрорастущих НТМ на яичных питательных средах обычно появляются через 4–7 дней, медленно растущих — через 21–56 дней.

Типичные культуры *M. tuberculosis*, выросшие на плотных питательных средах, — восковидные, сухие, морщинистые, растут в виде R-колоний (от англ. *rough* — грубый, шершавый), не пигментированы (кремового цвета или цвета слоновой кости). НТМ обычно формируют гладкие S-колонии (от англ. *smooth* — гладкий) с влажным ростом, которые могут иметь кремовую, белую или интенсивную желтую или оранжевую окраску.

Ниациновый тест — основной тест, используемый для идентификации *M. tuberculosis*. Ниацин (производное никотиновой кислоты) продуцируют все микобактерии, однако у *M. tuberculosis* в результате блокирования ряда метаболических путей никотиновая кислота накапливается в больших количествах, во много раз превышающих ее содержание в клетках микобактерий других видов. Для выполнения теста в пробирку с суспензией культуры микобактерий помещают индикаторную полоску. Положительный результат — экстракт окрашивается в желтый цвет разной интенсивности; отрицательный результат — нет окрашивания жидкости.

Нитратредуктазный тест. Принцип метода заключается в определении активности нитратредуктазы по количеству нитрита, восстановленного из нитрата, что сопровождается цветной реакцией. Реакция восстановления нитратов дает возможность дифференцировать *M. tuberculosis*, у которых нитратредуктазная активность выражена больше, чем у остальных микобактерий, от большинства НТМ, у которых этот фермент отсутствует. Несколько видов НТМ (*M. kansasii*, *M. terrae*, *M. fortuitum*) обладают нитратредуктазной активностью.

Для выполнения теста в пробирку с суспензией культуры микобактерий добавляют раствор нитрата натрия, инкубируют в течение 2 ч при 37 °С. После этого в пробирку добавляют по каплям раствор соляной кислоты, сульфаниламида, N-нафтилэтилендиамина. Положительный результат: красное окрашивание (оттенки от розового до темно-красного). Отрицательный результат — нет окрашивания.

Тест с пара-нитробензойной кислотой (ПНБ-тест). Пара-нитробензойная кислота оказывает ингибирующее действие на рост МБТ. Для выполнения теста готовят яичную среду с ПНБ, засевают суспензию микобактерий в пробирку с ПНБ и контрольную пробирку, не содержащую ПНБ. Пробирки инкубируют при 37 °С в течение 28 сут.

Если в обеих пробирках отмечается обильный рост, то исследуемый штамм принадлежит к НТМ. Если в контрольной пробирке отмечается обильный рост, а в пробирке с ПНБ — отсутствие роста или рост единичных колоний, то исследуемый штамм принадлежит к комплексу *M. tuberculosis*.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗОВ ЛЕГКИХ

Среди всей патологии, вызываемой НТМ, у взрослых преобладают заболевания легких. У детей, даже иммунокомпрометированных, поражения легких, вызванные НТМ, обнаруживают редко.

Наиболее распространенные возбудители заболеваний легких среди НТМ — *MAC*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. malmoense*, *M. chelonae*.

Несмотря на то что случаи микобактериозов легких регистрируются и у лиц без сопутствующей патологии, большинство пациентов с прогрессирующим течением болезни имеют в анамнезе деструктивные и обструктивные поражения органов дыхания, обеспечивающие благоприятные условия для колонизации респираторного тракта и развития легочного микобактериоза.

При *гистологическом исследовании* пораженной легочной ткани выявляются гранулематозные изменения различной степени выраженности, сходные с поражениями, вызванными МБТ. Среди этих структур наблюдаются лимфоциты, скопления эпителиоидных клеток и характерные для туберкулеза казеозные бугорки. В то же время некоторые авторы обнаружили в микроабсцессах лёгких у пациентов с микобактериозом, вызванным быстрорастущими микобактериями, большое количество лимфоцитов и не выявили очагов казеозного распада, что не соответствует картине мононуклеарной инфильтрации и казеозных грануляций, характерной для туберкулеза легких.

Клинические симптомы микобактериозов легких полиморфны, неспецифичны и сходны с симптомами большого числа заболеваний, в том числе и туберкулеза легких. Большинство пациентов предъявляют жалобы на длительный продуктивный кашель с небольшим количеством мокроты, одышку, эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке, слабость, лихорадку, снижение массы тела, потерю аппетита, ночную потливость. Микобактериозы легких часто сопровождается клиническими признаками, ассоциирующимися с предшествующими заболеваниями легких, такими как пневмокониоз, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь или опухолевый процесс. Одним из типичных признаков микобактериозов легких является длительный про-

дромальный период, составляющий в среднем около 2 лет; у некоторых пациентов он продолжается дольше.

