

УДК 616-002.5

Рузанов Д.Ю.¹, Давидовская Е.И.², Буйневич И.В.¹, Дубровский А.С.², Бондаренко В.Н.¹, Яцкевич Н.В.²¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, БеларусьRuzanov D.¹, Davidovskaya E.², Buynovich I.¹, Dubrovsky A.², Bondarenko V.¹, Yatskevich N.²¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus² Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

Двенадцать наиболее частых вопросов о нетуберкулезных микобактериях

Twelve Most Common Questions about Non-Tuberculous Mycobacteria

Резюме

Большинство эпидемиологических исследований в мире отмечают в последние 10 лет существенный рост заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Наиболее часто упоминаемые причины роста: внедрение современных методов обнаружения нетуберкулезных микобактерий и хорошая осведомленность врачей в отношении диагноза. Основой лечения микобактериоза является поликомпонентная химиотерапия. Несмотря на многочисленные исследования и достижения в области лечения микобактериозов, эффективность терапии остается не высокой, что обусловлено, с одной стороны, видовой резистентностью микобактерий к антибактериальным лекарственным средствам, с другой стороны, необходимостью длительного лечения с высокой вероятностью нежелательных лекарственных реакций, что приводит к отрывам от лечения и развитию устойчивости микобактерий, что, как следствие, снижает вероятность эффективности текущего или последующего курса терапии. В статье приведены современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями, на основании анализа статей и руководств, доступных в электронных медицинских ресурсах NCBI, PMC, Google Scholar, PubMed, Scopus, eLIBRARY с позиции доказательной медицины. Приведены алгоритмы Американского торакального общества, дополненные руководствами Британского торакального общества (2017), масштабными рандомизированными исследованиями (2015–2019) в отношении медленнорастущего комплекса *M. avium*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* и комплекса *M. abscessus*. Статья построена в виде ответов на наиболее частые вопросы, с которыми сталкиваются авторы в повседневной клинической практике. Кроме алгоритма диагностики, выбора схемы лечения и роли тестов лекарственной чувствительности освещаются вопросы диспансеризации, инфекционного контроля, вспомогательных и хирургических методов лечения заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз, антибиотикотерапия, диагностика.

Abstract

The majority of epidemiological studies in the world have noted a significant increase in diseases caused by non-tuberculous mycobacteria in the past 10 years. The most frequently mentioned reasons for growth are the introduction of modern methods for detecting non-tuberculous mycobacteria and a good awareness of doctors regarding diagnosis. Mycobacteriosis is based on multicomponent chemotherapy. Despite numerous studies and advances in the treatment of mycobacteriosis, the effectiveness of therapy remains low, which is due on the one hand to mycobacterial species resistance to antibacterial drugs, on the other hand the need for long-term treatment with a high probability of undesirable drug reactions leading to disconnections from treatment and to the development of resistance of mycobacteria and, as a result, reduces the likelihood of the effectiveness of current or subsequent therapy. The article presents modern approaches to the diagnosis and treatment of diseases caused by non-tuberculous mycobacteria based on the analysis of articles and guidelines available in the electronic medical resources of NCBI, PMC Google Scholar PubMed, Scopus, eLIBRARY from the standpoint of evidence-based medicine. The algorithms of the American Thoracic Society are supplemented by the guidelines of the British Thoracic societies (2017), large-scale randomized studies (2015–2019) in relation to the slowly growing complex *M. avium*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, and the complex *M. abscessus*. The article is constructed in the form of answers to the most frequent questions faced by the authors in everyday clinical practice. In addition to the diagnostic algorithm, the choice of treatment regimen and the role of drug sensitivity tests, the issues of infection control, auxiliary and surgical methods of treatment of diseases caused by non-tuberculous mycobacteria are covered.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, antibiotic therapy, diagnostics.

Поводом для написания данной статьи послужил вопрос, который авторы статьи слышат в последние несколько лет практически ежедневно на консультациях, консилиумах или «по телефону»: «У пациента(ки) обнаружили нетуберкулезные микобактерии. Что делать?»

Действительно, даже для специалиста в области респираторной медицины постановка диагноза «микобактериоз» и выбор тактики лечения часто вызывают затруднения. К тому же отсутствует стандартизированная статистика, нормативные документы и методические рекомендации, отражающие нормы лабораторной диагностики и интерпретации теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ), требуют пересмотра алгоритмы диагностики, мониторинга эффективности терапии и дальнейшего наблюдения пациентов с микобактериозом, остаются открытыми вопросы лекарственного обеспечения и социальной поддержки этой группы пациентов. Осложняет часто ситуацию и разобщенность базы лабораторной диагностики и лечебных учреждений, где лечатся и наблюдаются пациенты с микобактериозами. Не стоит забывать, что генерализованная инфекция у ВИЧ-инфицированных, лимфаденит у детей, инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелиты расширяют круг заинтересованных специалистов за счет хирургов, педиатров, инфекционистов, ортопедов и дерматовенерологов.

