

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Эйдельштейн И.А.
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

Долгополов И.С.^{1,2}, Зайцева А.В.¹, Хамцова Ж.В.³, Иванова А.В.¹, Цветкова Е.О.¹

¹ ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», Тверь, Россия

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

³ ГБУЗ Тверской области «Центр специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева», Тверь, Россия

Контактный адрес:

Игорь Станиславович Долгополов
Эл. почта: irdolg@rambler.ru

Ключевые слова: атипичный микобактериоз, *Mycobacterium genavense*, дети, диагностика, масс-спектрометрия, антибиотики.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

В данной статье представлено описание первого клинического случая комбинированной легочной и абдоминальной инфекции *M. genavense* у ранее здорового, иммунокомпетентного ребенка с быстрым ответом на терапию и полным выздоровлением. Позитивный исход был определен современным уровнем диагностики в локальной микробиологической лаборатории, которая смогла в кратчайшие сроки выделить и провести идентификацию атипичной микобактерии.

Original Article

Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in an otherwise healthy child: a clinical case and literature review

Dolgoplov I.S.^{1,2}, Zaitseva A.V.¹, Khamtsova Zh.V.³, Ivanova A.V.¹, Tsvetkova E.O.¹

¹ Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia

² Tver State Medical University, Tver, Russia

³ V.P. Avaev Center for Specialized Types of Medical Care, Tver, Russia

Contacts:

Igor S. Dolgoplov
E-mail: irdolg@rambler.ru

Key words: atypical mycobacteriosis, *Mycobacterium genavense*, children, diagnosis, mass spectrometry, antibiotics.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

This paper presents the first clinical case of combined pulmonary and abdominal *M. genavense* infection in an otherwise healthy, immunocompetent child with an early treatment response and full recovery. The favorable outcome was determined by rapid microbiological diagnosis using up-to-date diagnostic methods followed by targeted antimicrobial therapy.

Введение

Mycobacterium genavense представляет собой условно-патогенную нетуберкулезную микобактерию (НТМ), впервые описанную в 1990-х гг. в качестве основной причины фатальной диссеминированной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [1]. Эта медленно-растущая повсеместно распространенная микобактерия выделяется из водопроводной воды, а также от диких и домашних животных (птиц, кроликов, кошек, хорьков,

змея и др.) [2–4]. Это наиболее часто выделяемая микобактерия у попугаев различных видов [5]. Несмотря на то что *M. genavense* колонизирует желудочно-кишечный тракт здоровых людей, передача патогена от человека к человеку не была продемонстрирована [6, 7].

В качестве условно-патогенной бактерии *M. genavense* встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями на фоне длительной иммуносупрессивной

терапии, трансплантации солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток [8, 9].

У пациентов без характерных признаков иммунодефицита диагноз инфекции *M. genavense* клинически и микробиологически сложен из-за трудностей рутинного культивирования организма и отсутствия специфических симптомов даже при фатальном течении инфекционного процесса. В 2019 г. Международный союз иммунологических обществ (IUIS) выделил группу пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, связанными с дефектами внутреннего и врожденного иммунитета, при которых существенно увеличивается риск развития атипичных микобактериозов. В этой группе пациентов наблюдаются различные нарушения в передаче сигналов в системе интерлейкина-12/23 (ИЛ-12/23) или интерферона гамма (ИФН- γ). Отсутствие количественного снижения уровня лимфоцитов и их субпопуляций, нейтрофилов или уровня антител не позволяет выявить иммунодефицит рутинными диагностическими методами и требует проведения секвенирования ДНК для выявления мутантных генов [10].

Далее представлен первый описанный в литературе случай успешной диагностики и лечения диссеминированной инфекции *M. genavense* у ранее здорового ребенка.

Описание клинического случая

Ранее здоровый мальчик, 6 лет, поступил в стационар в состоянии комы (6 баллов по шкале комы Глазго [ШКГ]), на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), через 8 ч. после попытки оперативного вмешательства по поводу подозрения на острый аппендицит. Семейный и аллергологический анамнезы неотягощены. Два старших сиблинга полностью здоровы. Вакцинирован согласно Национальному календарю профилактических прививок. Регулярно наблюдался в поликлинике по месту жительства. Посещал дошкольное образовательное учреждение. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ 9–10 раз в год, ветряная оспа 1,5 года назад. Перенес острый гепатит А за 4 мес. до настоящего заболевания. Ребенок проживает в поселке городского типа, в доме нет домашних животных, включая птиц. Сделанная 2 года назад туберкулиновая проба – положительная (папула 7 мм), однако при проведении рентгенографии очаговых и инфильтративных теней в лёгких обнаружено не было.

