

Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами

Е.И.Шмелев, А.С.Зайцева, Н.Н.Макарьянц, М.Н.Ковалевская, А.П.Саргсян ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Данные по заболеваемости и распространенности нетуберкулезных микобактериозов (НТМБ) регистрируются во многих странах, однако эти показатели различны. Данные официальной статистики о распространенности и заболеваемости НТМБ в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют. Нормативная и клиничко-экспертная база по НТМБ пока не разработана. Целью данной статьи явилась демонстрация опыта Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») по работе с больными НТМБ в течение последних 7 лет. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 190$) с подтвержденным диагнозом НТМБ, получавшие лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2011–2018 гг. Все пациенты до установления диагноза НТМБ длительно наблюдались у различных специалистов (пульмонолог, врач общей практики) по поводу различных хронических заболеваний органов дыхания. НТМБ из диагностического материала выделялся культуральным методом. Материал подвергался культивированию на жидкой среде в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 и плотной среде Левенштейна–Йенсена до получения роста культуры. Видовая принадлежность НТМБ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® *Mycobacterium* CM. **Результаты.** На учете у фтизиатра по поводу различных клинических форм туберкулеза легких (диссеминированный, фиброзно-кавернозный, очаговый) состояли > 50 % пациентов. В 85,6 % случаев в мокроте не обнаруживались ДНК МБТ, кожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) были отрицательны. Тем не менее наличие изменений в легких, выявленных по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, и даже однократное выявление кислотоустойчивых микроорганизмов без типирования, приводили к ошибочной диагностике туберкулеза. У 6,8 % больных определялось сочетание туберкулеза легких и НТМБ. Среди хронических неспецифических заболеваний легких наиболее часто встречались бронхоэктатическая болезнь и хроническая обструктивная болезнь легких. В 66,7 % случаев у пациентов встречались центрилобулярные очаги, характеризующиеся не только вовлечением стенки бронхов, но и сосудов легких. У 118 из 190 больных определена устойчивость к большому спектру антибактериальных препаратов. При длительном применении химиопрепаратов выявлен большой спектр лекарственной непереносимости. Преодоление побочных эффектов устранялось различными способами – от замены препарата (в рамках чувствительности) и временной отмены до прекращения приема препарата. **Заключение.** Данная работа отражает многолетний опыт работы коллектива ФГБНУ «ЦНИИТ» с больными НТМБ, что может быть использовано в создании национальных рекомендаций по НТМБ.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лечение, побочные эффекты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья выполнена при проведении плановой темы научно-исследовательской работы «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных и неспецифических заболеваний легких». Уникальный номер 0515-2019-0014. РК АААА-А16-116032560102-9.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (Протокол № 1 / 1 от 27.01.22).

Добровольное информированное согласие не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования: Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н., Ковалевская М.Н., Саргсян А.П. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 95–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102

Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice

Evgeny I. Shmelev, Anna S. Zaitseva, Natalya N. Makaryants, Marina N. Kovalevskaya, Anna P. Sargsyan ✉

Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract

Incidence and prevalence of non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) are recorded in many countries, but the rates vary. There are no official statistics on the prevalence and incidence of NTMs in the Russian Federation at the moment. The regulatory and expert clinical database for NTMs has not yet been developed. **The aim** of the article is to share the experience of the Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis” (FSSI “CRIT”) in working with patients with NTMB over the past 7 years. **Methods.** The study included 190 patients with a confirmed diagnosis of NTMB who were treated at the FSSI “CRIT” in 2011 – 2018. Before the diagnosis of NTMB, all patients were followed for a long time by various specialists (pulmonologists, general practitioners) for various chronic respiratory diseases. NTMs were isolated from the diagnostic material by the culture method. The material was inoculated into a liquid medium in an automated BACTEC MGIT 960 system and into Levenshtein – Jensen dense medium until the culture growth was obtained. The HTM species was determined using DNA strips GenoType® *Mycobacterium* CM by Hain Lifescience (Germany). **Results.** More than half of the examined patients were registered with a phthisiatrician for various clinical forms of pulmonary tuberculosis (disseminated, fibro-cavernous, focal). In 85.6% of cases, no MBT DNA was found in the sputum and skin tests with recombinant tuberculosis antigen (Diaskintest®) were negative. Nevertheless, the changes in the lungs detected on the chest CT

