



Проф. О.С. Шевченко, доц. Л.Д. Тодорико,

доц. П.И. Потейко¹, доц. О.А. Погорелова

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра пульмонологии

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

Кафедра семейной медицины, пульмонологии
и фтизиатрии

Вопросы диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов

История нетуберкулезной микобактерии (НТМ) восходит к концу 19 века, когда впервые в 1868 г. был описан «туберкулез» у кур. К 1890 г. было доказано различие между данным возбудителем и *M. tuberculosis*. Позднее данный возбудитель получил название *M. avium*. Так как *M. avium* не вызывала заболевания у лабораторных морских свинок, было выдвинуто предположение о том, что данный возбудитель специфичен только для птиц.

В 1943 году был впервые описан случай инфекции силикоза и лёгочного микобактериоза, вызванного *M. avium*, у человека. К 1950-м годам было установлено, что около 1—2% пациентов, получающих лечение с диагнозом туберкулёз, на самом деле страдают от лёгочного микобактериоза.

На данный момент известно более 150 видов атипичных микобактериозов. Имея туберкулёзоподобную клиническую картину, микобактериозы тяжело поддаются диагностике и часто идут как микст-инфекции с туберкулёзом. В данное время увеличивается роль атипичных микобактерий в патологии человека. Атипичные микобактерии характеризуются широким спектром устойчивости и потенциальной патогенностью для человека и животных. Однако микробиологическому изучению основных характеристик микобактерий уделяется мало внимания в последние годы [1, 4].

Единственным достоверным методом подтверждения атипичного микобактериоза является комплексная идентификация микобактерий при неоднократном выделении одного и того же вида возбудителя. Однако такие исследования проводятся крайне редко и зачастую терапия подбирается на основании выявления устойчивости возбудителя или усиливается на фоне отсутствия положительной клинико-рентгенологической динамики у пациента. [3]

В связи с этим актуальным остаётся вопрос своевременной диагностики микобактериозов с иденти-

фикацией до вида и назначения адекватной схемы антибиотикопрофилактики и терапии.

Эпидемиология

Согласно литературным данным заболеваемость микобактериозами в Европейском регионе составляет 0,5—2,9 на 100 тыс. нас. [23]

Частота встречаемости различных видов НТМ в Европейском регионе [22]:

Вид	%
<i>M. avium</i>	23,9
<i>M. gordonae</i>	18,1
<i>M. xenopi</i>	8,7
<i>M. intracellulare</i>	9,3
<i>M. fortuitum</i>	7,6
<i>M. kansasii</i>	7,6
<i>M. chelonae</i>	3,7
<i>M. abscessus</i>	3,3
<i>M. malmoense</i>	2,1
<i>M. lentiflavum</i>	1,8
<i>M. lentiflavum</i>	1,3
<i>M. terrae</i>	1,3
<i>M. peregrinum</i>	0,9
<i>M. simiae</i>	0,9
<i>M. bohemicum</i>	0,7
<i>M. chimaera</i>	0,7
<i>M. interjectum</i>	0,7
<i>M. nonchromogenicum</i>	0,7
<i>M. arupense</i>	0,6
Другие	6,1

Таким образом видим, что 2/3 микобактериозов приходится на *M. avium*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M.*

intracellulare и *M. fortuitum*. Около 7% возбудителей обычно не удаётся идентифицировать.

В США заболеваемость НТМ колеблется от 2,3 до 3,9 на 100 тыс. нас. [4]. В Азиатском регионе не представлено достаточное количество популяционных исследований, однако по данным различных отдельных исследований заболеваемость составляет 1,3—7,9 на 100 тыс. нас. [24, 25].

Материалы, в которых находили НТМ:

Материал	%
Мокрота	88,1
Бронхиальный аспират	4,2
Моча	2,6
Биопсийный материал	1,6
Кровь	1,0
Кал	1,0
Промывные воды желудка	0,4
Биопсия лимфоузла	0,4
Плевральная жидкость	0,3
Кожа	0,2
Спинальная жидкость	0,2

Особого внимания среди НТМ заслуживает МАС в связи с широкой распространённостью. Резервуаром инфекции *M. avium* служат открытые водоемы. Из воды НТМ передаются человеку аэрозольным путем в результате естественного образования аэрозолей над поверхностью воды. Часто источником становятся больные домашние птицы [7].

