

Микобактериозы: современное состояние проблемы

Зими́на В.Н.¹, Дегтярева С.Ю.¹, Белобородова Е.Н.¹, Кулабухова Е.И.², Русакова Л.И.³, Фесенко О.В.⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Вера Николаевна Зими́на

Эл. почта: vera-zim@yandex.ru

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз, тест лекарственной чувствительности, химиотерапия.

Микобактериозы вызываются большим числом условно-патогенных микобактерий, широко распространенных в окружающей среде. Частота заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), неуклонно растет за счет увеличения количества иммунокомпрометированных пациентов, а также улучшения диагностики. В своей практике с микобактериозами сталкиваются врачи самых разных специальностей: пульмонологи, фтизиатры, инфекционисты, педиатры, дерматовенерологи, хирурги, ортопеды. В вопросах лечения микобактериозов много неизвестного, международные рекомендации по химиотерапии большинства микобактериозов имеют невысокий уровень доказательности, а национальные протоколы ведения таких пациентов и вовсе отсутствуют. В обзоре представлены данные по классификации НТМБ, эпидемиологии и диагностике легочных микобактериозов. Описана интерпретация тестов лекарственной чувствительности НТМБ к антибактериальным препаратам при принятии клинических решений, приведены схемы и сроки лечения, эффективные в отношении различных видов микобактерий, освещены дальнейшие перспективы лечения микобактериозов.

A current state of mycobacterioses

Zimina V.N.¹, Degtyarova S.Yu.¹, Beloborodova E.N.¹, Kulabukhova E.I.², Rusakova L.I.³, Fesenko O.V.⁴

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contacts:

Vera N. Zimina

E-mail: vera-zim@yandex.ru

Key words: non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, drug susceptibility test, chemotherapy.

Mycobacterioses are caused by multiple opportunistic bacteria that are ubiquitous. The incidence rate of non-tuberculosis mycobacterial infections (NTM) is rising due to an increased number of immunocompromised patients and advances in diagnosis. Different medical specialties deal with mycobacterioses: pulmonologists, phthisiologists, infectious diseases specialists, pediatricians, dermatovenereologists, orthopedists, surgeons. There is a lot of unknown issues concerning mycobacterioses treatment; international guidelines on the treatment of NTM do not have a high level of evidence; and national guidelines on the management of patients with NTM are lacking. This review focuses on the classification, epidemiology, and diagnosis of pulmonary NTM. The interpretation of drug susceptibility testing (DST) results for clinical decision-making process, treatment regimens and duration for different species of NTM as well as further medical treatment perspectives are also detailed in this article.

Анализ источников медицинской информации, посвященной клиническим формам и лечению микобактериозов, проведен по основным поисковым электронным базам данных, включая PubMed, Scopus, eLIBRARY и Google Scholar, по следующим ключевым словам: non-tuberculous mycobacteria, pulmonary mycobacteriosis, treatment. Из 338 источников по названиям было отобрано 215, среди оставшихся в соответствии с темой исследования и поставленной задачей было отобрано 73 источника. Поиск проводился также по отечественным публикациям, не вошедшим в указанные поисковые системы, из которых было отобрано 10 источников. Таким образом, при подготовке данного обзора было проанализировано 83 источника, большинство из которых включено в список литературы.

Первые литературные сообщения о микобактериях, не относящихся к туберкулезным, но вызывающих заболевания у человека, стали появляться в начале прошлого века. В 1954 г. А. Timpe и Е. Runyon, собрав значительную коллекцию нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделенных из патологического материала от больных, и обобщив имеющиеся к тому времени данные о проблеме, опубликовали статью «Отношение атипичных кислотоустойчивых бактерий к заболеваниям человека» [1]. С этого периода в классификации болезней человека появилась новая нозологическая единица – микобактериоз (код по МКБ-10 – А31 для лиц без ВИЧ-инфекции и В20.0, куда относятся пациенты с болезнью, вызванной ВИЧ, «с проявлениями микобактериальной инфекции», т.е. как с туберкулезом, так и с микобактериозом).

Актуальность проблемы микобактериозов растет из года в год и привлекает всё большее внимание исследователей и клиницистов. Так, по запросу «*non-tuberculous mycobacterial infections*» на портале PubMed за 2013 г. представлено 98 публикаций, за 2014 г. – 112 публикаций, за 2015 и 2016 годы – по 89 публикаций. Растущий интерес к этой проблеме обусловлен, прежде всего, безусловным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом микобактериоза [2]. Это связано с большей осведомленностью о заболевании, с появлением новых, более точных и совершенных диагностических методик идентификации микобактерий до вида, ежегодным ростом числа людей, входящих в группы риска по развитию заболевания (пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации органов, лица с ХОБЛ, бронхоэктазами, муковисцидозом, получающие иммуносупрессивную терапию и др.), а также с «освобождением ниши» для НТМБ в развитых странах в связи со значительным уменьшением числа пациентов с туберкулезом [3-6]. Факторами, обуславливающими трудности оказания качественной медицинской помощи больным микобактериозами, являются высокие затраты, связанные с длительным лечением подобных пациентов [7], трудности интерпретации тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) и подбора схем терапии, часто неудовлетворительные результаты лечения [8, 9].