and even a single detection of acid-fast microorganisms (AFB) without typing led to an erroneous diagnosis of tuberculosis. In some patients (6.8%), a combination of pulmonary tuberculosis and NTMB was diagnosed. Bronchiectasis and COPD were the most common chronic nonspecific lung diseases. 66.7% of the patients had centrilobular foci characterized by the involvement of not only the bronchial wall but also the pulmonary vessels. NTMB resistance to a wide range of antibacterial drugs was determined in 118 patients (out of 190). The prolonged use of chemotherapy drugs revealed a wide range of drug intolerance. Side effects were handled in various ways: drug replacement (with consideration to the sensitivity), temporary withdrawal, and drug discontinuation. **Conclusion.** This work reflects the long-term experience of the FSSI “CRIT” staff with patients with NTMs, which can be used in creating national recommendations on NTMs.

Key words: Non-tuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment, side effects.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The article was part of the planned research topic “Improvement of methods of treatment of granulomatous, interstitial, and nonspecific lung diseases”. Unique identifier 0515-2019-0014. PK AAAA-A16-116032560102-9.

Ethical review. The clinical trial was carried out in accordance with the ethical standards in accordance with the criteria of Helsinki Declaration and approved by the local ethics committee of Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis” (Protocol No.1/1, January 27, 2022).

Voluntary informed consent was not issued (retrospective study).

For citation: Shmelev E.I., Zaitseva A.S., Makaryants N.N., Kovalevskaya M.N., Sargsyan A.P. Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 95–102 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102

Нетуберкулезные микобактериозы (НТМБ) — это заболевания, вызываемые нетуберкулезными микобактериями с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Первое сообщение о болезнях, вызванных атипичными (нетуберкулезными) микобактериями, опубликовано в работе *A. Timpe* и *E.H. Runyon* (1954) [1]. НТМБ широко распространены в окружающей среде и при сниженной иммунологической реактивности человека могут вызывать тяжелые заболевания, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента* [2].

Данные по заболеваемости и распространенности НТМБ регистрируются во многих странах, однако эти показатели различны. Так, данные официальной статистики о распространенности и заболеваемости НТМБ в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют, а нормативная и клинико-экспертная базы по НТМБ пока не разработаны.

Лица с предрасположенностью к развитию НТМБ условно подразделяются в группы риска [3, 4], каждую из которых составляют пациенты, у которых отмечены:

- туберкулез легких и остаточные явления после излечения;
- синдром приобретенного иммунодефицита и другие иммунодефициты;
- перенесенные трансплантации внутренних органов;
- термические травмы;
- пневмокониозы;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- бронхиальная астма;
- муковисцидоз;
- бронхоэктазии;
- саркоидоз легких;
- легочный фиброз различной природы;
- гемобластоз;
- пожилой возраст;
- получение длительной иммуносупрессивной или глюкокортикостероидной терапии.

Основным морфологическим проявлением НТМБ является воспалительная реакция продуктивного типа

с формированием эпителиоидных гигантоклеточных гранулем. Тканевая реакция при микобактериальной инфекции может быть разнообразной — от формирования классической казеифицирующейся гранулемы до проявлений, напоминающих гистиоцитоз. Тип воспаления определяется видом НТМБ, фазой развития заболевания и иммунной реактивности больного [5, 6].

Клиническая картина НТМБ неспецифична и в большей мере определяется заболеванием, к которому присоединился микобактериоз. Общепринятыми в мировом сообществе являются критерии диагностики микобактериозов, основанные на клинических и микробиологических признаках [7].

