

# Микобактериоз органов дыхания: актуальное состояние проблемы

**Д.Н. Оськин**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии (doctor.oskin@yandex.ru);

**И.А. Панова**<sup>1</sup>, ординатор 2-го года по специальности «Фтизиатрия» кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии (5irishkin5@gmail.com).

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9).

Микобактериоз органов дыхания является актуальной проблемой всемирного здравоохранения. Целью данного исследования является анализ современных данных по микобактериозу. Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, проанализированы особенности факторов риска, клинической картины, диагностики и лечения микобактериоза, оценка его клинической значимости. На основе анализа исследований последних лет освещены современные методы идентификации и их сравнительная характеристика, важность междисциплинарного подхода в изучении и борьбе с микобактериозами.

**Ключевые слова:** микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лечение, профилактика.

## Respiratory mycobacterios: current state of the problem

**D.N. Oskin**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiatry (doctor.oskin@yandex.ru);

**I.A. Panova**<sup>1</sup>, resident for 2 years in specialty "Phthisiology" of the Department of Infectious Diseases and Phthisiatry (5irishkin5@gmail.com).

Respiratory mycobacteriosis is an urgent problem of world health care. The aim of this study is to analyze the current data on mycobacteriosis. The review of publications of domestic and foreign authors was carried out, the features of risk factors, clinical picture, diagnosis and treatment of mycobacteriosis were analyzed, and its clinical significance was assessed. Based on the analysis of recent studies, modern methods of identification and their comparative characteristics, the importance of interdisciplinary approach in the study and control of mycobacteriosis are highlighted.

**Keywords:** mycobacterios, nontuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment, prevention.

**М**икобактериоз — инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления [1].

В России, как и во всем мире, медицинские специалисты всё чаще сталкиваются с задачами диагностики и лечения микобактериозов [2–4]. Впервые о патологии, индуцированной НТМБ, было написано в научном издании А. Тимре и Е.Н. Рунуон в 1954 году. Номенклатурный термин «микобактериоз» впервые предложили Е.Н. Рунуон и J.M. Grange в 1971 году [31].

Растущий интерес к проблематике данного заболевания обусловлен, прежде всего, безусловным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом микобактериоза [6]. Это связано с улучшением информированности

об инфекции, с внедрением инновационных, высокоточных диагностических методик идентификации микобактерий до вида, ежегодным приростом числа людей, относящихся к группам высокого риска по развитию заболевания — это лица с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации органов, индивиды, страдающие хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом, получающие иммуносупрессивную терапию и др., а также с заполнением в развитых странах специфической экологической ниши нетуберкулезными микобактериями в связи с значительным сокращением количества случаев заболеваемости туберкулезом [7–10]. Среди факторов, затрудняющих предоставление эффективной медицинской помощи больным микобактериозами, выделяют значительные финансовые затраты, связанные

с продолжительным лечением таких пациентов [11], проблему интерпретации результатов тестов лекарственной чувствительности и разработку адекватных схем терапии, а также неблагоприятные исходы лечения [5].

НТМБ относятся к порядку Actinomycetales и принадлежат семейству Mycobacteriaceae, которое включает 2 рода: Mycobacterium и Amycolicoccus. В отличие от строгих патогенов *M. tuberculosis* и *M. leprae*, НТМБ преимущественно представляют собой свободноживущие природные сапрофиты [12]. На сегодняшний день выявлено более 200 видов НТМБ, среди которых наиболее широко распространены МАС и *M. kansasii* [8]. Несмотря на то, что НТМБ, вызывающие микобактериозы, относятся к условно-патогенной флоре, их способность вызывать заболевание и уровень патогенности варьируются. Особенно опасными для человека являются такие виды, как *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. abscessus* и *M. szulgai*, а также более редко встречающиеся *M. shimoidei* и *M. heckeshornense*. Заболевание чаще всего развивается у лиц, инфицированных *M. avium* и *M. xenopi* (40–70 % случаев), реже вызывается *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. simie*, *M. Celatum* и крайне редко — *M. fortuitum* и *M. gordonae* [12].

Согласно классификации, предложенной E.H. Rupton, на основании культуральных свойств микобактерий и утвержденной на Международной конференции по туберкулезу в Стамбуле [13] в 1959 году, НТМБ подразделяются на 4 группы:

1. Фотохромогенные микроорганизмы, формирующие пигмент после воздействия света. Потенциально патогенные для человека — *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*;

2. Скотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент желто-оранжевого цвета в отсутствие света, являющиеся самой большой группой среди НТМБ (60–70 %). Потенциально патогенными для человека являются *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*;

3. Нехромогенные микроорганизмы, которые не образуют пигмент. Потенциально патогенные для человека — *M. avium complex* (МАС), *M. ulcerans*, *M. haemophilum*;

4. Потенциально патогенные для человека виды — *M. fortuitum*, *M. abscessus*.

