

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра пульмонологии и фтизиатрии

А.С. Позднякова

МИКОБАКТЕРИОЗ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2021

УДК 579.873.21:616.9-002-022(075.9)

ББК 55.17я73

П 47

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 8 от 28.12.2020

Автор:

Позднякова А.С., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии
БелМАПО, доктор медицинских наук

Рецензенты:

Демидик С.Н., доцент кафедры фтизиопульмонологии УО «Гродненский
государственный медицинский университет», к.м.н.
Кафедра фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК УО «Гомельский
государственный медицинский университет»

Позднякова, А.С.

П 47 Микобактериоз : учебн.- метод. пособие / А.С. Позднякова. –
Минск : Бел МАПО, 2021. – 30 с.

ISBN 978-985-584-541-7

Учебно-методическое пособие посвящено очень актуальной современной проблеме – микобактериозам. В пособии приводятся данные об особенностях возбудителей микобактериозов – нетуберкулезных микобактериях, о лабораторных методах их выявления и идентификации. Представлены данные об особенностях клинического течения и лечения микобактериозов.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Фтизиатрия», повышения квалификации врачей-фтизиатров, врачей-терапевтов, врачей-инфекционистов, а также клинических ординаторов.

УДК 579.873.21:616.9-002-022(075.9)

ББК 55.17я73

ISBN 978-985-584-541-7

© Позднякова А.С., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
1. ВВЕДЕНИЕ	5
2. Эпидемиология микобактериоза	6
3. Микробиология микобактериоза	9
3.1. Медленнорастущие нетуберкулезные микобактерии	10
3.2. Быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии	12
4. Характеристика заболевания микобактериоза	13
5. Клиническая характеристика микобактериоза	14
5.1. Клинико-рентгенологическая картина микобактериозов легких	15
5.1.1. Клиническая картина микобактериоза легких	15
5.1.2. Рентгенологическая картина микобактериоза легких	16
5.2. Диссеминированная форма микобактериоза	17
5.3. Клиническая характеристика микобактериоза внелегочной локализации	17
6. Лабораторные методы диагностики и дифференциальной диагностики микобактериоза	19
7. Принципы постановки диагноза микобактериоза	23
8. Принципы лечения пациентов с микобактериозом	25
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	28
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МБ – микобактерии

КУБ – кислотоустойчивые бактерии

МБТ – микобактерии туберкулеза

НТМ – нетуберкулезные микобактерии

МАС – *Micobacterium avium complex*

ПТЛС – противотуберкулезные лекарственные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

КТ – компьютерная томография

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время возрос удельный вес заболеваний, связанных с потенциально патогенными микроорганизмами, к числу которых относятся нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), вызывающие микобактериозы. В Беларуси на современном этапе также отмечен рост микобактериозов [1].

Микобактериоз – инфекционное полиэтиологическое заболевание, по клинической картине и течению сходное с туберкулезом. Микобактерии (МБ), которые вызывают микобактериозы, наиболее часто определяют как «атипичные» микобактерии, что не совсем правильно. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика этих МБ указывает на то, они являются типичными представителями рода *Mycobacterium*. Поэтому более правильно использовать термин «нетуберкулезные микобактерии» (НТМ), предложенный Американским торакальным обществом [6].

Многочисленные исследования последних лет показывают, что наблюдается увеличение частоты выявления НТМ в качестве этиологических агентов. Следует отметить несколько причин значительного увеличения выделения НТМ. Во-первых, врачи стали уделять больше внимания микобактериальной инфекции. Во-вторых, появились новые диагностические тесты, с помощью которых всего по нескольким молекулам ДНК можно установить этиологию заболевания. Генотипирование НТМ, выделенных у пациентов из окружающей среды, позволяет проследить цепочку передачи возбудителя от источника к контактному лицу. В-третьих, увеличилось число иммунодепрессивных заболеваний, на первом месте среди которых стоит СПИД, и число хронических неспецифических заболеваний легких, на фоне которых часто развиваются микобактериозы с летальным исходом [3,5].

Сложилось мнение о том, что выявление НТМ во многом зависит от опыта и целенаправленности в работе врача-бактериолога, а также от методологии проведения лабораторных исследований. Рост микобактериозов, несомненно, связан и с повышением эффективности диагностики микобактериальных заболеваний с использованием новых, более совершенных методов выделения и идентификации возбудителей заболевания [1,4].

Особое внимание к данной проблеме обусловлено также трудностью дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериозов [8].

В отечественной литературе работы, посвященные микобактериозам носят единичный характер, и опыт работы врачей с пациентами с микобактериозами тоже не велик, что определило необходимость издания данного учебно-методического пособия.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА

В начале 80-х годов XX столетия микобактериоз называли «болезнью будущего» и рассматривали его как новый вид патологии человека. В 90-е годы в связи с резким ростом заболеваемости туберкулёзом интерес к проблеме НТМ уменьшился. За это время ситуация в мире резко изменилась и число больных микобактериозами во многих странах увеличилось в десятки раз [6]. Частота развития патологии, вызываемой НТМ, сильно отличается в разных странах и даже в разных регионах одной страны.

В настоящее время эпидемиология микобактериозов изучается очень интенсивно. Многие публикации обращают внимание на две эпидемиологические особенности микобактериальных заболеваний человека – это увеличение числа случаев микобактериоза и увеличение его удельного веса среди микобактериальных заболеваний. Известно, что на первом месте в мире среди всех НТМ, вызываемых микобактериозы, находится МАС. Во многих странах наиболее часто вызывают патологию человека *M. kansasii* и быстрорастущие НТМ (*M. chelonae/abscessus* и *M. fortuitum*) [2].

Большое эпидемиологическое исследование по выделению и идентификации НТМ в 15 странах Европы провели Casal [с соавт.] [13]. На основании статистических данных авторы сделали вывод о числе видов НТМ, которые выделены из объектов окружающей среды в этих странах. Более 5 видов НТМ было выделено в Бельгии, Дании, Финляндии, Германии, Норвегии, Шотландии, Швеции и Испании, менее 5 видов – в Италии, Греции, Хорватии и Чехии. В Португалии и Турции встречались только *M. fortuitum* и МАС. Установлено, что независимо от технологии выделения и степени экономического развития страны самый высокий удельный вес приходился на МАС (50,7%), реже выявлялись *M. fortuitum* (12,4%) и *M. kansasii* (7,4%). *M. malmoense* преобладали в Шотландии (29%), Швеции (13%), Италии (10%) и Финляндии (4,5%).