Целью данного исследования является демонстрация опыта Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») по работе с больными НТМБ в течение последних 7 лет.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 190$: 105 (61,1 %) женщин, 85 (38,8 %) мужчин; средний возраст — 51,2 ± 15,3 года) с подтвержденным диагнозом НТМБ, получавшие лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2011–2018 гг. Больные старше 50 лет составили $\frac{1}{3}$ всех обследованных, 8 пациентов были старше 70 лет. До установления диагноза НТМБ все пациенты длительно наблюдались у различных специалистов (пульмонолог, врач общей практики) по поводу различных хронических заболеваний органов дыхания. Заболевания, по поводу которых пациенты наблюдались до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ», представлены в табл. 1.

Средняя длительность заболевания до установления диагноза НТМБ составила $2,3 \pm 2,3$ года, из них 3 пациента наблюдались > 10 лет. Впервые за медицинской помощью в ФГБНУ «ЦНИИТ» в связи с выявленными изменениями в легких при плановом рентгенологическом обследовании обратились 11 человек, остальные больные длительно наблюдались

* Оттен Т.Ф. Особенности бактериологической диагностики и этиотропной терапии микобактериозов легких: Дисс. д-ра мед. наук. СПб; 1994.

Таблица 1
Спектр респираторных заболеваний,
по поводу которых пациенты (n = 190) наблюдались
до обследования в Федеральном государственном
бюджетном научном учреждении
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»; n (%)

Table 1
Spectrum of respiratory diseases for which the patients
(n = 190) were treated before the examination
at the Federal State Scientific Institution “Central Research
Institute of Tuberculosis”; n (%)

Респираторные болезни	Число больных, n (%)
Туберкулез органов дыхания	105 (55,3)
Бронхоэктатическая болезнь	40 (24,4)
ХОБЛ	22 (17,8)
Хронический бронхит	11 (8,9)
Интерстициальные заболевания легких	9 (8,9)
Бронхиальная астма	3 (6,7)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

в различных медицинских учреждениях по поводу хронических заболеваний легких. У 105 пациентов установлен диагноз туберкулез легких и проводилась соответствующая противотуберкулезная терапия.

Диагностический материал выделялся из мокроты (3-кратное культуральное исследование), либо бронхоальвеолярного смыва, либо из биоптата легочной ткани. Метод получения диагностического материала определялся состоянием больных – наличие или отсутствие мокроты, возможности бронхологического исследования. В 22,2 % случаев для получения диагностического материала потребовалась хирургическая биопсия. НТМБ из диагностического материала выделялся культуральным методом. Материал подвергался культивированию на жидкой среде в автоматизированной системе *BACTEC MGIT 960* и плотной среде Левенштейна–Йенсена до получения роста культуры. Видовая принадлежность НТМБ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов *Hain Lifescience* (Германия) *GenoType® Mycobacterium CM*. Результаты исследования подвергались статистической обработке.

Результаты

Все больные до выявления НТМБ длительно наблюдались у врачей разных специальностей по поводу ХОБЛ, хронического бронхита, бронхоэктазий и других хронических болезней респираторной системы. На учете у фтизиатра в связи с ошибочной гипердиагностикой различных клинических форм туберкулеза легких (диссеминированный, фиброзно-кавернозный, очаговый) состояли 65,6 % пациентов. Все они получали противотуберкулезную терапию в различных режимах. При этом ДНК МБТ у них не обнаружены, кожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) были отрицательны. Однако наличие изменений в легких, выявленных по данным

компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), и даже однократное выявление кислотоустойчивых микроорганизмов без типирования приводили к ошибочной диагностике туберкулеза.

У 6,8 % больных определялось сочетание туберкулеза легких и НТМБ, подтвержденное соответствующими культуральными исследованиями. У этих пациентов установлен диагноз туберкулез легких и НТМБ. В табл. 2 представлены клинические формы туберкулеза у пациентов данной группы.

Таблица 2
Клинические формы туберкулеза легких в сочетании
с нетуберкулезным микобактериозом легких

Table 2
Clinical forms of pulmonary tuberculosis in combination
with non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs

Клинический диагноз	Число пациентов (n = 13)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	3
Очаговый туберкулез	2
Инфильтративный туберкулез	2
Диссеминированный туберкулез	1
Кавернозный туберкулез	3
Цирротический туберкулез	2

Терапия у этих больных проводилась с учетом результатов чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* и НТМБ.