В соответствие с классификацией E. Wolinsky [14], основанной на патогенности микобактерий, выделяется пять следующих групп:

1. Микобактерии туберкулёза (МБТ) — *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*; *M. leprae*;

2. Медленнорастущие, потенциально патогенные — *M. avium* (комплекс *M. avium* — *intracellulars*), *M. scrofulaceum* (образуют комплекс МАIS),

*M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. simiae*;

3. Быстрорастущие, потенциально патогенные — *M. fortuitum* и *M. chelonae* (образуют комплекс *fortuitum*);

4. Непатогенные, быстрорастущие и обнаруженные в тканях человека — *M. gordonae*, *M. gastri*, *M. terrae* (комплекс *M. terrae*, *M. nonchromogenicum*, *M. trivialae*), *M. flavescens*,

5. Непатогенные, быстрорастущие *M. smegmatis*, *M. vaccae*, *M. parafortuitum* (комплекс).

Географическая распространенность НТМБ отличается своей неоднородностью. Исследования показали, что в России, США, некоторых регионах Азии и Европы, Австралии и Новой Зеландии чаще встречается МАС, в Канаде, Гонконге и Хорватии — *M. gordonae*, в Италии, Словении и Венгрии — *M. xenopi*, а в Китае — *M. chelonae* [15, 16]. Данные о заболеваемости микобактериозами различны в разных странах: в США составляет 1,8 случая на 100 тыс. населения, на Тайване — от 2,7 до 10,2 на 100 тыс. населения, в Англии — 2,9 на 100 тыс. населения [17]. Информация о частоте обнаружения клинически значимых НТМБ по Российской Федерации остается неизвестной из-за отсутствия соответствующей отчетности и регистрации случаев микобактериозов.

НТМБ широко распространены в окружающей среде, причем почва и водные экосистемы выступают естественными резервуарами их обитания. В частности, открытые водные бассейны служат основным местом обитания для микобактерий *M. avium complex* (МАС) — *M. avium*, *M. intracellulare*, где они могут попасть в организм человека воздушно-капельным путем через аэрозоль, естественно формирующимся над поверхностью воды. *M. xenopi* обнаруживаются преимущественно в системах горячего водоснабжения и питьевых резервуарах. Из почвы и естественных водоемов часто выделяются быстрорастущие микобактерии, такие как *M. fortuitum* и *M. chelonae*. В некоторых случаях источником микобактериоза могут стать домашние птицы, инфицированные туберкулезом и выделяющие *M. avium* или *M. kansasii* [18]. Отличительной чертой НТМБ по сравнению с возбудителями туберкулёза (комплекс *M. tuberculosis*) считается то, что они практически не передаются от человека к человеку [19, 20]. Тем не менее, в последние годы появились доказательства их контагиозности [21], хотя данный вопрос остается предметом научных споров. Существует предположение о возможности заражения НТМБ пациентов с определенными патологиями легких, такими как аномалии легочных сосудов, деформацией бронхиального дерева, бронхоэктазами, пневмофиброзом и другими, в частности при



посещении медицинских учреждений [22]. Описаны различные пути распространения микобактериальной инфекции в больничных условиях, включая хирургические вмешательства, использование увлажнителей воздуха и систем кондиционирования, а также прямую и косвенную передачу возбудителя от пациента к пациенту [23].

В развитии нетуберкулёзного микобактериоза ключевую роль играют как медицинские, так и биологические факторы риска, а именно: снижение общего и местного иммунитета, количество, продолжительность экспозиции и степень патогенности микроорганизма. Группы риска включают следующие лица с предрасположенностью к развитию НТМБ: с аутоиммунными заболеваниями, после трансплантации внутренних органов, получающие иммуносупрессивную терапию, с генетической предрасположенностью к патологиям легких, а также пациенты пожилого возраста, особенно женщины старше 60 лет [24]. К факторам риска так же относится работа в условиях вредного производства, которая часто приводит к профессиональным заболеваниям легких.

Заболевание развивается лишь у малого числа индивидов, подвергшихся колонизации респираторного тракта НТМБ, особенно у тех, кто имеет дефекты иммунитета, что способствует размножению НТМБ в респираторном тракте или в пораженной области легкого [25]. В патогенезе НТМБ, как и туберкулеза, значимыми являются как экзогенная инфекция, так и эндогенная реинфекция. НТМБ, проникающие в организм человека, могут быть элиминированы благодаря защитным механизмам из респираторного тракта, но некоторые из них оседают в нижних дыхательных путях и альвеолах, где формируется первичный очаг поражения. Часть микобактерий проникает в лимфатические сосуды и попадает в регионарные лимфатические узлы. Дальнейшее гематогенное распространение из первичного очага или лимфатических узлов приводит к образованию гранулем в пораженном участке легкого, в тяжелых случаях — к выраженной бактериемии [26, 27]. Диагностика микобактериозов значительно затруднена из-за отсутствия специфических клинических симптомов, которые во многом схожи с проявлениями туберкулеза. В начальной фазе заболевание часто протекает без выраженных симптомов, имея подострое и постепенное развитие. Преобладают симптомы воспалительного процесса и интоксикации, включая слабость, потливость, повышенную утомляемость с постепенным или подострым характером развития, а также бронхолегочные проявления, такие как длительный или периодический кашель (чаще сухой, иногда со скудной слизистой или слизисто — гнойной мокротой),

умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья и боли в грудной клетке. Иногда наблюдается временное улучшение состояния и уменьшение симптоматики между начальным проявлением и периодом активной симптоматики. Возможен длительный латентный период, продолжающийся от 1 до 72 месяцев, а в некоторых случаях и более 10 лет [14]. Степень выраженности клинических проявлений микобактериоза органов дыхания зависит от обширности поражения легких и часто сопровождается симптомами, ассоциированными с заболеваниями легких, которые предшествовали ранее (например, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмокониоз, злокачественное образование легкого и т.д.). При объективном осмотре и аускультации легких обнаруживается жесткое дыхание, иногда ослабленное дыхание в сочетании с сухими и разнокалиберными влажными хрипами. Перкуторно может наблюдаться коробочный звук при эмфиземе легких, в то время, как притупление перкуторного звука встречается крайне редко. Иногда выявляются увеличенные периферические лимфоузлы, особенно над- и подключичных и подмышечных групп. Деформация ногтей и ногтевых фаланг, как проявление хронической дыхательной недостаточности с гипоксией тканей и органов являются редким симптомом [28].

Большинство пациентов, у которых выявлены медленно растущие НТМБ при микобактериозе в анамнезе имеют хронические воспалительные заболевания легких. Астения, потеря массы тела, хронический малопродуктивный кашель и одышка являются наиболее распространенными клиническими симптомами заболевания [29]. Заболевания, вызванные быстрорастущими микобактериями, обычно связаны с перенесённым туберкулёзом, сопутствующими муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической респираторной инфекцией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и чаще всего возникают в возрасте до 50 лет. Течение заболевания медленно прогрессирующее, однако в сочетании с гастроэзофагеальными расстройствами может произойти молниеносное и быстро прогрессирующее развитие болезни вследствие генерализации инфекции микобактериоза [30].

В ходе лабораторного анализа крови при микобактериозе выявляются индикаторы острофазовых белков воспаления, такие как ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — до 40 мм/час, в некоторых случаях лейкоцитоз (от 10,5 до 14,7·10<sup>9</sup>/л) и палочкоядерный сдвиг, однако последний встречается редко. Проведение анализа на ВИЧ-инфекцию и оценка уровня иммунодефицита являются обязательными, равно как и тестирование на интерферон-



гамма с использованием тест-системы T-SPOT.TB для исключения туберкулёза.

Микробиологические методы, направленные на выделение и идентификацию возбудителя, в сочетании с клиническими и рентгенологическими данными, занимают ключевое место в диагностике микобактериоза легких. В России применяется разработанный алгоритм, включающий культивирование диагностического материала как в жидкой среде Миддлбрук 7Н9 (М7Н9) с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Bactec 960), так и на твёрдых питательных средах Левенштейна-Йенсена и Финн-II. Идентификация выделенных микобактерий осуществляется с помощью молекулярно-генетических методов (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы) и в исключительных случаях биохимическими методами. Для видовой идентификации НТМБ применяются молекулярно-генетические методы, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени, гибридизационный анализ, рестрикционный анализ и секвенирование, а также масс-спектрометрию. Современная практика использует молекулярно-генетический метод с тест-системой GenoType CM, идентифицирующей 13 наиболее распространённых видов НТМБ.

Оценка лекарственной чувствительности НТМБ к антибактериальным препаратам (АБП) проводится методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона с помощью тест-системы «Sensititre SloMyc» медленнорастущих НТМБ, определяя чувствительность к таким антибиотикам, как макролиды, амикацин и рифампин, и «Sensititre RapMyc» для быстрорастущих НТМБ, для которых определяется лекарственная чувствительность к амикацину, кларитромицину, имипенему, линезолиду, моксифлоксацину. Оценка чувствительности к АБП быстрорастущих микобактерий производится на 4–7 день, у медленнорастущих — на 7–12 день [32–34].

Определение лекарственной чувствительности НТМБ критически важно для назначения эффективного лечения. Терапия заболеваний, вызванных лекарственно-чувствительными микобактериями, представляет сложность из-за уникального строения их клеточной стенки и активности цитоплазматических ферментов, что обуславливает их естественную устойчивость к многим противотуберкулёзным и АБП [35–37]. Разнообразие профилей лекарственной чувствительности различных видов НТМБ и отсутствие точных данных о лекарственной резистентности усложняет назначение антибактериальной терапии для лечения микобактериозов.

