

Ответ на задачу № 2

Answer to the challenge No.2

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) включают в себя представителей рода *Mycobacterium*, исключая *Mycobacterium tuberculosis complex*, *M. leprae complex* и *M. ulcerans* [1]. В настоящее время описаны > 190 видов, относящихся к НТМБ, не все из них патогенны для человека [1]. Микобактериоз — инфекционное заболевание, вызываемое НТМБ с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Заражение НТМБ происходит преимущественно аэрогенным путем из окружающей среды. Передача НТМБ от человека к человеку маловероятна, но не исключена. Обсуждается роль реактивации НТМБ в ткани легких и лимфатических узлах. НТМБ являются условно-патогенными микробами, поэтому для развития болезни необходимо совпадение ряда предрасполагающих к этому факторов, чаще это сочетание уже имеющегося легочного заболевания, длительной колонизации дыхательных путей НТМБ, большая инфицирующая доза и снижение местного и системного иммунитета [2].

M. Kartalija et al. описан иммунофенотип, предрасполагающий к развитию микобактериоза. Данный иммунофенотип характеризуется низким индексом массы тела, скелетными аномалиями (сколиоз, воронкообразная деформация грудной клетки), сниженной продукцией интерферона- γ и интерлейкина-10 [3].

В повседневной практике применяется упрощенная классификация НТМБ по скорости роста на питательных средах на медленно- и быстрорастущие [1, 2]. Необходимо отметить, что патогенность НТМБ различается между конкретными видами. Так, например, инфицирование дыхательных путей человека *M. gordonae*, скорее всего, не приведет к развитию

заболевания, в то время как *M. kansasii* с большой вероятностью ассоциированы с клинически значимым микобактериозом [1].

Клинические проявления НТМБ неспецифичны, выраженность проблем может быть различной — от практически полного отсутствия жалоб до значимого снижения качества жизни. Нередко пациентов беспокоят продуктивный кашель, возможно кровохарканье, субфебрильная температура, слабость, недомогание, одышка [2].

Рентгенологические проявления включают наличие очаговых и фокусных затемнений, полостных образований и / или мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами. Описаны рентгенологические паттерны, более характерные для определенных видов НТМБ, однако подобные заключения носят гипотетический характер и, безусловно, нуждаются в бактериологическом подтверждении [2].

Диагноз микобактериоз легких устанавливается на основании критериев Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*, 2007) и Американского общества по инфекционным болезням (*Infectious Diseases Society of America — IDSA*) [2, 4] (см. таблицу).

У пациентов с НТМБ результаты диагностической пробы с аллергеном рекомбинантным (Диаскинтест®) чаще отрицательные, т. к. при ее проведении выявляется специфический иммунный ответ на введение рекомбинантного белка, содержащего 2 антигена — CFP10 и ESAT-6. Рекомбинантный белок CFP10–ESAT-6 присутствует в вирулентных штаммах микобактерий и отсутствует в вакцинном штамме BCG

Таблица
Клинические и микробиологические критерии, используемые при установлении диагноза микобактериоз легких

Clinical and microbiological criteria used in establishing the diagnosis of pulmonary mycobacteriosis

Клинические критерии	Наличие очаговых или полостных изменений по данным рентгенографии или выявленных при компьютерной томографии высокого разрешения мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами
	Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические критерии	≥ 2 положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на КУМ и посев)
	или
	По меньшей мере 1 положительный посев БАЛЖ на НТМБ или промывных вод бронхов
	или
	Гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или КУМ) при положительном посеве на НТМБ, или по меньшей мере 1 положительный посев мокроты, или посев БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМБ

Примечание: НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость.

и большинстве НТМБ (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) [2].

Микобактериозы легких обычно характеризуются длительным течением, возможны обострения с нарастанием интоксикации, количества и степени гнойности мокроты. Нередко подобные обострения успешно купируются при приеме антибактериальных препаратов короткими курсами, что свидетельствует о потенциальной роли неспецифической микрофлоры в провокации обострений [2].

