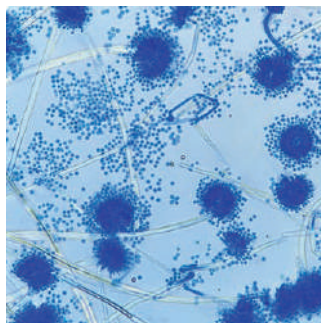




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через пред-
приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

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

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биопенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Веселова Е.И.¹, Кузнецова Е.Н.^{1,2}, Зилфова Д.И.¹, Перегудова А.Б.¹, Тинькова В.В.^{1,3}, Васильева И.А.^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Елена Игоревна Веселова

Эл. почта: drveselovae@mail.ru

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, микобактериоз, *Mycobacterium avium*, бедаквилин, эффективность, безопасность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Описано 3 клинических случая лечения пациентов с генерализованным микобактериозом, вызванным *M. avium*, с применением препарата бедаквилина в условиях инфекционного отделения. Критериями назначения бедаквилина была лекарственная устойчивость *M. avium* к двум препаратам схемы (особенно, к кларитромицину) и/или нежелательные явления, приводящие к отмене препаратов и невозможности сформировать схему не менее чем из трех препаратов. Назначение бедаквилина проводилось по схеме: 400 мг 1 р/сут в течение первых 14 дней, с 15 дня и до окончания курса терапии 200 мг 3 раза в неделю. Основными критериями эффективности проводимой терапии были: нормализация температуры, купирование клинических проявлений, прекращение выделения нетуберкулезных микобактерий из исследуемого материала. У всех пациентов было выявлено поражение внутрибрюшных лимфатических узлов, легких, кишечника. Также отмечалось поражение внутригрудных лимфатических узлов, периферических лимфатических узлов, костного мозга. Общая длительность курса бедаквилина колебалась от 14 до 17 мес. и зависела от сроков прекращения бактериовыделения. На фоне терапии бедаквилином не отмечалось развития нежелательных явлений, потребовавших прекращения курса препарата. По завершении лечения микобактериоза пациенты наблюдались по катamnезу не менее двух лет, рецидивов заболевания не регистрировалось.

Таким образом, применение бедаквилина в схемах лечения генерализованного микобактериоза, вызванного *M. avium*, у ВИЧ-инфицированных пациентов способствовало стабилизации состояния, прекращению бактериовыделения и улучшению иммунологических показателей, включая рост уровня CD4 Т-лимфоцитов. Полученные результаты требуют продолжения изучения применения бедаквилина у данной категории пациентов.

Original Article

Treatment of disseminated mycobacteriosis caused by *Mycobacterium avium* in HIV patients using bedaquiline: clinical examples

Veselova E.I.¹, Kuznetsova E.N.^{1,2}, Zilfova D.I.¹, Peregudova A.B.¹, Tinkova V.V.^{1,3}, Vasilieva I.A.^{1,3}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Elena I. Veselova

E-mail: drveselovae@mail.ru

Key words: HIV infection, mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, bedaquiline, efficacy, safety.

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

External funding source: no external funding received.

Ethical compliance: all patients signed the informed consent. This study has been approved by the local ethics committee.

Three clinical cases of treatment of patients with disseminated mycobacteriosis caused by *M. avium* using the drug bedaquiline have been described. The criteria for prescribing bedaquiline were *M. avium* resistance to two drugs in the regimen (primarily to clarithromycin) and/or adverse events leading to drug withdrawal. Regimen of the bedaquiline administration: 400 mg once daily for the first 14 days, from day 15 until the end of the course of therapy – 200 mg 3 times a week. The main criteria for treatment efficacy were: normalization of temperature, relief of clinical manifestations, cessation of isolation of nontuberculous mycobacteria. All patients had involvement of the intra-abdominal lymph nodes, lungs, and intestines. There was also involvement of the intrathoracic lymph nodes, peripheral lymph nodes, and bone marrow. Duration of the bedaquiline therapy ranged from 14 to 17 months and depended on the timing of the cessation of bacterial excretion. During the bedaquiline therapy there was no adverse events that required discontinuation of the drug. Upon completion of therapy no relapses were recorded during 2 years observation.

We conclude, that use of bedaquiline in the treatment regimens of disseminated mycobacteriosis caused by *M. avium* in HIV-infected patients helped to stabilize the condition, the cessation of bacterial excretion and improve immunological parameters, including an increase in CD4 T-lymphocyte count. The results obtained require further study of the use of bedaquiline in this category of patients.

Веселова Е.И. и соавт.