Методы функциональной диагностики не имеют значения для нозологической и/или этиологической диагностики, но важны при определении тактики ведения больных и рекомендованы всем пациентам с микобактериозами. Данная диагностика позволяет выявить наличие дыхательной недостаточности нередко задолго до появления первых клинических симптомов; установить тип, характер и степень выраженности; проследить динамику изменения функций аппарата внешнего дыхания в процессе развития микобактериоза и под влиянием лечения [1]. Методы функциональной диагностики внешнего дыхания имеют большое значение в комплексном обследовании больных, страдающих заболеваниями легких и бронхов, к ним относят: пикфлоуметрию, спирографию с пневмотахометрией, тест с бронхолитиком, бодиплетизмографию (общая плетизмография тела), пульсоксиметрию и прочие.

Инструментальные методы диагностики направлены на получение визуальной картины изменений в пораженных органах, получение материала для морфологического и микробиологического исследования, а также для выявления клинически значимой патологии респираторной системы и иных органов и тканей [1].

Фибробронхоскопия проводится с осмотром слизистой оболочки трахеи и бронхов первого, второго и третьего порядков и рекомендована всем пациентам с подозрением на микобактериоз. Данный метод исследования позволяет визуализировать эндоскопические проявления микобактериального воспаления слизистой оболочки трахеи и бронхов разного калибра, установить диагноз микобактериоза при обнаружении НТМБ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и промывных водах бронхов. Верифицировать гранулематозное воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева и ткани легкого возможно с помощью биопсии патологического участка слизистой оболочки, трансбронхиальной биопсии из пораженного участка легочной паренхимы [38]. По показаниям проводят браш-биопсию слизистой оболочки бронхов и взятие смывов на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ).

Существенными рентгенологическими проявлениями микобактериального воспаления являются преимущественно верхнедолевая локализация патологических изменений, выраженный полиморфизм с наличием фиброза, кальцинированных зон, полостных образований, очагов отсева в соседних и отдаленных сегментах [28].

Однократное обнаружение в мокроте НТМБ, типированной до вида, позволяет не определять лекарственную чувствительность к препаратам. Только





при последующих обнаружениях этого же вида НТМБ в мокроте рекомендовано приступить к определению лекарственной чувствительности к АБП. Однократное обнаружение и идентификация до вида НТМБ из анатомически закрытых от окружающей среды органов и систем указывает на возможный микобактериоз. В этом случае рекомендовано приступить к определению лекарственной чувствительности к АБП [1]. Кроме этого, важно ориентироваться на вид НТМБ, распространенность данного вида в качестве этиологического агента микобактериоза в данном регионе.

Диагностика микобактериоза сопряжена со сложностями, обусловленными схожестью по клиническим, рентгенологическим, морфологическим и иным проявлениям с такими заболеваниями дыхательной системы, как туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции, неспецифическая пневмония, хронические неспецифические заболевания органов дыхания.

Трудности клинической дифференциальной диагностики микобактериоза и туберкулеза заключаются в том, что при этих заболеваниях происходит выделение кислотоустойчивых бактерий, не отличимых при используемых методах окраски, что требует перевода больного ВИЧ-инфекцией на дообследование в противотуберкулезное учреждение [41]. Однако, результат ПЦР-диагностики на ДНК МБТ при микобактериозе является отрицательным. Микобактериоз чаще регистрируется у социально-сохранных лиц с выраженной иммуносупрессией и абдоминальным поражением, тогда как при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции сохраняется преимущественное поражение органов грудной клетки. Рентгенологическая картина при туберкулезе характеризуется большим вовлечением в воспалительный процесс легочной паренхимы и плевральных оболочек, когда при микобактериозе характер изменений в органах грудной клетки ограничивается только вовлечением внутригрудных лимфатических узлов, имеющих характеристики ограниченного бронхоаденита.

При типичном течении неспецифические пневмонии легко могут быть отдифференцированы от микобактериоза за счет большей частоты и выраженности респираторных жалоб, стето-акустических изменений в легких. Однако сложности могут возникнуть при затяжном течении неспецифического воспаления в сочетании с характерной для микобактериального процесса локализацией.

Клинико-рентгенологические особенности хронических неспецифических заболеваний легких проявляются не выраженностью интоксикационных и респираторных жалоб, скудными стето-акустическими изменениями, стертой лабораторных изменений, что также присуще микобактериальной

инфекции. Особенности затруднения возникают при сочетании этих заболеваний. В дифференциальной диагностике важную роль приобретают инструментальные методы обследования с выявлением гранулематозного воспаления пораженной ткани, что не характерно для неспецифической инфекции. Эндоскопическое подтверждение микобактериального воспаления, или его исхода, а также культивирование из патологического отделяемого и/или бронхоальвеолярной лаважной жидкости НТМБ расценивается как подтверждение микобактериоза [1].

