

Нетуберкулезный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клинических проявлений, диагностика, лечение

*ГКУЗ Московский научно-практический центр борьбы
с туберкулезом ДЗМ*

В.Н. Зими́на

Нетуберкулезный микобактериоз (НТМБ) – инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями (МКБ-10: А-31; В 20.0)

- Практическая важность НТМБ как клинической проблемы обозначилась в течение первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда значительное число больных пациентов умерли от генерализованной МАС-инфекции *
- Практически одновременно с начала 1990-х гг. в экономически развитых странах отмечается неуклонный рост (в разы) заболеваемости НТМБ и у людей с ВИЧ-негативным статусом **

*Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2010. — Vol. 14, № 6. — P. 665-671.

**Falkinham J.O. Nontuberculous mycobacteria in the environment. // *Clin Chest Med.* 2002. — . -Vol.23. -P.529-551.

Причины стремительного роста клинической значимости и интереса к НТМБ

- Увеличение числа больных с иммунодефицитными состояниями:
 - *больные ВИЧ-инфекцией*
 - *пациенты с трансплантированными органами*
 - *другие вторичные иммунодефициты состояния*
- Рост числа людей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (отмечена предрасположенность к НТМБ лиц с ХОБЛ, бронхоэктазами, кистозным фиброзом, пневмокониозами и т.д.)
- Улучшение методов диагностики!
Вероятно ранее большинство нетуберкулезных микобактериозов, были ложно признаны как туберкулез

Контагиозность микобактериозов (1)

По способности вызывать заболевание у человека и животных все микобактерий можно разделить на три группы:

- безусловно патогенные (опасные) для человека и животных виды микобактерий *M. tuberculosis* и *M. Bovis*, *M. leprae* - возбудитель заболевания проказы;
- условно патогенные микобактерий (около 40 видов), которые при определенных условиях могут вызвать заболевания человека. Наиболее клинически значимые из них: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. chelonai*;
- сапрофитные микобактерии, которые свободно живут в окружающей среде и, как правило, не опасны для человека: *M. Terrae*, *M. phlei*, *M. gordonae/aqual*, *M. triviale*, *M. flavescens*, *M. Gastri*

David L., Heyman M. Diseases due to other mycobacteria. — Washington: American Public Health Association. -2004. — P. 572-573.

Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — Vol. 14, № 6. — P. 665-671

Контагиозность микобактериозов

- НТМБ - в настоящее время расцениваются как неконтагиозное заболевание
- Считается, что больной микобактериозом не представляет опасности для окружающих, поскольку не доказано, что нетуберкулезные микобактерии передаются от человека к человеку
- Почва и вода являются естественным резервуаром обитания НТМБ. Их называют «микобактериями окружающей среды»