В ходе подготовки статьи была проанализирована медицинская информация из NCBI, PMC, Google Scholar, PubMed, Scopus, eLIBRARY, посвященная диагностике и лечению микобактериозов. Из 307 источников

в соответствии со сформулированными заранее вопросами было отобрано 115, наиболее важные из которых вошли в список литературы.

1. Что такое нетуберкулезные микобактерии? Как сформулировать диагноз? Все ли одинаково патогенны?

Термин «нетуберкулезные микобактерии» (НТМ) относится к микобактериальным видам, отличным от комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* и *M. mungi*) и микобактерий, которые вызывают проказу (*M. leprae* и *M. lepromatosis*). НТМ делятся на медленно-растущие и быстрорастущие виды. Наиболее распространенными видами, вызывающими легочную инфекцию, являются медленно-растущий комплекс *M. avium* (МАК), состоящий из нескольких видов (*M. avium*, *M. intracellulare* и *M. chimaera*); *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. chelonae* и *M. fortuitum*, а также быстрорастущий *M. abscessus* (состоящий из *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*) [1].

НТМ – это повсеместно распространенные организмы окружающей среды, в основном встречающиеся в почве и воде [2] и поражающие респираторный тракт, лимфатические узлы, кожу, суставы, ЦНС и катетер-ассоциированные и распространенные (генерализованные) инфекции у восприимчивых людей.

В русскоязычном здравоохранении пользуются термином «микобактериоз» или, акцентируя внимание на конкретном органе/системе, «легочный/респираторный микоплазмоз». В англоязычных рекомендациях пользуются аббревиатурой NTM-PD (болезнь легких, вызванная нетуберкулезными микобактериями) [1] или в русской транскрипции НТМ-БЛ. В диагнозе используется видовое обозначение НТМ. Например, *M. abscessus* – болезнь легких. Обозначение видового названия НТМ критично в диагнозе для подбора схемы лечения, наблюдения и прогноза заболевания. Вероятно, русскоязычному респираторному сообществу стоит обсудить и прийти к единой формулировке диагноза с Европейским респираторным обществом, но уже сейчас принципиально использовать в конкретном диагнозе видовое название НТМ.

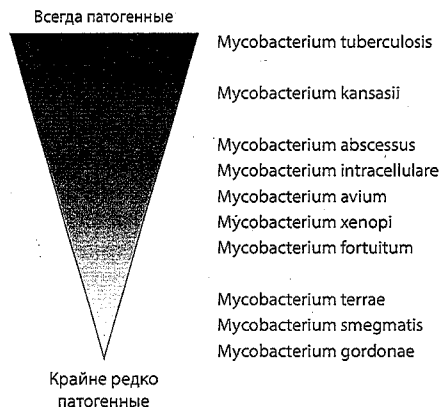


Рис. 1. Патогенность отдельных видов НТМБ [Marras T., Mendelson D., Marchand-Austin A., et al., 2013]

НТМ могут вызывать прогрессирующее воспалительное повреждение легких или других органов. Однако НТМ также могут временно, периодически или постоянно находиться в легких людей, не вызывая НТМ-БЛ, что представляет собой бессимптомную инфекцию и создает значительные трудности при принятии решения, кого и когда лечить [3].

Виды НТМ существенно различаются по своему патогенному потенциалу [4]. Таким образом, выделение *M. kansasii* или *M. abscessus* часто свидетельствует о воспалительном поражении легких, вызванном НТМ, тогда как *M. goodnae* редко бывает патогенным и обычно отражает загрязнение образца или временную колонизацию (рис. 1).

2. Почему в последнее время микобактериозов стало больше?

Большинство эпидемиологических исследований в обоих полушариях отмечают в последние 5–10 лет существенный рост НТМ-БЛ [5]. Наиболее часто упоминаемые причины роста: внедрение современных методов обнаружения НТМ и повышенная осведомленность врачей в отношении диагноза. Хотя ряд работ [6] предполагают реальное увеличение заболеваемости без изменения интенсивности эпиднадзора или методологии культивирования. Достоверно увеличились показатели реактивности кожного теста на антигены НТМ в популяционных исследованиях в США [7]. Возможные причины, приводящие к реальному увеличению числа случаев заражения НТМ, включают снижение уровня инфекции *M. tuberculosis*, потенциально снижающей иммунитет населения к микобактериям [8]; более низкие температуры бытовых водонагревателей; повсеместный контакт с водными аэрозолями (душ, бассейны, SPA, фонтаны, испарительное кондиционирование); доказана роль избыточного использования антибиотиков при воспалительных заболеваниях легких, более широкое использование препаратов биологической терапии, иммунодепрессантов [5, 9].

3. Кто предрасположен к микобактериозам?