Введение

ВИЧ-инфекция у пациентов с количеством CD4 Т-лимфоцитов < 50 кл/мкл значительно увеличивает риск развития «нетуберкулезного» микобактериоза (НТМ). Изолированное поражение легких у данной когорты пациентов встречается лишь в 2,5% случаев, в большинстве случаев регистрируется генерализованный НТМ, основным этиологическим агентом которого является *Mycobacterium avium* [1]. По международным данным, заболеваемость НТМ среди пациентов с количеством CD4 Т-лимфоцитов < 50 кл/мкл составляет 1,4–5,3 на 100 пациенто/лет [2]. Достоверные статистические данные о заболеваемости НТМ пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации отсутствуют. Результаты отдельных исследований подчеркивают увеличение числа случаев заболевания: в Санкт-Петербурге за период с 2015 по 2019 г. прирост случаев НТМ составил 35% в год [3, 4] и видовое разнообразие возбудителя [5]. Лечение НТМ у ВИЧ-инфицированных остается длительным и затратным, с высокой частотой развития нежелательных явлений, что приводит к отмене терапии в 9–39% случаев и летальным исходам в 17–31% [3]. В последние годы отмечается снижение эффективности стандартной терапии НТМ на основе комбинации кларитромицина, рифабутина, этамбутола в комбинации с фторхинолоном/амикацином [6]. Одной из причин снижения эффективности может быть нарастающая резистентность нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) к макролидам, обусловленная широким применением данных лекарственных препаратов в период пандемии COVID-19 [7, 8]. Исследования последних лет направлены на поиск новых эффективных препаратов. Перспективным в этом отношении является препарат бедаквилин, применяемый для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Реальная клиническая практика наглядно демонстрирует, что включение данного препарата в схему лечения значительно сокращает время до прекращения бактериовыделения и существенно улучшает результаты лечения [9]. В отношении НТМ бедаквилин продемонстрировал высокую активность *in vitro* [10]. Однако данных по лечению генерализованного НТМ с применением этих препаратов у ВИЧ-инфицированных недостаточно [11].

В данной статье описаны 3 клинических случая лечения пациентов с генерализованным НТМ, вызванным *M. avium*, с применением препарата бедаквилин в условиях инфекционного отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Диагноз заболевания устанавливался на основании актуальных клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых» и рекомендациях Европейского и Американского общества по борьбе со СПИДом [12] при наличии признаков поражения органа или системы органов в случае однократно выделения НТМБ из соответствующего стерильного локуса или двукратного выделения НТМБ из соответствующего нестерильного локуса.

Культура *M. avium* была выделена у всех пациентов. Детекция НТМБ выполнялась с помощью люминесцентной микроскопии и с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для культивирования НТМБ применялась автоматизированная тест-система BD Bactec™ MGIT™ 960, а также плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна-2). Посев крови на НТМБ проводился на гематологическом анализаторе BACTEC FX (Becton Dickinson, США). Видовая идентификация НТМБ выполнялась с помощью масс-спектрометрии (анализатор MALDI-TOF MS, Microflex LT). Для определения лекарственной чувствительности культуры НТМБ применялся анализатор бактериологический (Sensititre, Trek Diagnostic Systems). Интерпретация результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) проводилась в соответствии с критериями руководства Института клинических и лабораторных стандартов, CLSI, 2018 г. Исследование уровня вирусной нагрузки ВИЧ выполнялось с помощью тест-системы «РеалБест РНК ВИЧ количественный» с чувствительностью 20 МЕ/мл. Фенотипирование Т-лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии (Цитофлуориметр BD FACS CANTO II, США).

С учетом использования препарата off-label, включение в схему бедаквилина проводилось по решению врачебной комиссии, с получением информированного добровольного согласия пациента. Критериями назначения бедаквилина была лекарственная устойчивость *M. avium* к двум препаратам схемы (особенно к кларитромицину) и/или нежелательные явления, приводящие к отмене препаратов и невозможности сформировать схему не менее чем из трех препаратов. Назначение бедаквилина проводилось по схеме: 400 мг 1 р/сут в течение первых 14 дней, с 15 дня и до окончания курса терапии 200 мг 3 раза в неделю.

Перед назначением бедаквилина проводилось обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, альбуминов, билирубина, трансаминаз, мочевины, креатинина, электролитов, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, прокальцитонина, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, периферических лимфатических узлов, электрокардиографии с расчетом интервала QTc; компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с контрастированием, перед назначением этамбутола – осмотр врача-офтальмолога.

Критериями эффективности проводимой терапии были: нормализация температуры, увеличение массы тела, купирование абдоминального болевого синдрома; прекращение выделения НТМБ из исследуемого материала, снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемого уровня (РНК ВИЧ в крови менее 50 копий/мл), увеличение количества CD4 Т-лимфоцитов, нормализация уровня гемоглобина, лейкоцитов, С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, трансаминаз, нормализация размеров лимфоузлов, рассасывание инфильтративных изменений в легких и

Таблица 1. Анамнестические данные ВИЧ-инфицированных пациентов с генерализованным НТМ, вызванным *M. avium*