Рентгенологическая картина микобактериозов легких разнообразна и не позволяет однозначно дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких. В то же время описаны некоторые рентгенологические признаки, позволяющие заподозрить микобактериоз легких: одиночные гигантские каверны с тонкой стенкой, отсутствием бронхогенной диссеминации и незначительной инфильтрацией вокруг каверны. Для микобактериозов, вызванных *MAC*, характерным является обнаружение поражений в виде очаговой и интерстициальной диссеминации в сочетании с множественными бронхоэктазами небольших размеров. Наиболее отчетливо эти изменения визуализируются при КТ высокого разрешения. Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *M. kansasii*, традиционно считают наиболее схожими с туберкулезными поражениями. Рентгенологическая картина поражения легких может быть идентична инфильтративному туберкулезу в фазе инфильтрации и распада с обсеменением. При микобактериозах легких редко происходит обширное распространение поражения в окружающие ткани, отмечаются грубые плевральные изменения соответственно локализации поражения, в то время как основная плевра не имеет специфических очагов. Выпот в плевральную полость встречается редко.

Таким образом, трудности диагностики микобактериозов легких заключаются в том, что клиничко-рентгенологическая и гистологическая картины сходны с таковыми при туберкулезе. Главным критерием при постановке диагноза являются выделение культуры микобактерий и их идентификация. Однако выделение НТМ из патологического материала не свидетельствует о безусловной этиологической значимости данного микроорганизма, как это бывает в случае выявления МБТ. Выделение культуры НТМ чаще всего происходит вследствие развития микобактериозов легких, однако может быть обусловлено и носительством НТМ, которые могут колонизировать отдельные органы и системы человека (в том числе респираторный тракт) и персистировать там, не вызывая клинических проявлений болезни. Кроме того, не исключается и случайное загрязнение биологического материала НТМ из окружающей среды.

Американское торакальное общество совместно с Американским обществом по инфекционным болезням в 2007 г. опубликовали руководство, посвященное заболеваниям, вызываемым НТМ, и разработало **основные диагностические критерии** микобактериозов легких:

1. Клинические критерии:
 - 1) наличие симптомов заболевания легких;
 - 2) наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при КТ мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами;
 - 3) обоснованное должным образом исключение иных диагнозов.

2. Микробиологические критерии:

1) два или более положительных посева мокроты на НТМ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на КУБ и посев), или

2) по меньшей мере, один положительный посев на НТМ бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) или промывных вод бронхов, или

3) гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или КУБ) при положительном посеве материала на НТМ, или

4) гранулематозное воспаление или КУБ при биопсии и, по меньшей мере, один положительный посев мокроты либо посев БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМ.

Эти критерии не являются абсолютными. Обычно необходимы два положительных посева мокроты на НТМ. В ряде случаев диагноз микобактериозов легких можно установить и при однократном выделении НТМ из БАЛЖ, если у пациента совпадают по времени появление клинико-рентгенологических признаков заболевания (деструктивные изменения в легких) и выделение из очага инфекции культуры НТМ, а клиническое состояние пациента расценивается как тяжелое либо средней степени тяжести при исключении иных заболеваний легких, обуславливающих тяжесть состояния. При СПИДе даже однократное выделение НТМ из любого источника (открытого или закрытого) следует расценивать как клинически значимое. Следовательно, факт выделения НТМ у пациента требует от врача тщательного клинического разбора для определения этиологического значения выделенной культуры и проведения дифференциальной диагностики заболевания.

Представляет большой практический интерес возможность использования для дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериозов внутрикожных тестов на латентную туберкулезную инфекцию и видоспецифичных антигенов для внутрикожных проб. К сожалению, между различными микобактериальными антигенами наблюдается большое количество перекрестных реакций, а туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ не позволяет проводить дифференциальную диагностику между туберкулезом, микобактериозами и осложнениями БЦЖ-вакцинации (так как при создании вакцины использовался штамм *M. bovis* БЦЖ). Предлагаемые ранее сенситины (например, *M. avium*-сенситин — препараты типа туберкулина, полученные из НТМ), не нашли широкого применения в клинике ввиду недостаточной специфичности и низкой информативности.

В настоящее время помимо туберкулиновой пробы Манту используется новый тест для диагностики латентной туберкулезной инфекции — диаскин-тест (аллерген туберкулёзный рекомбинантный). Вирулентные штаммы *M. tuberculosis* и *M. bovis* имеют в геноме область RD1, кодирующую синтез специфичных белков (CFP10 — белок фильтрата культуры и ESAT6 — ранний маркер туберкулезной инфекции), а у всех штаммов *M. bovis* БЦЖ и нетуберкулезных микобактерий область RD1 в геноме отсутствует. Благодаря исполь-

зованию рекомбинантного белка, содержащего два связанных между собой белка-антигена (CPF10 и ESAT6), диаскинтест обладает более высокой специфичностью по сравнению с пробой Манту. Положительный результат теста свидетельствует об активности туберкулезной инфекции и может использоваться для дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериозов, в то время как положительная туберкулиновая проба определяет только наличие инфицированности организма микобактериями. Высокой специфичностью обладает также выполняемый *in vitro* квантифероновый тест на наличие латентного туберкулеза, в котором оценивается высвобождение γ -IFN (QuantiFERON является зарегистрированным товарным знаком). Этот тест одобрен ВОЗ для диагностики туберкулеза и может быть использован для дифференциальной диагностики заболевания. QuantiFERON является высокочувствительным тестом и выполняется в течение одного дня.