В настоящее время в мире основным документом для принятия клинических решений по вопросам диагностики, лечения и профилактики микобактериозов является руководство Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2007 г. «Диагностика, лечение и профилактика, заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями» [10]. Однако исследования, проведенные в США, Европе и Японии, показывают, что, несмотря на наличие подробного руководства, степень соответствия врачебных назначений рекомендациям ATS при лечении микобактериозов крайне низкая. Так, в США только 13,0%, а в странах Европы – 9,2% пациентов с установленным диагнозом «микобактериоз» получили рекомендованную ATS трехкомпонентную схему терапии более 6 месяцев. Самый высокий процент соблюдения врачами рекомендаций при назначении терапии отмечен в Японии – 41,9%, и даже такой показатель, безусловно, не является достаточным [11, 12]. Важно отметить, что с момента написания американских рекомендаций прошло уже 10 лет, и за этот период проведено достаточно много исследований, которые дают дополнительные сведения о диагностике и лечении микобактериозов. В связи с этим, некоторые аспекты, представленные в американском руководстве, требуют пересмотра.

В России, как и во всем мире, врачи всё чаще сталкиваются с необходимостью диагностики и лечения микобактериозов [13-15]. Однако принципы лечения, препараты, эффективные в отношении различных видов микобактерий, интерпретация ТЛЧ, сроки лечения, мониторинг эффективности терапии и дальнейшее наблюдение пациентов для большинства отечественных клиницистов остаются малоизвестными. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием национальных клинических рекомендаций по лечению и диагностике микобактериозов, а рекомендации ATS не переведены на русский язык. При этом стоит отметить, что протоколы лечения генерализованной МАС-инфекции (т.е. инфекции, вызванной микобактериями *M. avium complex*) у больных с ВИЧ-инфекцией вошли в Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и

лечению больных ВИЧ-инфекцией, выпущенные в 2016 г. [16], но они касаются лишь небольшого сегмента данной проблемы. Кроме этого, дефекты в оказании качественной медицинской помощи больным с микобактериозами обусловлены отсутствием порядка организации и финансирования полного алгоритма диагностики и лечения заболевания на национальном уровне, а также недостаточной теоретической подготовкой специалистов, вовлеченных в проблему. Так, по сложившейся в большинстве регионов практике, ведение пациентов с лёгочными микобактериозами осуществляют пульмонологи. С точки зрения инфекционного контроля, это совершенно верно, т.к. микобактериозы не являются заразными заболеваниями. В то же время всё лабораторное и часть лекарственного обеспечения, необходимого для качественной помощи таким пациентам, сосредоточено у противотуберкулезных служб. А если принять во внимание такие клинические формы микобактериозов, как генерализованная инфекция у ВИЧ-инфицированных, лимфаденит (преимущественно у детей), инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелиты [17], то круг специалистов, которым предстоит диагностировать и лечить микобактериоз, значительно расширяется за счет инфекционистов, педиатров, хирургов, дерматовенерологов, ортопедов. Именно для этих специалистов и предназначена данная статья. В ней мы попытались осветить накопленный к 2017 г. опыт по лечению инфекций, вызванных различными видами НТМБ, подходы к интерпретации ТЛЧ, текущие исследования и перспективы в лечении подобных больных.

Этиология и диагностика микобактериозов

НТМБ относятся к порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, включающему 2 рода: *Mycobacterium* и *Amycolicococcus*. На момент написания статьи род *Mycobacterium* насчитывал 186 видов и 13 подвидов в соответствии с номенклатурой микроорганизмов [18]. Микобактериоз вызывают около 60 видов НТМБ [19]. НТМБ являются условно патогенными бактериями и, согласно классификации микроорганизмов, относятся к IV группе патогенности [20].

НТМБ распространены в окружающей среде повсеместно. Почва и вода являются естественными резервуарами их обитания. Например, главным местом обитания микобактерий, относящихся к *M. avium complex* (MAC) – *M. avium*, *M. intracellulare*, служат открытые водоемы, и возбудитель попадает в организм человека воздушно-капельным путем, в результате естественного образования аэрозолей над поверхностью воды. Исключительно в воде (особенно в системах горячего водоснабжения и питьевых бачках) обнаруживаются *M. xenopi*. Из почвы и естественных водоемов часто выделяются быстрорастущие микобактерии – *M. fortuitum* и *M. chelonae*. Иногда источником заболевания микобактериозом становятся домашние птицы, больные туберкулезом и выделяющие *M. avium* или *M. kansasii* [21].