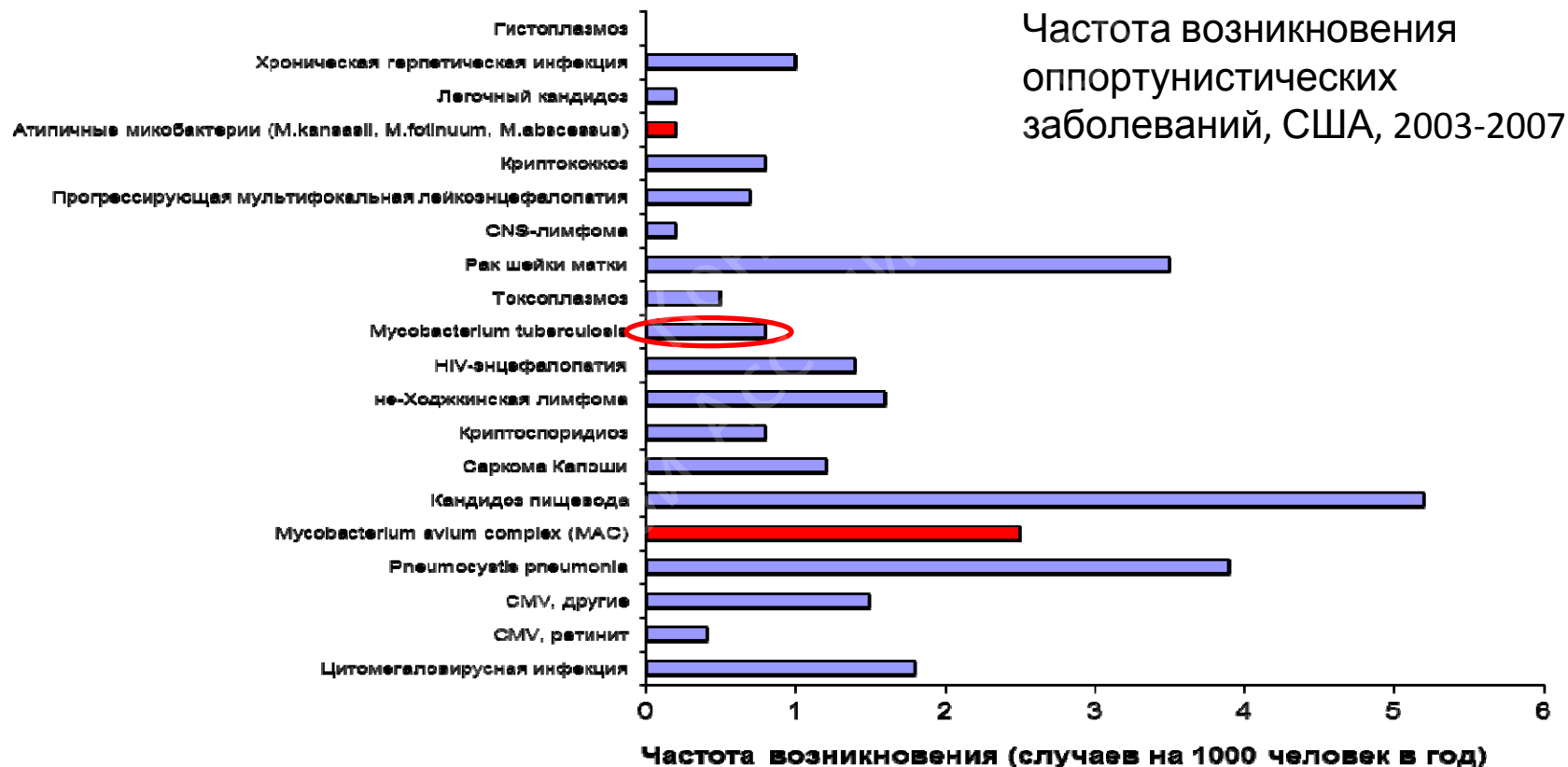
Нетуберкулезный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией

- Говоря об нетуберкулезном микобактериозе у больных ВИЧ-инфекцией при иммунодефиците, обычно подразумевают заболевание, вызванное *Mycobacterium avium-intracellulare* (другое название — *Mycobacterium avium complex*, МАС).
- МАС-инфекция является истинно оппортунистическим СПИД-индикаторным заболеванием и развивается при тяжелом иммунодефиците (чаще при снижении CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл)*

*Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium complex* disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999, Suppl 3: S461–465.

Нетуберкулезный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией

В эру до АРВТ, в благополучных странах (где низкий уровень заболеваемости туберкулезом), МАС-инфекцию регистрировали почти у 40% больных СПИДом*



Нетуберкулезный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией

- По оценочным данным НТМБ среди заболеваний вызванных микобактериальной инфекцией (B20.0) у больных ВИЧ-инфекцией в РФ составляет 3-7%
- У больных ВИЧ-инфекцией в период относительной компенсации Т-клеточного иммунитета или у длительно получающих АРВТ, могут развиваться микобактериозы других видов НТМБ (с такой же частотой как и в популяции в целом)

Клиника МАС-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией

- Симптомы МАС-инфекции неспецифичны и схожи с туберкулезом: лихорадка, потеря веса, слабость
- При МАС-инфекции часто поражается ЖКТ, поэтому наиболее встречаемые симптомы это диарея, боли в животе
- При генерализации процесса наиболее уязвимы костный мозг, печень, селезенка
- Характерно поражение лимфатических узлов (внутригрудных, забрюшинных) с формированием абсцессов