За двое суток до госпитализации в наше учреждение поступил в районную больницу с подозрением на острый аппендицит. Отмечалась слабость, боль в животе, лихорадка до 38°C, незначительная одышка. На фоне нарастания болей в животе и количества лейкоцитов $9,6 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево было принято решение о проведении оперативного вмешательства. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) не проводилась. Отмечена тахикардия до 126 уд/мин и SpO_2 90%. При проведении вводного наркоза наблюдались снижение $\text{SpO}_2 < 90\%$ и нарастание

одышки. Пациент был интубирован и переведен на ИВЛ. С диагнозом «ларингоспазм, аспирационная пневмония, вызванная пищей и рвотными массами» переведен в областную детскую больницу.

При поступлении состояние крайне тяжелое, кома средней степени, температура тела – 37,7°C. Масса тела – 17 кг (-2 SD), рост – 110 см (-1,6 SD). При аускультации выслушиваются разнокалиберные хрипы над всей поверхностью лёгких, живот вздут, перистальтика не выслушивается, асцит, гепатомегалия + 4 см, селезенка + 2 см из-под края реберной дуги. Гемоглобин – 122 г/л, лейкоциты – $8,7 \times 10^9/\text{л}$, метамиелоциты – 2%, тромбоциты – $202 \times 10^9/\text{л}$. С-реактивный белок (СРБ) – 332 мг/л, АСТ – 129 Ед/л, АЛТ – 99 Ед/л, прокальцитонин – 66,8 нг/мл. На компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлено наличие двусторонней полисегментарной инфильтрации, чередующейся с множественными полостями в нижних долях обоих лёгких, и двустороннего гидроторакса (Рисунок 1А). На УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатоспленомегалия, мезентериальная лимфаденопатия до 2 см и ненапряженный асцит. Начата терапия цефепимом и амикацином в максимально рекомендованных дозах. Стабильность гемодинамики обеспечивалась инфузией норадреналина и допамина.

Через 6 ч. после поступления развился спонтанный напряженный пневмоторакс справа (Рисунок 2), который был дренирован. На рентгенограмме ОГК: двусторонняя полисегментарная сливная инфильтрация ткани лёгких, правосторонний напряженный гидропневмоторакс, буллы в нижних долях правого и левого лёгких (Рисунок 1). Сохранялось вздутие живота, вялая перистальтика, асцит. Была проведена смена антибиотикотерапии на меропенем 35 мг/кг/сут, амикацин 15 мг/кг/сут и метронидазол 22,5 мг/кг/сут с учетом крайне тяжелого состояния пациента и высокого уровня воспалительных маркеров сепсиса. В анализах крови – повышение уровня лейкоцитов (нейтрофилез), тромбоцитопения и анемия 1-й степени, уровни АСТ и АЛТ в 2,5–3 раза выше нормы. Подробно динамика показателей крови за период пребывания в стационаре представлена в Таблице 1.

На день +3 диагностирован гидропневмоторакс слева. Проведено дренирование по Бюлау с продолжением дренирования правой плевральной полости. С диагностической и лечебной целями произведены торакоцентез слева и парацентез. В обоих случаях получено мутное серозное содержимое без запаха. Цитологическое исследование: выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. У пациента сохраняется крайне тяжелое состояние без тенденции к улучшению. Содержание кислорода во вдыхаемой смеси 55–65% при жестких параметрах ИВЛ.

На день +5 (< 48 часов от момента начала культивирования) из плевральной и асцитической жидкости выделена *M. genavense*. Посев клинического материала осуществлялся на стандартные питательные среды, в том числе на хромогенный агар для уропатогенных бактерий – UTIC (Laboratorios Conda S.A., Испания), кровя-