Таким образом, выделение и идентификация НТМ являются наиболее клинически значимыми методами диагностики микобактериозов легких. При невозможности установить диагноз микобактериоза микробиологическими и рентгенологическими методами показана бронхоскопия с биопсией легочной ткани или видеоассистированная торакоскопия с гистологическим исследованием биоптата.

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ–10) включает инфекции, вызванные НТМ, в рубрику А31 «Инфекции, вызванные другими микобактериями (исключены лепра (болезнь Гансена, А30) и туберкулез (А15–А19))». До настоящего времени единая клиническая классификация микобактериозов легких не разработана. Учитывая то, что НТМ у человека вызывают заболевания, сходные с туберкулезом, для установления диагноза рекомендуется пользоваться клинической классификацией туберкулеза, заменив термин «туберкулез» на «микобактериоз», вместо «МБТ+» указывать вид нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациента. Например: диссеминированный микобактериоз легких, *M. avium*.

ЛЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗОВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Установление диагноза микобактериозов легких само по себе не подразумевает обязательного лечения. Показания к терапии определяют индивидуально, исходя из соотношения возможного риска и пользы у каждого конкретного пациента.

Лечение микобактериозов изначально было основано на применении ПТЛС, и его «модификация» происходит постоянно с появлением новых препаратов, используемых для лечения туберкулеза. Однако очень скоро стало понятно, что не при всех микобактериозах такое лечение эффективно. НТМ чувствительны *in vitro* только к высоким концентрациям большинства ПТЛС. Се-

годня результаты многих исследований свидетельствуют о том, что лечение микобактериозов представляет собой еще большую проблему, чем лечение туберкулеза. Продолжительность химиотерапии зависит от формы и тяжести поражений. Лечение микобактериозов легких длительное, часто продолжается до 24 месяцев, при этом нередко наблюдаются тяжелые побочные эффекты и низкая эффективность терапии. Во многом это обусловлено тем, что не разработаны унифицированные методы тестирования лекарственной чувствительности НТМ. Существуют временные рекомендации по набору антибактериальных лекарственных средств, которые следует тестировать в отношении разных групп или видов НТМ, однако предлагаемый набор лекарств в них значительно различается. Изучению чувствительности разных видов НТМ к антибиотикам и химиопрепаратам, применяющимся для лечения микобактериозов, посвящено множество работ. Однако результаты этих исследований противоречивы, вероятно, потому, что комбинации лекарственных средств и длительность лечения сильно отличаются в разных исследованиях.

Стандартные протоколы лечения микобактериозов до настоящего времени не разработаны. В табл. 1 представлены сведения о действии различных лекарственных средств на НТМ *in vitro* и рекомендации по их использованию для лечения микобактериозов, разработанные Американским и Британским торакальными обществами. Следует иметь в виду, что в таблице приведены «усредненные» данные; даже в одной группе «родственных» НТМ имеются существенные различия в лекарственной чувствительности/резистентности. Следует подчеркнуть также, что нет абсолютного соответствия между действием лекарственных средств *in vitro* и эффектом химиотерапии в реальных клинических условиях.

Таблица 1

Лекарственные средства, действующие *in vitro* на разные виды НТМ и используемые при лечении микобактериозов

НТМ	Лекарственные средства
<i>MAC</i>	Аминогликозиды (стрептомицин, амикацин) Клофазимин Макролиды (кларитромицин, азитромицин и др.) ПТЛС (изониазид, этамбутол, этионамид, пипразинамид, циклосерин) Рифамицины (рифампицин, рифампин, рифабутин) Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин)
<i>M. kansasii</i>	Аминогликозиды (амикацин) Кларитромицин Котримоксазол ПТЛС (изониазид, этамбутол, циклосерин) Рифамицины (рифампицин, рифампин, рифабутин) Фторхинолоны (гатифлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин)

НТМ	Лекарственные средства
<i>M. marinum</i>	Аминогликозиды (амикацин, канамицин) Доксициклин Капреомицин Клофазимин Котримоксазол Линезолид Макролиды (эритромицин, кларитромицин, телитромицин) ПТЛС (этамбутол, циклосерин) Рифамицины (рифампицин, рифабутин) Фторхинолоны (гatifлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин)
Другие медленно- норастущие: <i>M. celatum</i> <i>M. goodii</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. simiae</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi</i> и др.	Аминогликозиды (канамицин, амикацин) Доксициклин Капреомицин Клофазимин Котримоксазол Макролиды (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин) ПТЛС (изониазид, этамбутол, пипразинамид, ПАСК) Рифамицины (рифампицин, рифабутин) Фторхинолоны (гatifлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин)
Быстрорастущие: <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. smegmatis</i>	Аминогликозиды (канамицин, амикацин, виомицин, тобрамицин (для <i>M. chelonae</i>)) Аугментин Доксициклин Имипенем Клофазимин Котримоксазол Линезолид Макролиды (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин) ПТЛС (изониазид, циклосерин, этамбутол) Рифамицины (рифампин, рифабутин) Фторхинолоны (офлоксацин, гatifлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин) Цефалоспорины (цефокситин, цефметазол)

ЛЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО *M. abscessus*

Согласно ATS/IDSA Statement, 2007 в лечении микобактериоза, вызванного *M. abscessus*, основными лекарственными средствами являются макролиды (кларитромицин и азитромицин) и этамбутол (табл. 2). Сравнительных исследований эффективности схем лечения, содержащих кларитромицин или азитромицин, не проводилось. Считается, что некоторый дополнительный положительный эффект терапевтических режимов, содержащих макролиды, может быть обусловлен их иммуномодулирующими эффектами.

