



2-4 сентября 2020

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФТИЗИАТРИИ

Бронхолегочные микозы у больных туберкулезом

Панова Анна Евгеньевна
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»

Заведующая научной лаборатории микробиологии,
кандидат медицинских наук

Симпозиум №1
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
3 сентября 2020



Современное состояние проблемы

- Инвазивные микозы, в т.ч. поражение дыхательной системы за последнее десятилетие стали важной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во многих странах мира
- Широкое применение иммуносупрессантов, цитостатиков, кортикоステроидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур, рост числа больных ВИЧ-инфекцией—только часть причин, вследствие которых число грибковых инфекций значительно увеличивается
- Отмечается появление патогенных свойств у грибов, ранее не считавшихся потенциальными возбудителями микозов и расширение спектра возбудителей микозов легких, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам
- Грибы стали одними из основных и опасных возбудителей внутрибольничных инфекций
- Клинические и радиологические признаки пневмомикозов неспецифичны и не выражены, а микоз может протекать под маской туберкулеза, абсцесса и других заболеваний легких, а также вызывать ко-инфекции
- Определяющее значение в диагностике микозов бронхов и легких имеют данные микробиологических исследований, позволяющие установить и доказать этиологию поражения



Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д.Р. Хоспентала, М.Дж. Риналди; пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.

Hoog de, G.S. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 / G.S. Hoog de, J. Guarro, J. Gene, M.J. Figueras. – CBS: Reus, 2011. – URL: <http://www.clinicalfungi.org/>

Микоз - патогенетический и экологический спутник туберкулеза

- Больные ТБ легких являются группой риска развития вторичных пневмомикозов
- Микотическая инфекция может осложнить туберкулез легких в любой его форме и фазе

Предрасполагающие факторы:

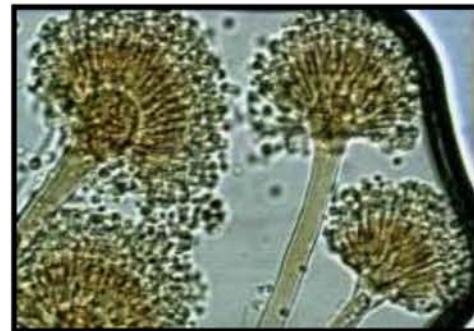
- формирование полостных изменений и бронхэкстазов в легких;
- иммуносупрессивные состояния, включая случаи ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией,
- длительное применение нескольких антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- наличием распространенной колонизации нижних дыхательных путей условно-патогенными грибами;
- проведение инвазивных процедур



Рунке, М. Грибковые инфекции у иммунокомпромитированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика) / М. Рунке // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 4-16.
Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанд. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2016. – 176 с.

Туберкулез и Аспергиллез

- с проблемой ТБ неразрывно связана эпидемиология аспергиллеза (хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), хронического некротизирующего аспергиллеза легких (ХНАЛ) и др.);
- большинство случаев ХАЛ связано с предшествующим ТБ легких, в среднем до 72% всех случаев
- доля пациентов с ХАЛ с предшествующим туберкулезом варьируется от 15,3% в Манчестере (Великобритания) до 93% в Корее.
- большинство случаев ХАЛ не диагностируется из-за отсутствия эффективных методов диагностики в повседневной практике



Hisano Ohba, Seiichi Miwa et al. Clinical characteristics and prognosis of among patients with pulmonary aspergillus// Respiratory Medicine (2012) 106, 724-729

Denning, D.W. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis / D.W. Denning, A. Pleuvry, D.C. Cole // Bull World Health Organ. – 2011. – Vol. 1, № 89(12). – P. 864-872.