Именно со способностью выживать в системах водоснабжения и устойчивостью ко многим дезинфектантам связаны описанные до настоящего времени вспышки внутрибольничных микобактериозов различной локализации. Так, описаны серийные случаи спинальной инфекции после микродискэктомии, инфекционные поражения протезированных клапанов, аортальных аллотрансплантатов и генерализованный микобактериоз после открытых операций на сердце [22, 23].

Считается, что больные микобактериозом не представляют

эпидемиологической опасности и, соответственно, не требуют изоляции, поскольку не доказана возможность передачи инфекции от человека к человеку. Однако есть ряд работ, которые подвергают это положение сомнению, по крайней мере, в отношении пациентов с муковисцидозом [24].

НТМБ классифицируются по скорости роста на питательных средах на медленнорастущие (видимый рост на среде более чем через 7 дней) и быстро растущие (видимый рост на среде менее чем через 7 дней). К медленнорастущим относятся: *M. AC*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum*, к быстро растущим – *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* [19].

Несмотря на то, что НТМБ, вызывающие микобактериоз, относятся к условно-патогенной флоре, их виды обладают различной патогенностью и способностью вызывать заболевание. Практически всегда патогенны для человека *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. abscessus* и *M. szulgai*, а также редко встречающиеся *M. shimoidei* и *M. heckeshornense*. Примерно в 40-70% заболевание развивается у лиц, инфицированных *M. avium* и *M. xenopi*, ещё реже – *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. simie*, *M. celatum*, крайне редко – *M. fortuitum* и *M. gordonae* [25, 26].

В целом, распространенность НТМБ, вызывающих микобактериоз у ВИЧ-отрицательных пациентов, географически неоднородна. По данным ряда авторов в России, США, части регионов Азии и Европы, Австралии и Новой Зеландии чаще обнаруживается *M. AC*, в Канаде, Гонконге и Хорватии – *M. gordonae*, в Италии, Словении и Венгрии – *M. xenopi*, тогда как в Китае – *M. chelonae* [26-28].

К сожалению, в большинстве стран микобактериоз не подлежит обязательной регистрации, и с этим связаны трудности получения достоверной эпидемиологической информации. Большинство исследований основано на лабораторных данных (количество выделенных изолятов) и не учитывают клиническую значимость каждой конкретной культуры. Эти трудности и способы их преодоления достаточно подробно освещены в одном из последних обзоров, посвященных эпидемиологии микобактериозов [2].

Выявление в мокроте НТМБ само по себе далеко не всегда говорит о наличии легочного микобактериоза и может быть обусловлено контаминацией образца из внешней среды (при сборе или транспортировке материала) или бессимптомной колонизацией дыхательных путей [25, 29]. Поэтому для достоверного подтверждения диагноза требуется комплексная оценка всех имеющихся клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Согласно рекомендациям ATS, для постановки диагноза необходимо наличие обоих клинико-рентгенологических критериев и как минимум одного из микробиологических критериев у конкретного пациента.

К клиническим и рентгенологическим критериям микобактериоза относят:

- наличие респираторных симптомов; наличие очаговых или полостных изменений в легких при рентгенографическом исследовании или множественных бронхоэктазов с мелкими очагами при компьютерной томографии;
- при этом должны быть исключены другие заболевания со сходной рентгенологической картиной.

К микробиологическим критериям микобактериоза относят:

- обнаружение НТМБ в двух и более независимо взятых образцах свободно откашливаемой мокроты

или

- как минимум один положительный результат культурального исследования материала, полученного при бронхоскопии (промывные воды бронхов или бронхоальвеолярный лаваж [БАЛ]);
- морфологические изменения в тканях (гранулематозное воспаление или обнаружение кислотоустойчивых бактерий) и рост культуры НТМБ из этой ткани или как минимум из одного образца мокроты или БАЛ/промывных вод бронхов.

Однако даже достоверно установленный диагноз легочного микобактериоза не является абсолютным критерием для назначения терапии. Так, согласно тем же рекомендациям ATS, у пациентов с минимальными клиническими и рентгенологическими проявлениями заболевания и высокой вероятностью непереносимости терапии или неготовностью пациента к длительной непрерывной терапии (лечение микобактериоза длительное, препараты обладают достаточно большим количеством нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий) можно ограничиться клиническим наблюдением и 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 [10].