Исследования показали, что для индивидуального уровня восприимчивости хозяина существует пороговый уровень воздействия НТМ, связанный с развитием заболевания. Таким образом, некоторые, но не все исследования показывают связь с деятельностью, потенциально увеличивающей воздействие НТМ в воде (плавание), почве (садоводство) и аэрозолях (душ, гидромассажные ванны и пр.). Иногда источником НТМ-инфекции становятся домашние птицы, больные туберкулезом, выделяющие *M. avium* или *M. kansasii* [10].

НТМ-инфекция чаще встречается у людей с хроническими заболеваниями легких или остаточными изменениями после операций или заболеваний. Выделены и сопутствующие внелегочные заболевания (состояния), повышающие риск НТМ-БЛ: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [11], ревматоидный артрит [12], низкий уровень витамина D, низкий индекс массы тела и недоедание [13, 14].

Ряд иммунодефицитов связан с инфекцией НТМ, включая наследственные нарушения, а также приобретенные иммунодефициты, включая ВИЧ-СПИД [15]. Хотя иммунодефициты и наиболее актуальны при генерализованной инфекции НТМ, их также следует учитывать у лиц с рецидивирующей или тяжелой легочной инфекцией, особенно

с видами НТМ, которые обычно не являются патогенными, а также у пациентов без хронических заболеваний легких, особенно в молодом возрасте. В этих случаях рекомендуется направление к клиническому иммунологу. Ряд иммуносупрессивных препаратов связан с приобретением НТМ-инфекции: оральные и ингаляционные кортикостероиды [16], терапия противоопухолевым фактором некроза опухоли альфа (TNF- α) [17], комбинированная иммуносупрессия, используемая при трансплантации, и иммуносупрессия, связанная с химиотерапией рака [18].

В исследовании Ренна и др. взрослых с НТМ-БЛ сообщалось об увеличении годовых показателей НТМ-инфекции, связанной с частым и длительным употреблением азитромицина. Предполагается [19], что азитромицин в терапевтических дозах может блокировать аутофагическое уничтожение НТМ в макрофагах.

Сообщалось также, что использование ингибиторов протонной помпы связано с развитием НТМ-БЛ [20] и может способствовать выживанию НТМ в желудочно-кишечном тракте с последующим инфицированием легких через желудочную аспирацию.

4. Существуют ли типичные клинические и рентгенологические признаки респираторного микобактериоза?

Можно выделить несколько основных клинико-рентгенологических форм [20]. Первую можно охарактеризовать как «фибро-полостную» (которую часто ошибочно трактуют как туберкулез, пневмонию или злокачественную опухоль). Анамнез поражения легких отсутствует. Клинические признаки часто не выражены и схожи с туберкулезной симптоматикой (субфебрилитет с невыраженной интоксикацией, боли в грудной клетке, кашель, реже кровохарканье). С учетом того, что часто это курящие пациенты или бывшие курильщики, не обращающие внимания на кашель, то выявление изменений в легких происходит при профилактическом осмотре. Обнаружение в мокроте скопически КУМ с негативным культуральным исследованием может привести к постановке диагноза «туберкулез» [22].

Вторая форма может быть обозначена как «узловая бронхоэктатическая». Во многих исследованиях на основе клинических наблюдений описан ряд характерных особенностей пациентов с данной формой респираторного микобактериоза.

Описываются пациенты [23], которые чаще всего были белыми, худыми, высокими постменопаузальными женщинами с деформацией грудной клетки и пролапсом митрального клапана, у которых преимущественно в средней доле и язычковых сегментах развивались бронхоэктазии. Группа таких клинических особенностей описаны как «синдром Леди Уиндермир», схожие с портретом одноименной героини пьесы Оскара Уайльда (рис. 2). Эти люди, как правило, не имеют ранее установленных заболеваний легких и обычно не курят. Часто выделяется и третья форма, которую скорее можно описать как клиническую ситуацию. В этом случае первые две формы респираторного микобактериоза возникают у пациентов уже страдающих от респираторной патологии: астма, ХОБЛ, муковисцидоз, пневмокониоз, бронхолегочный аспергиллез или остаточные изменения после перенесенного



Рис. 2. Постер к фильму «Веер леди Уиндермир» (1916)

туберкулеза [25, 26]. В такой ситуации микобактериоз длительное время может скрываться под маской обострения и прогрессирующего течения фонового заболевания, в том числе рецидива туберкулеза. К отдельной клинической ситуации следует отнести и генерализованную НТМ-инфекцию у ЛЖВ, влияющую на прогноз и исход заболевания [23].

5. Есть ли универсальный алгоритм диагностики респираторного микобактериоза?

Поскольку НТМ являются повсеместно распространенными организмами, которые часто встречаются в питьевой воде, культура НТМ из культуры дыхательных путей не обязательно указывает на наличие заболевания легких, связанного с инфекцией НТМ [28]. Таким образом, чтобы определить клиническую значимость положительной культуры НТМ, важно отличать преходящую или постоянную колонизацию от инфекции, которая указывает на инвазию в ткани и возможность развития прогрессирующего заболевания легких.