Согласно последним рекомендациям, диагноз микобактериоза устанавливается на основании следующих критериев: клинических — наличие респираторных симптомов, очаговых или полостных изменений в легких на рентгенограмме органов грудной клетки или множественных бронхоэктазов с множественными мелкими очагами, выявленными при рентгеновской компьютерной томографии, и микробиологических — обнаружение НТМБ в двух образцах мокроты, или один положительный результат культурального исследования бронхоальвеолярного смыва или бронхоальвеолярной лаважной жидкости, или морфологические изменения в биоптате легкого (гранулематозное воспаление или обнаружение КУМ) и рост культуры НТМБ в этой ткани, а также морфологические изменения в биоптате легкого (гранулематозное воспаление или обнаружение КУМ) и рост культуры НТМБ минимум в одном образце мокроты [39].

Достоверное установление диагноза нетуберкулезного микобактериоза не является абсолютным критерием для назначения терапии. Пациенты с минимальными клиническими и рентгенологическими проявлениями заболевания и высокой вероятностью непереносимости терапии или неготовностью к длительной непрерывной терапии (лечение микобактериоза длительное, препараты обладают достаточно большим количеством нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий) могут ограничиться клиническим наблюдением, регулярным проведением анализа мокроты на выявление возбудителя и компьютерной томографии органов грудной клетки. Решение о терапии принимается при клинико-рентгенологическом прогрессировании заболевания и готовности пациента к лечению [39].

Несмотря на многочисленные исследования и достижения в области лечения микобактериозов, эффективность терапии остается крайне низкой, что обусловлено, в первую очередь, природной резистентностью НТМБ ко многим антимикробным препаратам [40], тем самым, ограничивается спектр активных лекарственных средств. Другой важный фактор, влияющий на эффективность терапии — длительный курс лечения, соблюдение привержен-



ности к которому требует от пациентов высокой мотивации к лечению и самоорганизации. В тоже время, любые пропуски в приеме препаратов, а также незавершенный курс терапии резко увеличивают вероятность развития устойчивости микобактерий и, как следствие, снижают вероятность успеха от повторных курсов терапии [41]. Следует принять во внимание и тот факт, что предрасполагающие к легочным микобактериозам факторы, такие как наличие хронических изменений в легких вследствие муковисцидоза, хроническая обструктивная болезнь легких, вторичный иммунодефицит, остаточные посттуберкулезные изменения, сами по себе достаточно трудно поддаются коррекции и лечению.

При лечении больных НТМБ стоит придерживаться 3 принципов: применение лекарственных и нелекарственных средств, направленных на элиминацию НТМБ; применение средств и методов лечения заболевания, на фоне которого развился НТМБ; получение доказательства вредности носительства микобактерий.

Основой лечения микобактериоза является поликомпонентная химиотерапия. Продолжительность терапии обычно должна составлять не менее 12 месяцев после перехода положительного результата анализа мокроты в отрицательный (конверсии гемокультуры у больных ВИЧ-инфекцией) на фоне терапии [39]. Показаниями для системной длительной этиотропной терапии является прогрессирование рентгенологических изменений в виде появления / увеличения полости(ей) деструкции, в сочетании с бактериовыделением и появлением и/или персистенцией клинической симптоматики. Во всех остальных случаях терапию целесообразно ограничить коротким курсом антибиотиков широкого спектра действия (для купирования неспецифического острого или хронического воспаления) в сочетании с симптоматической и патогенетической терапией [1].

При планировании этиотропной терапии рекомендовано введение каждого антибиотика с интервалом 1–2 недели для оценки переносимости препарата и дозы. Предпочтителен однократный прием, но по показаниям суточная доза лекарственного средства может быть разделена на несколько приемов. Выбор терапии основывается на подборе препаратов согласно стандартным режимам лечения (которые для различных видов НТМБ имеют разный уровень доказательности) и результатах тестов на лекарственную чувствительность. Часто используемые группы АБП — это противотуберкулезные химиопрепараты. В схему этиотропной терапии микобактериоза, вызванного МАС, обязательно должны входить макролид, этамбутол, рифампицин [42–46]. Эксперты ATS/IDSA предложили трехкомпонентную

(изониазид, рифампин, этамбутол) этиотропную терапию легочного микобактериоза, вызванного *M. kansasii*, в течение 12 месяцев с достижением клинико-рентгенологической стабилизации воспаления и негативацией мокроты [47]. Основным препаратом в лечении *M. херорі* инфекции — это рифампицин [48–50]. При выявлении *M. avium*, *M. intracellulare* схема лечения включает в себя кларитромицин, рифабутин, этамбутол. Быстрорастущие НТМБ обладают природной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, поэтому лечение микобактериозов, вызванных этими микобактериями, следует проводить антибиотиками широкого спектра действия.