Паци- ент	Пол	Возраст	Год вы- явления <i>M. avium</i> инфек- ции	Срок от появления клиники до уста- новления диагноза, мес.	Наличие ОИ	Сопутствующие заболевания	CD4, кл./мкл на мо- мент появле- ния сим- птомов	РНК ВИЧ, копий/мл на момент появления симпто- мов	Продол- житель- ность АРТ до на- чала тера- пии НТМ, мес.	CD4, кл./мкл на момент старта те- рапии <i>M. avium</i> инфекции	РНК ВИЧ, копий/мл на момент установ- ления диагноза и старта терапии <i>M. avium</i> инфекции
1	М	40	2019	7	В анамнезе бактериальная пневмония, ЦМВИ, кло-стридиальный колит, ГТ	ХГС + ХГВ	9	142366	2	65	640
2	Ж	49	2022	10	В анамнезе: ПП, рецидивующий ОГ, ЦМВИ с язвенным поражением ЖКТ, рецидивирующее те-чение, рецидивирующий КРП, КП	ОУ ангиопатия сосудов сет-чатки. ОУ миопия слабой сте-пени. ОУ деструкция стекло-видного тела. ОГС, ПВТ с УВО в 2024 г.	13	21459	6	24	257
3	Ж	45	2021	9		ОУ смешанный астигматизм, ОУ деструкция стекловидного тела. Тубероинтерстициальное поражение почек. ХБП 1 ст.	6	55688	7	81	73

ОУ – оба глаза, АРТ – антиретровирусная терапия, ГТ – генитальный герпес, ОГ – опоясывающий герпес, ОГС – острый вирусный гепатит С, ОИ – оппортунистические инфек-ции, КП – кандидоз пищевода, КРП – кандидоз ротовой полости, ПВТ – противовирусная терапия, ПП – пневмоцистная пневмония, ХГВ – хронический вирусный гепатит В, ХГС – хронический вирусный гепатит С, ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция, УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные ВИЧ-инфицированных пациентов с генерализованным НТМ, вызванным *M. avium*

Пациент	Источник выделе- ния НТМБ	Локализация поражения	Вид НТМБ	ТЛЧ	Схема лече- ния до Вq	Продол- житель- ность лечения до Вq	Число положи- тельных куль- тур до начала приема Вq	CD4, кл./мкл на момент начала лечения Вq/ на момент заверше- ния лечения Вq	РНК ВИЧ, копий/ мл на момент на- чала лечения Вq/ на момент завер- шения лечения Вq	Сроки лече- ния Вq	Препара- ты, при- меняемые совместно с Вq
М, 40 лет	Мокрота, БАЛЖ, кал, моча, кровь, биоптат (ВБЛУ)	ВГЛУ, ВБЛУ, пери- ферические лим- фоузлы, легкие, кишечник, кости	<i>M. avium</i>	R*: Cfr, Am Lzd	Rb 0.3 E1.2 Cfr 1.0 Lfx-0.5	7	2	92/ 247	0/0	15	H-0.3 Az- 0.5 E-1,2 Lfx-0.5
Ж, 49 лет	Мокрота, кал, биоптат (дпк), кровь	ВГЛУ, ВБЛУ, лег- кие, печень, се- лезенка, кишеч- ник, костный мозг	<i>M. avium</i>	I: Cfr; R*: Mfx Lzd	Cfr-1.0 Rb-0.3 Am-0.5 E-0.8 H-0.3	2	1	49/ 256	0/0	17	E-0.8
Ж, 45 лет	Мокрота, БАЛЖ, кал, биоптат (пери- ферический лимфо- узел), плевральный выпот	ВБЛУ, перифери- ческие лимфо- узлы, легкие, ки- шечник, костный мозг, плевра	<i>M. avium</i>	I: Cfr; R*: Mfx Lzd	Cfr1.0/Az-0.5 E-0.8 Rb-0.15/R-0.3 Mfx-0.4 H-0.3	10	4	155/ 226	0/0	14	Az-0.5 H-0.3

Am – амикацин, Az – азитромицин, Вq – бедаквилин, Cfr – кларитромицин, E – этамбутол, H – изо니아зид, I – промежуточная чувствительность, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, R – рифампицин, R* – устойчивость, Rb – рифабутин, БАЛЖ – бронхоальвеолярная жидкость, ВБЛУ – внутрибрюшные лимфатические узлы, ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы, НТМБ – нетуберкулезные микобактерии, ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность.

во внутригрудных лимфатических узлах, регресс очагов в селезенке и др.

Лабораторный и инструментальный мониторинг проводился в зависимости от тяжести состояния пациента и регистрации нежелательных явлений на проведение терапии, но не реже 1 раза в 2 недели.

Все пациенты на момент появления симптомов генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, имели количество CD4 Т-лимфоцитов < 50 кл/мкл и уровень вирусной нагрузки более 10^4 копий/мл. Срок установления диагноза генерализованный НТМ, вызванный *M. avium*, превышал 6 мес. У двух пациентов были оппортунистические инфекции в анамнезе. У двух пациентов течение ВИЧ-инфекции сочеталось с вирусным гепатитом С с минимальной ферментативной активностью, что не требовало отмены или коррекции проводимой терапии. У одного пациента заражение вирусным гепатитом С произошло после завершения терапии генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, в результате была проведена противовирусная терапия с устойчивым вирусологическим ответом (Таблица 1).

У всех пациентов было выявлено поражение внутрибрюшных лимфатических узлов (ВБЛУ), легких, кишечника. Также отмечалось поражение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), периферических лимфатических узлов, костного мозга. С момента подтверждения диагноза была назначена схема терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, включавшая макролиды, рифамицины, этамбутол. Дополнительно в схему лечения включались амикацин и/или изониазид и/или фторхинолоны (Таблица 2).

