

# NE TUBERKULIOZĖS MIKOBAKTERIJŲ SUKELTOS PLAUČIŲ LIGOS

*Diana Kalašinskienė*

*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

## ĮVADAS

Sergamumas plaučių tuberkulioze išlieka didelis besivystančiose šalyse, o ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse sparčiai daugėja plaučių ligų, sukeltų ne tuberkuliozės mikobakterijų (NTM). Ar šioms mikobakterijoms gydytojo darbe turėtų būti skiriamas toks pats dėmesys kaip ir *M. tuberculosis*?

## NE TUBERKULIOZĖS MIKOBAKTERIJŲ SUKELTOS PLAUČIŲ LIGOS

### Koks NTM sukeltų plaučių ligų dažnis?

NTM dažnai vadinamos „atipinėmis“ mikobakterijomis. Tai fakultatyviniai, intraląsteliniai, rūgščiai atsparūs patogenai, galintys daugintis makrofagų viduje. Dabar žinoma daugiau kaip 150 skirtingų NTM rūšių, kurios skiriasi savo virulentiškumu. NTM plačiai paplitusios aplinkoje. Pavyzdžiui, *M. avium* kompleksas (MAK), dažniausiai pažeidžiantis plaučius, paplitęs Šiaurės Europoje, Afrikoje, Australijoje ir JAV. Manoma, kad žmogus NTM užsikrečia tiesiogiai per vandenį, dirvožemį. Nėra įrodymų, kad NTM perduodama iš gyvūno – žmogui, ar iš žmogaus – žmogui. Didėjantis sergamumas NTM sukeltomis plaučių ligomis registruojamas daugelyje pasaulio regionų. Neseniai JAV ištyrus 2,3 mln. vyresnių kaip 65 m. asmenų nustatyta, kad NTM sukeltų plaučių ligų dažnis padidėjo 8,2 proc. kasmet nuo 1997 iki 2007 m. (47 atvejai/100 000 gyv.), o Australijoje šios ligos dažnis padidėjo

nuo 2,2 iki 3,2 /100 000 gyv. skaičiuojant nuo 1999 m. iki 2005 m. Taip pat per šį laikotarpį pasikeitė ir sergančiųjų grupės: ligos dažnis rūkančiųjų vidutinio amžiaus vyrų grupėje mažėja, o pagyvenusių nerūkančių moterų grupėje ėmė didėti.

**Kada NTM sukelia plaučių ligą?** Ligos atsiradimui svarbus NTM virulentiškumas ir užsikrėtusiojo sveikatos būklė. Pavyzdžiui, *M. intracellulare* yra patogeniškesnė nei *M. avium*, o NTM dažniau sukelia plaučių ligą sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga, cistine fibroze, bronhektazėmis, plaučių silikoze, kitomis pneumokoniozėmis ar esant sutrikusiai imuninės sistemos funkcijai (dėl ŽIV infekcijos, imunosupresijos po organų transplantacijos).

### Kokios gali būti ligos pasireiškimo formos?

Žinomos trys NTM sukeltos plaučių ligos formos (žr. 1 ir 2 pav.): 1) židininė-bronhektazinė; 2) ertminė; 3) hipersensityvinis pneumonitas (HSP). Pastaroji ligos forma pasireiškia žymiai rečiau nei kitos. Poūmiam HSP būdingas kosulys, dusulys, karščiavimas, o ūminiam – kvėpavimo nepakankamumas, bronchiolitas ar fibrozė. Pastebėta, kad į kaverninę plaučių tuberkuliozę panaši liga dažniausiai pasireiškia rūkantiems, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga ar anksčiau sirgusiems plaučių tuberkulioze pacientams. Radiologiškai stebimos ertmės viršutinėje plaučių skiltyje. Karščiavimas ir iškosėjimas



1 pav. Kairiojo plaučio ertminė NTM forma.