В Испании за 15 лет было выделено 7253 культуры МБТ и НТМ у 4542 больных, среди них 89% было культур комплекса МБТ и 11% – культур НТМ, причем выделение НТМ возросло на 37,4%. Наиболее клинически значимыми являлись *M. kansasii* (17,4%), *M. fortuitum* (16,2%) и МАС (14,6%). А в период с 1996 по 1999 г. наблюдалось не только дальнейшее увеличение числа выделенных культур НТМ, но и изменение их видового состава: МАС – 31,5%, *M. lentiflavum* – 15,7%, *M. fortuitum* – 13,1%, *M. kansasii* – 8,0 %. Все штаммы были выделены из биологического материала пациентов, но некоторые, по-видимому, являлись результатом контаминации из окружающей среды [4,7].

В Японии за 30 лет заболеваемость микобактериозами увеличилась в 3,8 раза. Заболеваемость, вызванная МАС, составила 1,89 случая, вызванная *M. kansasii*, – 0,76 случая на 100 000 населения [1].

В Австралии в период 1985-1997 гг. заболеваемость микобактериозом возросла с 0,7 до 3,8 случая на 100 000 населения и превысила заболеваемость туберкулезом – 3,5 случая на 100 000 жителей. Это связывают с нарастающим ВИЧ-инфицированием населения, а также с улучшением диагностики и регистрации микобактериоза [5].

В Норвегии с 1995 по 1998 г. у 376 больных выделено 467 культур НТМ. Они были идентифицированы с помощью специфических зондов и метода секвенирования. Установлено, что 67% от всех выделенных культур составили МАС, 5,8% - *M. gordonae*, 8,8% - *M. malmoense*, 2,1% - *M. kansasii*, 4,1% - *M. fortuitum*. 55 штаммов остались не идентифицированными.

В США собраны клинические данные за 2-летний период о 549 больных, у которых были выделены НТМ. Наиболее часто среди патогенных НТМ определялись МАС, *M. kansasii* и *M. chelonae*, причем почти 90% культур выделено из материала бронхолегочной системы (мокрота, бронхиальные смывы, резецированная легочная ткань) [6].

Yates с соавторами в юго-восточной Англии наблюдали в 1973-1993 гг. значительное увеличение числа выделенных культур НТМ из клинического материала. За 21 год авторы выделили 5564 штамма НТМ от лиц, не инфицированных ВИЧ, и 795 штаммов – от ВИЧ-инфицированных. При этом первое место занимали *M. xenopi* 1455 штаммов, далее следовали *M. kansasii* - 933, МАС - 700, *M. malmoense* - 135, *M. fortuitum* - 538 штаммов и т. д. За период исследования отмечено ежегодное увеличение числа изолятов НТМ как от ВИЧ-инфицированных, так и от ВИЧ-негативных лиц, причем увеличение наблюдалось и относительно к числу культур МБТ [12].

В ряде стран Европы на первом месте среди возбудителей заболеваний у человека стоят медленнорастущие МБ - *M. kansasii* и *M. xenopi*, а на Кубе 45% выделенных у больных культур относятся к быстрорастущим микобактериям - *M. fortuitum* [5].

По данным бактериологических лабораторий Санкт-Петербурга и Ленинградской области частота находок НТМ за 10 лет (1986-1995 гг.) составила 0,5-1,3% от всех выделенных культур МБ – от 20 до 80 культур в год. Видовая характеристика НТМ, выделенных у больных за 10 лет, свидетельствовала о том, что наибольший удельный вес приходился на МАС, составлял в среднем 50,8% и колебался в различные годы от 44,3 до 65,8%. Крайне редко выявлялись *M. kansasii* (1,6%) и *M. scrofulaceum* (0,7 %) [6].

На других территориях Российской Федерации отмечалось уменьшение удельного веса МАС и увеличение удельного веса других видов НТМ. Особый интерес представляет зона Крайнего Севера, где МАС как этиологически значимые агенты выделялись достоверно реже, чем в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, напротив, чаще встречались *M. xenopi* и *M. kansasii*, причем последние вызывали пятую часть заболеваний. В Централизованной микробиологической лаборатории Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом в 2006-2008 годах были проведены исследования по выделению и идентификации культур микобактерий, выделенных из клинического материала, поступившего из противотуберкулезных учреждений города Москвы. Установлено, что в Московском регионе чаще всего среди НТМ обнаруживали МАС, *M. fortuitum*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, реже *M. gordonae*, *M. chelonae*, *M. flavescens*, ещё реже *M. scrofulaceum*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. terrae* [1,6].

Можно считать, что проблема микобактериозов пока не стоит в Республике Беларусь так серьезно, как в Америке и странах Европы. Однако, за последние годы отмечается рост выделения НТМ, что, скорее всего, свидетельствует о повышении эффективности диагностики микобактериальных заболеваний – как туберкулеза, так и микобактериозов [1,3].

Повсеместное нарастание заболевания микобактериозами, прежде всего, связано с резким увеличением числа иммунокомпрометированных лиц (ВИЧ-инфицированные, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию при опухолях, трансплантациях, аутоиммунных заболеваниях), а также пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Микобактериоз часто является следствием бесконтрольной антибиотика- и химиотерапии. Немаловажную роль в увеличении числа случаев микобактериозов играет общее старение популяции, изменение образа жизни людей - увеличение контактов с искусственными водоёмами (частые приёмы душа, посещение бассейнов и т.д.). Увеличение частоты встречаемости микобактериозов связано и с возросшим числом исследований на НТМ и использованием новых, более совершенных методов выделения и идентификации возбудителей [1,2,4].

3. МИКРОБИОЛОГИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА

После открытия Р. Кохом в 1882 году микобактерий туберкулеза (МБТ), вызывающих туберкулез у человека, многие годы признавались патогенными только три кислотоустойчивых микроорганизма: бактерии человеческого, бычьего туберкулеза и лепры.

В настоящее время род *Mycobacterium* (МБ) из семейства *Mycobacteriaceae* включает более 100 видов и их число продолжает увеличиваться [1,9]. Из них наиболее распространены *M. tuberculosis* и *M. leprae*, вызывающие у людей хорошо известные заболевания. Несколько видов микобактерий входят в так называемый *M. tuberculosis complex*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*. Признаками, позволяющими отнести микроорганизмы к роду микобактерий (МБ) являются:

- кислото- и щелочеустойчивость после окраски карболовым фуксином;
- высокое содержание липидов в клетке, особенно, в клеточных стенках;
- высокое содержание гуанидина, цитазина в молекулах ДНК и воска, в составе клеточной стенки с содержанием в структуре своих молекул растворимые в хлороформе миколовых кислот.

МБ представляют собой тонкие, слегка изогнутые или прямые палочки размером 0,2-0,6 x 1-10 мкм. МБ – аэробы, неспорообразующие, неподвижные бактерии. Отдельные виды МБ отличаются друг от друга морфологией колоний: *M. tuberculosis* формируют грубые шероховатые колонии (R-форма), а *M. avium* – мягкие, блестящие колонии (S-форма). Для образования пигмента одним микобактериям требуется экспозиция на свету (фотохромогенные), другие продуцируют пигмент и при свете, и в темноте (скотохромогенные).