НТМБ могут быть первичной причиной развития бронхоэктазов [5]. Считается, что локализация бронхоэктазов в средней доле и язычковых сегментах легких является маркером нетуберкулезного микобактериоза [6]. При инфицировании НТМБ может осложняться течение уже имеющейся бронхоэктазии. *N. Kwak et al.* показано, что за 8-летний срок наблюдения 14 % пациентов с предсуществующими бронхоэктазами были инфицированы НТМБ, что сопровождалось утяжелением рентгенологических проявлений болезни [5].

Лечение легочных микобактериозов представляет собой сложную задачу. Как правило, требуется индивидуальный подход с учетом вида НТМБ, их чувствительности к антибактериальным препаратам, особенностей и темпов прогрессирования поражений легких, возраста и сопутствующих заболеваний пациента. В проекте Российских клинических рекомендаций по микобактериозам органов дыхания рекомендуется взвешенный подход к назначению этиотропной терапии и рассматривается возможность патогенетического и симптоматического лечения при отсутствии прогрессирования полостных изменений и небольшой выраженности симптоматики [2]. В то же время в руководстве ATS / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) / Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases — ESCMID) / IDSA рекомендуется проведение этиотропной терапии, но не выжидательная тактика, однако вместе с тем оговаривается необходимость индивидуального подхода и детального обсуждения с пациентом подходов к терапии [1].

В рассматриваемом клиническом случае при выявлении кислотоустойчивых микобактерий методом люминесцентной микроскопии диагностический поиск сужается до 2 диагнозов — туберкулез легких или нетуберкулезный микобактериоз. Длительное малопрогрессирующее течение, компьютерно-томографическая картина двусторонних бронхоэктазов с преимущественным поражением средней доли с вовлечением нижних долей в сочетании с множественными мелкими очагами практически по всем легочным полям, а также отрицательный результат пробы Диаскинтест® свидетельствуют в большей степени в пользу нетуберкулезного микобактериоза. Данное предположение подтверждено результатами посева бронхоальвеолярных смывов с идентификацией *M. avium*.

Обращает на себя внимание соответствие пациентки фенотипу, описанному *M. Kartalija et al.* [3], — наличие дефицита массы тела и воронкообразной деформации грудной клетки. Кратковременный эффект от курсов антибактериальной терапии, назначаемых по поводу обострений, связан с воздействием на неспецифическую флору.

Безусловно, генетические заболевания, ассоциированные с бронхоэктазами (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия), могут осложняться инфицированием НТМБ. Однако отсутствие наследственной отягощенности, дебют респираторных симптомов после 30 лет, отсутствие вовлечения ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы позволяют клинически отвергнуть данные диагнозы. Вероятнее всего, в данном случае у пациентки с иммунофенотипом, предполагающим дефект в синтезе интерферона-γ и интерлейкина-10, наблюдаются бронхоэктазы, спровоцированные *M. avium*.

Литература

1. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
2. Российское респираторное общество. Микобактериозы органов дыхания: клинические рекомендации. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf
3. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 197–205. DOI: 10.1164/rccm.201206-1035OC.
4. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
5. Kwak N., Lee J.H., Kim H.J. et al. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 293. DOI: 10.1186/s12890-020-01331-3.
6. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т. 2-е изд., переработ. и доп. М.: Литтерра; 2017.

References

1. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
2. Russian Respiratory Society. [Mycobacteriosis of the respiratory system: clinical guidelines]. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf (in Russian).
3. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 197–205. DOI: 10.1164/rccm.201206-1035OC.
4. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
5. Kwak N., Lee J.H., Kim H.J. et al. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 293. DOI: 10.1186/s12890-020-01331-3.
6. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide in 3 vol.]. 2nd edn. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).

Информация об авторах / Authors Information

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 614-56-96; e-mail: brodsкая@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>, SPIN-код: 8394-5765)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 614-56-96; e-mail: brodsкая@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>, SPIN code: 8394-5765)

Бутюгина Ирина Николаевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; научный сотрудник лаборатории муко-

висцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina, Pulmonologist, Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Грачева Ольга Юрьевна — заведующая пульмонологическим отделением для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 283-06-16; e-mail: golfa65@yandex.ru

Olga Yu. Gracheva, Head of the Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 283-06-16; e-mail: golfa65@yandex.ru