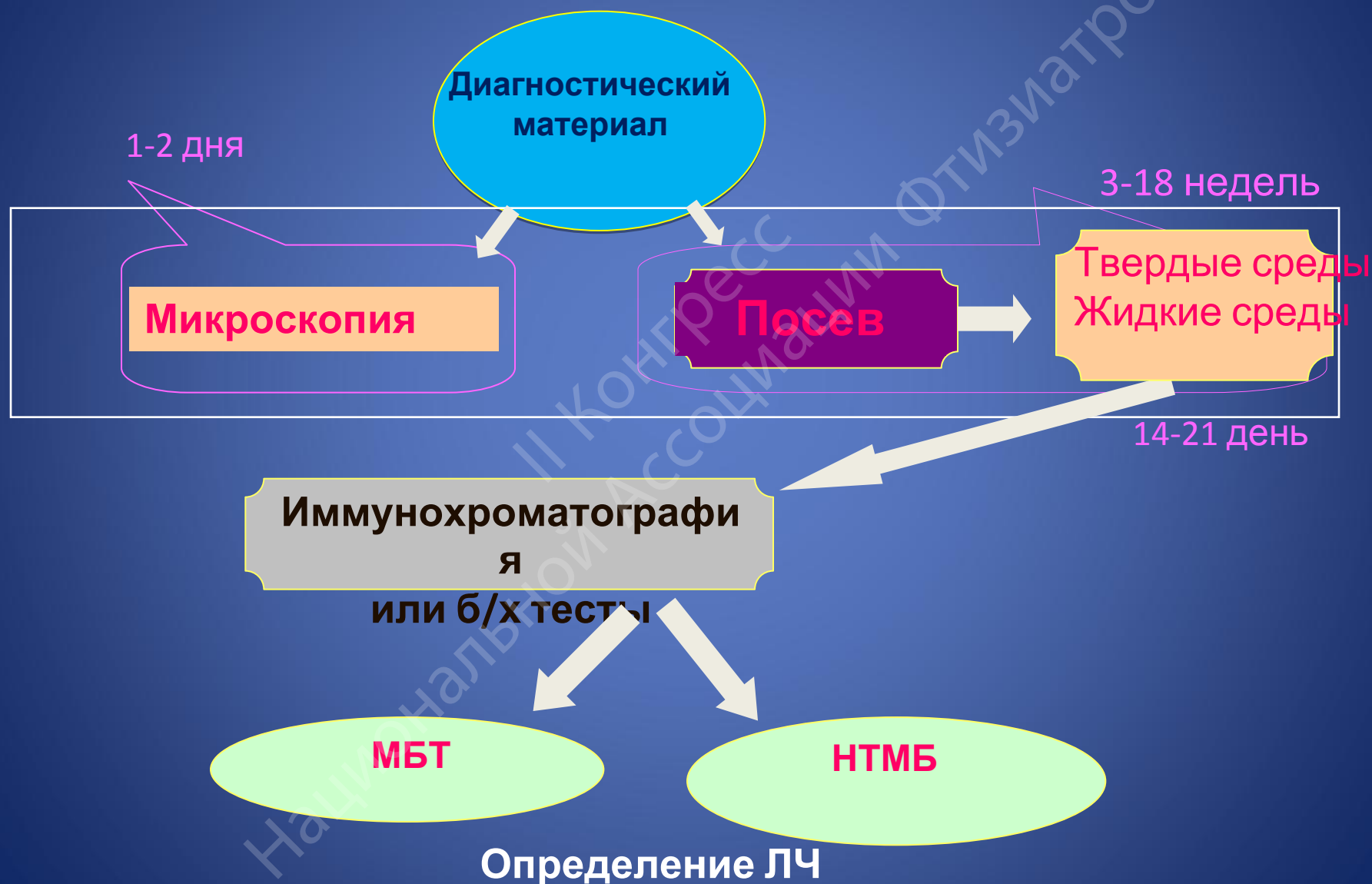
Диагностика:

Дифференциальная диагностика в основном с туберкулезом и лимфомой

- ОАК – часто выраженная анемия, цитопения
- При наличии цитопении, анемии помогает пункция костного мозга с идентификацией возбудителя
- Лучевая диагностика неспецифична: поражение ВГЛУ, инфильтраты, диссеминация, нередко образование полостей распада
- УЗИ ОБП – увеличение печени, селезенки, мезентериальных лимфатических узлов.
- В отличие от туберкулеза поражение серозных оболочек нехарактерно

К. Хоффман, 2011

Схема выявления микобактерий классическими микробиологическими методами (бактериологическая лаборатория фтизиатрической службы)



Видовая идентификация возбудителя, выросшего на средах (референс-лаборатория)