**Рекомендуемые схемы лечения микобактериоза легких, вызванного МАС,
в зависимости от формы и тяжести заболевания**

Начальная терапия для пациентов с очаговыми изменениями в легких на фоне бронхоэктазов	Начальная терапия для пациентов с фиброзно-полостной формой заболевания	Начальная терапия тяжелых форм заболевания или пациентов, ранее уже получавших лечение
Азитромицин 500–600 мг 3 раза в неделю перорально	Кларитромицин 500–1000 мг ежедневно перорально или азитромицин 250–300 мг ежедневно перорально	Кларитромицин 500–1000 мг ежедневно перорально или азитромицин 250–300 мг ежедневно перорально
Этамбутол 25 мг/кг 3 раза в неделю перорально	Этамбутол 15 мг/кг в день перорально	Этамбутол 15 мг/кг в день перорально
Рифампицин 600 мг 3 раза в неделю перорально	Рифампицин 450–600 мг в день перорально Амикацин	Рифампицин 450–600 мг в день перорально Амикацин

Примечание: вместо амикацина можно использовать стрептомицин (при сохраненной чувствительности), а вместо рифампицина — рифабутин.

Макролиды комбинируют с рифампицином и, в некоторых случаях, с инъекционными аминогликозидами (амикацин), хотя преимущество регулярного введения амикацина на ранних стадиях лечения не доказано. В целом, схемы лечения, состоящие только из двух лекарственных средств, не рекомендуются из-за вероятности развития устойчивости к макролидам, хотя крупных исследований по оценке эффективности двух- или трехкомпонентных схем лечения не проводилось. Предшествующая неудачная терапия микобактериоза снижает шансы на успешное последующее лечение даже при наличии чувствительности МАС к макролидам.

Большинству пациентов, которым не требуется интенсивная стратегия лечения (очаговые изменения в легких на фоне бронхоэктазов) или пациентам с фиброзно-полостной формой заболевания при развитии побочных эффектов, делающих невозможным ежедневный прием лекарственных средств, рекомендуется интермиттирующий режим терапии (3 раза в неделю). Лечение продолжают до негативации мокроты. Общая длительность терапии составляет как минимум 1 год (табл. 5).

Пациентам с фиброзно-полостными формами или тяжелым прогрессирующим течением рекомендуется ежедневный прием лекарственных средств. Суточная доза кларитромицина может быть разделена на два приема (500 мг два раза в день) для улучшения переносимости. Кроме того, пациентам с низкой массой тела (менее 50 кг) или старше 70 лет также следует снизить суточную дозу кларитромицина (до 500 мг/день или 250 мг два раза в день) при развитии гастроинтестинальных побочных эффектов. В некоторых случаях при тяжелом течении и непереносимости пероральных препаратов возможно вводить их парентерально.

ЛЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗА (МАС) у ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно развитие диссеминированных форм микобактериоза. Начальная терапия для лечения диссеминированного процесса, вызванного МАС, представлена в табл. 3.

Таблица 3

Схемы терапии и профилактики микобактериозов (МАС) у ВИЧ-инфицированных пациентов

Схема выбора	Альтернативная схема
<i>Лечение</i>	
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день перорально	Азитромицин 500 мг в день перорально
+	
Этамбутол 15 мг/кг в день перорально или Рифампицин 450–600 мг (рифабутин 300 мг) в день перорально	Этамбутол 15 мг/кг в день перорально или Рифампицин 450–600 мг (рифабутин 300–450 мг) в день перорально
<i>Профилактика</i>	
Азитромицин 1200 мг еженедельно перорально	Кларитромицин 500 мг 2 раза в день перорально или Рифампицин 450–600 мг (рифабутин 300 мг) в день перорально

Всем пациентам должен назначаться кларитромицин (1000 мг/день или 500 мг два раза в день) или, в качестве альтернативы, азитромицин в дозе 500 мг в день. Этамбутол следует назначать в дозе 15 мг/кг ежедневно.

При наличии резистентности к макролидам лечение становится менее эффективным. В таких случаях в схему лечения могут быть включены аминогликозиды (амикацин) или фторхинолоны (моксифлоксацин). Клофазимин не используется в лечении, так как его применение связано с повышением риска летальности. Эффективность интермиттирующей терапии в настоящее время не изучена.

Лечение микобактериозов легких у пациентов со СПИДом осложняется нежелательными реакциями и взаимодействием лекарственных средств. Комбинация кларитромицина и рифабутина может повышать уровень рифабутина в сыворотке крови и приводить к развитию осложнений в виде артралгии, увеита, нейтропении и нарушений функции печени. Если развились эти неблагоприятные эффекты, рифабутин следует использовать в более низкой дозе или даже отменить. Кларитромицин не должен применяться в дозах выше 500 мг два раза в день, поскольку это повышает риск смерти пациента. Важно учитывать, что рифабутин является индуктором изоферментов цитохрома Р-450 и, следовательно, препятствует метаболизму многих ингибиторов протеаз и ингибиторов обратной транскриптазы, используемых при лечении ВИЧ-инфекции.