Из хронических неспецифических заболеваний легких у пациентов, у которых выявлен НТМБ, наиболее часто встречались ХОБЛ и бронхоэктатическая болезнь.

У всех больных отмечено усиление кашля, увеличение количества гнойной мокроты, в связи с этим назначалась монотерапия различными антибактериальными препаратами (АБП) широкого спектра действия, включая респираторные фторхинолоны, кларитромицин, при приеме которых дальнейшая микробиологическая диагностика НТМБ могла быть затруднена.

Легкое течение ХОБЛ наблюдалось у 1 (6,3 %) пациента, среднетяжелое – в 56,3 % случаев, тяжелое – в 6 (37,4 %). Также в 6 случаях установлен диагноз ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой. Все пациенты, наблюдаемые по поводу ХОБЛ и бронхиальной астмы, длительно получали базисную терапию комбинированными препаратами, включавшими ингаляционные глюкокортикостероиды, у них отмечено увеличение продолжительности и учащение ежегодных обострений, снижение эффективности базисной терапии.

Жалобы, предъявляемые пациентами с НТМБ, неспецифичны и маскировались симптомами т. н. основного заболевания органов дыхания, в т. ч. туберкулеза. Данные обследованных больных представлены в табл. 3.

Симптоматика НТМБ в значительной степени зависела от распространенности поражения легких

Таблица 3
Основные симптомы больных нетуберкулезным микобактериозом легких

Table 3
The main symptoms of patients with non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs

Симптомы	Частота обнаружения, %
Без симптомов	20
Длительный субфебрилитет	32
Боль в грудной клетке	15,5
Кровохарканье	13
Выделение мокроты	50
Кашель	64,4
Одышка	35,6
Интоксикация	49

и основного заболевания, к которому присоединился НТМБ.

Рентгенологическая семиотика выявленных изменений в легких у обследованных пациентов представлена в табл. 4.

Центрилобулярные очаги характеризовались не только вовлечением стенки бронхов, но и сосудов лег-

ких. Очаги располагались асимметрично, с локализацией преимущественно в субплевральных отделах. Определялись множественные бронхиоло- и бронхоэктазы в виде четко очерченных Y- и V-образных очагов (симптом «дерева в почках») с формированием деформации бронхиального дерева. Бронхоэктазы встречались как локализовано, так и диффузно, местами формируя крупные кистозные полости (одиночные и множественные).

У 45,6 % пациентов выявлены полости деструкции – как одиночные, так и множественные, которые локализовались преимущественно в верхних и средних отделах легких, с множественными эндобронхиальными очагами отсева с плевральными наложениями.

При неинформативности исследования мокроты или ее отсутствия пациентам с высокой вероятностью НТМБ выполнялась бронхоскопия с целью получения бронхоальвеолярных смывов (БАС) с аспирационной биопсией бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

При осмотре бронхиального дерева не выявлено признаков, специфичных для НТМБ. При бронхоскопии наиболее часто определялись эндоскопические признаки катарального или атрофического эндобронхита.

В табл. 5 представлены данные, полученные при бронхологическом обследовании пациентов.

Таблица 4
Рентгенологическая семиотика нетуберкулезных микобактериозов легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Table 4
X-ray signs of non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs according to high resolution computed tomography