↓
МИКРОСКОПИЯ

↓
КИСЛОТОУСТОЙЧИВЫЕ ПАЛОЧКИ

↙
**Микобактерии туберкулезного
комплекса
(МТК)**

↘
**Нетуберкулезные микобактерии
(НТМ)**

**Быстрая дифференциация
МТК от НТМ:**
• ПЦР IS6110
• TBc-ID (Becton Dickinson)



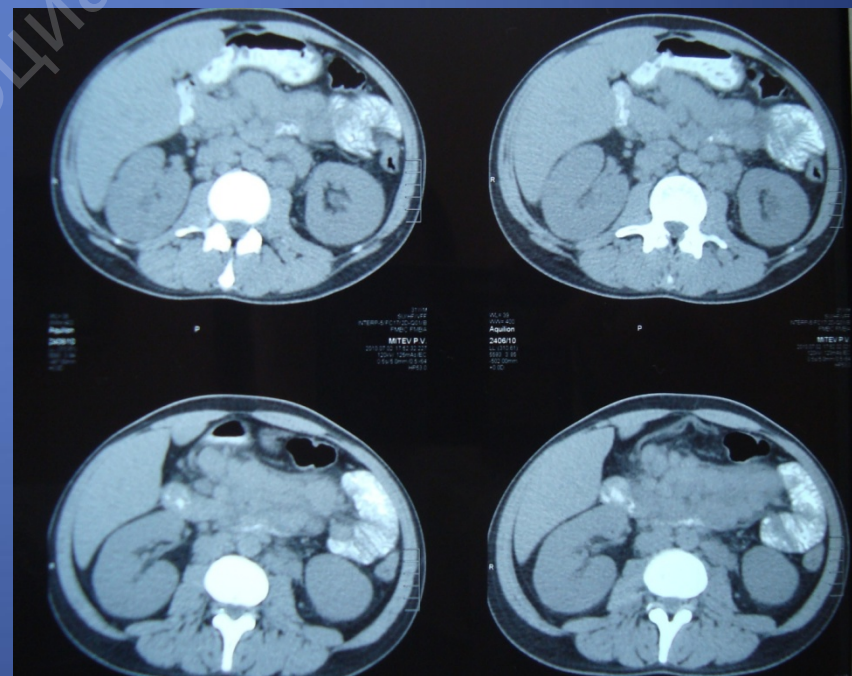
Идентификация НТМ до вида:
• технология ДНК-стрипов (Hain-test)
• масс-спектрометрия

Генерализованная МАС-инфекция с поражением мезентериальных лимфатических узлов с абсцедирование и костного мозга у ВИЧ-инфицированного больного (количество CD4+лимфоцитов 28 клеток/мкл)