M. kansasii нередко высевает из образцов материала, взятого для исследования от некоторых видов домашних животных, и из водопроводной воды.

M. xenopi обнаруживаются исключительно в воде, особенно в системах горячего водоснабжения.

Быстрорастущие НТМ выделяются из почвы, растений, естественных водоемов и домашней пыли.

Инкубационный период, составляет в среднем 21 мес. (от 1 до 72 мес.); у некоторых больных он продолжается более 10 лет.

Чаще всего микобактериозы развиваются у людей, имеющих фоновые лёгочные заболевания (муковисцидоз (*M. abscessus*), ХОЗЛ), а также у ВИЧ-инфицированных, пациентов с иммуносупрессией (дефицит ИЛ-12, дефект рецепторов ИФН- γ и др.), в т.ч. ятрогенной (приём ГКС, ингибиторов ФНО- α). Кроме того НТМ могут вызывать шейный лимфаденит у здоровых детей. Чаще НТМ поражают лёгкие, однако также возможно поражение лимфатических узлов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и диссеминированная инфекция.

Особую группу риска инфицирования нетуберкулёзными микобактериозами составляют ВИЧ-инфицированные. При отсутствии АРТ и специфической профилактики атипичные микобактериозы встречаются у 20—40% пациентов со СПИДом, из них 90% случаев приходится на *Mycobacterium avium complex*. При назначении АРТ и специфической профилактики частота микобактериозов снижается до 2

на 100 больных в год [2]. При содержании CD4<50/мкл возможно возникновение диссеминированного микобактериоза (в 90% случаев возбудитель — МАС) [5]

Отдельного внимания среди различных видов НТМ заслуживают особо опасные. Так, например, *M. xenopi* вызывает тяжёлое лёгочное заболевание (51% пациентов, у которых выявили *M. xenopi*, умерли в течение 5 лет).

К сожалению, в нашей стране понимание того, насколько важна эта проблема, еще не достигнуто, в абсолютном большинстве регионов отсутствуют также методические возможности, которые позволили бы реально идентифицировать вид нетуберкулезных микобактерий, установить диагноз микобактериоза и назначить своевременное лечение.

Факторы риска:

- Заболевания органов дыхания в анамнезе (ХОЗЛ, бронхоэктазы, пневмокониозы муковисцидоз);
- Перенесенный ранее туберкулёз (заболеваемость микобактериозами превышает в 10 раз уровень в популяции);
- Работа с сельскохозяйственными животными и птицами;
- Проплап митрального клапана, гипермобильность суставов;
- ГЭРБ, ревматоидный артрит;
- Приём ГКС ≥ 15 мг/сут ≥ 14 дней, ингибиторов ФНО- α , а также иммуносупрессантов, применяемые при пересадке органов;
- Некурящие женщины старше 50 лет имеющие сколиоз, деформацию грудины по типу «грудь сапожника».

Классификация

На сегодняшний день существует ряд классификаций НТМ. Наиболее используемой из них является классификация Runyon, которая разделяет микобактерии на 4 группы согласно характеру их роста на твёрдых средах. Данная классификация будет более подробно рассмотрена в разделе «Диагностика».

Кроме того НТМ классифицируются по наиболее часто вызываемым ими клиническим проявлениям:

Классификация НТМ по частоте вызываемых ими заболеваний	
НТМ, часто вызывающие заболевание	НТМ, редко вызывающие заболевание
Лёгочная форма	
<i>M. abscessus</i> ; <i>M. avium complex</i> ; <i>M. kansasii</i> ; <i>M. malmoense</i> ; <i>M. xenopi</i>	<i>M. asiaticum</i> ; <i>M. celatum</i> ; <i>M. chelonae</i> ; <i>M. fortuitum</i> ; <i>M. haemophilum</i> ; <i>M. scrofulaceum</i> ; <i>M. shimoidei</i> ; <i>M. simiae</i> ; <i>M. smegmatis</i> ; <i>M. szulgai</i>
Поражение лимфоузлов	
МАС; <i>M. malmoense</i> ; <i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. abscessus</i> ; <i>M. chelonae</i> ; <i>M. fortuitum</i> ; <i>M. genavense</i> ; <i>M. haemophilum</i> ; <i>M. kansasii</i> ; <i>M. szulgai</i>
Поражение кожи и мягких тканей	
<i>M. abscessus</i> ; <i>M. chelonae</i> ; <i>M. fortuitum</i> ; <i>M. marinum</i> ; <i>M. ulcerans</i>	МАС; <i>M. haemophilum</i> ; <i>M. immunogenum</i> ; <i>M. kansasii</i> ; <i>M. malmoense</i> ; <i>M. nonchromogenicum</i> ; <i>M. terrae complex</i>