2 pav. Židininė-bronchektazinė NTM forma.

kraujo žymiai retesnis nei sergant plaučių tuberkuloze. Šios ligos formos progresavimas lėtesnis, o mirštamumas mažesnis nei sergant tuberkuloze. Esant židininei-bronchektazinei formai, dažniausiai iš kvėpavimo takų išskiriama *M. avium*, *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. malmoense*. Dažniausi simptomai – lėtinis kosulys, skrepliavimas. Dusulys, karščiavimas pasireiškia retai. Bronchektazės dažniausiai randamos dešiniojo plaučio vidurinėje

skiltyje ir kairiojo plaučio liežuvėliniuose segmentuose. Ši ligos forma progresuoja lėtai.

**Kaip diagnozuojama NTM sukelta plaučių liga?** Įtarti NTM sukeltą plaučių ligą padeda atidi ligonio apžiūra ir išsamiai surinkta ligos anamnezė. Ypač dėmesį atkreipti reiktų į simptomus ir gretutines ligas. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija ir krūtinės ląstos rentgenografija padeda aptikti pokyčius, būdingus šiai ligai, ir stebėti jų eigą. Atlikus krūtinės ląstos radiologinį tyrimą dažniausiai randamos cilindrinės bronhektazės, difuziškai pasiskirstę židiniai ar nedideli infiltratai, „šakelės su pumpurėliais“ pokyčiai, „korio“ ar „matinio stiklo“ vaizdas. Kadangi svarbu NTM sukeltą plaučių ligą atskirti nuo plaučių tuberkuliozės, vertinant radiologinius vaizdus svarbu atsiminti, kad, skirtingai nei tuberkuliozės atveju, esant NTM plaučių ligai ertmės būna plonesnėmis sienelėmis, lokalizuojasi greta pleuros, dažnesnis ir ryškesnis pleuros sustorėjimas, o skysčio pleuros ertmėse nustatoma retai. Sutarta, kad mikrobiologinis tyrimas yra pagrindas nustatant ligos diagnozę ir parenkant gydymą. Rekomenduojama NTM sukeltos plaučių ligos diagnozę patvirtinti esant vienam iš šių kriterijų: teigiama NTM kultūra dviejuose skirtinguose skreplių ėminiuose; teigiama NTM kultūra daugiau nei viename bronchų aspirate ar BAL skystyje; plaučių bioptate rastas granulominis uždegimas arba rūgščiai atsparios bakterijos ir teigiama NTM kultūra iš kvėpavimo takų sekreto. Nepaisant radinių mikroskopuojant, būtini kvėpavimo takų sekreto pasėliai. Kietoje terpėje dauguma NTM užauga per 2-3 sav., o greitai augančių mikobakterijų porūšiui priklausančios NTM – per 1 sav. Naudojant tradicinį pasėlį galima aptikti tik bakterijų augimą, pigmentacijos susidarymą ir įvertinti mikobakterijų kolonijų morfologiją. Pastaraisiais metais sparčiai

1 lentelė. NTM plaučių infekcijos pradinio empirinio gydymo rekomendacijos.

NTM	Vaistų derinys
<i>M. avium</i> complex	M, R, E ± tobramicinas
<i>M. kansasii</i>	H (Ch), R, E ± M
<i>M. xenopi</i>	M, H (Ch), R, E ± tobramicinas
<i>M. malmoense</i>	M, H (Ch), R, E
<i>M. szulgai</i>	H, R, Z, E ± M (Ch)
<i>M. abscessus</i>	>3 vaistai pagal pasėlio jautrumą
<i>M. fortuitum</i>	>2 vaistai pagal pasėlio jautrumą
<i>M. chelonae</i>	M, 2 ar daugiau vaistų pagal pasėlio jautrumą

Paaiškinimas. H – izoniazidas; R – rifampicinas; E – etambutolis; Z – pirazinamidas; M – makrolidas (dažniausiai skiriamas klaritromicinas); Ch – chinolonai (dažniausiai skiriamas moksifloksacinas).

populiarėja molekuliniai tyrimai, kurie yra greitesni ir specifiškesni.