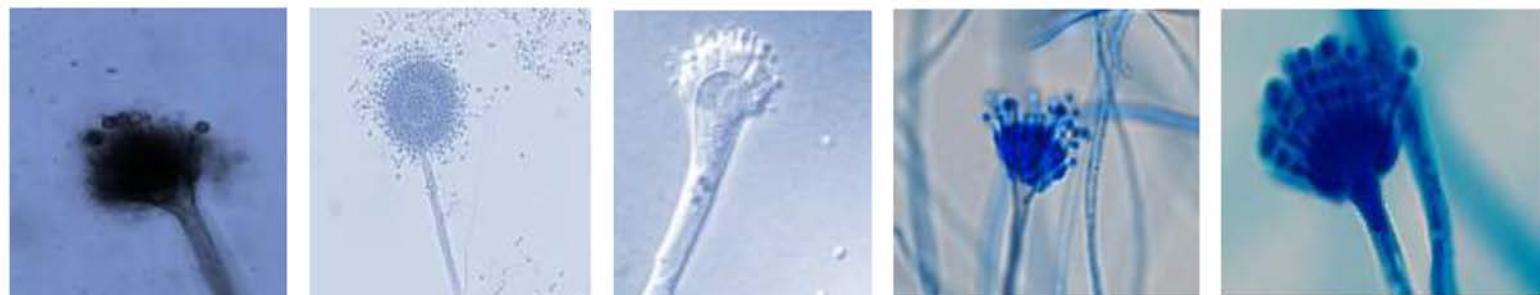
LIFE (Leading International Fungal Education). – URL: <http://www.lifeworldwide.org/>





Цель исследования:

- изучить частоту бронхолегочных микозов
вызванных мицелиальными грибами у больных ТБ
и видовой состав возбудителей



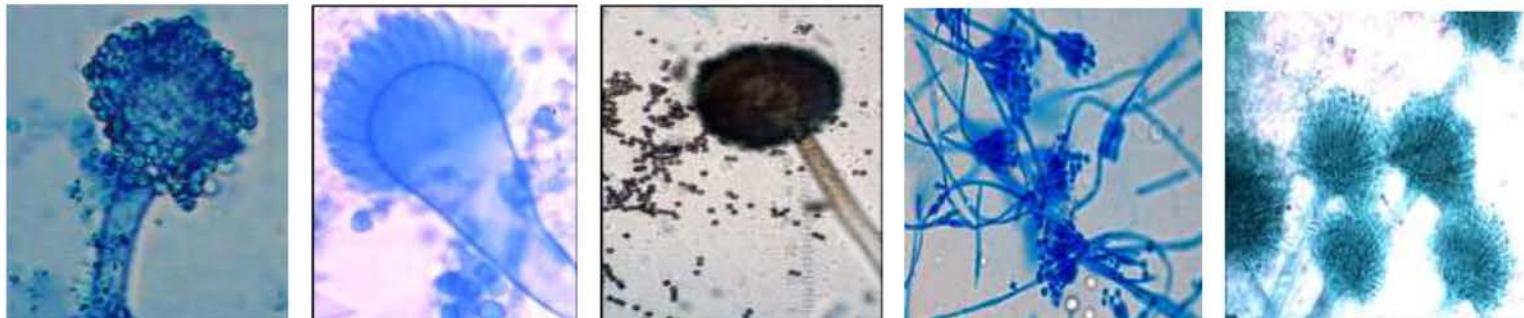
Материалы и методы

- За период с октября 2018 г. по август 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России микологическое обследование провели 472 больным хроническим деструктивным туберкулезом легких с отрицательным ВИЧ-статусом.

биоматериал	всего образцов	всего больных	кратность обследования
БАЛ	339	255	1,3
Мокрота	142	123	1,2
Опер.материал (легкие)	108	108	1
Плевральная жидкость	36	32	1,1
Всего	625	472	1,3

Материалы и методы

- Для диагностики бронхолегочных микозов применяли критерии Европейского Респираторного Общества.
- Диагноз устанавливали при типичной клинической и рентгенологической картине (МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки) в сочетании с подтверждением микробиологическими методами



 Denning D.W., Cadarne J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. European Respiratory Journal. 2016; 47: 45-68.