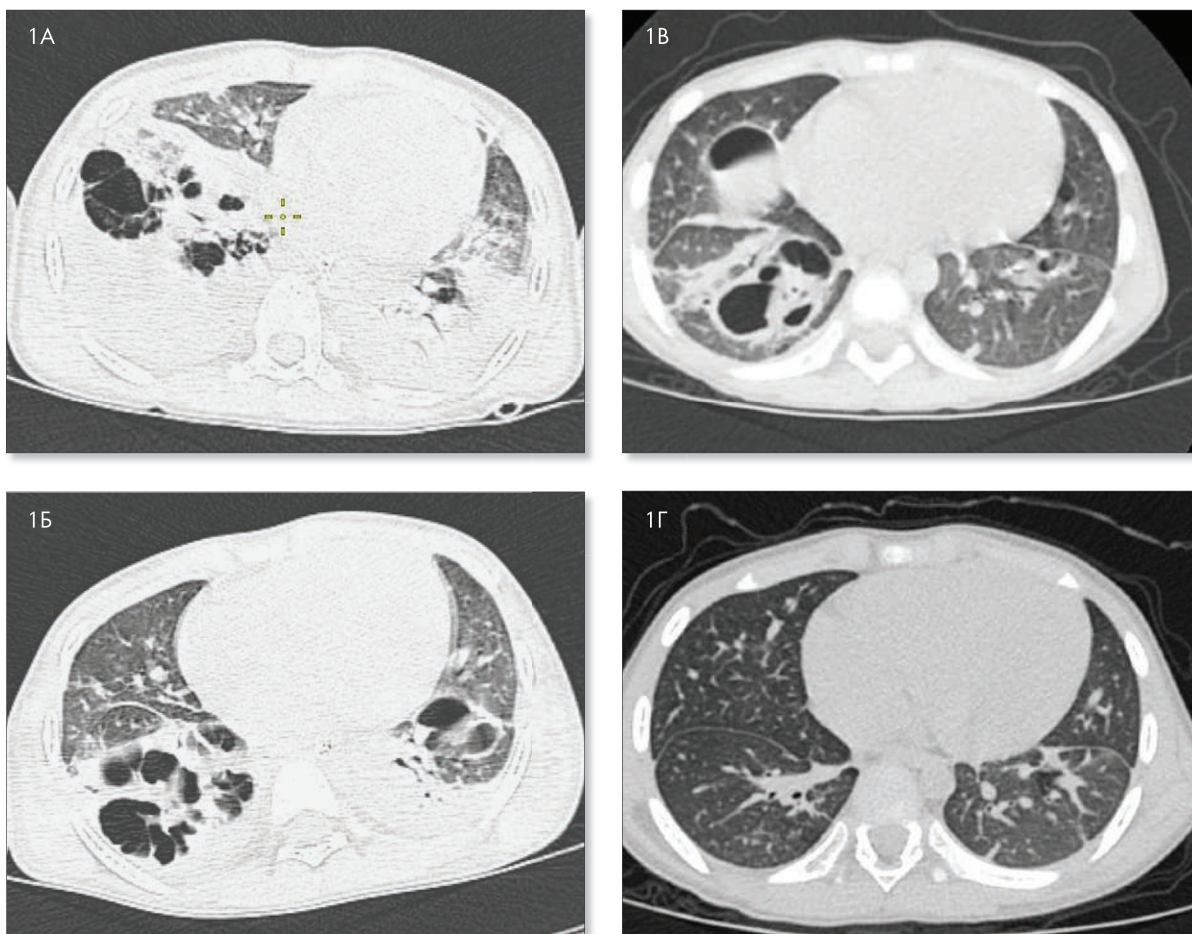


Рисунок 1. КТ ОГК в динамике

А. День + 1 (при поступлении). Двусторонняя полисегментарная инфильтрация, участки повышенной воздушности в нижних отделах обоих лёгких, двусторонний гидроторакс, больше справа.

Б. День + 15. Частичный регресс инфильтрации в средней доле правого лёгкого и обеих нижних долях, уменьшение объема выпота в обеих плевральных полостях. Формирование воздушных полостей без уровней жидкости.

В. День + 46. Регресс инфильтратов в ткани лёгких с формированием фиброза и множественными полостями в нижних долях. Жидкость в плевральных полостях не определяется.

Г. День + 64. Инфильтративных очагов в ткани лёгкого и плеврального выпота не определяется, участки фиброза на месте ранее существовавших воздушных полостей. Правосторонний фиброторакс.

ной агар с добавлением 5% бараньей крови (Laboratorios Conda S.A., Испания). Температура инкубации – 37°C.

Идентификация *M. genavense* проведена методом времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-TOF) с масс-спектрометрией на приборе VITEK® MS (bioMérieux, Франция). Для контроля использован калибровочный штамм *E. coli* ATCC® 8739™, для отрицательного контроля использован чистый матрикс. Белковые спектры образца идентифицированы как *M. genavense* по базе данных VITEK MS. Уровень достоверности, оцененный анализатором, составил 99,9%.

После консультации с фтизиатром к получаемой терапии меропенемом и амикацином добавлены ри-

фампицин 10 мг/кг/сут и линезолид 10 мг/кг/сут. Повторный посев на НТМ и на *M. tuberculosis* – отрицательный. ДНК *M. tuberculosis* не обнаружено. Туберкулиновый тест через 72 ч. – отрицательный. У родителей пациента и обоих сиблингов обследование не выявило признаков микобактериоза. ВИЧ, вирусов гепатита В и С не обнаружено. На фоне 4-компонентной схемы антибиотикотерапии наблюдалась выраженная положительная клиническая динамика, восстановление сознания до 12 баллов по ШКГ, стабилизация параметров гемодинамики со снижением доз вазопрессоров и прогрессивное снижение кислорода во вдыхаемой смеси до 25–30% со смягчением параметров ИВЛ. В анализах крови отмечалась тенденция к сниже-

нию уровня СРБ, прокальцитонина, печеночных трансаминаз. Интересно, что выраженная положительная клиническая динамика сопровождалась гиперлейкоцитозом с исчезновением юных форм гранулоцитов и незначительным гипертромбоцитозом, вероятно, как отражение восстановления иммунологической реактивности и прекращения супрессивного воздействия ряда цитокинов на гемопоэтические клетки костного мозга (Таблица 1). На день +15 (11-й день 4-компонентной схемы терапии) отмечена стабилизация гемодинамики без инотропной поддержки, пациент переведен на неинвазивную респираторную поддержку, удалены дренажи из обеих плевральных полостей. Оценка по ШКГ – 13–14 баллов. На КТ ОГК на день +15 частичный регресс инфильтрации в средней доле правого лёгкого и обеих нижних долях с воздушными полостями в нижних долях обоих лёгких (Рисунок 1Б).