Диссеминированная форма	
M. avium complex; M. chelonae; M. haemophilum; M. kansasii	M. abscessus; M. celatum; M. conspicuum; M. fortuitum; M. genavense; M. immunogenum; M. malmoense; M. marinum; M. mucogenicum; M. scrofulaceum; M. simiae; M. szulagi; M. xenopi

Клинико-рентгенологическая картина

Выделяют 4 основные клинико-рентгенологические формы НТМ:

- Лёгочная;
- Поражение лимфоузлов;
- Диссеминированная инфекция;
- Поражение кожи и мягких тканей.

Лёгочная форма

Узловая бронхоэктатическая форма обычно возникает у женщин старшего (70 лет) возраста (80%) без предшествующих лёгочных заболеваний, не курящих, не злоупотребляющих алкоголем.

Морфотип пациентов: астеническое телосложение, «грудь сапожника», кифосколиоз, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана — «синдром леди Виндермер».

Рентгенологически выявляется картина «дерева в почках» с бронховаскулярным распространением. Преобладают фокальные цилиндрические бронхоэктазы в средней доле правого лёгкого и язычковом сегменте левого.

Такая анатомическая локализация обусловлена нарушением мукоцилиарного клиренса вследствие аномалий строения грудной клетки. Данная форма заболевания протекает мягче и прогрессирует медленно, в течение нескольких лет.

Кавернозная форма (фиброзно-узловая) типична для мужчин 40—50 лет, курящих, злоупотребляющих алкоголем, имеющих ХОЗЛ. Чаще поражаются верхушки лёгких.

Клинико-рентгенологически данная форма практически неотличима от лёгочного туберкулёза (инфильтраты в верхних долях с формированием каверн). Отличием микобактериоза от ТБ является формирование тонкостенных каверн, частое вовлечение в процесс плевры, отсутствие кальцификации лимфоузлов и более медленное прогрессирование.

Кроме того в мокроте могут быть обнаружены КУБ.

Без лечения заболевание быстро прогрессирует и приводит к образованию обширных полостей в лёгких и ДН.

Гиперчувствительноподобный лёгочный синдром. Заболевание обычно протекает подостро. Как и в случаях других гиперчувствительных пневмонитов, пациенты чаще молодые и некурящие.

На рентгенограмме выявляются диффузные узелковые инфильтраты и картина «матового стекла». Изменения обычно локализуются центральнобулярно и бронхоцентрически, что отличает НТМ от других гиперчувствительных пневмонитов или саркоидоза.

Гистологически выявляется картина не некротизирующей гранулемы или организуемой пневмонии.

Наличие единичного лёгочного узла требует проведения дифференциальной диагностики с раком лёгкого. [6]

Диссеминированные микобактериозы

Чаще развиваются у пациентов с IV клинической стадией СПИД, после трансплантации почки или сердца, при длительном использовании ГКС и лейкемии. Основными возбудителями являются M. avium и M. kansasii. Без адекватной АРТ у ~40% пациентов с CD4<10 развиваются диссеминированные микобактериозы в течение 1 года. Высокий риск отмечается при CD4<50.

Клинически выявляется анемия, лихорадка, ночная потливость, снижение веса и гепатоспленомегалия. У пациентов, получающих АРТ, требуется дифференциальная диагностика между диссеминированным микобактериозом и синдромом реконструкции. Проявления: болезненный гнойный лимфаденит, лёгочные инфильтраты, кожные абсцессы.

Выделение НТМ из обычно стерильных тканей (костный мозг, кровь), из биоптатов пораженных узлов и абсцессов является основанием для постановки диагноза микобактериоз.

Поражение лимфоузлов

Преимущественно встречается у детей до 5 лет. Поражаются тонзиллярные, околоушные и/или поднижнечелюстные лимфоузлы с одной стороны. Прогрессирование медленное, в течение недель. Чаще всего возбудителем является MAC. Без лечения происходит самопроизвольное вскрытие лимфоузла с образованием свища.