У пациента должны быть характерные симптомы, рентгенологические признаки поражения легких, описанные ранее [28], и два или более положительных образцов мокроты одного и того же вида НТМ или один положительный результат КУМ из промывных вод бронхов из пораженного участка с использованием катетера с одной положительной культурой (рис. 3). Другие потенциальные причины заболевания легких должны быть исключены. Микробиологические критерии основаны на результатах наблюдательного исследования, проведенного в Японии, в котором участвовали пациенты с хроническим респираторным заболеванием и положительными результатами НТМ [29]. Только у 2% пациентов с одной положительной культурой наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика по сравнению с 98% пациентов с двумя или более положительными культурами. Последующие исследования

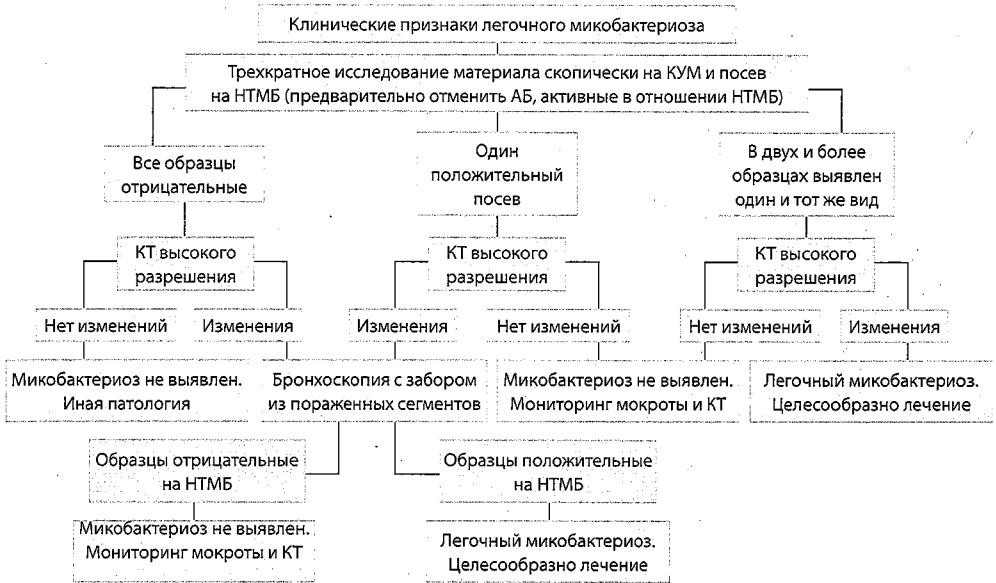


Рис. 3. Алгоритм диагностики легочного микобактериоза [Haworth C.S. et al. Thorax 2017; 72]

подтверждают, что риск развития НТМ-БЛ в контексте только одной НТМ-положительной культуры составляет от 4 до 14% [30, 31]. Таким образом, отдельный изолят НТМ из мокроты, который снова не выделяется при повторном культивировании, обычно не имеет клинического значения.

Диагностическое значение имеют и гистопатологические признаки (гранулематозное воспаление или КУМ в биоптате) и положительная культура для НТМ в сочетании с положительной НТМ культурой [21].

Если пациенты, проходящие диагностику на наличие инфекции НТМ, принимают антибиотики, которые могут нарушать рост микобактерий (такие как аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, ко-тримоксазол, линезолид), необходимо рассмотреть возможность прекращения приема этих антибиотиков за две недели до сбора образцов [28].

6. Какая схема терапии наиболее эффективна в лечении микобактериоза?

Не существует универсальной схемы лечения НТМ-БЛ. Несмотря на многочисленные исследования и достижения в области лечения микобактериозов, эффективность терапии остается не высокой, что обусловлено, с одной стороны, видовой резистентностью микобактерий ко многим антимикробным препаратам [32], с другой стороны – необходимостью длительного лечения, что приводит к отрыву от лечения и резко увеличивает вероятность развития устойчивости микобактерий и, как следствие, снижает вероятность эффективности текущего или последующего курса терапии [22].

Основой лечения микобактериоза является поликомпонентная химиотерапия. В данной статье мы приводим рекомендации ATS/IDSA

(2007) [21], дополненные руководствами BTS (2017) [28], масштабных, рандомизированных исследований (2009–2019) в отношении МАК, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* и комплекса *M. abscessus*.

Схемы терапии микобактериозов, вызванных медленнорастущими микобактериями МАК, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae* [28], приведены в табл. 1.