На фоне проведения стандартной терапии у пациентов сохранялся рост НТМБ из диагностического материала и/или имело место рефрактерное к лечению течение заболевания (не купировались симптомы интоксикации и лихорадка, периодически возобновлялась лихорадка и боли в животе). По результатам теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) была выявлена промежуточная чувствительность или устойчивость к основному препарату схемы лечения генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, кларитромицину. Ввиду отсутствия нормализации клинико-лабораторных показателей и с учетом устойчивости возбудителя по жизненным показаниям в схему лечения генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, был включен бедаквилин. Общая длительность курса бедаквилина колебалась от 14 до 17 мес. и зависела от сроков прекращения бактериовыделения. На фоне терапии бедаквилином не отмечалось развития нежелательных явлений, в том числе удлинения интервала QTc, потребовавших прекращения курса препарата. По завершении лечения микобактериоза пациенты наблюдались по катамнезу не менее двух лет, рецидивов заболевания не регистрировалось.

Клинический случай №1

Мужчина, 40 лет, госпитализирован с жалобами на слабость, лихорадку до 39,5°C, сухой кашель, жидкий стул и вздутие живота, беспокоящие его 8 мес.

ВИЧ-инфекция была выявлена 6 лет назад, но на учет в Центр СПИД пациент встал лишь за 2 мес. до госпитализации в инфекционное отделение ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России. При поступлении количество CD4 Т-лимфоцитов 65 кл/мкл, РНК ВИЧ 640 копий/мл. При компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены признаки лимфоаденопатии внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов, в мокроте и крови выявлен рост *M. avium*. Диагностирован генерализованный НТМ, вызванный *M. avium*. Начата стандартная терапия: рифабутин, этамбутол, кларитромицин, левофлоксацин. Антитретовирусная терапия (АРТ) скорректирована на схему долутегравир, тенофовир, ламивудин.

Бактериовыделение прекратилось через 2 мес. от начала терапии генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*. Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Однако в течение года были неоднократные госпитализации в связи с эпизодами повышения температуры и болей в животе.

Через 7 мес. после прекращения бактериовыделения произошел очередной эпизод ухудшения состояния с фебрильной лихорадкой и снижением веса. При обследовании в стационаре: CD4 92 кл/мкл, РНК ВИЧ в крови неопределяемая. При УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение лимфоузлов в области брыжейки (37,2×32,5 мм). При обследовании получен рост *M. avium* из кала. По результатам ТЛЧ выявлена резистентность к кларитромицину и амикацину, чувствительность к моксифлоксацину. К терапии добавлены бедаквилин и изониазид, кларитромицин заменен на азитромицин, курс этамбутола, левофлоксацина продолжен, рифабутин отменен. На фоне коррекции схемы лечения отмечалась положительная клиническая динамика: температура снизилась до max. 37,3°C, пациент начал прибавлять в весе.

Через 3 мес. после коррекции схемы лечения при контрольном обследовании было выявлено увеличение образования в области брыжейки. Биопсия мезентериальных лимфоузлов подтвердила микобактериальное поражение, в биопсийном материале получен рост *M. avium*. Продолжена терапия по прежней схеме, на фоне чего пациент набрал 15 кг, абдоминальный болевой синдром купирован, температура нормализовалась, количество CD4 Т-лимфоцитов увеличилось до 164 кл/мкл. Через 8 мес. от начала терапии бедаквилином при контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости была отмечена отрицательная динамика: признаки внутрибрюшной лимфоаденопатии с распадом и остеомиелит Th10-11, левосторонний псоас-абсцесс. От предложенной операции – дренирование абсцессов забрюшинного пространства пациент категорически отказался. Схема терапии микобактериоза была скорректирована: левофлоксацин заменен на моксифлоксацин, азитромицин – на кларитромицин, остальные препараты в схеме (бедаквилин, этамбутол и изониазид) не менялись.