Для подтверждения диагноза необходим посев материала, полученного после эксцизионной биопсии (инцизионная биопсия не рекомендуется, т.к. часто осложняется формированием свища). Биопсийный материал необходимо помещать в солевой раствор (недопустимо применение формалина!). Предпочтительно хирургическое лечение без химиотерапии.

Диагностика

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Микобактериозы сопровождаются специфическими рентгенологическими изменениями, такими как: формирование инфильтратов, тонкостенных каверн, узелковых изменений, бронхоэктазов; возможно наличие картины «дерева в почках» и «матового стекла».

МИКРОСКОПИЯ

Микроскопия позволяет выявить КУБ в мазке. В связи с риском возможной контаминации образца микобактериями из окружающей среды, необходима 3-кратная сдача мокроты в разные дни. Для окраски используются 2 основных метода: окраска с фуорцином (по Цилю-Нильсену и по Kinyoun) и окраска с использованием флюорохрома (аурамин или аурамин в комбинации с родамином). Преимущество имеет окраска с флюорохромом, окраска по Kinyoun практически не используется [22].

КУЛЬТУРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Культуральное исследование остаётся золотым стандартом подтверждения диагноза микобакте-

риоз. Для культивування використовуються жидкі, основані на агарі, середовища (Middlebrook 7H9, 7H10 і 7H11) і тверді, яєчні середовища (Левенштейна-Йенсена). К перевагам культурального дослідження на твердих середовищах відносяться можливості визначення морфології колоній, швидкості росту, продукування пігмента, числа організмів. Дослідження на жидких середовищах більш швидко і чутливо.

За характером росту колоній НТМ на твердих середовищах можлива попередня ідентифікація збудителя, заснована на швидкості росту і здатності продукувати жовтий пігмент. Згідно даним критеріям Runyon була розроблена класифікація, виділяюча 4 групи:

Класифікація НТМ за характером росту (Runyon)			
Медленнорозвиваючі (>7 днів)			Швидко розвиваючі (<7 днів) – Runyon group 4
Фотохромогени – Runyon group 1 <i>(продуцують жовтий пігмент під впливом сонячного світла)</i>	Скотохромогени – Runyon group 2 <i>(продуцують жовтий пігмент без впливу сонячного світла)</i>	Нехромогени – Runyon group 3 <i>(не продуцують жовтий пігмент)</i>	
M. kansasii M. marinum	M. scrofulaceum M. xenopi M. goodii M. szulgae	MAC M. ulcerans M. mageritense	M. fortuitum M. chelonae M. abscessus

У першу чергу молекулярно-генетичні методи дослідження дозволяють провести диференціальну діагностику між нетуберкульозними мікобактеріозами і туберкульозом. Згідно протоколу діагностики при підозрі на туберкульоз пацієнту необхідно провести ПЦР мокроты (GeneXpertMTB/RIF). В разі негативного результату ПЦР, однак наявності в мокроті КУБ і росту культури, слід запідозрити НТМ.

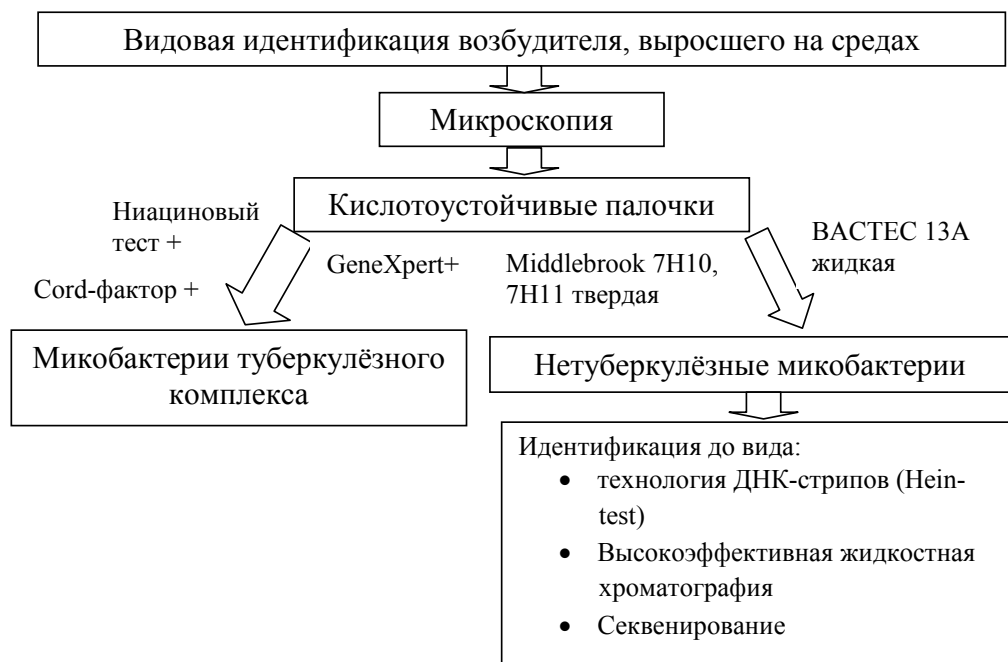
В якості другого диференціально-діагностичного методу аналогічним чином може бути використаний ніациновий тест. Ніациновий тест – це проба на наявність в екстракті розростаючої культури мікобактерій нікотинової кислоти. Проба позитивна у M. tuberculosis і негативна у інших видів цього роду. Для постановки ніацинового тесту до культури мікобактерій в жидкій середі або к сльому з щільної середі додають 1 мл 10% водного р-ра ціаніда калію і 1 мл 5% р-ра хлорамина. При наявності ніацину через кілька хвилин з'являється яскраво-жовте окрашування.