На день +29 пациент переведен из отделения реанимации в соматическое отделение. Сознание ясное, оценка по ШКГ – 15 баллов. Соматическое состояние удовлетворительное. Сохраняется зависимость от кислорода (поток 1–2 л/мин), особенно во время сна для поддержания $SpO_2 > 92\text{--}94\%$. Проведен перевод пациента на пероральные антибактериальные препараты: рифампицин 10 мг/кг/сут, линезолид 10 мг/кг/сут, пипразинамид 25 мг/кг/сут и левофлоксацин 10 мг/кг/сут, которые пациент получал со дня +30 по день +45. Со дня +40 пациент стал независим от ингаляций кислорода ($SpO_2 > 94\%$ при дыхании атмосферным воздухом). Абдоминального болевого синдрома нет, аппетит хороший, отмечается набор массы тела. Фекальный кальпротектин – 32 мг/г (норма). С целью поиска иммунодефицитных состояний, связанных с повышенной чувствительностью к атипичным микобактериям, кровь пациента направлена для проведения таргетного секвенирования, результаты в работе.

Выписан на день +46 с рекомендациями приема левофлоксацина 10 мг/кг/сут и азитромицина 10 мг/кг/сут. На КТ ОГК полный регресс инфильтратов в ткани лёгких с множественными полостями в нижних долях (Рисунок 1В). На день +60 в связи с развитием тошноты и рвоты через 30–50 мин. после приема азитромицина

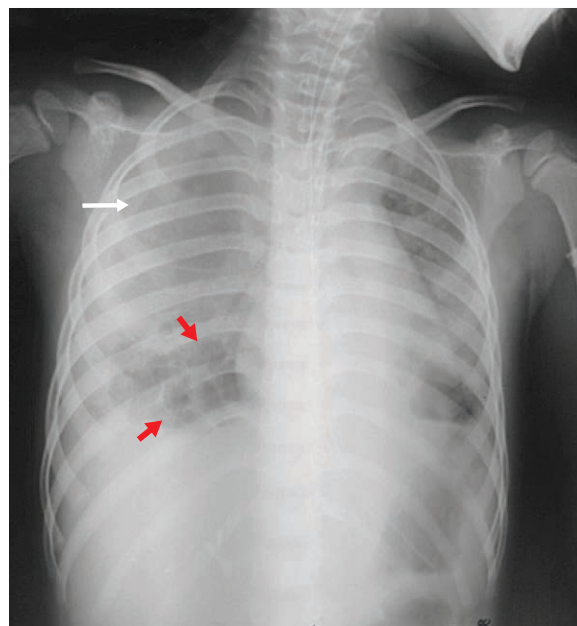


Рисунок 2. Рентгенография ОГК при поступлении в стационар на фоне развившегося правостороннего спонтанного пневмоторакса

Двусторонняя полисегментарная сливная инфильтрация ткани лёгких, правосторонний напряженный гидроторакс (белая стрелка), буллы в нижних долях правого и левого лёгких (красные стрелки).

препарат был отменен. Монотерапия левофлоксацином продолжена до дня +87.

При контрольном обследовании через 4 мес. после окончания терапии состояние пациента удовлетворительное, активность и аппетит сохранены. Масса тела – 20 кг (-0,6 SD), рост – 110 см (-1,6 SD). Патологии по органам и системам не выявлено. Гемоглобин – 122 г/л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л (палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 61%, лимфоциты – 25%, моноциты – 7%, эозинофилы – 2%), АСТ – 38 Ед/л, АЛТ – 26 Ед/л, СРБ – 4 мг/л, фекальный кальпротектин в норме. На КТ ОГК

Таблица 1. Динамика показателей крови за период пребывания в стационаре

Показатели	Дни терапии								
	д+1	д+2	д+3	д+5	д+8	д+10	д+15	д+29	д+46
Гемоглобин, г/л	122	102	100	108	78	102	93	108	115
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,7	17,8	16,4	7,8	31,2	29,6	20,3	13,2	10,8
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	202	112	80	229	395	635	650	677	408
СРБ, мг/л	332	364	287	87	171	143	100	67	18
АСТ, Ед/л	129	162	220	156	51	65	84	46	35
АЛТ, Ед/л	99	90	135	118	56	50	48	54	40
Прокальцитонин, нг/мл	66,8		6,8		5,4			2,1	1,3

на день +64 отмечена практически полная нормализация картины в лёгких (Рисунок 1Г). УЗИ органов брюшной полости: патологических изменений не выявлено, размеры печени, селезенки и лимфатических узлов – в пределах возрастной нормы.