Рентгенологический признак	Число пациентов	Частота определения (n = 190), %	Наиболее часто определяемые виды НТМБ при различных рентгенологических признаках	Частота определения, %
Центрилобулярные очаги (диссеминация)	60	66,7	MAC	51,6
			<i>M. chelonae</i>	13,3
			<i>M. kansasii</i>	11,7
			<i>M. xenopi</i>	10
Бронхоэктазии	44	48,9	MAC	63,6
			<i>M. kansasii</i>	11,4
			<i>M. chelonae</i>	6,8
Деформация бронхов	27	30	MAC	66,7
			<i>M. xenopi</i>	11,1
Фокусы (одиночные, множественные)	19	21,1	<i>M. kansasii</i>	36,8
			MAC	21,1
			<i>M. xenopi</i>	10,5
Инфильтраты	29	32,2	MAC	51,7
			<i>M. kansasii</i>	20,6
			<i>M. chelonae</i>	10,3
Полости (одиночные, множественные)	41	45,6	MAC	58,5
			<i>M. kansasii</i>	19,5
Кальцинаты	25	27,8	MAC	52
			<i>M. xenopi</i>	16
			<i>M. chelonae</i>	12

Примечание: НТМБ – нетуберкулезный микобактериоз; MAC – *Micobacterium avium complex*.

Таблица 5
Эндоскопическая картина и результаты цитографии бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных с нетуберкулезными микобактериозами легких; n (%)
Table 5

Results of endoscopy and cytogram of bronchoalveolar lavage in patients with non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs; n (%)

ФБС	n = 46	Цитограмма БАС	n = 46
Норма	17 (36,9)	Норма	16 (34,8)
Признаки атрофического эндобронхита	11 (23,9)	Нейтрофильный (> 1 %)	21 (45,7)
Признаки катарального эндобронхита	12 (26,1)	Лимфоцитарный (> 10 %)	9 (19,5)
Стеноз бронха	5 (10,8)	-	-

Примечание: ФБС – фибробронхоскопия; БАС – бронхоальвеолярные смывы.

У 50 % больных с повышенным количеством нейтрофилов в БАС также был получен рост неспецифической микробной флоры. У 7 пациентов выявлен *Staphylococcus aureus* в титре > 10⁵ КОЕ / мл, у 2 – *Pseudomonas aeruginosa* в титре 10⁴ КОЕ / мл. У 30 (65,2 %) пациентов в БАС / БАЛ были идентифицированы НТМБ и определена лекарственная чувствительность. У 20 (22,2 %) пациентов, несмотря на проводимое обследование, не удалось выявить НТМБ в различных биологических средах. Кроме того, все эти пациенты наблюдались и лечились у фтизиатра по месту жительства по поводу туберкулеза легких, при этом проводимая противотуберкулезная терапия была неэффективной. По данным КТ ОГК у пациентов этой группы сохранялись одиночные или множественные фокусы, полости деструкции, плотные очаги.

Учитывая сомнения в туберкулезной природе выявленных изменений, с лечебно-диагностической целью выполнялась резекция легких.

В табл. 6 представлены основные рентгенологические изменения, выявленные в легких у пациентов.

В 22,2 % случаев лишь после проведенного оперативного вмешательства удалось подтвердить наличие у пациентов НТМБ.

Итак, при отсутствии свободно отделяемой и индуцированной мокроты у пациентов с высокой вероятностью НТМБ проведены бронхологическое обследование и / или хирургическая биопсия. У каждого больного объем и направленность диагностических

методов решался индивидуально, в зависимости от клинической картины.

В табл. 7 приведены данные идентификации НТМБ в различных биологических средах.

Результаты видовой идентификации НТМБ у обследованных больных представлены в табл. 8.

Наиболее часто встречались инфицирование *Mycobacterium avium complex* (MAC) (37,8 %), *M. kansasii* (16,7 %), *M. chelonae* (12,2 %) и *M. intracellulare* (11,1 %).

Лечение больных НТМБ сложное и трудоемкое, при этом требуются образованность клинициста и определенный опыт. При назначении лечения врачу следует помнить, что он лечит больного со всеми сосуществующими заболеваниями, поэтому не может ограничиваться терапией только НТМБ.

При лечении больных НТМБ придерживались 3 принципов:

- применение лекарственных и нелекарственных средств, направленных на элиминацию НТМБ;
- применение средств и методов лечения заболевания, на фоне которого развился НТМБ;
- получение доказательства вредоносности носительства микобактерий.