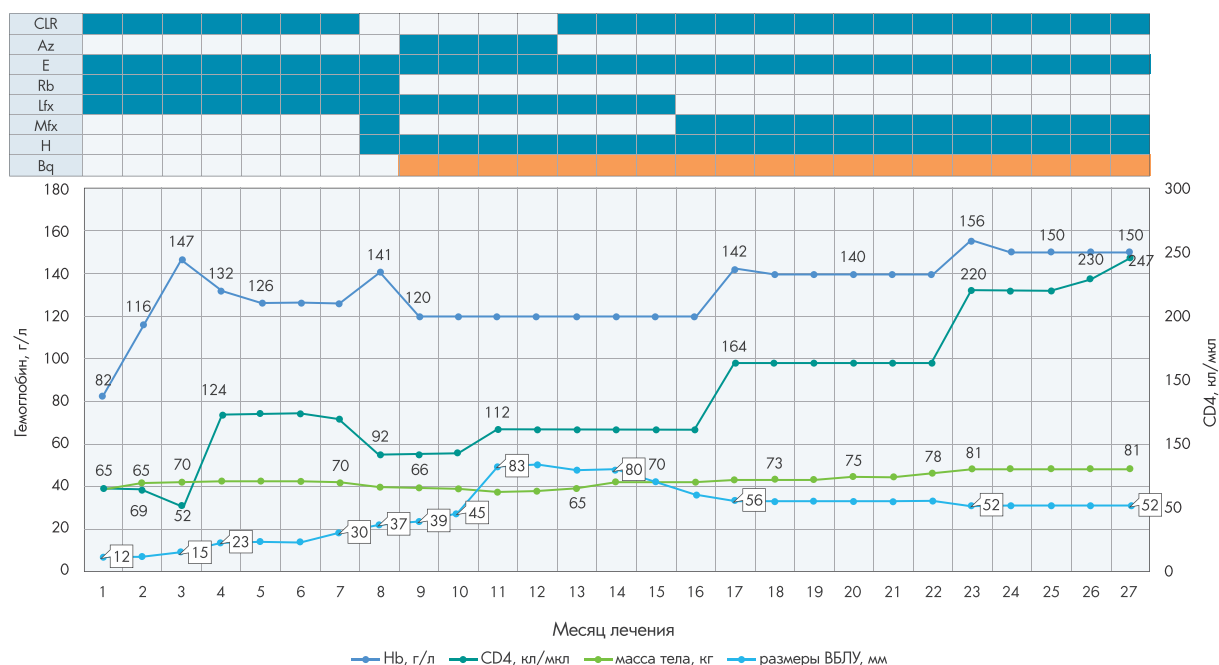


Рисунок 1. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациента на фоне терапии микобактериоза

CLR – кларитромицин, Az – азитромицин, E – этамбутол, Rb – рифабутин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, H – изониазид, Bq – бедаквилин, Hb – гемоглобин, ВБЛУ – внутрибрюшные лимфоузлы.

Через 6 мес. после повторной коррекции схемы терапии состояние пациента было стабилизировано: достигнута стойкая нормализация температуры, стабильный вес. Уровень CD4 Т-лимфоцитов увеличился до 247 кл/мкл, РНК ВИЧ в крови неопределяемая, на компьютерной томографии органов брюшной полости отмечалось уменьшение размеров лимфоузлов и регресс псоас-абсцесса и спондилита (Рисунок 1). Роста НТМБ при дальнейших контрольных обследованиях получено не было. В связи с регрессом клинической симптоматики, нормализацией лабораторных и инструментальных показателей терапия микобактериоза была завершена. Общий курс лечения составил 27 мес. (в том числе 14 мес. с бедаквилином).

Клинический случай №2

Женщина, 49 лет, госпитализирована с жалобами на потерю 10 кг массы тела, лихорадку до 40°C, боли в животе и диарею, которые беспокоили ее в течение 10 мес. ВИЧ-инфекция была выявлена 6 мес. назад на стадии глубокого иммунодефицита (CD4 13 кл/мкл). АРТ была начата за 4,5 мес. до госпитализации (долутегавир, тенофовир, ламивудин). При обследовании выявлены узелковые изменения в легких, увеличение лимфатических узлов средостения, спленомегалия, анемия средней тяжести. Из мокроты, кала, крови получен рост *M. avium*. Диагностирован генерализованный НТМ, вызванный *M. avium*, начата стандартная терапия: кларитромицин, этамбутол, рифабутин, амикацин.

Через 2 мес. лечения у пациентки сохранялись фебрильная лихорадка, боли в животе и диарея, без по-

ложительной динамики по данным компьютерной томографии: в S1, S2 правого легкого и S1-2 левого легкого сохранялось прежнее количество и размеры узелков по типу "деревя в почках" на фоне зон матового стекла. В процессе терапии развились нежелательные явления: ототоксичность (амикацин), удлинение интервала QTc (макролиды), прогрессирование цитопении (рифабутин), рецидив кластридиального колита, что требовало временной отмены препаратов. По результатам ТЛЧ выявлена резистентность к моксифлоксацину, линезолиду и промежуточная чувствительность к кларитромицину, чувствительность к амикацину.

В связи с отсутствием эффекта от стандартной схемы терапии назначена новая схема: бедаквилин, этамбутол и изониазид. Изониазид был отменен через 14 дней из-за развития полинейропатии. Продолжена терапия бедаквилином и этамбутолом. На фоне проводимого лечения через 2 мес. отмечалось купирование лихорадки, нормализация стула, повышение уровня гемоглобина до 90 г/л.

Через 4 мес. терапии посевы мокроты и кала стали отрицательными, нормализовались уровни гемоглобина и альбумина, уровень CD4 Т-лимфоцитов увеличился до 148 кл/мкл. На КТ органов брюшной полости уменьшение внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов до нормальных размеров, стала постепенно набирать вес. Через 12 мес. терапии уровень CD4 Т-лимфоцитов составил 209 кл/мкл, лихорадка, болевой синдром купированы, вес оставался стабильным (прибавка массы тела составила 10 кг), изменения в легких практически полностью разрешились, сохранялись нормальные раз-