Химиотерапия микобактериозов

Несмотря на многочисленные исследования и достижения в области лечения микобактериозов, эффективность терапии остается крайне низкой. Так, по данным британских исследователей, доля пациентов с микобактериозами, вызванными *M. AC*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, которые получали различные схемы терапии и полностью завершили курс лечения с положительной клинической и лабораторной динамикой, а также не имели рецидивов в течение года после проведенного лечения, составила 28% [30]. По данным исследований, включавших пациентов с конкретными видами НТМБ, эффективность терапии колеблется от 30-50% для заболеваний, вызванных *M. abscessus*, 50-70% – для *M. AC* и около 80-90% – для *M. malmoense* и *M. kansasii* [8, 9]. Стоит отметить, что в указанных исследованиях, в отличие от британского исследования, не оценивалась частота рецидивов.

Низкая эффективность химиотерапии микобактериозов обусловлена, в первую очередь, природной резистентностью микобактерий ко многим антимикробным препаратам [31], что ограничивает спектр активных лекарственных средств. Другой важный фактор, влияющий на эффективность терапии – длительный курс лечения, соблюдение приверженности к которому требует от пациентов высокой мотивации к лечению и самоорганизации. В то же 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 [32]. Следует принять во внимание и тот факт, что предрасполагающие к легочным микобактериозам факторы, такие как наличие хронических изменений в легких вследствие муковисцидоза, ХОБЛ, вторичный иммунодефицит, остаточные посттуберкулезные изменения, сами по себе достаточно трудно поддаются коррекции и лечению.

Основой лечения микобактериоза является поликомпонентная химиотерапия. Продолжительность курса лечения легоч-

ной формы микобактериоза, независимо от того, каким видом НТМБ она вызвана, а также генерализованной МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов должна составлять не менее 12 месяцев после перехода положительного результата анализа мокроты в отрицательный (конверсии гемокультуры у больных ВИЧ-инфекцией) на фоне терапии [10]. Для микобактериозов другой локализации сроки лечения окончательно не определены. Однако большинство экспертов отмечают, что терапия в любом случае должна продолжаться не менее 6 месяцев.

Выбор терапии основывается на подборе препаратов согласно стандартным режимам лечения (которые для различных видов НТМБ имеют разный уровень доказательности) и результатах ТЛЧ.

Основным имеющимся в настоящее время документом, регламентирующим постановку ТЛЧ для НТМБ, являются рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute), в которых для определения чувствительности НТМБ рекомендуется использовать метод серийных микроразведений в жидкой питательной среде, позволяющий определить минимальные подавляющие концентрации (МПК) используемых препаратов [33]. Для некоторых видов НТМБ (в частности, МАС и *M. kansasii*) метод макроразведений также является приемлемым, но первый всё же более предпочтителен, т.к. более универсален (рекомендован практически для всех видов НТМБ) и лучше изучен. Единственной коммерческой сертифицированной тест-системой, позволяющей применять этот метод для определения лекарственной чувствительности НТМБ, являются панели RAPMICO для быстрорастущих микобактерий, нокардий и других аэробных актиномицетов и SLOWMYCO для медленно растущих микобактерий (TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific, США), рекомендованные к применению и российскими «Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза» [34].

Определение же чувствительности НТМБ по аналогии с микобактериями туберкулеза методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и методом пропорций в системе Bactec MGIT 960 является малоинформативным, учитывая отсутствие критериев интерпретации полученных таким образом лабораторных данных, а также необходимость проведения ТЛЧ с несколько другим спектром препаратов, чем для микобактерий туберкулеза.

Химиотерапия микобактериозов, вызванных медленно растущими микобактериями

К наиболее клинически значимым видам медленно растущих НТМБ относятся: МАС, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*.

Такие виды НТМБ, как *M. avium* и *M. intracellulare*, ввиду их сходства по микробиологическим признакам, специалисты объединяют в единый комплекс – *M. avium* complex (МАС). Согласно рекомендациям ATS, для лечения микобактериозов, вызванных МАС, применяется следующая схема: макролид + этамбутол + рифампицин/рифабутин (уровень доказательности А-II). В случае распространенной формы поражения, особенно при наличии полостей распада и предыдущем неудачном курсе лечения, предлагается рассмотреть возможность включения в схему терапии аминогликозида на начальном этапе терапии

(в течение 2-3 месяцев) (уровень доказательности В-II) [10]. Отмечено, что из трех препаратов основной линии ключевым является макролид. Так, в ряде исследований, проведенных в Японии, показано, что при сохранении чувствительности микобактерий к макролидам эффективность терапии достигает 75%, при наличии же устойчивости микобактерий к макролидам эта цифра резко падает до 25-35% [32]. Сходные результаты получены в исследовании Британского торакального общества с несколько другим дизайном, в котором оценивалась эффективность использования только этамбутола и рифампицина для терапии микобактериозов, вызванных МАС. Эффективность подобной схемы составила 27% [35]. Для терапии микобактериозов, как и для лечения внебольничных пневмоний, предпочтение отдается современным макролидам – кларитромицину или азитромицину. Выбор между кларитромицином и азитромицином зависит от наличия лекарственных взаимодействий с другими препаратами, которые принимает пациент, и индивидуальной переносимости. В фармакокинетических исследованиях было выявлено, что кларитромицин более активен в отношении возбудителя, чем азитромицин, т.к. быстрее достигает более высокой пиковой концентрации [36]. Однако немногочисленные клинические исследования не выявили существенных различий в исходах лечения микобактериоза у лиц без ВИЧ-инфекции при использовании этих препаратов [37]. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией и генерализованной МАС-инфекцией однозначно более предпочтительным является применение кларитромицина (уровень доказательности А-I) [38]. Важно отметить, что в РФ такое показание к применению, как лечение микобактериоза, зарегистрировано только для кларитромицина, а применение азитромицина для лечения этого заболевания будет являться назначением «off-label», что возможно, но только при наличии решения врачебной комиссии.