Методические рекомендации ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» «Лабораторная диагностика легочных микозов во фтизиатрической клинике», 2019



Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management

David W. Denning¹, Jacques Cadarrel², Catherine Beigelman-Aubry³,
Florence Ader^{4,5}, Arunaloke Chakrabarti⁶, Stijn Blot^{7,8}, Andrew J. Ullmann⁹,
George Dimopoulos¹⁰ and Christoph Lange¹¹⁻¹⁴ on behalf of the European
Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European
Respiratory Society

Методы диагностики	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательности
Прямая микроскопия для обнаружение гифов грибов*	A	II
Получение роста культуры	A	III
Гистологическое исследование	A	II
ПЦР детекция <i>Aspergillus</i> **	C	II

* Положительный результат микроскопии – значимый индикатор инфекции

** ПЦР – более чувствительный метод по сравнению с культуральным

Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management

David W. Denning¹, Jacques Cadanel², Catherine Beigelman-Aubry³,
 Florence Ader^{4,5}, Arunaloke Chakrabarti⁶, Stijn Blot^{7,8}, Andrew J. Ullmann⁹,
 George Dimopoulos¹⁰ and Christoph Lange¹¹⁻¹⁴ on behalf of the European
 Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European
 Respiratory Society

Иммунологические тесты	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательности
Определение уровня антигена <i>Aspergillus</i> (галактоманнана) в БАЛ	B	II
Определение уровня антигена <i>Aspergillus</i> (галактоманнана) в сыворотке крови	C	II
Определение IgG антител к <i>Aspergillus</i>	A	II
Ig A и Ig M антитела к <i>Aspergillus</i>	D	III

Микробиологическая диагностика

Образцы: БАЛ, мокрота, плевральная жидкость, опер.материал

1. Микроскопия (калькофлуор белый + КОН) септированный мицелий
2. Посев агар Чапека-Докса (инкубация 10 суток 25 и 35°C)
3. Рост культуры, идентификация до вида

Дополнительно:

1. Определение уровня антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в БАЛ и крови
2. Определение IgG антител к *Aspergillus*



Частота бронхолегочных микозов вызванных мицелиальными грибами у больных туберкулезом органов дыхания

Всего выявлено 48 больных ко-инфекцией ТБ/микоз (10,17%), из них: 29 мужчин (60,42%) и 19 женщин (39,58%) в возрасте от 28 до 83 лет (медиана – 46 лет).

Микозы/ возбудители	Всего обследовано больных ТБ	Количество больных ТБ /микоз	
		Абс.ч.	%
Аспергиллез / грибы рода <i>Aspergillus</i>		46	9,75
Гиалогифомикоз / грибы рода <i>Acremonium</i>	472	2	0,42
Всего		48	10,17

Этиологическая структура микозов у больных ТБ

Микозы	Возбудители, виды	Количество больных	
		абс.ч.	%
Аспергиллез, 95,83% 9 видов	Моно-культуры	37	77,08
	<i>A.fumigatus</i>	16	33,33
	<i>A.niger</i>	13	27,08
	<i>A.flavus</i>	2	4,17
	<i>A.versicolor</i>	2	4,17
	<i>A.candidus</i>	1	2,08
	<i>A.terreus</i>	1	2,08
	<i>A.alliaceus</i>	1	2,08
	<i>A.oryzae</i>	1	2,08
	Смешанные культуры	9	18,75
	<i>A.niger</i> + <i>A. flavus</i>	3	6,25
	<i>A.fumigatus</i> + <i>A.versicolor</i>	1	2,17
	<i>A. fumigatus</i> + <i>A.alliaceus</i>	1	2,17
	<i>A. niger</i> + <i>A.versicolor</i>	1	2,17
	<i>A. niger</i> + <i>A. ochraceus</i>	1	2,17
	<i>A. niger</i> + <i>A.fumigatus</i>	1	2,17
	<i>A.ochraceus</i> + <i>A.flavus</i>	1	2,17
Гиалографомикоз	<i>Acremonium spp</i>	2	4,17
Всего		48	100

Клинические формы ТБ и видовое разнообразие мицелиальных грибов у больных ко-инфекцией: ТБ/микоз