Показанием для химиопрофилактики микобактериоза (*MAC*) у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение числа CD4+ ниже 50 кл/мкл. Для профилактики микобактериоза назначают, преимущественно, азитромицин 1200 мг/нед или кларитромицин 1000 мг/сут, которые доказали свою эффективность. Возможно использование рифабутина 300 мг/сут, но его толерантность ниже. При повышении числа CD4+ > 100 кл/мкл химиопрофилактику можно завершить.

ЛЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗОВ, ВЫЗВАННЫХ ДРУГИМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ

M. kansasii. Режим ежедневного приема изониазида (300 мг/сут), рифампина (600 мг/сут) и этамбутола (15 мг/кг/сут). Терапия продолжается в течение 1 года (до негативации мокроты).

M. abscessus. Схема лечения с доказанной эффективностью не разработана. Рекомендуются разнообразные режимы, включающие кларитромицин 1000 мг/сут, которые вызывают улучшение состояния. Рекомендуется сочетать химиотерапию и хирургическое лечение.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗОВ

При патологии легких, лимфатических узлов, кожи и других органов, вызванной НТМ, довольно часто используется хирургическое лечение, хотя показания к нему при микобактериозах разработаны гораздо менее детально, чем при туберкулезе.

Показания для хирургического лечения микобактериозов легких:

- длительное кровохарканье;
- прогрессирование рентгенологически определяемых легочных поражений.

При назначении лечения руководствуются двумя принципами:

- не следует слишком долго ждать прогрессирования процесса, когда любое вмешательство уже неэффективно;
- необходимо проводить оперативное вмешательство в комбинации с химиотерапией.

В некоторых случаях оперативное лечение оказывается очень успешным. Так, эффективность хирургического лечения шейного лимфаденита, вызванного НТМ, составляет более 90 %. Использование макролидов показано только при очень массивном поражении лимфоузлов и противопоказаниях к хирургическому вмешательству.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

1. Оценить морфологию и массивность роста НТМ на яичной питательной среде.
2. Проанализировать результаты бактериологического исследования у курируемых пациентов.

3. Проанализировать результаты бактериологических и молекулярно-генетических исследований у курируемых пациентов с микобактериозами легких.

4. Составить схему лечения пациента с микобактериозом легких, вызванной *MAC*.

5. Составить схему лечения пациента с микобактериозом легких (*MAC*) на фоне ВИЧ-инфекции.

6. Определить обязательный минимум обследования пациента при подозрении на микобактериозы легких.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ТЕСТЫ

(Необходимо выбрать один или несколько вариантов ответа)

1. Виды микобактерий, входящих в *M. tuberculosis complex*:

- а) *M. tuberculosis*;
- б) *M. bovis*;
- в) *M. avium*;
- г) *M. africanum*.

2. Какие НТМ относятся к группе скотохромогенных микобактерий по классификации Runyon:

- а) не пигментированные в темноте, но приобретающие пигментацию после выдерживания на свету;
- б) образующие пигмент в темноте;
- в) не образующие пигмент или имеющие бледно-желтую окраску, которая не усиливается на свету;
- г) быстрорастущие.

3. Назовите облигатно-патогенные для человека микобактерии:

- а) *M. tuberculosis*;
- б) *M. intracellulare*;
- в) *M. avium*;
- г) *M. leprae*.

4. Рост колоний быстрорастущих НТМ на яичных питательных средах появляется:

- а) через 4–7 дней;
- б) через 14–17 дней;
- в) через 24–27 дней.

5. Выберите правильные утверждения относительно корд-фактора:

- а) фактор вирулентности МБТ;
- б) фактор вирулентности НТМ;
- в) обуславливает формирование микроколоний на плотных средах в виде жгутов или кос.

6. Выберите наиболее достоверный диагностический критерий микобактериоза легких:

- а) наличие симптомов патологии легких;
- б) наличие очаговых, полостных или инфильтративных изменений на рентгенограмме;

- в) обнаружение НТМ методом посева на плотные питательные среды в двух образцах мокроты;
- г) обнаружение КУБ в мокроте.

7. Определите наиболее типичные рентгенологические признаки микобактериоза, вызванного МАС:

- а) одиночные очаговые образования в легких;
- б) полостные образования с толстыми фиброзными стенками в верхних долях обоих легких;
- в) очаговая и интерстициальная диссеминация в сочетании с множественными бронхоэктазами в обоих легких;
- г) выпот в левой плевральной полости.

8. Выберите наиболее эффективные антибиотики для лечения микобактериоза, вызванные *M. kansasii*:

- а) рифампицин;
- б) левофлоксацин;
- в) цефепим;
- г) амоксициллин;
- д) кларитромицин.

9. Определите, какие из перечисленных заболеваний и состояний относятся к группе риска по заболеванию микобактериозами легких:

- а) сахарный диабет;
- б) ВИЧ-инфекция;
- в) ХОБЛ;
- г) бронхиальная астма;
- д) длительный прием глюкокортикостероидов.

СИТУАЦИОННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Пациент К., 74 года, пенсионер. Изменения в легких выявлены при обращении к терапевту по поводу одышки, усиливающейся при физической нагрузке, слабости, кашля со слизистой мокротой, снижения массы тела. Больным себя считает около 4 месяцев. Контакт с больными туберкулезом не выявлен. Последнее флюорографическое обследование — 2 года тому назад. Стаж курения более 40 лет. Госпитализирован во фтизиатрический стационар с предварительным диагнозом инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада. МБТ–. При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Левая половина грудной клетки отстаёт при дыхании. Слева отмечается укорочение перкуторного звука, дыхание бронхиальное, единичные разнокалиберные влажные и рассеянные сухие хрипы. Гемограмма: л — $12,2 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 53 мм/ч. Умеренные нарушения ФВД по обструктивному типу. При анализе мокроты трехкратно бактериоскопически обнаружены КУБ 1+. При использовании ВАСТЕС MGIT 960 и на плотных питательных средах дважды выделена культура микобактерий без корд-фактора, идентифицированная методом LPA как *M. malmoense*.

На обзорной рентгенограмме (рис. 1) в объемно уменьшенной верхней доле левого легкого на фоне фиброза выявляется система полостных образований. В верхней доле правого легкого изменения фиброзно-очагового характера. Средостение смещено влево.

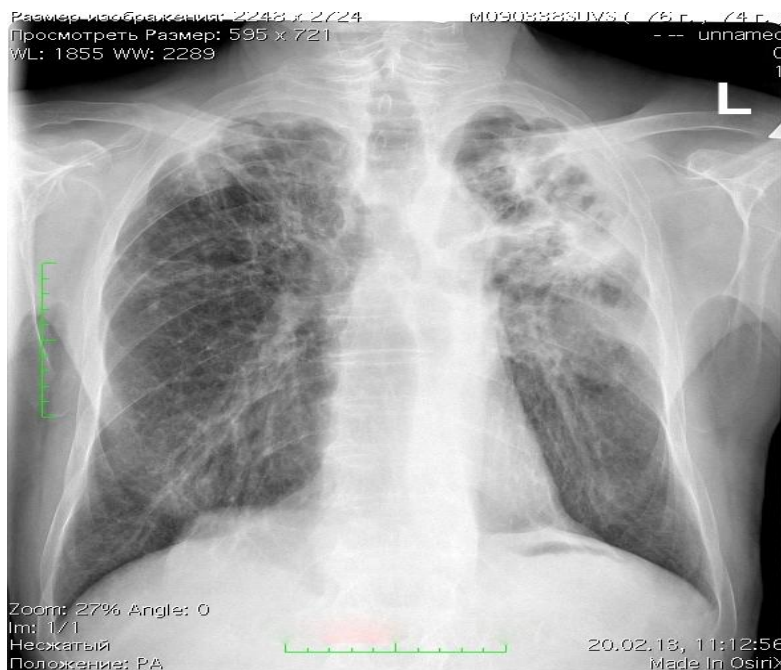


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма в прямой проекции пациента К.

Задание:

1. Поставьте диагноз основного заболевания.
2. Определите фоновое заболевание.
3. Назначьте наиболее рациональную схему лечения

Задача 2

Пациент М., 47 лет, инженер. Курил в течение 25 лет, не курит 6 лет. Страдает ревматоидным артритом, последние 2 года постоянно принимает метилпреднизолон. Ежегодно проходит флюорографическое обследование. Контакт с больными туберкулезом отрицает. Обратился в поликлинику с жалобами на кашель с мокротой, общую слабость, повышение температуры до 37,5 °С. Объективное обследование: пониженного питания, в легких единичные сухие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс — 78 уд./мин, АД — 130/85. Общий и биохимический анализы крови — без патологии. Рентгенологически выявлены изменения в легких (рис. 2, а). Курс лечения амоксициллином и азитромицином в течение 14 дней не сопровождался положительной рентгенологической динамикой. Предварительный диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. Дообследование в противотуберкулезном диспансере: КТ органов грудной клетки (рис. 2, б); анализ мокроты — двукратно бактериоскопически обнаружены КУБ 1+. Назначено лечение: изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол.