Очень важным моментом при выборе стратегии и тактики лечения больного являлось получение доказательства вредоносности носительства микобактерий, т. е. дифференцировалось ухудшение состояния больного от банального обострения хронически текущего процесса до ухудшения, связанного с НТМБ. Обычно индикаторами вредоносности НТМБ явля-

Таблица 6
Изменения в легких, выявленные по данным компьютерной томографии высокого разрешения у оперированных пациентов (n = 20)

Table 6
Changes in the lungs detected by high resolution computed tomography in patients who had surgical treatment (n = 20)

Форма	n (%)	Возбудитель
Плотные очаги	10 (50)	MAC (70 %), <i>M. chelonae</i> , <i>M. xenopi</i>
Фокусы	3 (15)	<i>M. kansasii</i>
Каверны	7 (35)	MAC (71 %)

Примечание: MAC – *Mycobacterium avium complex*.

Таблица 7
Идентификация возбудителя в различных биологических средах (n = 90)

Table 7
Identification of the pathogen in various biological media (n = 90)

Материал	Число пациентов, n (%)
Мокрота	40 (44,4)
БАС	12 (13,3)
Операционный материал	13 (14,4)
Мокрота + БАС	18 (20)
Мокрота + операционный материал	7 (7,8)

Примечание: БАС – бронхоальвеолярные смывы.

Таблица 8

Видовая идентификация нетуберкулезных микобактериозов у пациентов (n = 90), обследованных в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (2016–2018)

Table 8

Identification of species of non-tuberculous mycobacteria in patients (n = 90) examined at the Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis" (2016 – 2018)

Вид НТМБ	Частота определения, n (%)
<i>M. avium</i>	34 (37,8)
<i>M. chelonae</i>	11 (12,2)
<i>M. kansasii</i>	15 (16,7)
<i>M. intracellulare</i>	10 (11,1)
<i>M. xenopi</i>	8 (8,9)
<i>M. gordonae</i>	2 (2,2)
<i>M. fortuitum</i>	2 (2,2)
<i>M. lentiflavium</i>	2 (2,2)
<i>M. malmoense</i>	1 (1,1)
<i>M. interjectum</i>	1 (1,1)
<i>M. simiae</i>	1 (1,1)
<i>M. szuglai</i>	1 (1,1)
<i>Lentiflavium / Fortuitum</i>	1 (1,1)
<i>Intracellulare / Chelonae</i>	1 (1,1)

лись возникновение интоксикации, появление полостных или инфильтративных образований в легких и другие необычные явления, не наблюдавшиеся ранее при хроническом течении заболевания легких. Конечно, все это сочеталось с получением микробиологического подтверждения НТМБ.

Опыт лечения НТМБ накапливается в различных регионах. Так, есть сообщения об успешном лечении без АБП. Возможна конверсия мокроты при адекватном «туалете бронхов» (постуральный дренаж, кинезиотерапия) [8]. Спонтанная конверсия мокроты встречается в 51,6 % случаев, наиболее часто – у молодых пациентов [9].

Однако основным средством, направленным на элиминацию НТМБ, являются АБП.

При обследовании у 118 из 190 больных с микробиологически доказанными НТМБ определена устойчивость к большому спектру АБП (табл. 9).

АБП у больных НТМБ применяются длительно. Большинство препаратов токсичны и при их применении проводился контроль за состоянием органов / функций органов зрения, вестибулярного аппарата, слуха, печени, почек, крови (гемограмма). При длительном применении химиопрепаратов выявлен большой спектр лекарственной непереносимости (табл. 10).

Преодоление побочных эффектов устраивалось различными способами – от замены препарата (в рамках чувствительности), временной отмены до прекращения приема препарата. После купирования признаков лекарственной непереносимости лечение продолжалось с учетом чувствительности НТМБ. Длительность

Таблица 9

Спектр лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактериозов

Table 9

Drug resistance spectrum of non-tuberculous mycobacteria

Вид микобактерий	Лекарственная устойчивость	
	основной ряд	резервный ряд
<i>M. avium</i>	HRE	Am
<i>M. xenopi</i>	HRERb	Триметоприм
<i>M. intracellulare</i>	HRE	CiproPas триметоприм
<i>M. kansasii</i>	S	KCap
<i>M. abscessus</i>	HR	CsPt / Et
<i>M. chelonae</i>	HRZ	Нет
<i>M. malmoense</i>	HRS	Pt / EtCipro

Примечание: H – изониазид, R – рифампидин, Rb – рифабутин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pt – протинамид, Et – этионамид, Cap – капреомицин, Cs – циклосерин, PAS – аминсалициловая кислота.