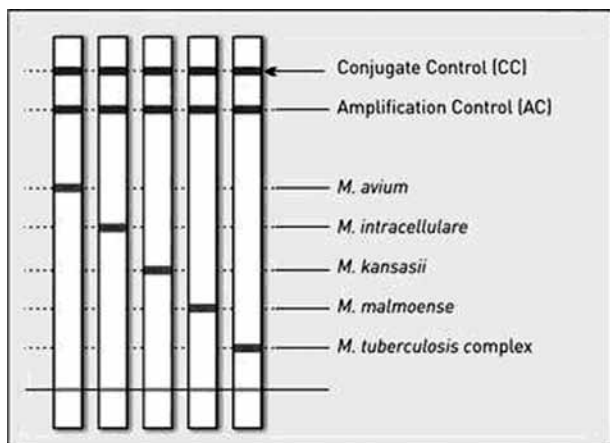
Для безпосередньої ідентифікації збудителя використовуються методи високоєфективної жидкостної хроматографії і ДНК-стріпів.

Було доведено, що вміст міколевих кислот в стінці мікобактерій видоспецифічно. Це і ряд інших ознак дозволяє використовувати ВЭЖХ для ідентифікації виду НТМ [26].

Hein-test належить до методів ДНК-стріп технології і дозволяє не тільки ідентифікувати вид мікобактерії, але і одночасно визначити чут-

МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ НТМ





ствителъность к препаратам (рифампицину, этамбутолу, фторхинолонам, аминогликозидам и циклическим пептидам).

Тесты медикаментозной чувствительности

При получении роста НТМ на твёрдых и жидких средах и идентификации возбудителя необходимо провести определение чувствительности микобактерии к антибактериальным препаратам. Ряд исследований показал, что различные виды НТМ требуют определения устойчивости лишь к определённым препаратам. [5]

Ключевые лабораторные признаки НТМ:

- *Мазок и культура.* Для НТМ применяются те же методы, что и для МБТ. Предпочтение отдаётся мазку с флюорохромом и посеву на жидкую среду (Middlebrook 7H10 или 7H11 agar). К видам (включая вызывающие кожные заболевания), которые требуют специальных условий роста, относятся *M. haemophilum*, *M. genavense*, и *M. conspicuum*.
- *Идентификация видов.* Для идентификации видов предпочтительна молекулярно-генетическая диагностика (МАС, *M. kansasii*, *M. gordonae*) и жидкостная хроматография с высоким давлением [8-10]
- *ТМЧ МАС.* ТМЧ с ПТП, а также кларитромицином не рекомендованы. Однако данные тесты следует провести у пациентов после неудачной терапии или профилактики макролидами. Минимальная ингибирующая концентрация >32 мг/мл.
- *ТМЧ M. kansasii.* Рутинный ТМЧ должен включать только рифампицин, т.к. ТМЧ на изониазид и стрептомицин зачастую дают ложные результаты
- *ТМЧ на быстрорастущие НТМ (M. fortuitum, M. abscessus, M. chelonae).* Следует проводить ТМЧ с амикацином, доксициклином, имипенемом, фторхинолонами, САП, кларитромицином [11].

