



Всероссийская ассоциация  
для больных муковисцидозом

# СОГЛАСОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОГО ФОНДА КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА (МУКОВИСЦИДОЗА) И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА **ПО ЛЕЧЕНИЮ МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ**



ИЗДАНО  
БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫМ ФОНДОМ  
«ОСТРОВА»

Санкт-Петербург, 2017

Коллектив авторов

**Согласованные рекомендации  
Американского фонда кистозного  
фиброза (муковисцидоза)  
и Европейского общества  
кистозного фиброза по лечению  
микобактериоза у пациентов  
с кистозным фиброзом**

«Бесплатный контент»

2016

## **Коллектив авторов**

Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом / Коллектив авторов — «Бесплатный контент», 2016

ISBN 978-5-9906416-6-2

Данное издание не является учебником по медицине. Все рекомендации должны быть согласованы с лечащим врачом. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) представляют собой группу микроорганизмов, которая широко распространена в окружающей среде и может стать причиной развития хронической легочной инфекции особенно у пациентов с уже имеющимся воспалительными изменениями в легочной ткани, например, при муковисцидозе (МВ). Поражение легких, вызванное НТМБ, может представлять серьезную опасность для здоровья пациентов с МВ, однако на современном этапе диагностика и лечение микобактериозов не стандартизированы. В рамках работы над данной проблемой Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) создали комиссию врачей-специалистов, целью которой стала разработка рекомендаций по скринингу, исследованию, диагностике и лечению поражений легких, вызванного НТМБ – микобактериозов – у пациентов с МВ. В работе комиссии приняли участие девятнадцать специалистов. Для составления рекомендаций был использован метод формулировки проблемы PICO (пациент/популяция – вмешательство – сравнение – исходы), а также систематические обзоры научной литературы по данной теме. Консенсус достигался путем проведения анонимного голосования среди членов комиссии, которым было предложено оценить каждое утверждение по шкале от 0 до 9, где 0 означал бы полное несогласие, а 9 – полное согласие с тем или иным утверждением. Если в результате 80% и более полученных ответов располагались на оценочной шкале между 7 и 9, то такой результат считался «положительным» согласием. Кроме того, комиссия представила результаты своей работы на суд

профессионального сообщества специалистов по МВ в США и Европе и учла полученные отзывы при составлении итоговых рекомендаций. Для достижения 80% консенсуса между участниками комиссии по каждому пункту рекомендаций было проведено три тура голосования. Таким образом, удалось выработать ряд практически ориентированных, научно обоснованных рекомендаций для скрининга, исследования, диагностики и лечения НТМБ у пациентов с МВ, предложенных в качестве начальной ступени по оптимизации процесса ведения пациентов с МВ, осложненным микобактериозом.

ISBN 978-5-9906416-6-2

© Коллектив авторов, 2016

© Бесплатный контент, 2016

## Содержание

Аннотация	7
Введение	8
Методология	11
Конец ознакомительного фрагмента.	13

# **Коллектив авторов Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом**

Р. Андерс Флото,<sup>{1},2</sup> Кеннет Н. Оливье,<sup>3</sup> Лиза Сайман,<sup>4</sup> Чарльз Л. Дейли,<sup>5</sup> Жан-Луи Херрманн,<sup>6,7</sup> Джерри А. Ник,<sup>8</sup> Пидар Дж. Нун,<sup>9</sup> Дайэна Билтон,<sup>10</sup> Пол Коррис,<sup>11</sup> Рональд Л. Гибсон Ро,<sup>12</sup> Сара Э. Хемпстед,<sup>13</sup> Карстен Кетц,<sup>14</sup> Кэтрин А. Сабадоса,<sup>13</sup> Изабель Серме-Годелю,<sup>15</sup> Алан Р. Смит,<sup>16</sup> Якко ван Инген,<sup>17</sup> Ричард Дж. Уоллас,<sup>18</sup> Кевин Л. Уинтроп,<sup>19</sup> Брюс С. Маршалл,<sup>20</sup> Чарльз С. Хаворт<sup>2</sup>

---

<sup>{1}</sup> Дополнительные материалы публикуются исключительно в интернет-издании. Для просмотра посетите сайт журнала по адресу: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>. Принадлежность авторов к научным учреждениям можно посмотреть в списке в конце статьи. Все вопросы направлять доктору Р. Андерсу Флото, Кембриджский институт медицинских исследований, Кембриджский университет, Биомедицинский кампус, Хиллз-Роуд, г. Кембридж CB2 0XY, Великобритания; [arf27@cam.ac.uk](mailto:arf27@cam.ac.uk) Материал получен 1 июня 2015 года, отрецензирован 17 сентября 2015 года, принят в печать 2 октября 2015 года.