Трехкомпонентная схема МАК (*M. avium* и *M. intracellulare*) с использованием рифампицина, этамбутола и макролида в пяти контролируемых рандомизированных исследованиях продемонстрировала хорошую эффективность [33]. Ни у одного пациента не развилась резистентность к макролиду при такой схеме и не было никаких различий в результатах между пациентами, которых лечили с азитромицином по сравнению с кларитромицином. При этом у 86% пациентов после 12 месяцев лечения наблюдалась конверсия культуры. В 14% случаев наблюдался рецидив. Однако генотипирование случаев рецидивов впоследствии показало, что почти 75% изолятов были вызваны реинфекцией, а не неудачей лечения.

Использовать по отдельности рифампицин или этамбутол в сочетании с другими препаратами нецелесообразно. В ряде исследований было показано, что добиться концентрации в плазме рифампицина и этамбутола, способной эффективно подавлять размножение НТМ, удается лишь у 6–57% пациентов [34]. Эти данные не противоречат нередко получаемым лабораторным данным о наличии устойчивости МАК к этамбутолу при использовании критериев, применяемых для туберкулезных микобактерий.

Таблица 1

Химиотерапия микобактериозов, вызванных медленнорастущими микобактериями

<p><i>M. avium</i> комплекс – болезнь легких (МАК БЛ)</p>	<p>Рифампицин 600 мг ежедневно и этамбутол 15 мг/кг ежедневно и азитромицин 250 мг ежедневно или кларитромицин 500 мг дважды в день.</p>
<p><i>M. malmoense</i> – болезнь легких</p>	<p>При наличии полости в легком, выраженных симптомах рассмотреть вопрос о целесообразности амикацина 1,0 (в/в, в/м или через небулайзер) в течение первых 3 месяцев. У пациентов с МАК без обнаружения КУМ в мокроте, полости в легком и без интоксикации АБ могут использоваться 3 раза в неделю (рифампицин 600 мг, этамбутол 25 мг и азитромицин 500 мг)</p>
<p><i>M. avium</i> комплекс – болезнь легких с резистентностью к кларитромицину</p>	<p>Рифампицин 600 мг ежедневно и этамбутол 15 мг/кг ежедневно и изониазид 300 мг (вместе с пиридоксином 10 мг) или моксифлоксацин 400 мг ежедневно и рассмотреть вопрос о целесообразности амикацина 1,0 (в/в, в/м или через небулайзер) в течение первых 3 месяцев</p>
<p><i>M. kansasii</i> – болезнь легких, рифампицин-чувствительная</p>	<p>Рифампицин 600 мг ежедневно и этамбутол 15 мг/кг ежедневно и изониазид 300 мг (вместе с пиридоксином 10 мг) или азитромицин 250 мг ежедневно или кларитромицин 500 мг дважды в день</p>
<p><i>M. xenopi</i> – болезнь легких</p>	<p>Рифампицин 600 мг ежедневно и этамбутол 15 мг/кг ежедневно и азитромицин 250 мг ежедневно или кларитромицин 500 мг дважды в день и моксифлоксацин 400 мг ежедневно или изониазид 300 мг (вместе с пиридоксином 10 мг)</p>

Этамбутол и рифампицин обладают выраженным синергизмом за счет увеличения проницаемости клеточной стенки МАК, в том числе и для рифампицина при воздействии на нее этамбутола [35], также снижается вероятность развития устойчивости к макролидам [36]. Таким образом, этамбутол и рифампицин/рифабутин рекомендовано включать в схемы терапии микобактериозов, вызванных МАК, независимо от результатов ТЛЧ (по крайней мере при назначении стартовой схемы терапии).

Инфекцию *M. Xenopi* следует лечить с помощью четырех препаратов, включая рифампицин, этамбутол и макролид (кларитромицин или азитромицин), с хиолоном (ципрофлоксацин или моксифлоксацин) или изониазидом.

Инъекционный аминогликозид (амикацин) в первые три месяца следует рассматривать у лиц с положительным мазком на КУМ из дыхательных путей, полостью в легких, выраженными симптомами, генерализованной инфекцией или коморбидной патологией. Амикацин через небулайзер может рассматриваться вместо инъекционного введения [28].

Схемы терапии микобактериозов, вызванных быстрорастущими микобактериями *M. abscessus* (*M. chelonae*, *M. fortuitum*), приведены в табл. 2.