Обсуждение

Большинство клинических изолятов *M. genavense* были выделены от пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией (< 100 CD4+ клеток/мкл), особенно в эпоху до высокоактивной антиретровирусной терапии [7, 11]. На диссеминированную инфекцию *M. genavense* приходится 4–13% случаев НТМ у ВИЧ-инфицированных пациентов [12]. В последние годы инфекция *M. genavense* также была описана у пациентов с другими формами лекарственной иммуносупрессии, не связанной с ВИЧ, или даже других синдромах иммунодефицита, таких как дефект гена, кодирующего $\beta 1$ субъединицу рецептора ИЛ-12/23, при наличии нейтрализующих аутоантител к интерферону гамма (анти-IFN- γ) [13–16]. Обновленная классификация первичных иммунодефицитов включает в себя отдельную подкатегорию из 13 заболеваний, посвященную характеристике состояний дефектов врожденного и внутреннего иммунитета, связанных с менделевской предрасположенностью к микобактериальным инфекциям [10].

Желудочно-кишечный путь заражения является наиболее вероятным, поскольку *M. genavense* была обнаружена в биоптатах кишечника у ВИЧ-отрицательных здоровых людей [6]. Данный путь заражения определяет клиническую картину, характерную для этого типа НТМ инфекции, связанную, прежде всего, с поражением органов ЖКТ в сочетании с воспалительным синдромом. Боль в животе, диарея, снижение веса, гепатоспленомегалия, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов, асцит наблюдаются у 100% пациентов. В ряде случаев развивается клиническая картина «острого живота», требующая исключения хирургической патологии [8, 9, 17]. Менее распространенные проявления включают нарастающую тяжелую анемию, кожные поражения, поражение центральной нервной системы и половых путей [7, 18]. При вовлечении лёгких отмечается наличие каверн и ретикулярно-узловых инфильтратов на рентгенограмме/КТ ОГК. В доступной литературе описано несколько случаев бронхолегочного поражения, вызванного *M. genavense* (менее 25% клинических наблюдений) [13]. Вовлечение лёгких и инфильтрация периферических лимфатических узлов, по-видимому, чаще встречаются у пациентов с иммунодефицитом без ВИЧ-инфекции, чем у иммунокомпетентных больных (35,5% против 9,5–12,6% и 72,3% против 48,6% соответственно) [9].

Симптомы инфекции *M. genavense* сходны с симптомами, вызванными НТМ *M. avium* complex (боль в животе, поражение лёгких, диарея, лимфаденопатия, лихорадка, панцитопения и гепатоспленомегалия) [9, 19].

В представленном нами случае наблюдались все основные клинические признаки, описанные ранее в литературе. Именно симптомы «острого живота» стали причиной, повлекшей за собой решение о проведении оперативного вмешательства на уровне районной больницы. К сожалению, нарушение схемы предоперационного обследования пациента, недооценка результатов клинической картины и пульсоксиметрии не позволили заподозрить инфекционную диссеминированную патологию до развития ятрогенно-индуцированных осложнений. Важно отметить, что по данным Thomsen V. и соавт., боль в животе была единственным симптомом, обнаруживаемым значительно чаще при диссеминированной инфекции *M. genavense*, чем *M. avium* complex, что может быть использовано в качестве дифференциального признака между этими двумя видами НТМ [20].

Инфекция, вызванная *M. genavense*, чрезвычайно редко встречается у детей. В трех случаях, обнаруженных в доступных нам источниках, речь шла о поражении ЖКТ без вовлечения лёгких. В первом случае длительно текущее заболевание у 8-летнего ребенка из Южной Африки с развернутой картиной ВИЧ-инфекции (101 CD4+ клеток/мкл) характеризовалось диареей, мальабсорбцией, гепатоспленомегалией, мезентериальной лимфаденопатией и синдромом портальной гипертензии [17]. Второй случай зафиксирован у японского ранее здорового 15-летнего мальчика, госпитализированного по поводу кишечной непроходимости, вызванной инфильтративным поражением стенок подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишок. При этом у ребенка отмечались асцит, цервикальная и мезентериальная лимфаденопатия. Диагноз был установлен по результатам гистологического исследования, обнаружившего многочисленные кислотоустойчивые бактерии в гистиоцитах. Наличие *M. genavense* было подтверждено прямым секвенированием 16S рРНК микобактерии. В качестве единственно возможного фактора риска выявлен контакт с домашними животными, включая собак, кроликов, черепах и тропических рыб [21]. К сожалению, в статье нет указания на то, был ли проведен скрининг иммунодефицитных состояний, определяющих восприимчивость к атипичным микобактериям. Итальянскими коллегами представлен случай НТМ инфекции, вызванной *M. genavense*, у ребенка 21 мес. жизни с диссеминированной резистентной ЦМВ-инфекцией, низким уровнем CD4+ лимфоцитов, получавшим длительную терапию кортикостероидами в течение более 1,5 лет. В клинической картине преобладало поражение внутрибрюшных лимфатических узлов, однако *M. genavense* была обнаружена в биоптатах лимфатических узлов, печени, костей, посевах крови. Несмотря на терапию рифампицином, изониазидом, этамбутолом, азитромицином с последующим переходом на амикацин, левофлоксацин и кларитромицин с добавлением интерферона гамма, ребенок погиб через 4 мес. после начала терапии от респираторных осложнений. Лабораторные исследования и геномный анализ не выявили каких-либо иммунодефицитных состояний [22].