## Аннотация

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) представляют собой группу микроорганизмов, которая широко распространена в окружающей среде и может стать причиной развития хронической легочной инфекции особенно у пациентов с уже имеющимся воспалительными изменениями в легочной ткани, например, при муковисцидозе (МВ). Поражение легких, вызванное НТМБ, может представлять серьезную опасность для здоровья пациентов с МВ, однако на современном этапе диагностика и лечение микобактериозов не стандартизированы. В рамках работы над данной проблемой Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) создали комиссию врачей-специалистов, целью которой стала разработка рекомендаций по скринингу, исследованию, диагностике и лечению поражений легких, вызванного НТМБ – микобактериозов – у пациентов с МВ. В работе комиссии приняли участие девятнадцать специалистов. Для составления рекомендаций был использован метод формулировки проблемы PICO (пациент/популяция – вмешательство – сравнение – исходы), а также систематические обзоры научной литературы по данной теме. Консенсус достигался путем проведения анонимного голосования среди членов комиссии, которым было предложено оценить каждое утверждение по шкале от 0 до 9, где 0 означал бы полное несогласие, а 9 – полное согласие с тем или иным утверждением. Если в результате 80 % и более полученных ответов располагались на оценочной шкале между 7 и 9, то такой результат считался «положительным» согласием. Кроме того, комиссия представила результаты своей работы на суд профессионального сообщества специалистов по МВ в США и Европе и учла полученные отзывы при составлении итоговых рекомендаций. Для достижения 80 % консенсуса между участниками комиссии по каждому пункту рекомендаций было проведено три тура голосования. Таким образом, удалось выработать ряд практически ориентированных, научно обоснованных рекомендаций для скрининга, исследования, диагностики и лечения НТМБ у пациентов с МВ, предложенных в качестве начальной ступени по оптимизации процесса ведения пациентов с МВ, осложненным микобактериозом.

## Введение

### Эпидемиология нетуберкулезного микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) все чаще выделяют в мокроте взрослых пациентов и детей с МВ проживающих как в Северной Америке, так и в Европе<sup>1-17</sup>. По оценкам ученых, распространенность НТМБ среди больных МВ выросла с 1,3 %, по результатам самого первого исследования, проведенного в 1981 году<sup>1</sup>, до 32,7 % по данным исследования взрослых пациентов в возрасте 40 лет и старше с МВ в штате Колорадо, США<sup>9</sup>. На сегодняшний день, в трех самых крупных опубликованных исследованиях, в которых изучался материал от 986<sup>6</sup>, 1216<sup>15</sup> и 1582<sup>17</sup> пациентов с МВ, культуры НТМБ были обнаружены в 13,0 %, 13,7 % и 6,6 % случаев соответственно. Не так давно проведенный анализ данных регистра Американского фонда МВ выявил, что распространенность НТМБ среди пациентов с МВ в США составляет 12 %<sup>18</sup>, однако в разных штатах показатели значительно отличались (0-28 %)<sup>19</sup>. В Северной Америке и Европе у пациентов с МВ чаще всего выявляются культуры, относящиеся к группе медленно растущих микобактерий, в частности представители *Mycobacterium avium complex* (МАС) (в том числе *M. avium*, *M. intracellular* и *M. chimaera*), которые встречаются при анализе распространенности НТМБ, выделенных из мокроты пациентов приблизительно в 72 % случаев<sup>6</sup>. А также представители быстрорастущих видов – *M. abscessus complex* (MABSC) (включающей подвиды *M. abscessus subsp abscessus* (*M. a. abscessus*), *M. a. bolletii*<sup>20</sup> и *M. a. massiliense*<sup>21, 22</sup> (последний, в настоящее время, считается частью подвида *M. a. bolletii*)). На настоящий момент, последний комплекс во многих профильных центрах считается самой распространенной группой НТМБ, встречающейся у пациентов с МВ<sup>7, 15, 17, 21</sup>. К другим реже выделяемым видам НТМБ, выделяемым от пациентов с МВ относятся *M. simiae*<sup>11</sup>, *M. kansasii* и *M. fortuitum*<sup>26</sup>. Стоит отметить, что в отношении распространенности НТМБ и относительной частотности различных видов наблюдается географический разброс, причем как от страны к стране, так и внутри отдельно взятых стран<sup>6, 17, 19, 24, 25, 27</sup>. Инфицирование НТМБ прочно связано с возрастом пациента с МВ – чем старше пациент, тем больше вероятность выделения НТМБ из клинического материала. У 10-летних детей НТМБ встречается в 10 % случаев, а у взрослых пациентов старше 40 лет – в более чем 30 % случаев<sup>9</sup>.