Хирургические методы лечения представляют существенный, иногда неотъемлемый этап комплексного лечения микобактериозов органов дыхания [4]. Целью оперативного лечения при микобактериозе органов дыхания является предотвращение прогрессирования инфекции. Показаниями к операции являются неэффективность и непереносимость АБП, массивное бактериовыделение, прогрессирование воспаления с образованием полостей распада, развитие резистентности к макролидам, развитие осложнений микобактериоза (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т.д.) [51–53]. Противопоказано хирургическое вмешательство при трансплантации легких в сочетании с активным микобактериозом у реципиента или донора. В данном случае рекомендована обязательная этиотропная терапия с целью излечения, либо снижения бактериовыделения [44].

Подходы хирургического вмешательства при туберкулезе и микобактериозах органов дыхания одинаковы как в плане определения показаний к оперативному вмешательству, так и техники выполнения операции. Объем хирургического вмешательства различен: от клиновидной резекции, сегментэктомии и лобэктомии до пневмонэктомии. Режим послеоперационной химиотерапии аналогичен лечению до вмешательства. Длительное лечение предполагает динамическое наблюдение с периодическим рентгенологическим, лабораторным контролем, исследованием мокроты с целью предупреждения реактивации микобактериоза.

При неэффективности медикаментозных препаратов эксперты ATS/IDSA предлагают междисциплинарный подход к лечению микобактериоза легких: сочетание режима многокомпонентной антибактериальной терапии и хирургического вмешательства [39]. Оперативное лечение больных микобактериозом представляет существенный, иногда неотъемлемый этап комплексного лечения микобактериозов органов дыхания. Наилучшие результаты лечения микобактериоза органов дыхания



были достигнуты у пациентов, сочетающих консервативную медикаментозную терапию и хирургическое вмешательство [54], даже в эпоху макролидов [55]. Отсутствие рецидивов микобактериоза также отмечено чаще у пациентов после медикаментозной терапии в сочетании с хирургическим лечением [56].

Всем больным с микобактериозом после достижения терапевтического эффекта показаны медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, данные мероприятия начинают проводить при стихании активности процесса. Наличие бактериовыделения у больного не является противопоказанием для проведения лечебных процедур в общелечебной сети и санаторного лечения. Методы физической реабилитации при микобактериозе позволяют оказывать на пациента общетонизирующее, профилактическое и лечебное воздействие [1].

Первичная и вторичная профилактика обострений сопутствующей хронической инфекции респираторного тракта позволяет продлить периоды ремиссий и избежать рецидивов микобактериозов [57]. Показана профилактика пневмококковой инфекции, сезонная вакцинация противогриппозная, вакцинация с целью профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Своевременное определение показаний к госпитализации предупреждает развитие осложнений инфекции. Санаторно-курортное лечение показано при легкой и среднетяжелой дыхательной недостаточности. В комплекс санаторного лечения включают: энтеральную оксигенотерапию (кислородные коктейли), галотерапию («соляные пещеры»), массаж грудной клетки (предпочтительно ручной классический), лечебную физкультуру, иглорефлексотерапию, физиопроцедуры, прогулки по хвойному лесу. У пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами санаторное лечение существенно не влияет на отдаленные результаты.

Наблюдение за больными микобактериозом должно быть длительное, аналогично пациентам с диагностированным туберкулезом. В зависимости от клинических проявлений, распространенности процесса, бактериовыделения и органной недостаточности, рекомендован ежемесячный контроль при проведении этиотропной терапии; затем каждые 2–3 месяца после завершения антибактериальной терапии, либо проведении симптоматической и патогенетической терапии; каждые 6–12 месяцев в период стойкой ремиссии, по показаниям пожизненное наблюдение [1].

Контроль включает оценку объективного статуса, показателей гемограммы, периферической крови, мочи; функциональное обследование для определения дыхательной, сердечной, иной недостаточности; оценку наличия / отсутствия бактериовыделения; рентгенологическое обследование (предпочтительна компьютерная томография органов грудной клетки); оценка течения сопутствующей патологии (обострение, прогрессирование или стабилизация) [1].

Частота и распространенность заболевания легких НТМБ растет во всем мире. Патология, вызываемая НТМБ, в настоящее время становится очень серьезной проблемой, занимая «нишу», которую «освобождает» туберкулез. Самыми распространенными возбудителями легочной инфекции при заражении НТМБ являются медленно растущие микобактерии *M. abscessus complex* и *M. kansasii*, а также быстрорастущие *M. abscessus complex*. Ситуацию осложняет то, что особую опасность НТМБ представляют для лиц с серьезными нарушениями иммунитета (в первую очередь ВИЧ-инфицированных) [12].