Таблица 10

Побочные эффекты химиотерапии

Table 10

Side effects of chemotherapy

Препарат	Побочное действие	Число пациентов, n
Рифампидин	Гепатотоксическое	3
	Лейкопения	1
Рифабутин	Лихорадка	3
	Лейкопения	2
Моксифлоксацин	Гепатотоксическое	5
	Лихорадка	2
	Тахикардия, аритмия	1
	Брадикардия	1
	Головокружение, нарушение сознания	1
Пипразинамид	Лейкопения	3
	Гепатотоксическое	4
	Боли в суставах	2
Теризидон	Тревожное состояние	1
	Угнетение центральной нервной системы	5
ПАСК	Гепатотоксическое	3
	Лихорадка	2
Капреомицин	Аллергическая сыпь	2
Сумамед	Диспепсия	1

лечения составила от 3 до 6 мес. К моменту выписки удалось достигнуть положительной клинической динамики 86 % больных, положительной рентгенологической динамики – у 75 %, абациллирования мокроты – у 98 %. После выписки из клиники рекомендовано продолжить химиотерапию до 12 мес. с момента абациллирования под наблюдением пульмонолога по месту жительства. По опыту, никто из больных не смог продолжить терапию АБП в течение 12 мес. после абациллирования.

Для оценки эффективности терапии АБП рекомендованы микробиологический мониторинг бактериовыделения и рентгенологическое обследование [8, 10].

Английскими экспертами рекомендуется микробиологический контроль каждые 4–12 нед. — во время лечения и в течение еще 12 мес. — по завершении терапии [7, 10]. С точки зрения экспертов Американского общества инфекционных болезней (*Infectious Disease Society of America* — IDSA) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) и других исследователей, для оценки эффективности лечения показаны ≥ 3 отрицательных анализов мокроты после антимикробной терапии в течение ≥ 10 мес. [7].

Длительность терапии АБП определяется следующими факторами: переносимостью, наличием бактериовыделения, динамикой рентгенологических данных и клинической картиной.

Очень важной проблемой являются обострения и рецидивы заболевания, если после периода отсутствия НТМБ в мокроте снова выявляются те же НТМБ, что и ранее, при нарастании клинической симптоматики. Это нередкое явление [10]. В то же время возможно повторное заражение, если пациент относится к группе риска с сохранением основных условий для повторной инвазии. Главной мерой профилактики обострений и рецидивов является лечение заболевания, определяемого как фактор риска НТМБ.

Обсуждение

Известно, что НТМБ широко распространены в окружающей среде и при сниженной иммунологической реактивности человека могут вызывать тяжелые заболевания, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента [2]. Однако первое описание заболевания, вызываемого НТМБ, появилось относительно недавно [1]. Весьма вероятно, что НТМБ существовали и до их первого описания, но рассматривались как различные варианты «рефрактерных к лечению» заболеваний легких. По мере совершенствования методов идентификации НТМБ это заболевание начало приобретать черты отдельной нозологической формы. Данные по заболеваемости и распространенности НТМБ регистрируются во многих странах, но эти показатели различны. Однако до настоящего времени данных официальной статистики о распространенности и заболеваемости НТМБ в Российской Федерации пока нет. Нормативная и клинико-экспертная база по НТМБ пока не разработана. В ФГБНУ «ЦНИИТ» созданы техническая и интеллектуальная базы для выявления и лечения этих больных. Целью данной работы явилась демонстрация личного опыта работы в этом направлении. В статье представлены оригинальные результаты обследования больных НТМБ. Из хронических неспецифических заболеваний легких, при которых выявлялся НТМБ, наряду с туберкулезом наиболее часто встречались ХОБЛ и бронхоэктатическая болезнь. Симптоматика НТМБ в значительной степени зависела от распространенности поражения легких и основного заболевания, к которому присо-