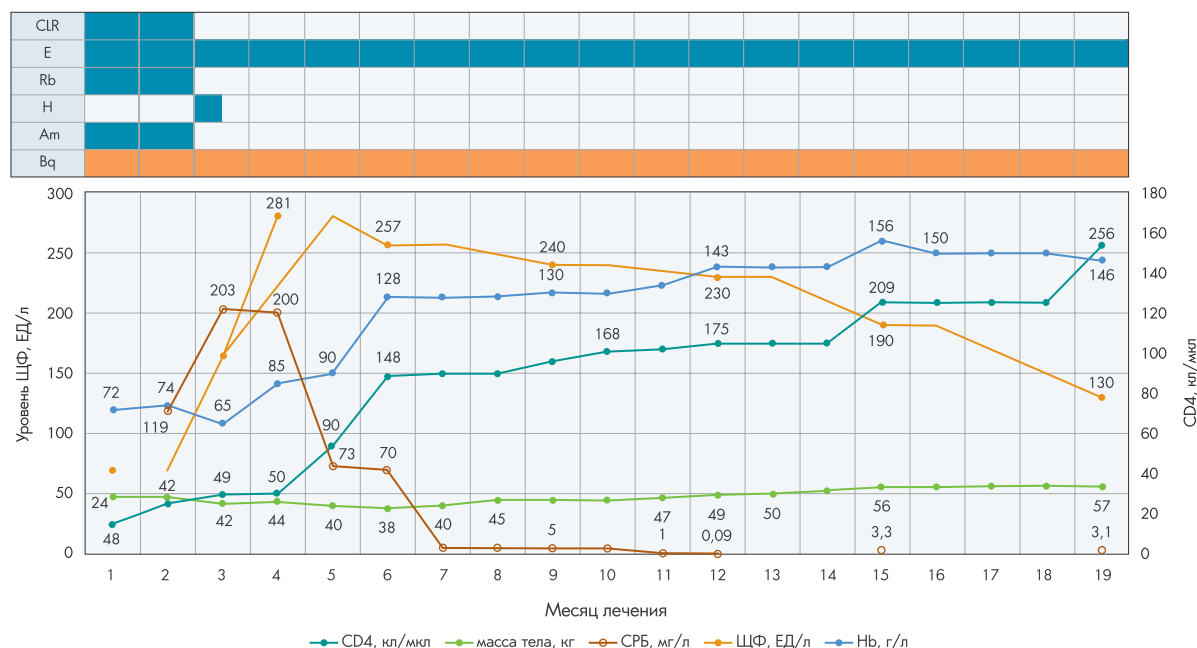


Рисунок 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у первой пациентки на фоне терапии микобактериоза
CLR – кларитромицин, E – этамбутол, Rb – рифабутин, H – изониазид, Am – амикацин, Bq – бедаквилин,
Нб – гемоглобин, ЩФ – щелочная фосфатаза, СРБ – С-реактивный белок.

меры внутрибрюшных лимфоузлов (Рисунок 2). На фоне лечения наблюдались артралгии, макулопатия (OS), диспепсические явления, что требовало назначения симптоматической терапии с положительным эффектом. Изменения схемы лечения микобактериоза возникшие нежелательные явления не требовали. Общий курс лечения микобактериоза составил 19 мес. (в том числе 17 мес. с бедаквилином).

Клинический случай №3

Женщина, 45 лет, госпитализирована с жалобами на диарею, фебрильную лихорадку, увеличение шейных лимфоузлов, отеки нижних конечностей и потерю 20 кг веса в течение 10 мес. ВИЧ-инфекция была диагностирована 8 лет назад, однако пациентка обратилась в Центр СПИД только за 6 мес. до госпитализации. На момент обращения выявлена поздняя стадия ВИЧ-инфекции (CD4 6 кл/мкл, РНК ВИЧ 55 000 коп/мл). АРТ была начата по схеме ламивудин, тенофовир, лопинавир/ритонавир.

При обследовании выявлены анемия тяжелой степени (гемоглобин 58 г/л), признаки распада мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов на УЗИ органов брюшной полости, асцит, рост *M. avium* в кале, мокроте и биоптате лимфоузла. Диагностирован генерализованный НТМ, вызванный *M. avium*. Начата стандартная терапия микобактериоза: рифабутин, этамбутол, кларитромицин, амикацин, коррекция схемы АРТ: долутегравир, тенофовир, ламивудин.

На фоне лечения сохранялись фебрильная лихорадка и абсцедирование шейных лимфатических узлов, потре-

бовавшее их дренирования. Развился экссудативный плеврит с ростом *M. avium* в экссудате. Терапия осложнилась нежелательными явлениями на препараты: диспепсия и флебит (кларитромицин, амикацин). Лечение было скорректировано через 3 недели на азитромицин, рифабутин, этамбутол, моксифлоксацин.

Через 1,5 мес. от начала лечения по результатам ТЛЧ выявлена чувствительность к амикацину, промежуточная чувствительность к кларитромицину и устойчивость к моксифлоксацину и линезолиду. Схема терапии была изменена на азитромицин, рифабутин, этамбутол, изониазид.

На фоне коррекции схемы отмечена положительная динамика: регресс отечно-асцитического синдрома, нормализация стула, снижение температуры до субфебрильной, рост уровня CD4 Т-лимфоцитов до 92 кл/мкл, снижение РНК ВИЧ до неопределяемого уровня в крови. Вес оставался стабильно низким (49–52 кг). Пациентка была выписана на амбулаторное лечение.