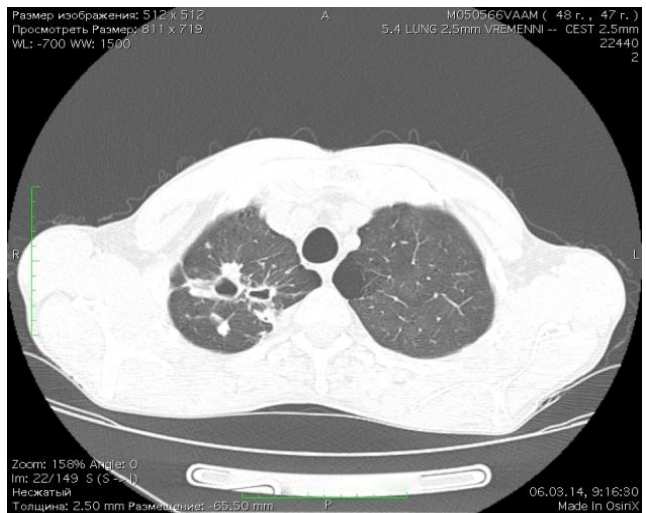
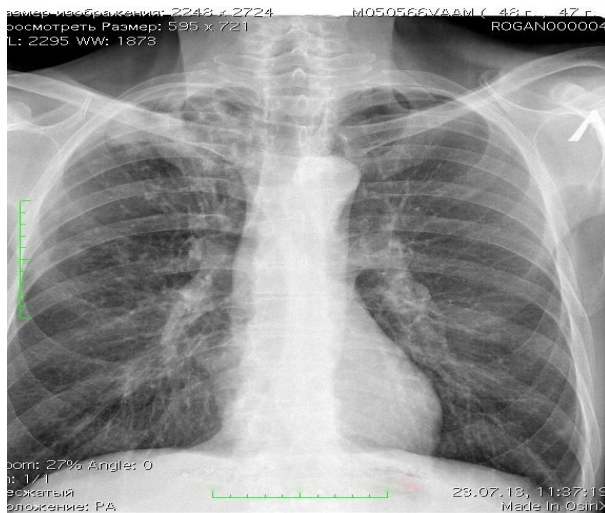


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма (а) и КТ (б) пациента М.

При исследовании мокроты с использованием ВАСТЕС MGIT 960 и на плотных питательных средах выделена культура микобактерий без корд-фактора, идентифицированная методом LPA как *M. intracellulare*.

Задание:

1. Опишите имеющиеся рентгенологические изменения
2. Сформулируйте клинический диагноз
3. Назначьте схему лечения данному пациенту

Задача 3

Пациент А., 39 лет, программист. С детства страдает сахарным диабетом 1-го типа, принимает инсулин. При очередном рентгено-флюорографическом обследовании выявлены изменения в легких.

Жалоб не предъявляет. Не курит. Контакт с больными туберкулезом отрицает. Объективное обследование в поликлинике по месту жительства: в легких дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, пульс — 80 уд./мин, АД — 120/80. Общий и биохимический анализы крови — без патологии. В процессе обследования пациента начал беспокоить кашель со слизисто-гнойной мокротой. Проведен курс лечения цефтриаксоном и азитромицином в течение 10 дней. Состояние пациента улучшилось, уменьшился кашель, однако рентгенологические изменения в легких сохранялись. На обзорной рентгенограмме и КТ в верхней доле левого легкого выявлялись одиночные очаговые тени малой и средней интенсивности (рис. 3).

После дообследования в противотуберкулезном диспансере установлен диагноз: очаговый туберкулез верхней доли левого легкого МБТ-. При анализе индуцированной мокроты всеми доступными методами бактериовыделение не выявлено. Проба Манту с 2 ТЕ — папула 8 мм, диаскинтест — «уколочная реакция». При бактериологическом исследовании мокроты на плотных питательных средах выделена культура *M. tuberculosis*, чувствительная ко всем ПТЛС. В процессе лечения туберкулеза отмечалась положи-

тельная клинико-рентгенологическая динамика процесса. Однако после окончания интенсивной фазы химиотерапии из мокроты однократно выделена культура НТМ, идентифицированная молекулярно-генетическим методом LPA как *M. fortuitum*. Установлен клинический диагноз: микобактериоз легких (*M. fortuitum*); очаговый туберкулез верхней доли легкого в фазе рассасывания и уплотнения. Назначена терапия: изониазид, рифампицин, левофлоксацин, амикацин, доксициклин.



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма (а) и КТ (б) пациента А.

Задание:

1. Согласны ли вы с диагнозом?
2. Правильно ли определена диагностическая тактика?
3. Назначьте адекватную схему лечения данному пациенту.

Задача 4

Пациент Т., 41 год. Курит больше 20 лет. ВИЧ-инфекция в течение 16 лет (IV стадия). Антиретровирусную терапию прекратил самостоятельно 2 года назад. За последний год трижды госпитализировался по поводу внегоспитальной пневмонии. Обратился за медицинской помощью с жалобами на длительный кашель, слабость, повышение температуры тела до 37,5 °С, сильную потливость, потерю массы тела на 7 кг. Объективное обследование: пониженного питания, дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс — 76 уд./мин, АД — 125/85. В общем анализе крови СОЭ — 52 мм/ч. Биохимический анализ крови — без патологии.

Рентгенологические изменения представлены на рис. 4. В мазке мокроты обнаружены единичные КУБ. Установлен диагноз: милиарный туберкулез легких МБТ+ (скопически). При бактериологическом исследовании мокроты (ВАСТЕС MGIT 960 и плотные питательные среды) пятикратно

выделена культура микобактерий без корд-фактора, идентифицированная молекулярно-генетическим методом LPA как *M. avium*.