При выборе препарата из группы рифамицинов для лечения легочной формы МАС-инфекции предпочтение следует отдавать рифампицину, несмотря на то, что он в большей степени, чем рифабутин, влияет на фармакокинетику кларитромицина. Есть исследования, продемонстрировавшие лучшую переносимость рифампицина по сравнению с рифабутином у пожилых пациентов, которые и составляют основную долю больных легочным микобактериозом [39].

Корреляция результатов ТЛЧ и исходов лечения доказана лишь в отношении макролидов [40]. Это нашло отражение и в рекомендациях CLSI [33]. Согласно этому документу, при лечении МАС-инфекции рекомендовано ориентироваться лишь на результаты ТЛЧ к макролидам. Поскольку устойчивость к макролидам обусловлена мутацией в гене 23S рРНК, отвечающим за связывание с макролидами, и является перекрестной для обоих применяемых препаратов этой группы, то ТЛЧ достаточно проводить только к кларитромицину, т.к. это технически проще. В США проведено исследование, которое показывает возможную пользу от проведения ТЛЧ к амикацину и предлагает соответствующие пограничные значения для оценки результата [41]. Однако эти данные пока не вошли ни в рекомендации по проведению ТЛЧ, ни в рекомендации по терапии МАС-инфекции.

В исследовании, проведенном группой ученых из США и Нидерландов, было показано, что добиться концентрации в крови рифампицина и этамбутола, способной эффективно подавлять размножение НТМБ, удается у небольшой части пациентов (от 6 до 57%) [42]. Эти данные не противоречат нередко получаемым лабораторным данным о наличии устойчивости МАС к этамбу-

толу и рифампицину [43]. При знакомстве с такими исследованиями у клиницистов возникает правомерный вопрос: возможно и во все стоит отказаться от этих препаратов при лечении МАС-инфекции? Ответ вполне однозначный: не стоит. Доказано, что этамбутол и рифампицин обладают синергизмом за счет увеличения проницаемости клеточной стенки МАС, в том числе для рифампицина при воздействии на нее этамбутола [44], а также снижают вероятность развития устойчивости к макролидам [42]. Возможно, в будущем можно будет оценивать совместный эффект препаратов и чувствительность микобактерий одновременно к нескольким действующим веществам, что представляется более перспективным для выбора лечебной тактики. В настоящее же время этамбутол и рифампицин/рифабутин рекомендовано включать в схемы терапии микобактериозов, вызванных МАС, независимо от результатов ТЛЧ (по крайней мере, при назначении стартовой схемы терапии).

Вопрос же о схеме лечения МАС-инфекции при выявленной устойчивости к макролидам до сих пор остаётся открытым. Некоторые исследования показывают возможную пользу от проведения в этом случае ТЛЧ к моксифлоксацину и линезолиду и, при наличии чувствительности, включении их в схему терапии [45]. Однако уровень доказательности подобных рекомендаций пока невысок (С-III). Эксперты ATS предлагают исключить в этом случае макролиды из схемы терапии. В одной из своих публикаций Griffith D. предлагает следующую схему терапии для макролидо-резистентных штаммов МАС: этамбутол в высоких дозах + рифабутин + аминогликозид. При этом подчёркивается невысокая эффективность подобной схемы – только у 13 из 51 (25,5%) пациентов удалось добиться конверсии мокроты [46]. Существует и противоположная точка зрения, согласно которой доводом в пользу сохранения макролидов в схеме лечения, даже при наличии к ним устойчивости, служит то, что популяция микобактерий неоднородна [47], и у части возбудителя чувствительность к самому сильному препарату в отношении МАС может быть сохранена. К сожалению, для окончательного решения этих вопросов накопленных клинических данных пока недостаточно. В рекомендациях ATS говорится, что в случае обнаружения устойчивости возбудителя к макролидам лечение должно проводиться только при консультативной поддержке эксперта, имеющего опыт терапии МАС-инфекции».