ТМЧ			
Вид	Клинически доказана необходимость ТМЧ	Необходимость ТМЧ не ясна	Нет необходимости в ТМЧ
МАС	Кларитромицин	Амикацин Ципрофлоксацин Этамбутол Этионамид Рифабутин Рифампицин	Изониазид Пиразинамид
<i>M. kansasii</i>	Рифампицин	Амикацин Ципрофлоксацин Кларитромицин Этамбутол Изониазид Рифабутин САП	Пиразинамид
<i>M. haemophilum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szulgae</i> <i>M. xenopi</i>	Кларитромицин Этамбутол Рифампицин	Амикацин Ципрофлоксацин Изониазид Рифабутин	Пиразинамид
<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. smegmatis</i>	Амикацин Ципрофлоксацин Кларитромицин Доксициклин САП	Имипенем Офлоксацин Тобрамицин (для <i>M. chelonae</i>)	Этамбутол Изониазид Пиразинамид Рифампицин

Диагностические критерии лёгочного микобактериоза	
Клинические	Кашель с мокротой, кровохарканье, потеря веса, ночная потливость, одышка, слабость
Рентгенологические	Узловые или кавернозные изменения
КТ	Мультифокальные бронхоэктазы с множественными мелкими узелками
Лабораторные	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Положительные результаты культуры для одного и того же вида НТМ из 2 анализов мокроты с разницей не менее 1 нед. в течение 12 мес. или ➤ положительная на НТМ культура из бронхиального смыва или ➤ Биопсия лёгкого (КУБ ± гранулематозное воспаление) и положительная культура на НТМ или ➤ Биопсия лёгкого (КУБ ± гранулематозное воспаление но посев не сделали) и положительная культура на НТМ из более чем 1 мокроты и промывных вод) ➤ Положительный на НТМ посев плевральной жидкости

Лечение

Ключевые принципы:

- монотерапия не допустима, т.к. приводит к развитию резистентности;
- в ряде случаев использование 1 препарата применяется для химиопрофилактики;
- некоторые НТМ требуют особого подхода в лечении:
- лёгочное заболевание, вызванное *M. abscessus* плохо поддаётся лечению без радикальной хирургической операции;
- лёгочное заболевание, вызванное *M. kansasii* сходно с ТБ по клинико-рентгенологической картине и режиму терапии;

- для некоторых НТМ (*M. chelonae*, *M. malmoense*, *M. xenopi*) характерны различия чувствительности к препаратам *in vitro* и *in vivo*.

Лечение легочных НТМ продолжают в течение 12 месяцев после отрицательной культуры мокроты (часто конверсия происходит на 3-6 месяце).

Неэффективность лечения определяется когда:

1) нет ответа на лечение (клинически или рентгенологически или микробиологически) в течение 6 месяцев;

ИЛИ

2) обнаруживается тот же вид НТМ в культуре через 12 месяцев лечения [12, 13].

Лечение лёгочных микобактериозов [16, 17]

НТМ	Заболевание	Лечение	Продолжительность лечения	Дополнительные терапевтические опции
МАС	Лёгкая или средней тяжести узловая или бронхоэктатическая форма	<u>3 раза в неделю</u> Кларитромицин 500 мг (дети – 12,5 мг/кг) <i>per os</i> или Азитромицин 500 мг (детям – 10 мг/кг) <i>per os</i> + Этамбутол 25 мг/кг <i>per os</i> + Рифампицин 600 мг (при весе < 50 кг – 450 мг; детям – 10 мг/кг) <i>per os</i>	12 мес. с обязательной культуральной конверсией мокроты	
	Тяжёлая узловая или бронхоэктатическая форма или фиброзно-кавернозная форма	<u>Ежедневно</u> Кларитромицин 500 мг (при весе < 50 кг – 250 мг; детям – 12,5 мг/кг) <i>per os</i> или Азитромицин 250 мг (детям – 6 мг/кг) <i>per os</i> + Этамбутол 15 мг/кг <i>per os</i> + Рифампицин 600 мг (при весе < 50 кг – 450 мг; детям – 10 мг/кг) <i>per os</i>		При недостаточном эффекте к схеме добавляют аминогликозид (амикацин или стрептомицин 25 мг/кг 3 р./нед) и ИФН-γ При локализации заболевания возможно хирургическое лечение