Через 11 мес. после начала лечения генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, рост уровня CD4 Т-лимфоцитов достиг 150 кл/мкл, однако сохранялось нестабильное течение заболевания с фебрильной лихорадкой, рецидивами абсцессов периферических лимфатических узлов и трансформацией плеврита в эмпиему, несмотря на прекращение бактериовыделения на 4 мес. лечения.

В связи с рефрактерностью к стандартной терапии микобактериоза и развитием нежелательных явлений лечение было скорректировано на бедаквилин, этамбутол, азитромицин, изониазид. Этамбутол был отменен

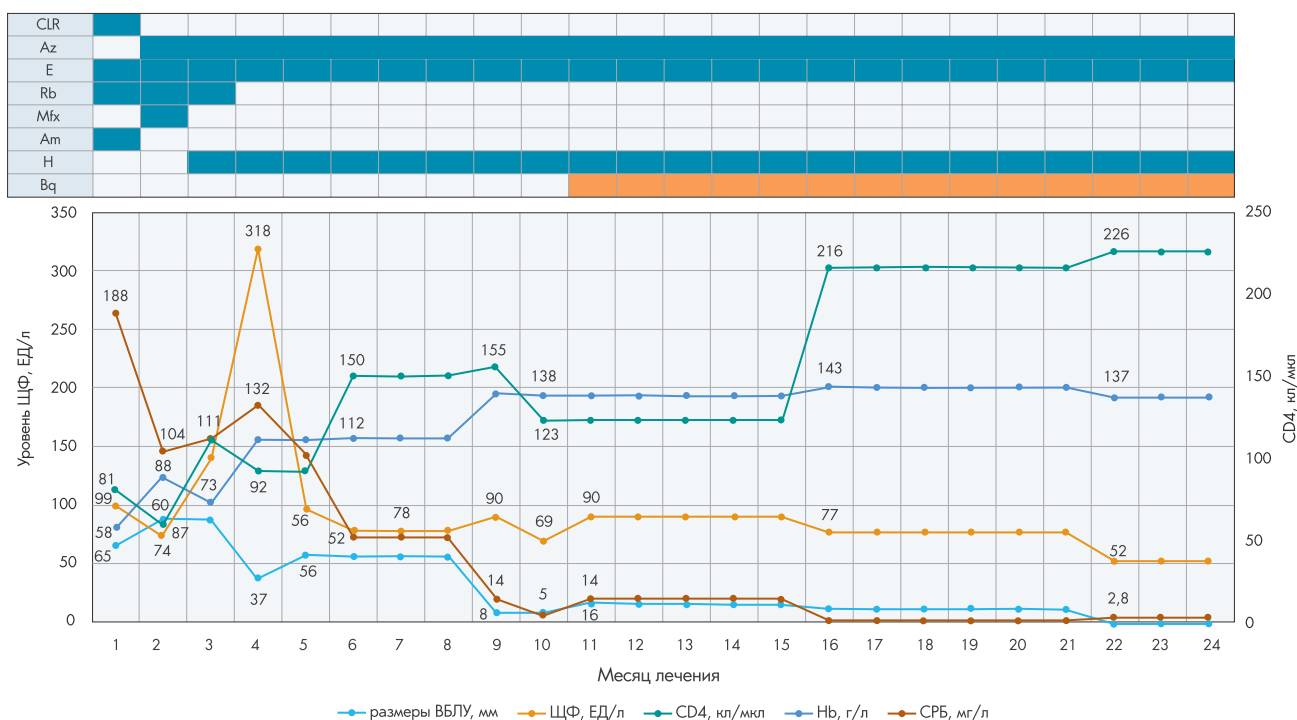


Рисунок 3. Динамика клинико-лабораторных показателей у второй пациентки на фоне терапии микобактериоза

CLR – кларитромицин, Az – азитромицин, E – этамбутол, Rb – рифабутин, Mfx – моксифлоксацин, Am – амикацин, H – изониазид, Bq – бедаквилин, Нб – гемоглобин, ВБЛУ – внутрибрюшные лимфоузлы, ЩФ – щелочная фосфатаза, СРБ – С-реактивный белок.

через 2 недели в связи с развитием противопоказаний со стороны органов зрения (OU аллергический конъюнктивит. Гиперметропический астигматизм. Деструкция стекловидного тела). Пациентка продолжила лечение по новой схеме с хорошей переносимостью.

Через 6 мес. терапии с бедаквилином была достигнута положительная динамика процесса: стойкая нормализация температуры тела, прибавка в весе на 20 кг. Конверсия мокроты, уменьшение размеров внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов, улучшение клинического состояния (Рисунок 3). Эмпиема плевры оставалась без динамики, от оперативного лечения пациентка отказалась, при контрольном обследовании через 3 мес. после завершения лечения отмечена положительная динамика эмпиемы. Общий курс лечения составил 24 мес., включая 14 мес. терапии с бедаквилином.