Диагноз инфекции *M. genavense* остается сложной задачей для врачей по причине отсутствия специфических симптомов и сложности культивирования организма из-за его медленного роста в жидких и невозможности роста в твердых средах. *M. genavense* отличается медленным ростом, практически не растет на обычных твердых средах и, как правило, требует молекулярных методов диагностики, при этом имеет клиническую картину, сходную с *M. avium* complex, с лихорадкой, потерей веса и поражением брюшной полости [23]. Для выделения из культуральных образцов требуется особая техника культивирования с добавлением сидерофора микобактерина J, регулируемого pH, и температура инкубации 37–45°C. Для выделения этого микроорганизма может потребоваться более 6 нед. инкубации с рекомендуемым временем инкубации не менее 8–12 нед., в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) [24, 25]. Для окончательной идентификации чаще используются молекулярные методы, такие как ОТ-ПЦР или секвенирование генов 16S рПНК [25]. Методы, основанные на секвенировании, широко используются в высокоспециализированных микробиологических лабораториях, при этом на идентификацию требуется большое количество времени и средств, что является существенным недостатком для рутинной лабораторной диагностики. Альтернативой является применение MALDI-TOF масс-спектрометрии [8, 26].

Точная видовая идентификация НТМ является основополагающей для определения тактики лечения пациентов с микобактериозами. Внедрение новых методов, таких как MALDI-TOF масс-спектрометрия, позволяет идентифицировать большее количество видов НТМ, а также другие виды медленно растущих микроорганизмов, имеющих сходства с микобактериями по культуральным и морфологическим свойствам, что значительно повышает диагностические возможности лабораторий [27]. Именно этот вариант диагностики был применен в описываемом нами случае.

Культура микобактерий крови (с длительной инкубацией) и обнаружение кислотоустойчивых бактерий в кале, особенно при поражении кишечника, могут иметь значение в качестве маркеров ответа на лечение [7].

В связи с редкой встречаемостью НТМ *M. genavense* и значительными трудностями ее культивирования оптимальная комбинация и длительность терапии не определены. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что большинство изолятов *M. genavense* чувствительны к макролидам, рифамицину, фторхинолонам и аминогликозидам (амикацину и стрептомицину) при наличии устойчивости к изониазиду [7, 25]. Обычно предлагается схема из трех или четырех препаратов. Большинство схем лечения включает макролиды (93,9%), рифампцин (79,6%), этамбутол (75,5%) и фторхинолоны (62,5%) [9]. Схема, включающая макролиды, этамбутол и рифампцин, позволила достичь выздоровления в 75% случаев [13]. В другой серии случаев выживаемость в течение 1 года составила 72% при применении схемы, включа-

ющей кларитромицин, этамбутол и рифабутин, нередко с добавлением фторхинолонов или амикацина [8]. В целом, комбинированная терапия, включающая макролиды (кларитромицин, азитромицин), оказывается более эффективной. Руководства ATS/IDSA, Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) рекомендуют комбинацию азитромицина, рифампицина и этамбутола, а в случае непереносимости или лекарственной устойчивости – моксифлоксацин, амикацин или клоfazимин [28]. Оптимальная продолжительность также не установлена. Зарегистрированные случаи болезни, вызванной *M. genavense*, указывают на то, что продолжительность лечения должна быть не менее 12 мес. после конверсии в отрицательную культуру [25, 28]. Однако на практике лечение нередко оказывается пожизненным с учетом трудностей выделения микроорганизма и наличием сопутствующих иммунодефицитных состояний у большинства описанных пациентов.