Для лечения инфекций, вызванных *M. kansasii*, в настоящее время рекомендуется следующая схема: изониазид + рифампицин + этамбутол (уровень доказательности А-II) [10]. В исследовании, включавшем небольшое количество пациентов, была показана эффективность режима рифампицин + этамбутол + кларитромицин, сопоставимая со стандартной схемой [48]. *M. kansasii* считается относительно хорошо поддающимся лечению возбудителем среди других НТМБ. При использовании схем с включением рифампицина удается добиться конверсии мокроты у 100% пациентов с небольшим числом рецидивов – от 0 до 6% [49].

В рутинной практике проведение ТЛЧ для *M. kansasii* перед началом терапии не рекомендовано [33]. Выполнение ТЛЧ целесообразно в следующих случаях: неудача терапии или замедленный ответ при проведении терапии по стандартной схеме (положительная культура в течение 3 месяцев от начала лечения) [10]. В такой ситуации, прежде всего, рекомендовано проводить ТЛЧ к рифампицину, поскольку он является ключевым препаратом схемы, и, по аналогии с *M. tuberculosis*, устойчивость к изониазиду обычно сочетается с наличием устойчивости к рифампицину [50]. В случае выявления устойчивости к рифам-

пицину для подбора альтернативной схемы лечения возможно проведение ТЛЧ к следующим препаратам: амикацин, цiproфлоксацин, этамбутол, изониазид, стрептомицин, линезолид, моксифлоксацин, рифабутин, ко-тримоксазол, кларитромицин [33]. Стоит, однако, отметить, что не для всех из этих препаратов определены пограничные значения МПК. Так, МПК изониазида, применяемая для микобактерий туберкулеза (0,2 мг/л), не подходит для *M. kansasii*, т.к. показано, что для диких штаммов этого возбудителя МПК колеблется в широком диапазоне (от 0,5 до 5,0 мг/л). Исследования показывают, что даже при наличии устойчивости к рифампицину, удается получить неплохие результаты при лечении инфекций, вызванных *M. kansasii*. Так, в исследовании, проведенном в Техасе, конверсия мокроты была отмечена у 90% пациентов, получавших 4-компонентную терапию без рифампицина (изониазид + этамбутол + аминогликозид + сульфаметоксазол). Рецидивы среди пациентов, закончивших полный курс терапии, составили лишь 8% [50].

Для лечения инфекций, вызванных *M. xenopi*, ATS рекомендует следующую схему терапии: рифампицин + этамбутол + макролид (уровень доказательности С-III). Есть мнение, что имеет смысл дополнить эту схему лечения ещё и изониазидом [10], однако это суждение преимущественно экспертное, т.к. больших клинических исследований по изучению подобной схемы терапии не проводилось. В последние годы проводятся исследования (преимущественно *in vitro*) по изучению схем терапии, включающих моксифлоксацин вместо одного из препаратов стандартной схемы [51]. В этих исследованиях было показано, что моксифлоксацин имеет сравнимую с кларитромицином активность в отношении *M. xenopi*. Полученные данные, однако, необходимо подтверждать исследованиями *in vivo*.

В целом, прогноз при микобактериозе, вызванном *M. xenopi*, остается неблагоприятным. Так, по данным одного исследования, 5-летняя выживаемость таких больных составила 43% [35], однако в другом исследовании 3-летняя выживаемость составила лишь 31% [52].

Учитывая небольшое количество исследований, касающихся непосредственно *M. xenopi*, а также других видов медленно-растущих микобактерий (*M. terrae/nonchromogenicum*, *M. malmoense*, *M. simiae*), рекомендации для лечения заболеваний, вызванных этими возбудителями, а также ТЛЧ и пограничные значения МПК к ним основаны на данных, полученных при работе с *M. kansasii*.

Химиотерапия микобактериозов, вызванных быстрорастущими микобактериями

К наиболее клинически значимым из быстрорастущих микобактерий относятся: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*. Ключевым отличием в подходах к терапии быстрорастущих микобактерий, по сравнению с медленно-растущими, является рекомендация не использовать эмпирический режим терапии, а формировать схему лечения сразу на основании ТЛЧ [53]. Для быстрорастущих микобактерий ТЛЧ рекомендовано проводить к следующим препаратам: амикацин, цефокситин, цiproфлоксацин, кларитромицин, доксициклин, имипенем, линезолид, моксифлоксацин, ко-тримоксазол [33]. В схему терапии включаются препараты, рекомендованные для того или иного вида НТМБ, и к которым сохранена чувствительность. Обычно режим лечения состоит из 3-4 препаратов. Однако при клинической неудаче описанной тактики целесообразно рассмотреть вопрос о включении в режим лечения препаратов, кото-

рые предлагаются в качестве стандартных для определенного вида НТМБ, даже при наличии устойчивости. В рекомендациях по муковисцидозу говорится: «при выборе терапии микобактериоза, вызванного быстрорастущими НТМБ, целесообразно руководствоваться результатами ТЛЧ, но не опираться исключительно на них» [53].