Кроме микобактерий туберкулёзного комплекса, известна большая группа нетуберкулёзных микобактерий (НТМ), являющихся возбудителями микобактериозов. Не входящие в *M. tuberculosis complex* микобактерии долгие годы называли микобактериями окружающей среды (*enviromental mycobacteria*), возбудителями микобактериозов [Koh W., 2002].

Согласно классификации Ranyon (1965) НТМ подразделяются на 4 группы на основании показателей скорости роста, особенности морфологии колоний и пигментации.

Группа I – медленнорастущие (для формирования колоний требуется более 7 суток) фотохромогенные (продуцируют пигмент только на свету) НТМ.

Группа II – медленнорастущие скотохромогенные (продуцируют пигмент на свету и в темноте) НТМ.

Группа III – медленнорастущие нефотохромогенные (не продуцируют пигмента) НТМ.

Группа IV – быстрорастущие (формирующие колонии в течение 7 суток) НТМ.

НТМ, многочисленные виды которых выявляются в окружающей среде, служат возбудителями заболеваний птиц и животных. Их обнаруживают в естественных водоёмах, водопроводной, бутилированной, дистиллированной воде. Отдельные виды НТМ потенциально патогенны для человека и характеризуются широким спектром естественной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС). Человек (и животные) могут заражаться при контакте с водой (в частности, с аэрозолями, образующимися над почвой, естественными и искусственными водоёмами), употреблении воды и пищи [1,6].

3.1. МЕДЛЕННОРАСТУЩИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

M. avium complex (MAC) – включает 2 вида – *M. avium* и *M. intracellulare*. *M. avium* впервые обнаружены более 100 лет назад как возбудитель заболевания цыплят. Runyon разделил комплекс микобактерий на вирулентные штаммы, вызывавшие заболевания у цыплят, кроликов и человека (*M. avium*), и на авирулентные штаммы, которые были отнесены к виду *M. intracellulare*. Однако в конце 50-х годов XX века *M. intracellulare* вызвали вспышку заболеваний легких среди пациентов госпиталя Battey (США), после чего микобактерии были признаны вирулентными для человека. Большая часть культур MAC нефотохромогенна. Рост медленный, для инкубации требуется до 8 недель. На среде Левенштейна-Йенсена колонии гладкие, блестящие, влажные. В мазке клетки MAC чаще всего представляют собой короткие палочки или коккобациллы.

В последние 10 лет повсеместно отмечается рост числа заболеваний, вызванных MAC. В США, Японии, России и ряде стран Европы MAC считаются самыми частыми возбудителями заболеваний человека. Наибольший подъем MAC-инфекции ассоциируется с эпидемией СПИДа. Культуры MAC обладают высокой естественной резистентностью к

антибактериальным препаратам и плохо поддаются воздействию ПТЛС [1].

M. kansasii – впервые описаны в 1953 г. Buhler как «желтые бациллы». Фотохромогенные, колонии обычно кремовые и сухие. В мазках из патологического материала бактерии идентифицируются по их большому размеру и крестообразному расположению. Идентификация культуры основана на констатации фотохромогенности, на способности гидролизовать Твин 80 в течение 3 суток, восстанавливать нитраты, ферментировать мочевины и никотинамид с образованием аммиака. *M. kansasii* выделяются главным образом из воды.

M. xenopi – получили свое название от лягушек рода *Xenopus*, так как впервые были выделены от них и описаны в 1957 г. На твердой питательной среде *M. xenopi* можно узнать по мелким, выпуклым колониям с гладкой блестящей поверхностью, окрашенным в ярко-желтый цвет. *M. xenopi* являются скотохромогенами, относятся к термофилам. Для них характерно почти полное отсутствие роста при 22 С и 100%-ный рост при 37 и 45°С, но в отличие от *M. scrofulaceum* более массивный рост отмечается при 45°С. При исследовании мазков мокроты или другого патологического материала эти МБ выглядят как тоненькие палочки, суживающиеся с одного конца и расположенные параллельно друг другу (наподобие частокола). Этот вид МБ часто выделяется из холодной и горячей водопроводной воды, из питьевой воды.

M. xenopi проявляют достаточно высокую чувствительность к ПТЛС, поэтому исход заболевания благоприятный.

M. scrofulaceum (англ. *scrofula* - золотуха) – исторический термин, который использовался для описания туберкулезоподобного поражения шейных лимфатических узлов. Название вида впервые было предложено Prissick и Masson в 1956 г. при описании шейного лимфаденита у детей. Скотохромоген. Колонии *M. scrofulaceum* обычно маслообразной консистенции, гладкие, шаровидные. Пигментация колоний – от бледно-желтого до темно-оранжевого цвета и может усиливаться при длительном пребывании на свету. Растут при 22, 28 и 37°С в течение 4-6 недель. Имеют выраженную никотин- и пиразинамидазную активность, реже гидролизуют мочевины и проявляют арилсульфатазную активность. Микробы выделяются из сырого молока и других молочных продуктов, из почвы и воды.

M. gordonae – самый распространенный сапрофит и один из наиболее часто встречающихся в практических лабораториях видов МБ. Микроорганизмы скотохромогенны, с гладкими желтыми или оранжевыми колониями. Рост появляется после 4-8 недель инкубации при температуре 28-37°С. *M. gordonae* гидролизуют Твин 80 и продуцируют термостабильную

каталазу, в 30% случаев проявляют уреазную активность. *M. gordonae* выделяются из почвы, воды, в т.ч. водопроводной.

M. malmoens – получили свое название от города Малмо в Швеции, где Schroder и Juhlin в 1977 г. выявили и описали первый случай заболевания легких, вызванного микобактериями этого вида. Колонии серовато-белые, гладкие, блестящие, непрозрачные, куполообразные, круглые, 0,5-1,5 мм в диаметре. Первичные изоляты растут очень медленно, вероятно, *M. malmoense*, более чувствительны к действию деконтаминирующих веществ, чем другие виды НТМ. Экспозиция на свету не вызывает продукции пигмента. Микобактерии растут при 22-37°C. В окрашенных мазках патологического материала микробы варьируют от кокковидных до коротких и средней длины палочек. *M. malmoense* гидролизуют Твин 80 в течение 14 суток, продуцируют термостабильную каталазу, большинство штаммов гидролизуют никотинамид, пиразинамид и мочевины.

M. terrae complex – комплекс включает *M. terrae*, *M. triviale* и *M. nonchromogenicum*. Бактерии *M. terrae complex* растут медленно, при температуре 25-37°C, нефотохромогенны. Колонии гладкие и блестящие или шершавые и матовые. Все бактерии комплекса быстро гидролизуют Твин 80, имеют высокоактивную каталазу и проявляют В-галактазидазную активность.

3.2. БЫСТРОРАСТУЩИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

M. fortuitum complex – наибольшее число заболеваний, связанных с быстрорастущими НТМ, ассоциируется с бактериями этого комплекса. *M. fortuitum complex* включает 2 вида МБ (*M. fortuitum* и *M. chelonae*), каждый из которых в свою очередь имеет подвиды. *M. fortuitum* имеют подвид *acetamidolyticum*, подвид *fortuitum* и подвид *peregrinum*; *M. chelonae* - подвид *abscessus* и подвид *chelonae*. Оба вида *M. fortuitum complex* растут на обычных питательных средах так же хорошо, как на средах для МБ. После 2-4 суток инкубации появляются гладкие, полукруглые колонии масло- или воскообразной консистенции. Бактерии проявляют арилсульфатазную активность, обладают высокой амидазной активностью. Микобактерии обоих видов активно разрушают салициловый натрий. Эти виды МБ имеют четкие биохимические различия. Так, *M. fortuitum* способны восстанавливать нитраты и поглощать железо, у *M. chelonae* эти свойства отсутствуют. При бактериоскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нильсену, микробы часто проявляют значительный полиморфизм - от длинных до коротких толстых палочек. Иногда форма клетки может напоминать четки или булаву, на

одном конце клетки могут быть видны неокрашенные яйцевидные тельца.

M. fortuitum выделяются из воды, почвы, домашней пыли, но в отношении *M. chelonae* нет уверенности в том, что они имеют такие же разнообразные места обитания.

M. phlei – быстрорастущие микобактерии, которые легко дифференцируются по способности расти при температуре 52°C.

M. smegmatis – также относятся к быстрорастущим НТМ, хорошо растут при 45°C, ферментируют сукцинамид.

Для этих видов характерны высокая амидазная и арилсульфатазная активность, способность восстанавливать нитраты [1,6].

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА

Микобактериоз – инфекционное полиэтиологическое заболевание, вызываемое НТМ, по клинической картине и течению сходное с туберкулёзом.

При эпидемиологическом изучении источника и путей передачи инфекции выявлен высокий процент содержания НТМ в различных объектах окружающей среды. НТМ практически не передаются от человека к человеку.

Главным источником инфицирования НТМ являются объекты природы, могут быть домашние и дикие животные, птицы. Почва и вода являются естественным местом обитания НТМ. Аэрозоли, образующиеся естественным путем над водной поверхностью, могут служить источником заражения человека НТМ. Отмечен разный уровень обнаружения НТМ в зависимости от географической зоны. Источником заражения человека могут быть сельскохозяйственные животные и птицы. Об этом говорит факт обнаружения возбудителей микобактериоза в послеубойном материале и молоке крупного рогатого скота. Таким образом, механизм инфицирования НМБ – это аэрозольный и алиментарный пути.

Следует отметить, что развитие микобактериоза связано не только вследствие инфицирования НМБ, но и вследствие изменения иммунологической реактивности макроорганизма. ВИЧ-инфицированные являются основной группой риска развития заболеваний, вызванных НТМ. По данным литературы, это инфекционное осложнение возникает в течение года примерно у 8% больных и является индикатором развития СПИД. Доказано, что микобактериозы значительно снижают продолжительность жизни пациентов со СПИДом, а их лечение приводит к улучшению их состояния и увеличивает продолжительность жизни [11]. Микобактериозы

легких диагностируются у лиц, имеющих предшествующие деструктивные или обструктивные поражения легких: хронические бронхиты, эмфиземы, бронхоэктазы, пневмокониозы, а также у пациентов, излеченных от туберкулеза [4]. Установлены следующие возможные причины развития микобактериозов:

1. инфицирование большой дозой НТМ.
2. Продолжительная колонизация.
3. Снижение защитных механизмов организма человека, как на местном, так и на системном уровне.

Предрасполагающими факторами к развитию микобактериозов являются:

- ВИЧ-инфекция,
- длительное использование иммуносупрессивных лекарственных средств,
- хронические заболевания бронхолегочной системы,
- перенесенный туберкулез,
- заболевания с нарушениями продукции γ -IFN или IL-12,
- прием лекарственных средств с анти-ФНО- α -эффектами, применяемых при лечении системных заболеваний соединительной ткани, болезни Крона, злокачественных опухолей и др.,
- длительный производственный контакт с каменноугольной пылью,
- длительная работа в тесном контакте с сельскохозяйственными животными и птицами.

5. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗА

По клинической картине микобактериозы можно разделить на три группы:

- собственно микобактериоз, т.е. заболевание, вызванное одним из видов потенциально патогенных микобактерий,
- смешанные формы (туберкулез + микобактериоз), при которых в биологическом материале больного обнаруживаются 2 возбудителя,
- последовательное развитие заболеваний, когда на фоне затихшего туберкулезного процесса возникает новое заболевание – микобактериоз или на фоне микобактериоза – туберкулёз.

Следует отметить, что развитие микобактериоза связано не только вследствие инфицирования НМБ, но и вследствие изменения иммунологической реактивности макроорганизма. ВИЧ-инфицированные являются основной группой риска развития заболеваний, вызванных НТМ.

По данным литературы, это инфекционное осложнение возникает в течение года примерно у 8% больных и является индикатором развития СПИД. Доказано, что микобактериозы значительно снижают продолжительность жизни пациентов со СПИДом, а их лечение приводит к улучшению их состояния и увеличивает продолжительность жизни [1,14].

Микобактериозы чаще всего протекают как заболевания, связанные с поражением лёгких и лимфоузлов, однако, могут поражаться все органы и ткани.

5.1. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ

Среди всей патологии, вызываемой НТМ, у взрослых преобладают заболевания легких. Поражение легких вызывают чаще всего МАС, *M. avium*, *m.kansasii*, *m.chelonae*, *m.xenopi*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*. Большинство пациентов с прогрессирующим течением болезни имеют в анамнезе деструктивные поражения органов дыхания, обеспечивающие благоприятные условия для колонизации респираторного тракта и развития легочного микобактериоза. Клиническо-рентгенологические проявления заболеваний легких, вызванные НТМ, полиморфны и неспецифичны.

5.1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ

Клинические симптомы микобактериоза легких различны, неспецифичны и сходны с симптомами большинства заболеваний легких, в том числе, туберкулеза. Заболевание, как правило, начинается остро с подъема температуры, сопровождающейся ознобами, повышенной потливостью. Пациенты предъявляют жалобы на длительный продуктивный кашель с небольшим количеством мокроты, одышку, эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке, слабость, потерю аппетита, снижение массы тела. Отмечается увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки. Часто клиническое течение микобактериозов сопровождается клиническими признаками, ассоциирующимися с предшествующими заболеваниями легких, таких как ХОБЛ, пневмокониоз, бронхоэктатическая болезнь. Одним из типичных признаков микобактериозов легких является длительный продромальный период, составляющий в среднем около 2 и более лет. Прогрессирование процесса в легких может привести к легочному кровотечению. Клиническая симптоматика почти не отличается от таковой при туберкулезе.