**Kaip gydoma NTM sukelta liga?** Išskyrus ir identifikavus NTM rūšį iš respiracinių ėminių pradedama gydyti. Koks gydymas bus skiriamas priklauso nuo NTM rūšies, nes įvairių rūšių jautrumas antibiotikams skiriasi. Nors jautrumo vaistams testas *in vitro* *M. tuberculosis* atveju gerai koreliuoja su klinikiniu atsaku, deja, tokios koreliacijos nėra stebima daugelio NTM rūšių atveju. Klinikiniai ligos simptomai ir ryškūs radiologiniai pokyčiai svarbūs nustatant gydymo intensyvumą ir ligos prognozę. Dar iki gydymo pradžios plaučiuose atsiradusios ertmės, pleuros sustorėjimas, atelektazė ir bronchektazės yra blogos prognozės požymis. Lėtinės ligos, mažas kūno masės indeksas taip pat blogina ligos prognozę. Svarbu neužmiršti, kad gydymas gali būti sunkiai toleruojamas ar neveiksmingas (pvz. *M. avium* yra

atspari makrolidams). Gera žinia ta, kad bronchektazės, kurių dažniausiai priežastis *M. avium* kompleksas (MAK), progresuoja gana lėtai. Tačiau, radiologiškai radus ertmę viršutinėje plaučio skiltyje, ligos progresavimas yra žymiai greitesnis. Neišplitusios NTM ligos atveju rekomenduojama skirti mažiau intensyvių gydymą, nes nėra tvirtų įrodymų, kad uždelstas gydymas lemtų blogesnę ligos prognozę. Dėl minėtos priežasties, ypač radus nedaug bronchektazių, nėra paprasta nuspręsti, kada pradėti gydymą. Atidėjus gydymą, būtinas nuolatinis ligonio stebėjimas. Paūmėjus klinikiniams simptomams, progresuojant radiologiniams pokyčiams gydymas turėtų būti skiriamas nedelsiant. Taip pat turėtų būti optimizuotas gretutinių ligų (lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, cistinės fibrozės, gastroezofaginio reflukso ligos, ŽIV infekcijos) gydymas.

NTM sukeltas HSP dažniausiai gydomas gliukokortikosteroidais. Juos rekomenduojama skirti kai simptomai yra nuolat ir ryškūs. Tačiau vaistų dozė ir gydymo trukmė nėra tiksliai apibrėžta. Taip pat neaišku, ar antimikobakterinė terapija pagreitina būklės gerėjimą. Jei visgi nusprendžiama skirti antibiotikų, tai juos reikia skirti kelis mėnesius.

NTM sukeltos židininė-bronchektazių ir plaučių ertminė formos dažniausiai gydamos empiriškai, nes *in vitro* nustatytas atsparumas vaistams (ypač klaritromicinui) ne visada sutampa su klinikiniu efektu ( žr. 1 lentelę). Siekiant išvengti atsparių vaistams padermių susiformavimo, gydymui skiriami keli antibiotikai. Gydymas yra ilgalaikis ir trunka 18–24 mėnesių. Kartais gali būti svarstoma operacinio gydymo galimybė, kai pokyčiai plaučiuose yra lokalūs ir gydymas antibiotikais yra neefektyvus dėl TNM atsparumo vaistams.

## APIBENDRINIMAS

NTM sukeltų ligų skaičius pasaulyje sparčiai didėja. Dažniausiai sutinkamos ligos klinikinės formos – židininė-bronchektazių ir ertmė plaučių formos. Yra svarbu NTM sukeltas plaučių ligas atskirti nuo plaučių tuberkuliozės, nes tuberkuliozei gydyti skiriami vaistai menkai veikia NTM. Diagnozei nustatyti svarbiausias yra mikrobiologinis tyrimas, tačiau daug vilčių teikia nauji greiti molekuliniai tyrimo metodai. Dar vis išlieka neatsakytų klausimų dėl gydymo. Svarbiausi iš jų – ar ankstyvas ligos gydymas pagerina ligos išeitį, kokia tinkamiausia gydymo trukmė, kokie antibiotikų deriniai yra efektyviausi.

---

## LITERATŪRA

1. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6(6): 597–613.
2. Lettieri CJ. Nontuberculous Mycobacteria: Update on Diagnosis and Treatment. *Medscape Pulmonary Medicine*, <http://www.medscape.org/viewarticle/56854>.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA 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.