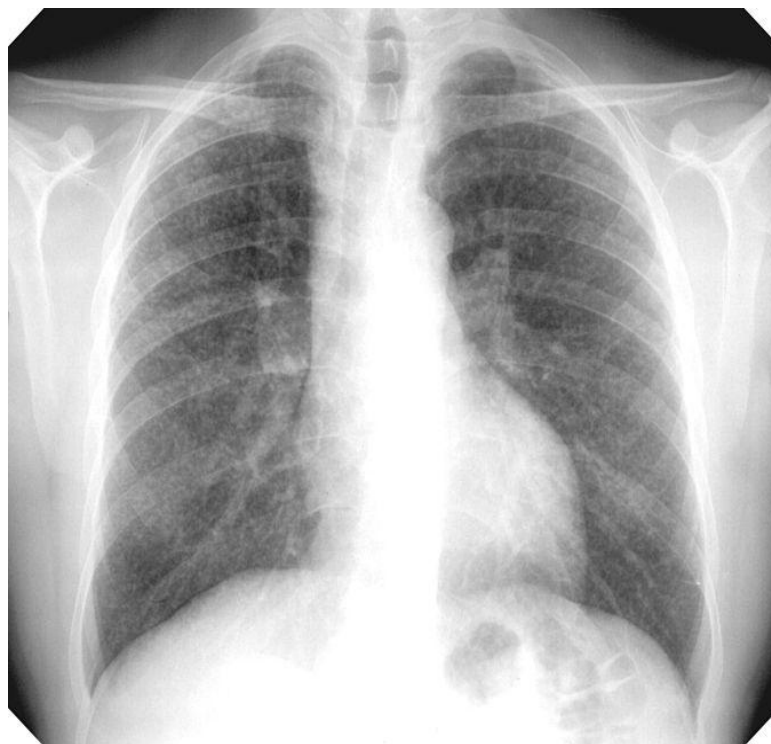


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма пациента Т.

Задание:

1. Опишите имеющиеся рентгенологические изменения.
2. Сформулируйте клинический диагноз.
3. Назначьте схему лечения данному пациенту.

Задача 5

Пациент В., 66 лет, пенсионер. Курит более 25 лет. Жалобы на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, кашель со слизисто-гноющей мокротой, повышение температуры тела до 37,2 °С, снижение массы тела. Больным себя считает около 5 лет, когда появились одышка и кашель. Лечится нерегулярно, только в период обострения госпитализируется в стационар. Туберкулезом не болел и контакт с больными туберкулезом отрицает. Объективное обследование при поступлении в пульмонологическое отделение: астенического телосложения, пониженного питания, фаланги пальцев и ногтей в виде «барабанных палочек и часовых стекол», перкуторный звук над легкими укорочен, с тимпаническим оттенком, в легких дыхание ослабленное, рассеянные сухие и единичные мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, пульс — 92 уд./мин, АД — 140/90. В общем анализе крови: л — $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$, п — 9 %, СОЭ — 35 мм/ч.

На обзорной рентгенограмме (рис. 5) преимущественно в верхних долях обеих легких, больше слева визуализируются очаговые и интерстициальные изменения, ячеистая трансформация легочного рисунка.



Рис. 5. Обзорная рентгенограмма в прямой проекции пациента В.

При анализе мокроты трехкратно бактериоскопически обнаружены КУБ 1+. При использовании автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 и на плотных питательных средах дважды выделена культура микобактерий без корд-фактора, идентифицированная методом LPA как *MAS*.

Задание:

1. Поставьте клинический диагноз и дайте его обоснование.
2. Определите дополнительные методы обследования.
3. Назначьте схему лечения данному пациенту

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Перельман, М. И.* Фтизиатрия : учеб. / М. И. Перельман, И. В. Богадельникова ; под ред. М. И. Перельмана. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 448 с.
2. *Современная бактериологическая диагностика туберкулеза* : учеб.-метод. пособие / И. И. Дюсьмикеева [и др.]. Минск : БГМУ, 2018. 30 с.
3. *Литвинов, В. И.* Нетуберкулезные микобактерии. Москва : МНПЦБТ. 2008. 256 с.

Дополнительная

4. *Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза* : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 377 от 22 марта 2013 г. Минск, 2013. 135 с.
5. *Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм* : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 601 от 30 мая 2017 г. Минск, 2017. 138 с.
6. *An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases* / D. E. Griffith [et al.]. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. 367–416.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Общая характеристика и классификация микобактерий.....	5
Отдельные виды нетуберкулезных микобактерий, патогенные для человека.....	7
Бактериологическая диагностика микобактериозов	8
Микроскопическая характеристика микобактерий	9
Иммунохроматографическая идентификация комплекса <i>M. tuberculosis</i>	9
Молекулярно-генетическая идентификация микобактерий.....	10
Биохимические и культуральные методы идентификации микобактерий.....	11
Клиническая характеристика и диагностика микобактериозов легких	12
Лечение микобактериозов.....	15
Общие положения	15
Лечение микобактериоза легких, вызванного <i>MAC</i>	17
Лечение микобактериоза (<i>MAC</i>) у ВИЧ-инфицированных пациентов	19
Лечение микобактериозов, вызванных другими микобактериями.....	20
Хирургическое лечение микобактериозов	20
Задания для самостоятельной работы студентов	20
Самоконтроль усвоения темы.....	21
Тесты.....	21
Ситуационные клинические задачи	22
Список использованной литературы	28

Учебное издание

Бородина Галина Львовна
Залуцкая Оксана Михайловна
Кривонос Павел Степанович
Суркова Лариса Константиновна

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ЛЕГКИХ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Г. Л. Бородина
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 05.06.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,56. Тираж 99 экз. Заказ 373.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18