Таблица 2

Химиотерапия микобактериозов, вызванных быстрорастущими микобактериями

Кларитромицин-чувствительные изоляты <i>M. abscessus</i>	<p>Начальная фаза ≥ 1 месяца: в/в (в/м) амикацин 15 мг/кг в день или 3 раза в неделю и в/в тигециклин 50 мг два раза в день и (если допустимо) в/в имипенем по 1 г два раза в день и (если допустимо) per os кларитромицин 500 мг два раза в день или азитромицин 250–500 мг в день. Фаза продолжения: амикацин через небулайзер 10–15 мг/кг в день и per os кларитромицин 500 мг два раза в день или азитромицин 250–500 мг в день и от одного до трех из следующих пероральных антибиотиков, руководствуясь ТЛЧ и индивидуальной переносимостью пациентом: клофазимин 50–100 мг в день, линезолид 600 мг в день, миноциклин 100 мг два раза в день, моксифлоксацин 400 мг в день, котримоксазол 960 мг два раза в день.</p>
Макролид-устойчивые изоляты <i>M. abscessus</i>	<p>Начальная фаза ≥ 1 месяца: в/в (в/м) амикацин 15 мг/кг в день или 3 раза в неделю и в/в тигециклин 50 мг два раза в день и (если допустимо) в/в имипенем по 1 г два раза в день. Фаза продолжения: амикацин через небулайзер 10–15 мг/кг в день и от двух до четырех из следующих пероральных антибиотиков, руководствуясь ТЛЧ и индивидуальной переносимостью пациентом: клофазимин 50–100 мг в день, линезолид 600 мг в день, миноциклин 100 мг два раза в день, моксифлоксацин 400 мг в день, котримоксазол 960 мг два раза в день.</p>

Эффективность терапии легочных микобактериозов, вызванных *M. abscessus*, невысока и составляет от 48 до 58% [37].

Ключевым отличием в подходах к терапии быстрорастущих микобактерий, по сравнению с медленнорастущими, является рекомендация – не использовать эмпирический режим терапии, а формировать схему лечения сразу на основании ТЛЧ, хотя и не опираться исключительно на них [28].

В схему терапии включаются препараты, рекомендованные для того или иного вида НТМ, и к которым сохранена чувствительность. Обычно режим лечения состоит из 3–4 препаратов. Лечение микобактериозов, вызванных *M. Abscessus*, должно включать начальную фазу антибиотикотерапии (в том числе инъекционные и пероральные антибиотики) с последующей фазой продолжения, включая ингаляционные и/или пероральные антибиотики.

Случаи с резистентностью НТМ или повторное лечение в случаях неудачи в лечении или рецидива следует лечить в сотрудничестве с врачом, имеющим опыт в терапии микобактериозов. Фтизиатр, имеющий опыт лечения резистентного туберкулеза, в том числе лечения после неудачи или рецидива, должен участвовать в консилиуме.

7. Как долго необходимо лечить микобактериоз?

Продолжительность курса лечения НТМ-БЛ независимо от того, каким видом НТМ она вызвана, а также при генерализованной МАК-инфекции у ЛЖВ, должна составлять не менее 12 месяцев после перехода положительного результата анализа мокроты в отрицательный (конверсии гемокультуры у ЛЖВ) на фоне терапии [21]. Если конверсия мокроты не произошла после 6 месяцев лечения, вряд ли это произойдет впоследствии [38]. Сохраняющиеся изменения на рентгенограмме не могут служить поводом для продолжения терапии. Изменения на обзорной рентгенограмме грудной клетки, в том числе сохранение полостей, было зарегистрировано у около 75% пациентов после курса лечения, даже среди тех, кто показал быстрый клинический ответ и конверсию культуры НТМ [39].

Существующие исследования [26] повторного лечения в случаях неудачи демонстрируют низкую эффективность использования препаратов второго ряда, в том числе подобранных по ТЛЧ, а также их плохую переносимость.

8. Какие исследования и с какой частотой необходимо проводить в процессе лечения? Диспансеризация пациентов с микобактериозом?

Нет проспективных контролируемых испытаний, оценивающих, какие исследования следует выполнять во время лечения или после лечения НТМ-БЛ. Ниже приведен мониторинг в период терапии, рекомендуемый Британским торакальным обществом [28].

Микробиологический мониторинг: образцы мокроты исследовать культурально каждые 4–12 недель во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания терапии; если есть подозрение на недостаточный клинический и рентгенологический эффект при отрицательных результатах исследования мокроты – провести бронхоскопию с забором

образцов под контролем КТ из участков поражения. В отсутствие мокроты – провести бронхоскопию с забором образцов после 6 и 12 месяцев терапии.

Рентгенологический мониторинг: КТ необходимо провести до начала терапии и по ее окончании. При положительной клинической и микробиологической динамике частый рентгенологический контроль нецелесообразен. Нет проспективных исследований, указывающих, какие радиологические особенности наиболее информативны во время и после лечения НТМ-БЛ.

Клинический мониторинг: контроль интоксикационных и респираторных симптомов, массы тела.

Бронхоскопия, спирометрия – по показаниям.

Отдельно стоит напомнить о необходимости мониторинга побочных эффектов химиотерапии: биохимические исследования, аудиометрия, острота зрения, ЭКГ и другие, в зависимости от профиля безопасности конкретного препарата.

9. Можно ли лечить респираторный микобактериоз хирургически?

Антимикробная химиотерапия является основой лечения для НТМ-БЛ, но у существенной части пациентов будет констатирована неудача даже при лечении у специалистов с большим опытом. Использование же хирургических пособий позволяет добиться конверсии мокроты в 85–100% случаев, а частота рецидивов составляет менее 10% [40].