5.1.2. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МИКОБАКТЕРИОЗА

Рентгенологическая картина микобактериоза легких разнообразна и не позволяет однозначно дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких. При микобактериозах рентгенологическая картина носит полиморфный характер – от очаговых и инфильтративных изменений с деструкцией до диссеминированных процессов и фиброзно-кавернозных. 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. Рентгенологическая картина может определяться и видом НТМ: быстрорастущие НМБ вызывают двусторонний деструктивный процесс, *M. avium* – формирование единичных тонкостенных каверн, *M. kansasii* – очаговый характер поражения с односторонней локализацией, МАС – поражение в виде очаговой и интерстициальной диссеминации в сочетании с множественными бронхоэктазами небольших размеров, которые наиболее отчетливо визуализируются при КТ.

Для микобактериозов характерны деструктивные изменения лёгочной ткани с образованием каверн, поэтому рентгенологическая картина поражения легких может быть идентична инфильтративному туберкулезу в фазе инфильтрации и распада с обсеменением. Однако, при микобактериозах легких редко происходит обширное распространение поражения в окружающие ткани. Выпот в плевральную полость встречается редко. Таким образом, трудности диагностики микобактериозов легких заключаются в том, что клинико-рентгенологическая и гистологическая картины сходны с таковыми при туберкулезе.

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. У пациентов с микобактериозом, вызванным быстрорастущими микобактериями, могут выявляться микроабсцессы лёгких, большое количество лимфоцитов и отсутствовать казеозный распад, что не характерно для туберкулеза легких.

В связи с тем, что успешная терапия микобактериозов затруднена вследствие высокой лекарственной резистентности НМБ, заболевание принимает хронический характер течения. Микобактериоз становится волнообразным с периодами обострения и тяжелым, сопровождается выраженной интоксикацией, длительным кашлем. В легких формируются

инфильтраты, множественные каверны. Рентгенологически у пациентов определяются одно- или двусторонние верхушечные инфильтративные изменения, тонкостенные полости распада, организованные очаги, фиброз. Бронхогенная диссеминация отмечается редко.

Хроническое течение заболевания легких с вовлечением верхних долей легкого с деструкцией легочной ткани и по клинической картине напоминающие классический вариант хронической формы туберкулеза может вызывать *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*. НТМ выделяются из мокроты, лаважа, бронхиального секрета. Результаты терапии часто не удовлетворительны, описаны случаи прогрессирующего течения заболевания с летальным исходом.

5.2. ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ФОРМА МИКОБАКТЕРИОЗА

Диссеминированные формы микобактериозов развиваются чаще всего при инфицировании *MAC*, *m.avium*, *m.kansasii*, *m.chelonae*, *m.genovense*, *m.haemophilum*.

При диссеминированной инфекции в патологический процесс, кроме легких, вовлекается печень, селезенка и другие органы ретикуло-эндотелиальной системы. При гистологическом исследовании в этих органах обнаруживают макрофаги и тканевые гистиоциты с большим количеством внутриклеточных организмов.

Диссеминированная форма *MAC* инфекции наиболее часто наблюдается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При тяжелой иммуносупрессии развивается диссеминированная форма заболевания. В клинике преобладают симптомы интоксикации, слабость, повышение температуры тела до фебрильной, поражение пищеварительного тракта, диарея, потеря массы тела, анорексия, гепатомегалия. Отмечается увеличение периферических и внутригрудных лимфатических узлов. В легких выявляют очаговые и инфильтративные изменения в нижних долях с деструкцией. В анализах крови отмечается анемия, снижение гематокрита, повышение активности щелочной фосфатазы.

5.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗА ВНЕЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Внелегочная локализация микобактериозов встречается редко, при этом, чаще поражаются периферические лимфатические узлы. Лимфадениты различной локализации могут вызывать *m.avium*, *m.scrofulaceum*, *m.marinum*, *m.ulcerans*, *m.fortuitum*. Наиболее часто заболевание вызывается

M. scrofulaceum и МАС у детей в возрасте до 5 лет. Описаны также вызываемые МАС поражения кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета, включая остеомиелит позвоночника.

M. scrofulaceum преимущественно вызывает лимфадениты у детей, как правило, шейных и подчелюстных лимфоузлов. Поражение при микобактериозе лимфатических узлов имеет одностороннюю локализацию. Как правило, пациенты не отмечают начало своего заболевания, иногда отмечают незначительную боль в месте поражения. В относительно короткий срок может произойти размягчение лимфоузла и его вскрытие через свищевой ход. Кожная туберкулиновая проба, как правило, положительная.

M. gordonae в подавляющем большинстве случаев оказываются не патогенными для человека. В то же время встречаются отдельные сообщения о случаях менингита, перитонита и кожных поражений, вызванных этим видом МБ.

Поражение кожи могут вызывать и *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* и *M. ulcerans*.

M. ulcerans вызывает у человека язву Бурули. Язва Бурули встречается в регионах с жарким тропическим климатом, и наиболее часто – в Африке, Австралии и Южной Америке. Главным фактором риска заболевания язвой Бурули считается 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 и захватывать всю конечность. Часто основным лечением поражений, вызванных *M. ulcerans*, становится хирургическое их удаление с пересадкой кожи.

Заболевания, вызываемые *M. fortuitum* complex – это кожные и послеоперационные инфекции.

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. *M. marinum* является также причиной инфекций костей, связок, суставов, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИД.

Внелегочная локализация процесса встречаются крайне редко при инфицировании *M. xenopi*.

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.

6. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОБАКТЕРИОЗА

Особое внимание к проблеме микобактериозов в настоящее время обусловлено трудностью дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериозов [1].

Существует достаточно широкий арсенал лабораторных методов диагностики заболеваний, вызываемых МБ. С этой целью применяются бактериологические (посев), бактериоскопические, биохимические, хроматографические и молекулярно-генетические методы.

Основными методами лабораторной диагностики туберкулёза и микобактериозов в Республике Беларусь, как и во всём мире, являются бактериоскопический и культуральный методы.

Бактериоскопический метод – это исследование материала и культуры МБ под микроскопом. 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. Клеточная стенка микобактерий содержит значительное количество липидов и миколовых кислот, вследствие чего клетки микобактерий демонстрируют кислотоустойчивость и окрашиваются фуксином по Цилю–Нельсену в малиновый цвет. 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. Положительный результат 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). Вирулентные штаммы МБТ образуют корд-фактор (от англ. cord – жгут, веревка), обуславливающий формирование в процессе роста микроколоний в виде жгутов или кос. НТМ корд-фактор не образуют и

роста колоний в виде жгутов или кос не формируют.