Возбудители, виды	Количество больных ТБ/микоз	ФКТ	инфилтративный	туберкулема	диссеминир	очаговый
Моно-культуры	37	14	10	9	2	2
<i>A.fumigatus</i>	16	6	5	5	0	0
<i>A.niger</i>	13	3	4	3	2	1
<i>A.flavus</i>	2	1	0	0		
<i>A.versicolor</i>	2		<i>M.chimerae intracellurarae</i>	0	0	0
<i>A.candidus</i>	1		<i>M.paragordonae</i>	0	0	0
<i>A.terreus</i>	1	1	0	0	0	0
<i>A.alliaceus</i>	1	0	0	1	0	0
<i>A.oryzae</i>	1	0	1	0	0	0
Смешанные культуры	9	4	2	1	0	2
<i>A.niger + A. flavus</i>	3	0	1	1	0	1
<i>A.fumigatus + A.versicolor</i>	1	1	0	0	0	0
<i>A. fumigatus + A.alliaceus</i>	1	1	0	0	0	0
<i>A.niger + A.versicolor</i>	1	0	<i>M.chimerae intracellurarae</i>	0	0	0
<i>A. niger + A. ochraceus</i>	1	0	0	0	0	1
<i>A.niger + A.fumigatus</i>	1	1	0	0	0	0
<i>A.ochraceus + A.flavus</i>	1	1	0	0	0	0
<i>Acremonium spp</i>	2	1	0	0	0	1
Всего	48	19 (39,58%)	12 (25,0%)	10 (20,83%)	2 (4,17)	5 (10,42)

Выделение ДНК МБТ и культуры МБТ у больных ко-инфекцией: ТБ/микоз

Возбудители, виды	Количество больных ТБ/микоз	ДНК МБТ+ МБТ+	ДНК МБТ+ МБТ-	ДНК МБТ- МБТ-
Моно-культуры	37	6	8	23
<i>A.fumigatus</i>	16	2	3	11
<i>A.niger</i>	13	1	5	7
<i>A.flavus</i>	2	1	0	1
<i>A.versicolor</i>	2	0	0	2
<i>A.candidus</i>	1	0	0	1
<i>A.terreus</i>	1	1	0	0
<i>A.alliaceus</i>	1	0	0	1
<i>A.oryzae</i>	1	1	0	0
Смешанные культуры	9	1	3	5
<i>A.niger + A. flavus</i>	3	1	1	1
<i>A.fumigatus + A.versicolor</i>	1	0	1	0
<i>A. fumigatus + A.alliaceus</i>	1	0	0	1
<i>A.niger + A.versicolor</i>	1	0	0	1
<i>A. niger + A. ochraceus</i>	1	1	0	0
<i>A.niger + A.fumigatus</i>	1	0	0	1
<i>A.ochraceus + A.flavus</i>	1	0	0	1
<i>Acremonium spp</i>	2	0	0	2
Всего	48	8 (16,67%)	10 (20,83%)	30 (62,50%)
ДНК МБТ+ – 18 чел (37,50%)				

ЛУ МБТ у больных ко-инфекцией: ТБ/микоз

Исследование мутаций ДНК МБТ ассоциированных с ЛУ МБТ («ТБ-ТЕСТ», Биочип)

Количество больных ТБ/микоз с ДНК МБТ+	ЛУ МБТ всего	Полирезистентность МБТ	МЛУ МБТ	
			Всего	в т.ч. ШЛУ
15	15 (100%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	7 (77,78%)

Профили фенотипической лекарственной устойчивости МБТ (система MGIT), n=8

ПТП, мкг/мл	S	Inh	R	E	Am	Cp	Etn	Pza	MXF	MXF	LFX	LZD
	1,0	0,1	1,0	5,0	1,0	2,5	5,0	100,0	0,25	1,0	1,0	1,0
полирезистентность МБТ	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	S
	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S
	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	S
МЛУ МБТ без пре-ШЛУ и ШЛУ	R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S
ШЛУ МБТ	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S

S- чувствительность МБТ; R- устойчивость МБТ

Заключение

Пневмомикозы, вызванные мицелиальными грибами у больных деструктивным туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом были диагностированы с высокой частотой, в 10,17% случаев. Среди возбудителей преобладали грибы рода *Aspergillus*: *A.fumigatus*, *A.niger*. Пневмомикозы были выявлены у больных ТБ, вызванного МБТ с лекарственной устойчивостью, в большинстве случаев с МЛУ, в т.ч. ШЛУ

Определяющее значение в диагностике пневмомикозов имеют данные микробиологических исследований, что ставит перед лабораториями медицинских организаций фтизиатрического профиля задачи применения микологических методов обследования больных ТБ



Благодарю за внимание!

Анна Евгеньевна Панова

anna_panova@bk.ru

+7 910 418 83 74