Среди всех быстрорастущих НТМБ, *M. abscessus* является наиболее часто встречающимся и лучше всего исследованным видом НТМБ. Так, для терапии инфекций, вызванных *M. abscessus*, предлагается 3-компонентная схема: цефокситин/имипенем + амикацин + макролид (уровень доказательности С-III); при наличии к ним устойчивости следует рассмотреть возможность включения в схему тигециклина или линезолида [10]. У больных муковисцидозом (возможно, ввиду худшего прогноза) рекомендуется включать в схему терапии 4 препарата: имипенем/цефокситин + амикацин + тигециклин + макролид в интенсивную фазу и макролид + ингаляционный амикацин + миноциклин/клофазимин/моксифлоксацин/линезолид в фазе продолжения (уровень доказательности С-III) [53].

Эффективность терапии легочных микобактериозов, вызванных *M. abscessus*, невысока, и составляет по разным данным от 48 до 58% (критерии эффективности: конверсия мокроты и отсутствие признаков рецидива в течение 1-2 лет после проведенного курса терапии) [8, 54]. Эти данные подтверждаются и исследованиями *in vitro*, которые показывают ограниченную активность применяемых в отношении *M. abscessus* антибактериальных препаратов [55]. Терапия инфекций, вызванных *M. abscessus*, нередко осложняется возникновением устойчивости к макролидам. И в этом смысле гораздо более благоприятный прогноз имеют пациенты с разновидностью *M. abscessus* subsp. *massiliense*, чем *M. abscessus*

subsp. *abscessus*, т.к. первые имеют делецию в индуцибельном гене *erm*, отвечающем за стимулируемую резистентность к макролидам. Чаще этот ген индуцируется при применении кларитромицина, чем азитромицина [56]. Таким образом, при лечении легочных микобактериозов, вызванных *M. abscessus*, вероятно, назначение азитромицина является более предпочтительным, хотя вопрос о целесообразности назначения макролидов пациентам с *M. abscessus* subsp. *abscessus* до сих пор обсуждается.

Имеется ряд исследований, показывающих улучшение исходов у больных легочным микобактериозом при применении хирургических вмешательств на фоне химиотерапии, в случае ограниченных легочных поражений [57].

Перспективы терапии микобактериозов

Каковы же дальнейшие перспективы терапии микобактериозов? Неужели исходы терапии по меньшей мере у трети больных так и будут неудовлетворительными?

Мировые лидеры, эксперты в области изучения микобактериозов и специалисты по данной проблеме, отмечают острую необходимость в проведении многоцентровых исследований, накоплении более основательной клинической базы, в результате чего могут быть разработаны рекомендации по лечению с высоким уровнем доказательности, а также пересмотрены текущие рекомендации ATS с учётом данных, полученных за последнее десятилетие. В качестве же наиболее перспективных препаратов, которые, возможно, помогут увеличить количество излеченных пациентов и снизить процент рецидивов, в настоящее время наиболее активно рассматриваются и исследуются липосомальные ингаляционные формы амикацина, бедаквиллин и клофазимин [58-60].

Литература

1. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J Lab Clin Med.* 1954;(2):202-209.
2. Prevots D.R., Loddenkemper R., Sotgiu G., Migliori G.B. Nontuberculous mycobacterial burden with substantial costs. *Eur Respir J.* 2017; 49(4). pii: 1700374.
3. Winthrop K.L., Baxter R., Liu L., et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):37-42.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C.M., et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, the Netherlands. *Thorax.* 2009;64(6):502-506.
10. 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.
11. Van Ingen J., Wagner D., Gallagher J., et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J.* 2017;49(2):10-13.
12. Adjemian J., Prevots D.R., Gallagher J., et al. Lack of adherence to evidence-based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):9-16.
13. Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Clinical and laboratory features of atypical mycobacteriosis in HIV-patients. *Zhurnal infektologii.* 2016;8(3):40-45. Russian. (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.)
14. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovyeva I.P., Makarova M.V., Hachaturyants E.N. Mycobacteriosis in phthisiopulmonologic practice: an overview of literature and own experience. *Prakticheskaja medicina.* 2011;3(51):39-50. Russian. (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.)
15. Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., et al. Mycobacteriosis in the practice of pulmonologists and phthisiologists. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2016;94(9):39-43. Russian. (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.)
16. Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", Federal Scientific and Guidance Centre for AIDS Prevention and Treatment. National recommendations for dispensary observation and treatment of HIV patients (clinical protocol); 2016. Russian. (ФБУН "Центральный НИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора, Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол); 2016.)

17. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(10):906-910.
18. List of prokaryotic names with standing in nomenclature [Internet]. [Accessed 2017 Sep 13]. Available at: www.bacterio.net/~classifphyla.html.
19. Heifets L. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):283-295.
20. Supplement №1 СП 1.3.2322-08 Safety of work with microorganisms of III-IV groups of pathogenicity; 2008. Russian. (Приложение №1 СП 1.3.2322-08 Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности; 2008.).
21. Falkinham J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:95-102.
22. Astagneau P, Desplaces N., Vincent V., et al. *Mycobacterium xenopi* spinal infections after discolvertebral surgery: investigation and screening of a large outbreak. *Lancet.* 2001;358(9283):747-751.
23. Kohler P., Kuster S.P., Bloemberg G., et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated *Mycobacterium chimaera* infections subsequent to open heart surgery. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2745-2753.
24. Bryant J.M., Grogono D.M., Greaves D., et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9877):1551-1560.
25. Eckburg P.B., Buadu E.O., Stark P., et al. Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for *Mycobacterium gordonae*: A review of 19 cases. *Chest.* 2000;117(1):96-102.
26. Stout J.E., Koh W.J., Yew W.W. Update on pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016;45:123-134.
27. Otten T.F., Vasil'ev A.V. *Mycobacteriosis*. SPb: Medicinskaja pressa; 2005. 224 p. Russian. (Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб: Медицинская пресса; 2005. 224 с.).
28. 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.
29. Sniadack D.H., Ostroff S.M., Karlix M.A., et al. A nosocomial pseudo-outbreak of *Mycobacterium xenopi* due to a contaminated potable water supply: lessons in prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14(11):636-641.
30. Jenkins P.A., Campbell I., Banks J., et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax.* 2008;63(7):627-634.
31. 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.
32. Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K., et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. 1999;160:866-872.
33. 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.
34. Chernousova L.N., Sevast'janova Je.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis. Tver: ООО "Izdatel'stvo Triada"; 2015. 46 p. Russian. (Чернусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2015. 46 с.).
35. Research Committee of the BTS. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax.* 2001;56(3):167-172.
36. Conte J.E., Golden J., Duncan S., et al. Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(7):1617-1622.
37. Wallace R.J., Brown-Elliott B.A., McNulty S., et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest.* 2014;146(2):276-282.
38. Ward T.T., Rimland D., Kauffman C., Huycke M., Evans T.G. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1278-1285.
39. Wallace R.J., Brown B.A., Griffith D.E., Girard W.M., Murphy D.T. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6):1766-1772.
40. Kobashi Y., Yoshida K., Miyashita N., Niki Y., Oka M. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *J Infect Chemother.* 2006;12(4):195-202.
41. Brown-Elliott B.A., Iakhiaeva E., Griffith D.E., et al. *In vitro* activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J Clin Microbiol.* 2013;51(10):3389-3394.
42. 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.
43. Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya I.Y., Kiseleva E.A., Chernousova L.N. Drug susceptibility of low growing nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases. Tuberkulez i bolezni legkih.* 2016;94(4):43-50. Russian. (Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская Е.Ю., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(4):43-50.).
44. 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.
45. Nannini E.C., Keating M., Binstock P., Samonis G., Kontoyiannis D.P. Successful treatment of refractory disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with the addition of linezolid and mefloquine. *J Infect.* 2002;44(3):201-203.
46. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B., et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):928-934.
47. Wallace R.J.J., Zhang Y., Dawson D., et al. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1235-1244.
48. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace Richard J.J. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1178-1182.
49. Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S., Hurst A.G. Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs. *Rev Infect Dis.* 1981;3(5):1028-1034.
50. Wallace R.J.J., Dunbar D., Brown B., et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Clin Infect Dis.* 1994;18(5):736-743.
51. Andréjak C., Almeida D.V., Tyagi S., et al. Improving existing tools for *Mycobacterium xenopi* treatment: assessment of drug combinations and characterization of mouse models of infection and chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(3):659-665.
52. Andréjak C., Lescure F.X., Pukenyte E., et al. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax.* 2009;64(4):291-296.
53. Floto R.A., Olivier K.N., Saiman L., et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax.* 2016;71:i1-i22.
54. Jeon K., Kwom O.J., Lee N.Y., et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):896-902.
55. Ferro B.E., Van Ingen J., Wattenberg M., Van Soolingen D., Mouton J.W. Time-kill kinetics of antibiotics active against rapidly growing mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(3):811-817.
56. Choi G.E., Shin S.J., Won C.J., et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):917-925.
57. Mitchell J.D. Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):117-122.
58. Olivier K.N., Griffith D.E., Eagle G., et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;195(6):814-823.
59. Van Ingen J., Totten S.E., Helstrom N.K., et al. *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6324-6327.
60. Phillely J.V., Wallace R.J., Benwill J.L., et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest.* 2015;148(2):499-506.