Культуральный метод (бактериологический) – культивирование на плотных (в первую очередь Левенштейна-Йенсена, Финна II) и жидких средах (Middlebrook 7H9) в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 с последующей биохимической, иммунохроматографической и молекулярно-генетической идентификацией возбудителя (Xpert MTB/RIF или LPA). Оптимальный комплекс культуральной диагностики НТМ должен включать использование двух разных по составу питательных сред (жидкой и плотной) с деконтаминацией образцов клинического материала NaLC-NaOH и использованием автоматизированной системы ВАСТЕС, что позволяет увеличить число положительных результатов выделения культуры НТМ.

Использование автоматизированных систем детекции МБ (ВАСТЕС MGIT 960) позволяет значительно сократить время, необходимое для выявления и идентификации МБ – до 14-16 суток с момента посева. Применение автоматизированных систем позволило в 2 раза сократить время, затраченное на диагностику, и повысить высеваемость МБ из диагностического материала. Бактериологическое исследование на НТМ проводится аналогично исследованию на МБТ 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 путем:

- оценки морфологии колоний и скорости роста;

- микроскопического исследования выделенной культуры по Цилю-Нельсену для оценки морфологии клеток и наличия корд-фактора;

- дифференциация НТМ от микобактерий туберкулезного комплекса;

- видовая идентификация НТМ.

Идентификация МБ с использованием иммунохроматографических, молекулярно-генетических, культуральных и биохимических методов является обязательной.

Молекулярно-генетические методы, в основе которых лежит принцип полимеразной цепной реакции (ПЦР), в настоящее время нашли широкое применение в лабораторной диагностике туберкулеза и микобактериозов. Чаще всего с этой целью используют ПЦР в сочетании с гибридизационным или рестрикционным анализом. С помощью этих методов можно получать

микрограммы ДНК-копий сегментов ДНК или РНК МБ, даже если они присутствуют в препарате в виде единственной молекулы.

В целях повышения аналитической чувствительности и специфичности метода ПЦР для видовой идентификации, используют сочетание этого метода с гибридизацией. Гибридизация – это процесс, в ходе которого одноцепочечная нуклеиновая кислота-мишень при отжиге с комплиментарной молекулой (зондом) образует дуплекс. Зонды метят радиоактивными изотопами или нерадиоактивным биотином в сочетании с флюорохромными красителями. Гибридизацию можно проводить на фильтрах (блот-гибридизация) или *in situ*.

Для видовой идентификации методом блот-гибридизации используют коммерческие тест-системы гибридизационного анализа, такие как Assu-Probe (Gen-Probe, США), INNO-LiPA Mycobacteria (Innogenetics, Бельгия), Geno Type Mycobacterium (Hain Life-science GmbH, Германия). В качестве мишени в этих тест-системах используется фрагмент гена 16S rRNA. Они позволяют идентифицировать до 54 видов МБ и выполнять исследования с диагностической чувствительностью и специфичностью, приближающейся к 100%.

Гибридизация *in situ* – это метод прямого выявления нуклеиновых кислот в клеточных структурах. В отличие от блот-гибридизации он даёт возможность определить МБ непосредственно в диагностическом материале без предшествующего этапа ПЦР. Это снижает чувствительность метода, но уменьшает риск контаминации и ложноположительных результатов [1,7].

Метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) – это ещё один метод видовой идентификации МБ. Фермент эндонуклеаза расщепляет ДНК с образованием фрагментов – профилей рестрикции, которые затем распределяются по размерам с помощью электрофореза. Такое распределение является своего рода «отпечатками пальцев», характерным для данной ДНК, вследствие чего этот метод называют геномным фингерпринтингом. Наличие в геноме исследуемого организма рестрикционного фрагмента определенной длины является прекрасным генетическим маркером и одновременно фенотипическим признаком, тесно связанным с генотипом организма. ПДРФ-маркеры, благодаря их четкой принадлежности к определенным генетическим локусам, не уступают по информативности распространенным биохимическим маркерам. ПДРФ – простой, экономичный и главное – быстрый метод, который с успехом может применяться в ПЦР-лаборатории для рутинной идентификации МБ. Аналитическая чувствительность и специфичность достигают 100%. Недостатком метода ПДРФ можно считать преимущественное использование

культур МБ (а не исходного материала) для определения их вида [23].

Для определения первичной структуры фрагментов ДНК (нуклеотидной последовательности) используется *метод секвенирования*. Главное преимущество секвенирования – его точность. Так, при сравнении фрагментов одного гена с его помощью можно установить отличие даже в одну пару нуклеотидов, поэтому его можно использовать как контрольный метод определения вида МБ. С помощью этого метода можно не только идентифицировать МБ, но и устанавливать новые виды, входящие в род *Mycobacterium*. Секвенирование – дорогой и сложный метод, поэтому основным направлением его использования являются научные исследования.

Для идентификации и эффективной классификации новых видов МБ используется *метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)*. Применение ВЭЖХ основано на анализе состава высокомолекулярных миколовых кислот клеточной стенки МБ с последующей идентификацией результатов при помощи специального программного обеспечения и базы данных хроматографических профилей. Метод жидкостной хроматографии под высоким давлением обладает высокой чувствительностью, быстротой выполнения анализа, информативностью. Для хроматографического анализа достаточно небольшого количества микробной массы, возможно использование культуры в любом возрасте, можно идентифицировать до 75 видов МБ [3].

Представляет большой практический интерес возможность использования для дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериозов внутрикожных иммунологических тестов на туберкулезную инфекцию с использованием видоспецифичных антигенов. 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 и микобактериозами. 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 – Диаскинтест (аллерген туберкулёзный рекомбинантный). Вирулентные штаммы *M. tuberculosis* и *M. bovis* имеют в геноме область RD1, кодирующую синтез специфичных белков CFP10 и ESAT6, а у всех штаммов нетуберкулезных микобактерий, за исключением *M. kansasii*, *M. szulgai* и *M. mageritum*, область RD1 в геноме отсутствует. Благодаря использованию

рекомбинантного белка, содержащего два связанных между собой белка-антигена (CPF10 и ESAT6), Диаскинтест обладает более высокой специфичностью по сравнению с туберкулиновой пробой Манту. Положительный результат теста свидетельствует об активности туберкулезной инфекции и может использоваться для дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериозов. Высокой специфичностью обладает также выполняемый *in vitro* квантифероновый (QuantiFERON) тест на наличие туберкулеза, в котором оценивается высвобождение γ -IFN. Этот тест одобрен ВОЗ для диагностики туберкулеза, выполняется в течение одного дня и может быть использован для дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериоза.

7. ПРИНЦИПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА МИКОБАКТЕРИОЗА

Многие авторы утверждают, что выделение НТМ из патологического материала не свидетельствует о безусловной этиологической значимости данного микроорганизма. Выделение культуры НТМ может происходить вследствие ряда причин:

1. случайное загрязнение материала НТМ из окружающей среды (контаминация);

2. носительство НТМ, которые могут заселять (колонизировать) отдельные органы и системы человека (респираторный, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительные пути), не вызывая клинических проявлений заболевания;

3. заболевание микобактериозом.

В настоящее время диагноз микобактериозов основывается на:

- анамнестических данных;
- данных клинического обследования;
- рентгенологических данных;
- данных лабораторного исследования мокроты или другого диагностического материала на наличие НТМБ.

Следует обращать внимание на диагностический материал, из которого выделены НТМ. В случае, если это ткани или жидкости, которые обычно стерильны (костный мозг, спинномозговая жидкость, кровь), то однократное выделение НТМ дает право ставить диагноз микобактериоза. Если это мокрота, моча, промывные воды бронхов или желудка, то однократное выделение культуры может быть связано с контаминацией. Необходимо обращать внимание также на вид НТМ, так как одни из них часто ассоциируются с микобактериозом, а другие вызывают это заболевание

крайне редко. При СПИДе даже однократное выделение НТМ из любого источника (открытого или закрытого) следует расценивать как клинически значимое.

Для постановки диагноза микобактериоза легких общепринятым критерием является многократное выделение одного и того же вида НТМ с учетом соответствующей клинико-рентгенологической картины заболевания [Т. Ф. Оттен и А.В. Васильев, 2005].

В случае однократного выделения НТМ требуется проведение рентгенологического и микробиологического мониторинга в течение 12 месяцев. Тактика врача в случае однократного выделения НТМ определяется с учетом клинико-рентгенологических проявлений болезни, регистрируемых выделений НТМ ранее и результатов микробиологического мониторинга.

Безусловным диагностическим признаком считается выделение НТМ из закрытого очага, т.е. в стерильных условиях (пункция абсцесса, биопсия, операционный материал). Из диагностического материала при заболевании бронхолегочной системы (мокрота, промывные воды бронхов), как правило, выделяют потенциально-патогенные НТМ – *M. avium*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. malmoense*. Именно эти НТМ являются главными этиологически значимыми микроорганизмами и вызывают почти 95% микобактериозов человека. Следовательно, при первом же выделении данных видов НТМ врачу следует подумать о возможности микобактериоза и провести целенаправленное многократное бактериологическое обследование пациента. Во всех случаях выделения НТМ одновременно с *M. tuberculosis* приоритет отдается туберкулезу. Когда пациенты с микобактериозом заражаются туберкулезом, как вторичной инфекцией, и выделяют два вида микобактерий, оба они оцениваются как этиологически значимые микроорганизмы.

Остановившись на факторах, которые необходимо учитывать при постановке диагноза микобактериоза легких, следует учитывать, что заболевание легких, как правило, сопровождается повторным выделением культуры микобактерий одного и того же вида, в то время как однократное выделение более характерно для контаминации или носительства.

Диагностические критерии микобактериоза легких (2):

-одновременное выявление клинических и рентгенологических симптомов патологии органов дыхания и положительной культуры НТМ из любого диагностического материала при исключении других заболеваний, в том числе туберкулеза;

-многократное выделение положительной культуры в динамике из мокроты и образцов бронхиального секрета и установление вида НТМ,

относящихся к потенциально-патогенным;

-многократное выделение положительных культур НТМ (>2) в течение 12 месяцев при наличии длительно протекающих респираторных заболеваний;

-однократное выделение НТМ из стерильных образцов и легочной ткани, полученных при оперативных вмешательствах или биопсии.

Следовательно, факт выделения НТМ у пациента требует от врача тщательного клинического разбора для определения этиологического значения выделенной культуры и проведения дифференциальной диагностики заболевания.

При невозможности установить диагноз микобактериоза клинико-рентгенологическими и микробиологическими методами показано использование дополнительных методов с проведением бронхоскопии с биопсией легочной ткани или видеоассистированной торакоскопии 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+» указываются вид нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациента. Например: диссеминированный микобактериоз легких, *M. avium*.

Постановка диагноза микобактериоза в настоящее время в Республике Беларусь проводится консилиумом врачей на основании всех имеющихся клинических, рентгенологических и бактериологических признаков микобактериоза.

8. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ

Золотой стандарт лечения микобактериозов – индивидуальная терапия с учетом лекарственной устойчивости НТМ.

НТМ обладают высокой естественной резистентностью к антибактериальным препаратам. В разных регионах земного шара чувствительность одного и того же вида НТМ к различным антибактериальным препаратам может отличаться. Это связано, в первую

очередь, с предшествующим лечением инфицированных определенным видом НТМ людей соответствующими антибактериальными препаратами, которые могли быть использованы для лечения туберкулеза (ПТЛС) или других заболеваний (антибактериальные препараты широкого спектра действия) [Литвинов В.И. [и др.], 2008; Heifets L. [et al.], 2004].

Лечение микобактериозов изначально было основано на применении ПТЛС, используемых для лечения туберкулеза. Однако очень важно при использовании ПТЛС учитывать лекарственную резистентность НТМ, так *M. scrofulaceum* устойчивы к изониазиду, стрептомицину, этамбутолу и ПАСК, *M. fortuitum complex* высоко резистентен ко всем ПТЛС, *M. goodii* устойчивы к изониазиду, стрептомицину, но проявляют чувствительность к рифампицину и этамбутолу.

Медикаментозное лечение ПТЛС заболевания, вызванное *M. kansasii*, эффективно, так как *M. kansasii* сохраняют чувствительность к ПТЛС.

Показания к химиотерапии определяются индивидуально с учетом возможного риска и пользы для каждого конкретного пациента. Продолжительность химиотерапии зависит от формы и тяжести поражений. Лечение микобактериозов легких длительное, часто продолжается от 12 до 24 месяцев, при этом нередко наблюдаются тяжелые побочные эффекты и низкая эффективность терапии. Существуют временные рекомендации по набору антибактериальных лекарственных средств, которые следует тестировать в отношении разных групп или видов НТМ. Стандартные протоколы лечения микобактериозов до настоящего времени не разработаны и имеются лишь рекомендации по их использованию для лечения микобактериозов, разработанные Американским и Британским торакальными обществами, которые представлены ниже.