Отсутствие характерного симптомокомплекса и рентгенологической картины, а также наличие сопутствующей легочной патологии осложняют диагностику микобактериоза. Бактериологическое обследование является единственным достоверным методом, позволяющим выявить рост НТМБ.


Патология, вызываемая НТМБ, имеет черты сходства с некоторыми патологиями дыхательной системы, такими, как туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции, неспецифическая пневмония, хронические неспецифические заболевания легких. Своевременно установленный диагноз и верно назначенная комплексная терапия позволяют лечить микобактериоз с достаточно высокой эффективностью. Этиотропное лечение проводят комбинацией препаратов с учетом индивидуальной чувствительности возбудителя, длительность составляет не менее 12 месяцев с момента абацилирования. Хирургическое вмешательство часто является неотъемлемой частью комплексной терапии [58].

Главным вопросом остается дальнейшее изучение алгоритмов выделения, идентификации НТМБ и принципов лечения микобактериоза. Результаты утвержденных зарубежных и российских рекомендаций, приведенные в публикации, нуждаются в проведении дальнейших исследований в данном направлении.

### Литература

1. Клинические рекомендации [Текст]: Микобактериозы органов дыхания. 2022. — Текст: электронный // Межрегиональная общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»: официальный сайт. — URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz\\_2022.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf)



- 
2. Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В., Соколова О.С., Зонова А.В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. 2016; 8(3): 40-45.
  3. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. Практическая медицина. 2011; 3(51): 39-50.
  4. Эргешов А.Е., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и соавт. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(9): 39-43.
  5. Зимица В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. №4. — С. 277.
  6. Prevots D.R., Loddenkemper R., Sotgiu G., Migliori G.B. Nontuberculous mycobacterial burden with substantial costs. Eur Respir J. 2017; 49(4).
  7. Winthrop K.L., Baxter R., Liu L., et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis. 2013; 72(1): 37-42.
  8. Andréjak C., Nielsen R., Thomsen V., et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Thorax. 2013; 68(3): 256-262.
  9. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A., et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. Chest. 2016; 149(2): 390-400.
  10. 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.
  11. Strollo S.E., Adjemian J., Adjemian M.K., Prevots D.R. The burden of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in the United States. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12(10): 1458-1464.
  12. Макарова МВ, Гунтупова ЛД. Нетуберкулезные микобактерии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20(2): 98-99.
  13. Timpe, A. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease / A. Timpe, E. H. Runyon // J. Lab. Clin. Med. — 1954. — Vol. 44. — P. 202– 209.
  14. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases // Am. Rev. Respir. Dis. — 1979. — Vol. 119(1). — P. 107–159.
  15. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб: Медицинская пресса; 2005. 224 с.
  16. Hoefsloot W., Van Ingen J., Andrejak C., et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-NET collaborative study. Eur Respir J. 2013; 42(6): 1604-1613.
  17. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 2: 8–14.
  18. Falkinham J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria — where do human infections come from? Semin Respir Crit Care Med. 2013; 34: 95-102.
  19. Falkinham J. Nontuberculous mycobacteria in the environment // Clin. Chest Med.-2002. — Vol. 23. — P. 529–551.
  20. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 15. — P. 1–12.
  21. Bryant J.M., Grogono D.M., Rodriguez-Rincon D. et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium // Science. — 2016. — Vol. 354. — P. 751–757.
  22. Furukawa B.S., Flume P.A. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2018. — Vol. 39(3). — P. 383-391.
  23. Sood G., Parrish N. Outbreaks of nontuberculous mycobacteria // Current Opinion in Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 30(4). — P. 404–409.
  24. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest Med. — 2015. — Vol. 36(1). — P. 13-34.
  25. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // Chest. — 2008. — Vol. 133 (1). — P. 243 — 251.
  26. McGarvey J., Bermudez L.E. Pathogenesis of nontuberculous mycobacteria infections // Clin. Chest Med. — 2002. — Vol. 23(3). — P. 569–583.
  27. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation analysis of mycobacterial rpoB genes and rifampin resistance using recombinant Mycobacterium smegmatis // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — Vol. 56 (4). — P. 2008–2013.
  28. Микобактериозы органов дыхания / В. И. Литвинов, Л. Д. Гунтупова, М. В. Макарова, Е. Н. Хачатурьянц // Туберкулез и социально-значимые заболевания. — 2019. — № 4. — С. 32-47.
  29. Dailloux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 1211 — 1215.
  30. Wallace R.J. Jr., Swenson J.M., Silcox V.A., Bullen M.G. Treatment of non-pulmonary infections due to Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium chelonae on the basis of in vitro susceptibilities // J. Infect. Dis. — 1985. — Vol. 152. — P. 500–514.
  31. Somoskovi A., Salfinger M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification // Clin. Lab. Med. — 2014. — Vol. 34(2). — P. 271– 295.
  32. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза — Текст: электронный // Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». М. — 2014. — 29 с
  33. Clinical and laboratory standards Institute. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard-Second Edition M 24 — A2. — CLSI. — 2011.