В литературном обзоре, включавшем 52 пациента без ВИЧ-инфекции, средняя продолжительность лечения составила 13 мес. (от 1 до 48 мес.) при частоте выздоровления от НТМ инфекции 53%. При этом удалось проанализировать длительность терапии только в 56% случаев [9]. В единственном опубликованном случае заболевания у ранее здорового ребенка, вызванного *M. genavense*, наблюдалось клиническое выздоровление после применения кларитромицина, этамбутола и рифампицина без указания длительности терапии. В данном клиническом случае речь шла об изолированном поражении кишечника без поражения лёгких [21]. Наш пациент получил первоначально схему, включающую рифампцин, линезолид, амикацин и меропенем, в связи с наличием не только НТМ инфекции, но и сопутствующих бактериальных осложнений, с последующим переходом на фторхинолоны и азитромицин на амбулаторном этапе. Суммарная длительность терапии составила 87 дней с момента установления диагноза НТМ инфекции, из них 27 дней пациент получал левофлоксацин в виде монотерапии. Дезэскалация терапии проводилась с учетом гепатотоксичности и высокой эффективности лечения по данным лабораторно-рентгенологического контроля. Кроме того, был принят во внимание результат молекулярно-генетического исследования, который не выявил мутаций в генах, ответственных за предрасположенность к микобактериальным инфекциям.

Заключение

Нами представлен первый описанный в доступной литературе случай диссеминированной атипичной микобактериальной инфекции с массивным поражением лёгких, вызванный *M. genavense*, у ранее здорового ребенка без клинических и лабораторных признаков иммунодефицита, который завершился полным выздоровлением на фоне специфической терапии. Положительный исход был определен современным уровнем диагностики в локальной микробиологической лаборатории, которая

смогла в кратчайшие сроки выделить и провести идентификацию атипичной микобактерии. У пациента без анамнеза первичного или вторичного иммунодефицитного состояния чрезвычайно сложно поставить диагноз. В нашем случае выявленное в первые сутки массивное поражение лёгких позволило заподозрить длительно текущий специфический инфекционный процесс и ориентироваться в дальнейшем диагностическом поиске.

Некоторые пациенты, которые кажутся внешне здоровыми, могут быть предрасположены к микобактериальным инфекциям из-за менделевской восприимчивости к микобактериальным заболеваниям или

из-за другого наследственного или приобретенного иммунодефицита, начинающегося в любом возрасте. Иммуный скрининг, особенно поиск дефектов в системе ИЛ-12/ИФН- γ следует проводить у всех пациентов с атипичными микобактериозами. При невозможности микробиологического подтверждения элиминации *M. genavense* длительность лечения и характер наблюдения зависят, прежде всего, от наличия фоновых заболеваний и ответа на терапию. При подозрении на неэффективность лечения может быть рассмотрен вопрос о проведении повторной биопсии для гистологического исследования и посева.

Литература

- Böttger E.C., Teske A., Kirschner P., Bost S., Chang H.R., Beer V., Hirschel B. Disseminated "Mycobacterium genavense" infection in patients with AIDS. *Lancet*. 1992;340(8811):76-80. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90397-1
- Hillebrand-Haverkort M.E., Kolk A.H., Kox L.F., Ten Velden J.J., Ten Veen J.H. Generalized *Mycobacterium genavense* infection in HIV-infected patients: detection of the mycobacterium in hospital tap water. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(1):63-68. DOI: 10.1080/00365549950161907
- Schmitz A., Korbel R., Thiel S., Wörle B., Gohl C., Rinder M. High prevalence of *Mycobacterium genavense* within flocks of pet birds. *Vet Microbiol*. 2018;218:40-44. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.03.026
- Mahmood M., Ajmal S., Abu Saleh O.M., Bryson A., Marcelin J.R., Wilson J.W. *Mycobacterium genavense* infections in non-HIV immunocompromised hosts: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(5):329-339. DOI: 10.1080/23744235.2017.1404630
- Portaels F., Realini L., Bauwens L., Hirschel B., Meyers W.M., de Meurichy W. Mycobacteriosis caused by *Mycobacterium genavense* in birds kept in a zoo: 11-year survey. *J Clin Microbiol*. 1996;34(2):319-323. DOI: 10.1128/jcm.34.2.319-323.1996
- Dumonceau J.M., Fonteyne P.A., Realini L., Van Gossum A., Van Vooren J.P., Portaels F. Species-specific *Mycobacterium genavense* DNA in intestinal tissues of individuals not infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol*. 1995;33(9):2514-2515. DOI: 10.1128/jcm.33.9.2514-2515.1995
- Santos M., Gil-Brusola A., Escandell A., Blanes M., Gobernado M. *Mycobacterium genavense* infections in a tertiary hospital and reviewed cases in non-HIV patients. *Patholog Res Int*. 2014;2014:371370. DOI: 10.1155/2014/371370
- Charles P., Lortholary O., Dechartres A., Doustdar F., Viard J.P., Lecuit M., Gutierrez M.C.; French *Mycobacterium genavense* Study Group. *Mycobacterium genavense* infections: a retrospective multicenter study in France, 1996-2007. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(4):223-230. DOI: 10.1097/MD.0b013e318225ab89
- Baldolli A., Chocron R., Dargère S., Michon J., Daurel C., Thuillier-Lecouf A., Verdon R. *Mycobacterium genavense* infections in immunocompromised patients without HIV: case series of solid organ transplant patients and literature review. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac498. DOI: 10.1093/ofid/ofac498
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x
- Ombelet S., Van Wijngaerden E., Lagrou K., Toussey T., Gheysens O., Droogne W., et al. *Mycobacterium genavense* infection in a solid organ recipient: a diagnostic and therapeutic challenge. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(1):125-131. DOI: 10.1111/tid.12493
- Cobos-Carrascosa E., Martin-Nalda A., Alvarez M., Segarra O., Frick M.A., Soler-Palacin P. Protein-losing enteropathy in an HIV-infected pediatric patient with previous disseminated *Mycobacterium genavense* infection. *AIDS*. 2015;29(6):745-746. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000568
- Hoefsloot W., van Ingen J., Peters E.J., Magis-Escurra C., Dekhuijzen P.N., Boeree M.J., van Soolingen D. *Mycobacterium genavense* in the Netherlands: an opportunistic pathogen in HIV and non-HIV immunocompromised patients. An observational study in 14 cases. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):432-437. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03817.x
- Tassone L., Carvalho A.C., Calabresi A., Tortoli E., Apostoli A., Scomodon O., et al. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection after immunosuppressive therapy shows underlying new composite heterozygous mutations of $\beta 1$ subunit of IL-12 receptor gene. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):607-610. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.041
- Potjewijd J., de Paus R.A., van Wengen A., Damoiseaux J., Verbon A., van de Vosse E. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in a patient with a novel partial interleukin-12/23 receptor $\beta 1$ deficiency. *Clin Immunol*. 2012;144(2):83-6. DOI: 10.1016/j.clim.2012.05.007