Закключение

Полученные результаты свидетельствуют о возможности включения в стандартную схему или формирования индивидуальных схем с включением бедаквилина при терапии генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях тяжелого иммунодефицита. Учитывая низкую эффективность методов лечения и высокую частоту рецидивов, бедаквилин следует рассматривать как перспективный компонент терапии генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*,

со старта лечения. Длительность назначения бедаквилина требует дальнейшего изучения. Опыт применения данного препарата в описанных клинических примерах продемонстрировал возможность применения бедаквилина off-label в течение 14–17 мес. при условии тщательного мониторинга интервала QTc, так как в схему лечения входят препараты с потенциальным кардиотоксическим эффектом. В перспективе целесообразно изучение комбинации бедаквилина с другими препаратами, в том числе с новыми противотуберкулезными (деламаидом, клофазимином, претоманидом) для повышения эффективности лечения генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*.

Применение бедаквилина в схемах лечения генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*, у ВИЧ-инфицированных пациентов показало хорошие результаты. Включение этого препарата способствовало стабилизации состояния, прекращению бактериовыделения и улучшению иммунологических показателей, включая рост уровня CD4 Т-лимфоцитов. Лечение с бедаквилином позволило достичь клинического улучшения уже через 6–8 мес., в то время как стандартные схемы терапии без использования данного препарата приводили к рецидивам и необходимости неоднократной коррекции терапии. Несмотря на риск удлинения интервала QTc и возможные иные нежелательные явления (артралгии, диспепсия), препарат показал удовлетворительную переносимость. Все три пациента завершили лечение, впло-

следствии наблюдались в течение не менее двух лет без рецидива заболевания. Представленный в статье клинический опыт показывает, что разработка новых схем терапии генерализованного НТМ, вызванного *M. avium*,

у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволит снизить летальность и улучшить прогноз. Полученные результаты требуют продолжения изучения применения бедаквилина у данной категории пациентов.

Литература

1. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M., Movasaghi M., Garssen J., Kazempour Dizagie M., et al. What immunological defects predispose to non-tuberculosis mycobacterial infections? Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018;17(2):100-109. PMID: 29757583.
2. Varley C.D., Ku J.H., Henkle E., Schafer S.D., Winthrop K.L. Disseminated nontuberculous mycobacteria in HIV-infected patients, Oregon, USA, 2007-2012. Emerg Infect Dis. 2017;23(3):533-535. DOI: 10.3201/eid2303.161708
3. PhD thesis by M.A. Savchenko: "Mycobacterioses in Patients with HIV Infection: Therapeutic Features and Prognosis of the Course of Disease." Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. Russian. (Автореферат Савченко М.А. «Микобактериозы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Особенности терапии и прогнозирования течения». ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022.)
4. Yeliseev P.I., Guryeva T.I., Nikishova E.I., Khimova E.S., Maryandyshev A.O. Detection of non-tuberculous mycobacteria and treatment of mycobacterioses in the Arkhangelsk Region in 2010-2020. Tuberculosis and lung diseases. 2024;102(5):12-20. Russian. (Елисеев П.И., Гурьева Т.И., Никишова Е.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление нетуберкулезных микобактерий и лечение микобактериозов в Архангельской области в 2010-2020 гг. Туберкулез и болезни легких. 2024;102(5):12-20.) DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-5-12-20
5. Vasilyeva I.A., Panova A.E., Gracheva A.N., Bayrakova A.L., Kazyulina A.A., Eliseev P.I., Samoylova A.G. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from patients in the "pre-COVID" period and during the COVID-19 pandemic. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya. 2024;26(4):411-416. Russian. (Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(4):411-416.) DOI: 10.36488/смач.2024.4.411-416
6. Morimoto K., Namkoong H., Hasegawa N., Nakagawa T., Morino E., Shiraishi Y., et al. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(11):1904-1911. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-246OC
7. Vasilyeva I.A., Panova A.E., Tinkova V.V., Gracheva A.N., Kazyulina A.A., Eliseev P.I., et al. Antimicrobial resistance of *Mycobacterium avium* during the COVID-19 pandemic. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya. 2024;26(4):462-469. Russian. (Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И. и соавт. Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(4):462-469.) DOI: 10.36488/смач.2024.4.462-469
8. Zimina V.N., Degtyarova S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. A current state of mycobacterioses. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya. 2017;19(4):276-282. Russian. (Зими́на 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;19(4):276-282.)
9. Gil E., Sweeney N., Barrett V., Morris-Jones S., Miller R.F., Johnston V.J., Brown M. Bedaquiline as treatment for disseminated nontuberculous mycobacteria infection in 2 patients co-infected with HIV. Emerg Infect Dis. 2021;27(3):944-948. DOI: 10.3201/eid2703.202359
10. Kim D.H., Jhun B.W., Moon S.M., Kim S.Y., Jeon K., Kwon O.J., et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(8):e00665-19. DOI: 10.1128/AAC.00665-19
11. Albendín-Iglesias H., Camineroc J.A., Peñaranda C.G. Bedaquiline and delamanid: salvage therapy in *Mycobacterium avium* infection with treatment. Archivos de Bronconeumología. 2023(50):328-332. DOI: 10.1016/j.arbres.2023.02.014
12. CLINICALINFO.HIV.GOV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/disseminated>. Accessed July 2026.