У более 50 % пациентов, у которых МВ был диагностирован во взрослом возрасте (в основном, у женщин), НТМБ колонизируют дыхательные пути<sup>9</sup>. Наблюдается тенденция преобладания того или иного вида НТМБ в зависимости от возраста пациента с МВ: МАС чаще встречаются у пациентов старше 25 лет<sup>6, 7, 17, 27</sup>, а бактерии MABSC характерны для всех возрастных групп, однако, согласно данным некоторых исследований, пик инфицированности приходится на пациентов в возрасте 11–15 лет<sup>17, 28</sup>. Кроме того, по данным Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) различные виды НТМБ характеризуются различной вирулентностью, так, у пациентов с MABSC чаще других диагностируется микобактериоз (см. раздел «Диагноз микобактериоз при МВ»). Заболевание протекает у таких пациентов тяжелее, а смертность выше, чем в других случаях, что связано с более быстрыми темпами снижения функции легких<sup>15, 27, 29, 30</sup>. За последние 40 лет было зафиксировано увеличение частоты распространения НТМБ, выделен-



ных из мокроты с МВ<sup>1, 6, 15, 17, 18, 23</sup>, что частично отражает те изменения, которые наблюдались в указанный период у пациентов, не страдающих МВ<sup>31–38</sup>. С одной стороны, рост частоты диагностики микобактериозов может быть связан с улучшением качества наблюдения за больными, с другой, с усовершенствованием методов микробиологического исследования и выделения микроорганизмов<sup>6, 27, 39, 42</sup>, тем не менее есть прямые доказательства того, что за данной тенденцией стоит реальный рост заболеваемости микобактериозами. В ряде исследований МВ<sup>43</sup> приведена статистика роста заболеваемости микобактериозами из года в год, при этом интенсивность наблюдения за больными и методики выделения культур остаются на прежнем уровне. Исследования кожных проб среди населения США выявили увеличение числа случаев реагирования на антигены НТМБ<sup>44</sup>, что косвенно указывает на возможность роста заболеваемости НТМБ (см. ниже). Кроме того, относительная частота обнаружения бактерии *M. abscessus* в клиническом материале, собранном от пациентов с МВ, за последнее время значительно возросла как в США, так и в Европе<sup>2, 6, 15, 17, 23, 27</sup>, что скорее говорит о реальном изменении уровня инфицированности НТМБ, чем об увеличении количества проб, собранных от населения. К числу возможных причин, объясняющих то, что выделение НТМБ стало встречаться у пациентов с МВ все чаще и чаще, можно отнести следующие: рост риска заражения НТМБ, связанный с более щадящими температурными настройками домашних бойлерных систем<sup>43</sup>, более частый контакт с мелкодисперсной (аэрозольной) водой в душе<sup>46, 47</sup>, более частое применение антибиотиков, в результате которого в легких создается благоприятная для НТМБ среда<sup>27</sup>, длительное применение медицинских препаратов, которые способствуют снижению сопротивляемости организма человека по отношению к НТМБ<sup>43</sup> и/или распространение НТМБ посредством контактов между людьми<sup>48, 49</sup>.