Основными показаниями к оперативному вмешательству являются:

- сохраняющееся бактериовыделение (положительная культура), несмотря на 6–12 месяцев лечения потенциально эффективным антибиотиком, или рецидив после завершения лечения;
- сохраняющаяся полость(и), особенно сопровождающаяся пневмотораксом;
- кровохарканье или аспергиллома.

Решение продолжить лечение НТМ-БЛ с хирургическим вмешательством должно подвергаться тщательному междисциплинарному анализу с учетом пользы и риска и проводиться в специализированных учреждениях. Антимикобактериальное лечение НТМ-БЛ должно быть начато еще до хирургического вмешательства, но нет никаких убедительных рекомендаций его продолжительности. Этиологическое лечение назначают на 1 год после операции, если предполагается, что бактериовыделение прекращено на фоне хирургического вмешательства. Если при подозрении на новообразование был удален одиночный узел и в последствии диагностирован МАК по результатам посева хирургического материала, то курс лечения антибиотиками не требуется [41].

10. Какую вспомогательную терапию следует назначить пациенту с микобактериозом вместе с антибиотикотерапией?

В имеющихся исследованиях не выявлено различий в результатах лечения между группами пациентов, получающих различные варианты иммуностимуляции, иммунотерапию *M. vaccae*, витамин D, пищевые добавки, диету, и группой плацебо.

Обнадеживают результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного на Кубе [42]. Внутримышечная терапия

гамма-интерфероном в течение 6 месяцев привела к значительному улучшению у пациентов с МАК микобактериозом, получающих стандартизированный режим антибиотиков – азитромицин, рифампицин, этамбутол и ципрофлоксацин перорально ежедневно.

11. Нужно ли проводить тест на чувствительность НТМ к антибиотикам? Можно ли доверять данным ТЛЧ в отношении НТМ?

Полезность ТЛЧ, по данным ряда исследований, ограничена. Европейский комитет по противомикробным препаратам не рекомендует проводить тестирование чувствительности НТМ к антибиотикам рутинно до начала терапии впервые выявленного пациента. Руководящие принципы ТЛЧ не разработаны. Единственным, имеющимся в настоящее время документом, регламентирующим постановку ТЛЧ для НТМ, являются рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute), в которых для определения чувствительности НТМ рекомендуется использовать метод серийных микроразведений в жидкой питательной среде, позволяющий определить минимальные подавляющие концентрации используемых препаратов [43]. При установившихся практиках можно принимать во внимание (доверять) только данные ТЛЧ в отношении макролидов и аминогликозидов.

Устойчивость к макролидам и амикацину связана с неудачей лечения при МАК-инфекции, к рифампицину с лечением инфекции *M. kansasii*, к макролидам связана с неудачей в лечении *M. abscessus* – болезни легких.

Устойчивость к цефокситину, амикацину и ко-тримоксазолу связаны с неудачей лечения при внелегочной инфекции *M. abscessus* [28].

12. Насколько заразен пациент, выделяющий НТМ? Нужно ли его изолировать?

Трансмиссия НТМ, как и микобактерии туберкулеза, аэрогенная. Передача НТМ от человека к человеку традиционно считается маловероятной. В исследованиях по ВИЧ типирование изолятов МАК показало, что люди заражались инфекцией из внешних источников, а не друг от друга. Аналогичным образом обширная группа исследований по *M. avium*-инфекции указывают на эпидемическое значение источников окружающей среды, а не на передачу от человека человеку в качестве вероятного механизма заражения. Два независимых исследования (на основе данных 1990-х и 2000-х гг.) показали, что даже у братьев и сестер, живущих в одном домохозяйстве более 10 лет, были уникальные штаммы НТМ, что указывает на отсутствие передачи от человека к человеку.

Тем не менее крупный многонациональный анализ последовательности генома более 1000 клинических изолятов *M. abscessus* от людей с муковисцидозом [44] указывает на широкую передачу от пациента к пациенту *M. abscessus* с признаками трансконтинентального распространения доминирующих циркулирующих клонов, которые могут быть связаны с худшим клиническим исходом и являются более вирулентными при экспериментальном тестировании. Хотя небольшое исследование, проведенное в Великобритании, недавно выявило генетические