34. Gail L. Woods M.D. Brown-Elliott B.A., Conville P.S., Desmond E.P., Hall G.S., Lin G., Pfyffer G.E., Ridderhof J.C., Siddiqi S.H., Wallace R.J. Jr, Warren N.G., Witebsky F.G. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes. 106 Approved Standard, M24A2E by Clinical and Laboratory Standards Institute. — 2011. — Report №: M24-A2ISBN-10: 1-56238-746-4.
35. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. Boca Raton, Ann Arbor, Boston, London: CRC Press; 2000.
36. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat.* 2012; 15(3): 149–61.
37. Philley JV, Griffith DE. Medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Thorac Surg Clin.* 2019; 29(1): 65–76
38. Эргешов А.Е., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и соавт. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). *Пульмонология.* 2016; 26(3): 304-306
39. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., 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.
40. 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.
41. Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K., et al. Effect of clarithromycin regimen for Mycobacterium avium complex pulmonary disease. 1999; 160: 866-872.
42. Griffith D.E., Brown B.A., Cegielski P., Murphy D.T., Wallace R.J. Jr. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to Mycobacterium avium complex // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 302. — P. 288–292.
43. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Griffith B.E., Couch L.A., Wallace R.J. Jr. Azithromycin-containing regimens for treatment of Mycobacterium avium complex lung disease // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P. 1547–1553.
44. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., Fisher A.J., Gorsuch T., Laurenson I.F., Leitch A., Loebinger M.R., Milburn H.J., Nightingale M., Ormerod P., Shingadia D., Smith D., Whitehead N., Wilson R., Floto R.A. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) // *Thorax.* — 2017. — Vol. 72. — Suppl. ii1–ii64.
45. Lam P.K., Griffith D.E., Aksamit T.R., Ruoss S.J., Garay S.M., Daley C.L., Catanzaro A. Factors related to response to intermittent treatment of Mycobacterium avium complex lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173. — P. 1283–1289.
46. Peloquin C.A., Berning S.E., Nitta A.T., Simone P.M., Goble M., Huitt G.A., Iseman M.D., Cook J.L., Curan-Everett D. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38. — P. 1538– 1544.
47. Wallace R.J. Jr., Cook J.L., Glassroth J., Griffith D.E., Olivier K.N., Gordin F. American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 156. — P. S1–S25.
48. Dixmier A., Meynard J.L., Lalande V., Lebeau B., Chouaid C. Pulmonary infections with Mycobacterium xenopi in patients without HIV infection // *Rev. Mal. Respir.* — 2007. — Vol. 24. — P. 299–304
49. Jenkins P.A., Campbell I.A., Banks J., Gelder C.M., Prescott R.J., Smith A.P. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in the treatment of opportunist mycobacterial pulmonary diseases and an assessment of the value of immunotherapy with M. vaccae: a pragmatic, randomised trial by the British Thoracic Society // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63. — P. 627–634.
50. Salliot C., Desplaces N., Boisrenoult P. et al. Arthritis due to Mycobacterium xenopi: a retrospective study of 7 cases in France // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43. — P. 987– 993.
51. Griffith D.E. The talking Mycobacterium abscessus blues // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52. — P. 572–574
52. Nontuberculous Mycobacteriosis Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis; International Exchanging Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Guidelines for surgical therapy for pulmonary nontuberculous mycobacterial diseases // *Kekkaku.* — 2011. — Vol. 86. — P. 41–42.
53. Shiraishi Y. Surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2014. — Vol. 62(8). — P. 475–480.
54. Griffith D.E., Girard W.M., Wallace R.J. Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol. 147. — P. 1271–1278.
55. Shiraishi Y., Nakajima Y., Takasuna K., Hanaoka T., Katsuragi N., Konno H. Surgery for Mycobacterium avium complex lung disease in the clarithromycin era // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 21. — P. 314–318.
56. Corpe R.F. Surgical management of pulmonary disease due to Mycobacterium aviumintracellulare // *Rev. Infect. Dis.* — 1981. — Vol. 3. — P. 1064–1067
57. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. — 2020.
58. Карпов, А. В. Микобактериозы: особенности диагностики и лечения по материалам Новгородского клинического специализированного центра фтизиопульмонологии / А. В. Карпов, А. Г. Петрова // Актуальные проблемы современной медицины: сборник научных статей по материалам XXVI научно-практической конференции сотрудников и студентов Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 08–13 апреля 2019 года. — Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2019. — С. 116.