16. Asakura T., Namkoong H., Sakagami T., Hasegawa N., Ohkusu K., Nakamura A. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in patient with adult-onset immunodeficiency. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1208-1210. DOI: 10.3201/eid2307.161677
17. Ekermans P., de Gama R., Kock C., Hoosien E., Slavik T., Marshall T., Corcoran C., van Ingen J. An unusual case of abdominal mycobacterial infection: case report and literature review. *South Afr J HIV Med.* 2019;20(1):993. DOI: 10.4102/sajhivmed.v20i1.993
18. Kyrilli A., Payen M.C., Antoine-Moussiaux T., Dewit S., Clumeck N. Meningitis and splenic infarction due to disseminated *Mycobacterium genavense* infection in an HIV patient. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2013;68(3):220-222. DOI: 10.2143/ACB.3204
19. Pechère M., Opravil M., Wald A., Chave J.P., Bessen M., Sievers A., et al. Clinical and epidemiologic features of infection with *Mycobacterium genavense*. Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 1995;155(4):400-444. DOI: 10.1001/archinte.1995.00430040074009
20. Thomsen V.O., Dragsted U.B., Bauer J., Fuursted K., Lundgren J. Disseminated infection with *Mycobacterium genavense*: a challenge to physicians and mycobacteriologists. *J Clin Microbiol.* 1999;37(12):3901-3905. DOI: 10.1128/JCM.37.12.3901-3905.1999
21. Miyoshi H., Tamura G., Satoh T., Homma R., Omoto E., Nakano N., Wada R. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in a healthy boy. *Hum Pathol.* 2010;41(11):1646-1649. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.02.017
22. Arosio M., Ruggeri M., Buoro S., Locatelli A., Ortalli G., D'Antiga L., Farina C. Rapid diagnosis of *Mycobacterium genavense* disseminated infection by the Microseq 500: a case report in a two-year-old HIV-negative child. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46(5):549-551. PMID: 27650624.
23. Manion M., Lynn N., Pei L., Hammoud D.A., Laidlaw E., Roby G., et al. To induce immune reconstitution inflammatory syndrome or suppress it: the spectrum of *Mycobacterium genavense* in the antiretroviral era. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):315-318. DOI: 10.1093/cid/ciaa753
24. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace R.J. Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):545-582. DOI: 10.1128/CMR.05030-11
25. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST
26. Girard V., Mailler S., Welker M., Arsac M., Cellière B., Cotte-Pattat P.J., et al. Identification of *Mycobacterium* spp. and *Nocardia* spp. from solid and liquid cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;86(3):277-283. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.027
27. Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kondratenko O.V. The laboratory diagnostic in patients with mucoviscidosis: a review. Russian clinical laboratory diagnostics. 2018;63(5):315-320. Russian. (Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Кондратенко О.В. Лабораторная диагностика микобактериозов у пациентов с муковисцидозом (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(5):315-320.) DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-315-320
28. Lange C., Böttger E.C., Cambau E., Griffith D.E., Guglielmetti L., van Ingen J., et al. Expert panel group for management recommendations in non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. Consensus management recommendations for less common nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):e178-e190. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00586-7