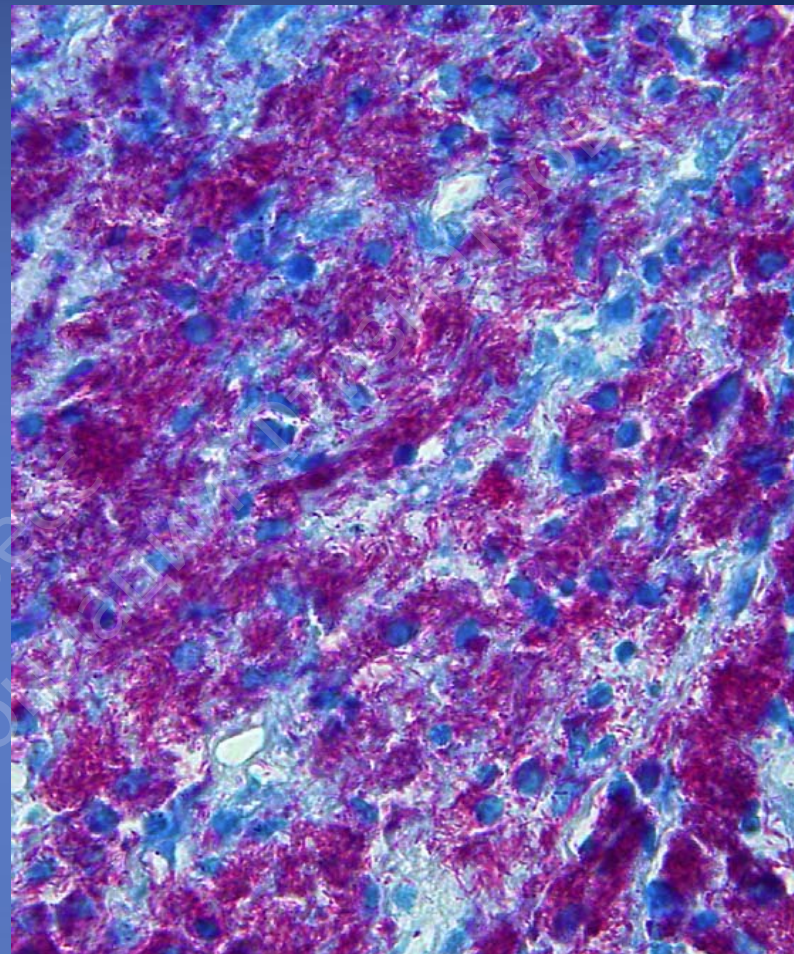
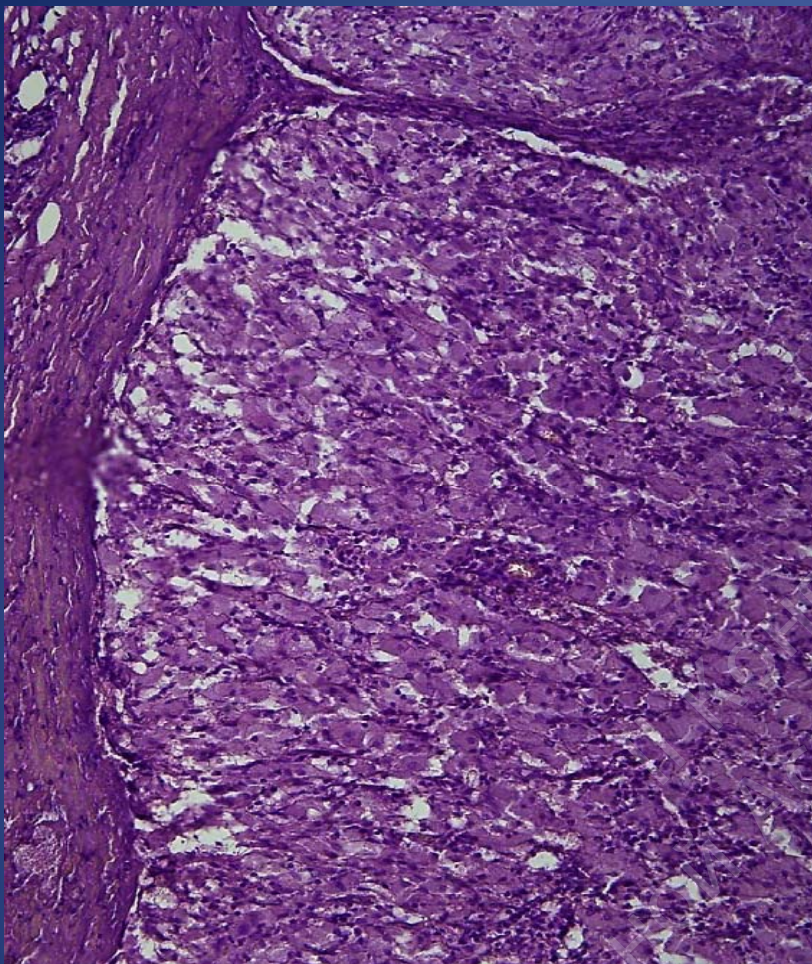
Обзорная рентгенограмма ОГК



Срез КТ ОБП: пакеты увеличенных мезентериальных



Из личного архива клинических наблюдений В.Н. Зиминой (неопубликованные)



Окраска по Цилю-Нильсену
(кислотоустойчивые бактерии в количестве,
не поддающемся подсчету, локализованы в
макрофагах)

*Тест-система для обнаружения ДНК *Mycobacterium avium* и
Mycobacterium tuberculosis при исследовании тканей
(ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)*



ДНК *Mycobacterium avium* ОБНАРУЖЕНА

ДНК МБТ не обнаружены

Критерии диагноза НТМБ (для больных с ВИЧ-инфекцией)

Абсолютные:

Множественное выделение одного и того же вида НТМБ с учетом соответствующей клинико-рентгенологической картины заболевания

Выделение НТМБ из закрытого очага, при получении пробы в стерильных условиях (абсцесс, биопсия, операционный материал, ликвор, экссудат)

Относительные:

Диагноз НТМБ можно ставить и по однократному выделению нетуберкулезных микобактерий, если имеются клинико-рентгено-лабораторные признаки заболевания

Лечение НТМБ

- Лечение нетуберкулезного микобактериоза очень длительное, поликомпонентное
- Терапия высокочувствительная
- Источник финансирования на проблему не ясен (бюджет? ОМС? другие источники?)