При микобактериозах, вызванных МАС, рекомендуется в лечении использовать аминогликозиды (амикацин), макролиды (кларитромицин, азитромицин), ПТЛС (изониазид, этамбутол, этионамид, пипразинамид, циклосерин), рифамицины (рифампицин, рифабутин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин);

M. kansasii – аминогликозиды (амикацин), кларитромицин, ко-тримоксазол, ПТЛС (изониазид, этамбутол, циклосерин), рифамицины (рифампицин, рифабутин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин);

M. marinum – аминогликозиды (амикацин, канамицин), доксициклин, капреомицин, ко-тримоксазол, линезолид, макролиды (эритромицин, кларитромицин), ПТЛС (этамбутол, циклосерин), рифамицины (рифампицин, рифабутин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин);

M. celatum, *M. gordonae*, *M. Haemophilum*, *M. Malmoense*, *M. Simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. xenopi* – аминогликозиды (канамицин, амикацин), доксициклин, капреомицин, ко-тримоксазол, макролиды (кларитромицин, азитромицин), ПТЛС (изониазид, этамбутол, пиазинамид, ПАСК), рифамицины (рифампицин, рифабутин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин);

M. abscessus *M. chelonae* *M. fortuitum* *M. mucogenicum* *M. Smegmatis* – аминогликозиды (канамицин, амикацин), аугментин, доксициклин, имипенем, ко-тримоксазол, линезолид, макролиды (кларитромицин, азитромицин), ПТЛС (изониазид, циклосерин, этамбутол), рифамицины (рифампин, рифабутин), фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин).

Режим лечения микобактериоза, вызванного МАС

Основными лекарственными средствами являются макролиды (кларитромицин, азитромицин) и этамбутол:

Кларитромицин 500–1000 мг ежедневно перорально или азитромицин 250–500 мг ежедневно перорально

Этамбутол 15 мг/кг в день перорально

Рифампицин 450–600 мг в день перорально

Большинству пациентов, которым не требуется интенсивное лечение (очаговые изменения в легких на фоне бронхоэктазов) или пациентам с развитием побочных эффектов, делающих невозможным ежедневный прием лекарственных средств, рекомендуется интермиттирующий режим терапии (3 раза в неделю). При тяжелом течении и непереносимости пероральных препаратов возможно их введение парентерально. Лечение продолжают до негативации мокроты. Общая длительность терапии составляет, как правило, до 1 года.

Режим лечения микобактериоза, вызванного МАС, у ВИЧ-инфицированных пациентов

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

- Кларитромицин 500 мг 2 раза в день перорально или Азитромицин 500 мг в день перорально

- Этамбутол 15 мг/кг в день перорально или Рифампицин 450–600 мг в день перорально

При наличии резистентности к макролидам в схему лечения могут быть включены аминогликозиды (амикацин) или фторхинолоны (моксифлоксацин). 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.

Профилактика микобактериоза у ВИЧ инфицированных:
Азитромицин 1200 мг еженедельно перорально или Кларитромицин 500 мг 2 раза в день перорально или Рифампицин 450–600 мг в день перорально.

Показанием для химиопрофилактики микобактериоза (МАС) у ВИЧ инфицированных пациентов является снижение числа CD4+ ниже 50 кл/мкл. При повышении числа CD4+ > 100 кл/мкл химиопрофилактику можно завершить.

Режим лечения микобактериоза, вызванного M. kansasii и другими НТМ

Изониазид 300 мг/сут., рифампина 600 мг/сут. и этамбутола 15 мг/кг/сут. ежедневно. Терапия продолжается в течение 1 года (до негативации мокроты).

Хирургическое лечение микобактериоза

При патологии легких, лимфатических узлов, кожи и других органов, вызванной НТМ, довольно часто используется хирургическое лечение. Показанием для хирургического лечения микобактериозов легких является длительное кровохарканье и прогрессирование рентгенологически определяемых легочных поражений. Оперативное вмешательство следует проводить в комбинации с химиотерапией.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие увеличения роли НТМБ в патологии человека каждый врач должен иметь четкое представление об этой патологии – микобактериозах. Несомненно, что увеличение удельного веса микобактериоза в мире и в Беларуси связано с усовершенствованием диагностических технологий, позволяющих быстро выделять и проводить видовую идентификацию НТМБ с определением их лекарственной резистентности. Одним из факторов роста микобактериозов на современном этапе является увеличение числа лиц, инфицированных ВИЧ. Заболеваемость СПИДом активизирует микобактериальную инфекцию на фоне снижения клеточного иммунитета. Вторичная инфекция в виде НТМБ у пациентов со СПИДом усугубляет течение основного заболевания, в 2 раза снижает продолжительность их жизни и может приводить к летальному исходу. Поэтому особенно актуальной и своевременной является информация для врачей, представленная в данном учебно-методическом пособии, по своевременной диагностике микобактериозов, по вопросам дифференциальной диагностики их с туберкулезом, принципам лечения и профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисенко, Т.Д. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериозов на основе совершенствования видовой идентификации микобактерий / Т.Д. Борисенко : дисс ... канд. мед. наук. – Минск, 2015.
2. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии / В.И. Литвинов, М.В. Макарова, М.А. Краснова. – М. : МНПЦТБ, 2008. – 256 с.
3. Микобактериоз легких: состояние проблемы в Республике Беларусь / Л.К. Суркова [и др.] // Рецепт. Приложение. Сб. науч. тр. 1-го съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии». – Минск, 2018. – С. 343–348.
4. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений / М.В. Макарова : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2010.
5. Новожилова, И.А. Микобактериозы: прошлое, настоящее и будущее / И.А. Новожилова // Пробл. туб. и болезней легких, 2004. – № 9. – С. 3–9.
6. Оттен, Т.Ф. Микобактериоз / Т.Ф. Оттен, А.В. Васильев. – СПб. : Мед. пресса, 2005. – 224 с.
7. 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.
8. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis / Y. Jung [et al.] / Int. J. STD AIDS, 2017. – Vol. 28, № 14. – P. 1426–1432.
9. Koh, W., Kwon O., Lee K. // Korean J. Radiol., 2002. – Vol. 3. – P. 145–157.
10. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infection, South Korea, 2007–2016 / Hyewon Lee [et al.] // Emerging Infectious Diseases, 2019. – Vol. 25, № 3.
11. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries / J. Adjemian [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med., 2012. – Vol. 185. – P. 881–886.
12. Jacobson M., Teira R., Libshitz H. [et al.] // Clin. Infect. Dis., 2000. – Vol. 31. – P. 628–631.
13. Isolation of environment mycobacteria from clinical specimens in South-East England: 1973-1993 / M. Yates, A. Paznik [et al.] // Int. J. Tuberc. Long Dis., 1997. – vol. 1. – №1. – P. 75–80.
14. Casal, M. Preliminari multicenter supveillanse of atypical mycobacteria in some European countries / M. Casal // Clinical Mycobacteriology., 1998. – P. 77–81.

Учебное издание

Позднякова Анастасия Семеновна

МИКОБАКТЕРИОЗ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.12.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,81. Уч.- изд. л. 1,38. Тираж 120 экз. Заказ 32.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра пульмонологии и фтизиатрии

А.С. Позднякова

МИКОБАКТЕРИОЗ

Минск БелМАПО
2021