отличия *M. abscessus* от лиц, посещающих один и тот же медицинский центр [45]. Механизм передачи НТМ остается до конца не ясным, но несмотря на это, адекватные политики инфекционного контроля должны быть реализованы как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, чтобы минимизировать возможные риски. Фтизиатры имеют большой опыт необходимых мероприятий в профилактике аэрогенных инфекций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. List of prokaryotic names with standing in nomenclature [Internet]. [Accessed 2017 Sep 13]. Available at: www.bacterio.net/-classifphyla.html.
2. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.*, 2015;36:13–34.
3. (2011) NICE. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Secondary Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control.
4. Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998–2010. *Emerg Infect Dis.*, 2013;19:1889–91.
5. Falkinham JO. Current Epidemiologic Trends of the Nontuberculous Mycobacteria (NTM). *Curr Environ Health Rep.*, 2016;3:161–7.
6. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, et al. Pulmonary *Mycobacterium avium* intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC Infect Dis.*, 2016;16:195.
7. Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2007;176:306–13.
8. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2014;18:1370–7.
9. Thomson R, Tolson C, Carter R, et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. *J Clin Microbiol.*, 2013;51:3006–11.
10. Falkinham J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med.*, 2013;34:95–102.
11. Koh WJ, Lee JH, Kwon YS, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest*, 2007;131:1825–30.
12. Liao TL, Lin CF, Chen YM, et al. Risk Factors and Outcomes of Nontuberculous Mycobacterial Disease among Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Control study in a TB Endemic Area. *Sci Rep.*, 2016;6:29443.
13. Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, et al. The impact of low subcutaneous fat in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung*, 2014;192:395–401.
14. Jeon K, Kim SY, Jeong BH, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculous mycobacterial lung disease: a case-control study. *Respirology*, 2013;18:983–8.
15. Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, et al. Why me, why now? Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med*, 2016;14:54.
16. Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al. Environment or host? A case-control study of risk factors for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2012;186:684–91.

17. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.*, 2009;15:1556–61.
18. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med.*, 2015;36:91–9.
19. Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest.*, 2011;121:3554–63.
20. Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF, et al. acid suppression, and Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Chest*, 2007;131:1166–72.
21. 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;175:367–416.
22. Brode S.K., Daley C.L., Marras T.K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2014;18(11): 1370–1377.
23. Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. A Multisystem, Multigenic Disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2015;192:618–28.
24. Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2013;187: 197–205.
25. Hojo M, Iikura M, Hirano S, et al. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology*, 2012;17:185–90.
26. Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D, et al. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J.*, 2004;23:741–6.
27. Van Ingen J., Wagnèr D., Gallagher J., et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J.*, 2017;49(2):10-13.
28. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., Fisher A.J., Gorsuch T., Laurenson I.F., Leitch A. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). 2017. *Thorax*, 72 (Suppl 2), ii1-ii64.
29. Tsukamura M. Diagnosis of disease caused by Mycobacterium avium complex. *Chest*, 1991;99:667–9.
30. Lee MR, Yang CY, Shu CC, et al. Factors associated with subsequent nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with a single sputum isolate on initial examination. *Clin Microbiol Infect.*, 2015;21:250.e1–250.e7.
31. Koh WJ, Chang B, Ko Y, et al. Clinical significance of a single isolation of pathogenic nontuberculous mycobacteria from sputum specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2013;75:225–6.
32. Lambert P.A. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in gram-positive bacteria and mycobacteria. *J Appl Microbiol Symp*, Suppl. 2002;92:46-54.
33. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/ bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. *Chest*, 2014;146:276–82.
34. Donohue MJ, Mistry JH, Donohue JM, et al. Increased Frequency of Nontuberculous Mycobacteria Detection at Potable Water Taps within the United States. *Environ Sci Technol.*, 2015;49:6127–33.
35. Hoffner S.E., Svenson S.B., Beezer A.E. Microcalorimetric studies of the initial interaction between antimycobacterial drugs and Mycobacterium avium. *J Antimicrob Chemother*, 1990;25(3): 353-359.
36. Van Ingen J., Egelund E.F., Levin A., et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary Mycobacterium avium complex disease treatment. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2012;186(6):559-565.
37. Jarand J., Levin A., Zhang L., et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Clin Infect Dis.*, 2011;52(5):565-571.

38. Murray MP, Laurenson IF, Hill AT. Outcomes of a standardized triple-drug regimen for the treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Clin Infect Dis.*, 2008;47: 222–4.
39. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, et al. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis.*, 1998;178:121–6.
40. Mitchell JD, Bishop A, Cafaro A, et al. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Thorac Surg.*, 2008;85:1887–93.
41. Kang HK, Park HY, Kim D, et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. *BMC Infect Dis.*, 2015;15:76.
42. Milanés-Virelles MT, García-García I, Santos-Herrera Y, et al. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical Mycobacteriosis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *BMC Infect Dis.*, 2008;8:17.
43. Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Conville P.S., et al. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes; Approved Standard – Second Edition. 2011. 1–61 p.
44. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*, 2016;354:751–7.
45. Harris KA, Underwood A, Kenna DT, et al. Whole-genome sequencing and epidemiological analysis do not provide evidence for cross-transmission of mycobacterium abscessus in a cohort of pediatric cystic fibrosis patients. *Clin Infect Dis.*, 2015;60:1007–16.

Поступила/Received: 27.02.2019

Контакты/Contacts: elena-davidovskaya@yandex.ru