### Микобактериозы у пациентов с МВ

НТМБ может вызвать прогрессирующее воспалительное поражение легких – заболевание, которое называется микобактериозом<sup>50, 51</sup> и характеризуется наличием специфических микробиологических, клинических и рентгенологических признаков, описанных в разделе «Диагноз НТМБЛ при МВ». Однако в последнее время было доказано, что НТМБ могут также присутствовать в легких пациента с МВ, временно, нерегулярно или постоянно, не вызывая при этом развитие микобактериоза и представляя собой бессимптомную инфекцию, обнаружение и диагностирование которой в этом случае сопряжено со значительными трудностями<sup>30</sup>. Кроме того, есть и другие трудности – например, выделение НТМБ из мокроты и других легочных проб или определение того, когда и как нужно начинать лечение микобактериоза (как отмечено в последнем систематическом обзоре Кокрейновского сотрудничества<sup>52</sup>), а также то, какое влияние НТМБ могут оказать на пациентов, которых готовят к трансплантации легких. Как следствие всего вышесказанного, Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) предприняли попытку выработать согласованные рекомендации для врачей с целью упорядочивания и стандартизации процедуры ведения больных с одновременным диагнозом микобактериоз и МВ, что позволило бы провести проспективную оценку имеющихся в настоящее время наилучших практик и сформировать базу для научно-исследовательских программ в будущем. Представленные в статье консенсусные утверждения были выработаны для ведения, как взрослых пациентов, так и детей с МВ, инфицированных НТМБ. Учитывая фактическое отсутствие опубликованных материалов, содержащих руководство для врачей-педиатров<sup>53</sup>, рекомендации по лечению детей с МВ, инфицированных НТМБ, составлены путем экстраполяции данных по взрослым пациентам с учетом практического опыта экспер-

тов и необходимости корректировки схемы приема лекарственных препаратов и, в большинстве своем, (кроме случаев, когда указано иное) не отличаются от рекомендаций для взрослых пациентов.

## **Методология**

### **Структура экспертной комиссии**

Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) пригласили экспертов принять участие в работе комиссии по выработке положений-рекомендаций. Комиссия была сформирована из 19 специалистов (10 из США и 9 из стран Европы) по МВ и микобактериозам с обширным опытом работы, в число которых вошли специалисты по МВ у взрослых и детей, специалисты по трансплантации легких, микробиологи, инфекционисты, а также родственник пациента с МВ. Комиссия была созвана в мае 2012 года, и ее участники были разбиты на пять рабочих подгрупп, каждая из которых отвечала за отдельную тему: эпидемиология и факторы риска, скрининг, микробиология, лечение и трансплантация. Каждая подгруппа выработала по своей теме ряд вопросов, используя схему PICO (метод постановки вопросов по четырем составляющим: пациент/популяция – вмешательство – сравнение – исходы)<sup>54</sup>. После этого вопросы обсуждались и утверждались всей комиссией, а потом проводился систематический информационный поиск по базам научной литературы.

### **Экспертное обсуждение и голосование**

Участники каждой из экспертных подгрупп использовали метод формулировки проблемы PICO в качестве руководства для поиска информации в базе данных PubMed. Все поисковые операции проводились на английском языке и ограничивались периодом с 1984 по 2013 года. Кроме того, подгруппы искали относящиеся к своей теме рекомендации через вебсайты Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA), а также на вебсайтах Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Фонда МВ Великобритании (UK CF Trust). После обзора существующих в научной литературе положений и рекомендаций члены подгруппы приступали к выработке собственных рекомендаций. В октябре 2012 года было проведено повторное собрание, в ходе которого члены подгрупп отредактировали предварительные рекомендации. Кроме того, с помощью голосования было установлено пороговое значение для принятия каждой рекомендации – для этого рекомендация должна была получить одобрение 80 % всех экспертов-участников комиссии (19). Комиссия также проголосовала за неиспользование системы оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE, учитывая скудность имеющихся данных клинических испытаний. Каждая подгруппа загрузила полученные в ходе работы предварительные вопросы в электронный поисковый инструмент (программа Survey Monkey) для проведения анонимного голосования и получения комментариев от всех участников комиссии. Процесс контролировался проектным координатором, который попросил всех участников комиссии оценить каждое утверждение по шкале от 0 до 9, где 0 означал бы полное несогласие с высказанной мыслью, а 9 – полное согласие; при этом 80 % ответов между 7 и 9 по шкале согласия считалось «положительным», достаточным согласием. Под каждым из утверждений было выделено место для комментариев, где голосующие могли привести цитаты из научных источников в подтверждение высказанного мнения или для обоснования предложенных поправок. Члены комиссии должны были проголосовать по всем без исключения утверждениям независимо от личного опыта, специализации и роли в работе комиссии. Было проведено несколько последовательных туров голосования с последующим внесением поправок в текст рекомендаций, и в каждом случае членов комиссии просили проголосовать в течение трех недель. Перед каждым следующим

туром голосования председатели комиссии анализировали полученные результаты и редактировали положения-рекомендации исходя из оставленных респондентами комментариев.

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.