Лечение НТМБ сложное и достаточно длительное

Поликомпонентная антбактериальная терапия (комбинация антибиотиков и противотуберкулезных препаратов)

К сожалению спектр ПТП ограничен из-за устойчивости НТМБ к большинству ПТП



Лечение НТМБ с доказанной эффективностью

Вид НТМБ	Режим антибактериальной терапии	Срок мес	Кларитромици н +/-	Степень доказательности
MAC	Кларитромицин 1 000 мг/день или азитромицин 600 мг день; этамбутол 15 мг/кг; рифампин 600 мг/рифабутин 300	12	+	A II
M. kansasii	Рифампин 600 мг ; этамбутол (15 мг/кг); изониазид 300 мг	12	-	A II

Диссеминированная МАС инфекция

Кларитромицин + этамбутол (35 больных с МАС-инфекцией)

или

Азитромицин + этамбутол (24 больных с МАС-инфекцией)

Рандомизированное open-label исследование, 10 центров в США, 1991-1994 гг. 59 пациентов

Исследование прекращено досрочно в связи с появлением существенного различия между группами в связи с исчезновением бактериемии !!!

Исчезновение бактериемии на 16-й неделе лечения:

- Кларитромицин + этамбутол у 85,7% пациентов **$P = 0,007$**
- Азитромицин + этамбутол у 37,5% пациентов

Время (медиана) до исчезновения бактериемии:

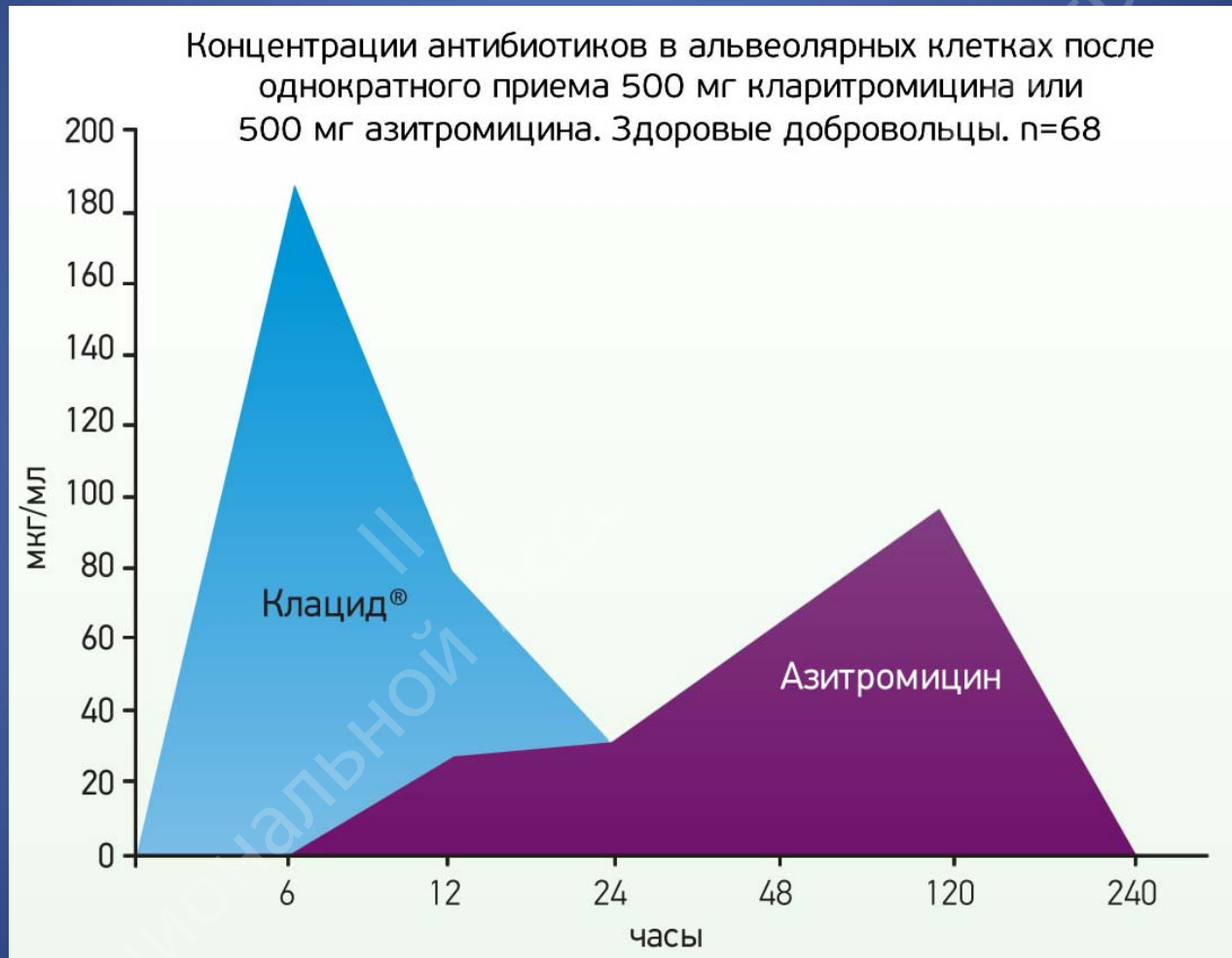
- Кларитромицин + этамбутол - 4,38 недель **$P = 0,0018$**
- Азитромицин + этамбутол – более 16 недель