единился НТМБ. Представлена последовательность выполнения диагностических методик для установления диагноза НТМБ. Особую оригинальность имеют результаты выявления отдельных видов НТМБ, их чувствительности к АБП. В статье показаны оригинальные принципы лечебной стратегии и тактики применительно к конкретным больным. Полученные данные о частоте и характере побочных реакций и их преодолении аналогичны таковым, обнаруженным в литературных источниках. В целом материалы статьи являются отражением опыта работы с больными НТМБ в крупном противотуберкулезном учреждении и могут быть учтены при создании регламентирующих документов.

Заключение

НТМБ — нередкое заболевание, поражающее преимущественно лиц с нарушением защитных механизмов. Увеличение числа случаев НТМБ в мире связано с совершенствованием методов диагностики и ухудшением экологической обстановки в регионах. В Российской Федерации еще не созданы регламентирующие документы по диагностике и лечению НТМБ. По результатам настоящей работы представлен многолетний опыт работы коллектива ФГБНУ «ЦНИИТ» с больными НТМБ, который может быть использован при создании национальных рекомендаций по НТМБ.

Литература / References

1. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 44 (2): 202–209.
2. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (1): 13–34. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
3. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (6): 665–671.
4. Falkinham J.O. 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (1): 35–41. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.003.
5. Dorman S.E., Holland S.M. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000; 11 (4): 321–333. DOI: 10.1016/s1359-6101(00)00010-1.
6. Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest.* 2004; 126 (2): 566–581. DOI: 10.1378/chest.126.2.566.
7. 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. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
8. Ahn C.H., Lowell J.R., Onstad G.D. et al. Elimination of mycobacterium intracellulare from sputum after bronchial hygiene. *Chest.* 1979; 76 (4): 480–482. DOI: 10.1378/chest.76.4.480.
9. Hwang J.A., Kim S., Jo K.W., Shim T.S. Natural history of mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1600537. DOI: 10.1183/13993003.00537-2016.
10. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72 (Suppl. 2): ii1–64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.

Поступила: 24.02.21

Принята к печати: 16.10.21

Received: February 24, 2021

Accepted for publication: October 16, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая 4-м терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: anayasyls@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7155-5730>)

Anna S. Zaitseva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Head of the 4th Department of Therapy, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anayasyls@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7155-5730>)

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: Roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Natalya N. Makaryants, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Head of the Department of Differential Diagnostics, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: Roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Ковалевская Марина Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: Ya-kovmar60-dom@ya.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8728-2634>)

Marina N. Kovalevskaya, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: Ya-kovmar60-dom@ya.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8728-2634>)

Саргсян Анна Петросовна — аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: a.sargsyan1993@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5700-1045>)

Anna P. Sargsyan, Postgraduate Student, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: a.sargsyan1993@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5700-1045>)

Участие авторов

Шмелев Е.И. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

Зайцева А.С. — участие в разработке концепции, анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

Макарьянц Н.Н. — участие в разработке концепции, анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Ковалевская М.Н. — участие в разработке концепции, анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания

Саргсян А.П. — участие в клиническом обследовании больных, организация и обеспечение основных этапов параклинических обследований, обработка и статистический анализ получаемых результатов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Shmelev E.I. — development of the concept, design, analysis and interpretation of the data; justification of the manuscript, review of the essential intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work

Zaitseva A.S. — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of the data; review of the essential intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work

Makaryants N.N. — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of the data; review of the essential intellectual content, final approval for manuscript publication

Kovalevskaya M.N. — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of the data; validation of the essential intellectual content

Sargsyan A.P. — participation in clinical examination of patients, organization and maintenance of the main stages of paraclinical examinations, processing and statistical analysis of the results

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.