Нежелательные эффекты:

- Кларитромицин + этамбутол – 9% (3/35) пациентов
- Азитромицин + этамбутол – 8% (2/24) пациентов

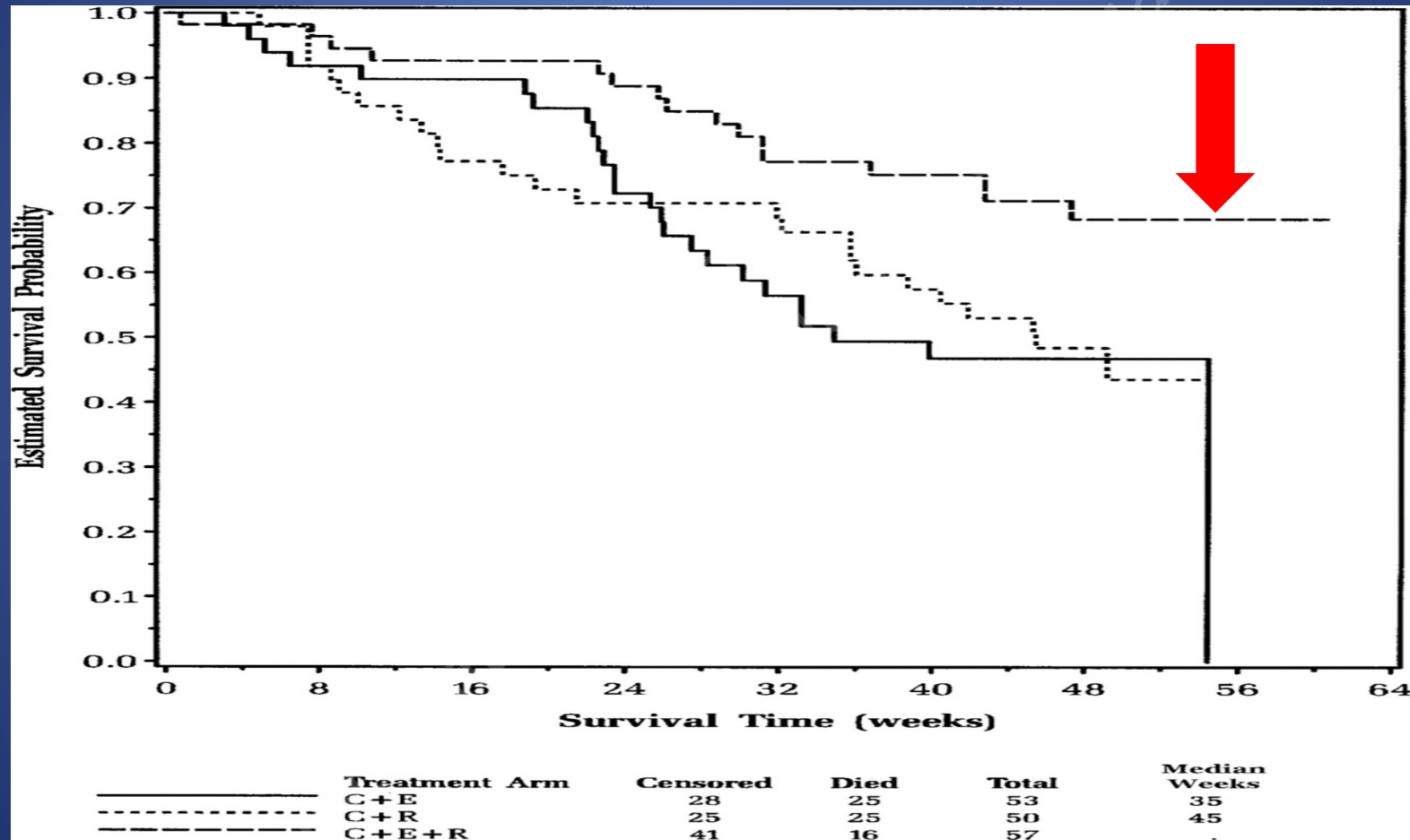
Кларитромицин обеспечивает более высокую концентрацию в альвеолоцитах, в сравнении с азитромицином

(данные по однократным исследованиям, пероральный прием)



Выживаемость среди пациентов, которые получали лечение МАС-инфекции различными схемами полихимиотерапии

Дизайн: многоцентровое, рандомизированное open-label исследование III фазы исследование 3 режимов терапии МАС инфекции у пациентов со СПИДом. 160 пациентов с диссеминированной формой МАС инфекции, лечение в течение 48 недель



Кол-во пациентов и время (недели) между рандомизацией и смертельным исходом указаны под графиком. $P = 0,02$.
С, кларитромицин; Е, этамбутол; R, рифабутин.

МАС инфекции, комбинированное лечение (1?; 2; 3; 4?)

	МАС-инфекция с образованием очагов/бронхоэктазов	МАС-инфекция с образованием полостей в легких	Тяжелая или ранее леченная МАС-инфекция
1. Макролид	Кларитромицин 1000 мг 3 р/нед ИЛИ Азитромицин 500-600 мг 3 р/нед	Кларитромицин 1000 мг 1 р/день ИЛИ Азитромицин 250-300 мг 1 р/день	Кларитромицин 1000 мг 1 р/день ИЛИ Азитромицин 250-300 мг 1 р/день
2. Этамбутол	25 мг/кг 3 р/нед	15 мг/кг 1 р/день	15 мг/кг 1 р/день
3. Рифамицин	Рифампин 600 мг 3 р/нед	Рифампин 450-600 мг 1 р/день	Рифабутин 150-300 мг 1 р/день или Рифампин 450-600 мг 1 р/день
4. Аминогликозид в/в	НЕ НАЗНАЧАЕТСЯ	Амикацин или стрептомицин 25 мг/кг 2-3 р/нед ИЛИ без их добавления	Амикацин или стрептомицин 25 мг/кг 2-3 р/нед

Длительность терапии при МАС-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией (рекомендации CDC, 2013 г.)

Терапия МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных
двухэтапная (фаза индукции и фаза поддерживающая)

Критерии для прекращения терапии (All):

- Длительность терапии не менее 12 месяцев

и

- Отсутствие признаков МАС инфекции

и

- Количество CD4 > 100 клеток/мл на фоне АРВТ более 6 месяцев

Макролиды и антиретровирусные препараты

(лекарственные взаимодействия)

- При назначении **кларитромицина** для лечения МАС-инфекции наиболее предпочтительно включить в качестве третьего препарата – **ИП ВИЧ**. В этом случае нет необходимости коррекции дозы у пациентов без нарушения функции почек.
- При назначении **кларитромицина** и препаратов группы **ННИОТ** происходит снижение дозы кларитромицина. Значение взаимодействия препаратов на эффективность лечения неизвестно. Желательно воздержаться от совместного назначения.
- Одно из свойств **азитромицина** – отсутствие действия на систему цитохрома Р450. Азитромицин характеризуется низким потенциалом взаимодействия с другими препаратами.
- Поэтому, при наличии **клинически значимых** лекарственных взаимодействий кларитромицина и АРВТ (например при выраженном нарушении функции почек) принимается решение о возможности замены кларитромицина на азитромицин.

Клинико-экспертные проблемы микобактериозов

- Сходство клинико-рентгенологических проявлений и обнаружение в мокроте кислотоустойчивых микобактерий часто приводит больных микобактериозами во фтизиатрические учреждения
- Однако, исходя из имеющихся представлений об заболевании, пребывание больных НТМБ в противотуберкулезном учреждении небезопасно
- Высока вероятность заражения туберкулезом, особенно для больных ВИЧ-инфекцией
- Нормативная и клинико-экспертная база (длительность временной нетрудоспособности, критерии стойкой нетрудоспособности) по нозологии в РФ сегодня отсутствует
- Не определено кто осуществляет диспансерное наблюдение больных НТМБ (пульмонолог? фтизиатр? инфекционист?)
- Отсутствуют национальные протоколы ведения таких пациентов

Благодарю за внимание!

Зими́на Вера Николаевна:

+79197214599

vera-zim@yandex.ru