M. abscessus	Лёгочное заболевание	До сих пор не разработана однозначно эффективная схема лечения. Периодическое применение схем лечения, включающих макролид и 1 или более парентеральный препарат (амикацин, цефокситин или имипенем) может контролировать прогрессирование заболевания	12 мес. с обязательной культуральной конверсией мокроты	Хирургическое лечение в комбинации с многокомпонентной терапией показывает наибольшую эффективность
M. kansasii	Лёгочное заболевание	Изониазид 300 мг (детям – 10 мг/кг) per os + Рифампицин 600 мг (при весе < 50 кг – 450 мг; детям – 10 мг/кг) per os ежедневно + Этамбутол 15 мг/кг per os ежедневно + Пиридоксин 25 мг (детям 5-11 лет – 12,5 мг; детям до 5 лет – 5 мг) ежедневно		
M. marinum	Неосложненные поражения	Кларитромицин 500 мг (при весе < 50 кг и возрасте > 70 лет – 250 мг; детям – 12,5 мг/кг) per os каждые 12 часов или Доксициклин 100 мг (детям – 2,5 мг/кг) per os каждые 12 часов или Триметоприм-сульфаметоксазол 160+800 мг (детям 4+20 мг/кг) per os каждые 12 часов + рифампицин или этамбутол		
	Осложнённые поражения, предшествующая неудача лечения или поражение глубоко лежащих тканей (в т.ч. кости)	Кларитромицин 500 мг (при весе < 50 кг и возрасте > 70 лет – 250 мг; детям – 12,5 мг/кг) per os каждые 12 часов или Азитромицин 250 мг (детям – 6 мг/кг) per os ежедневно + Этамбутол 15 мг/кг per os ежедневно + Рифампицин 600 мг (при весе < 50 кг – 450 мг; детям – 10 мг/кг) per os ежедневно		

M. ulcerans	Кожная язва	<p><i>Показания к хирургическому лечению:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • необходимость удаления некротических масс • необходимость закрытия больших тканевых дефектов, уменьшения деформации или ускорения закрытия раны • противопоказания/непереносимость антибиотикотерапии • небольшие поражения, которые можно удалить без необходимости проведения антибиотикотерапии <p><i>Рифампицин 600 мг (при весе < 50 кг – 450 мг; детям – 10 мг/кг) per os ежедневно</i></p> <p>+</p> <p><i>Кларитромицин 500 мг (при весе < 50 кг и возрасте > 70 лет – 250 мг; детям – 12,5 мг/кг) per os каждые 12 часов</i></p> <p><i>или</i></p> <p><i>Ципрофлоксацин 500-750 мг per os каждые 12 часов</i></p> <p><i>или</i></p> <p><i>Моксифлоксацин 400 мг per os ежедневно</i></p> <p>NB! У 1 из 5 пациентов, получающих антибиотики может наступить ухудшение в связи с синдромом иммунной реконструкции</p>		
-------------	-------------	--	--	--

Лечение диссеминированных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов [18, 19]

<p>МАС Диссеминированная форма</p>	<p>Кларитромицин 500 мг per os каждые 12 часов (предпочитаемый макролид)</p> <p><i>или</i></p> <p>Азитромицин 600 мг per os ежедневно</p> <p>+</p> <p>Этамбутол 15 мг/кг per os ежедневно</p> <p>±</p> <p>Рифабутин 300 мг per os ежедневно</p>	<p>Не менее 12 мес.</p>	<p>Амикацин или стрептомицин у пациентов с CD4 < 50/мкл или высокой степенью контаминации крови НТМ</p> <p>ВААРТ</p>
<p>МАС Первичная профилактика</p>	<p>У пациентов с CD4 < 50/мкл:</p> <p>Азитромицин 1,2 г per os еженедельно</p> <p><i>или</i></p> <p>Кларитромицин 500 мг x 2 р./д. per os еженедельно</p>	<p>3 месяца после достижения CD4 > 100/мкл</p>	<p>ВААРТ</p>

Побочные эффекты и взаимодействия препаратов [20, 21]			
Побочные эффекты		Взаимодействия	
Кларитромицин			
<u>Противопоказания:</u> гиперчувствительность; одновременное применение пимозида, эрготамина или дигидроэрготамина			
<u>С осторожностью:</u> почечная недостаточность, клиренс креатинина < 30 мл/мин.; одновременное применение колхицина			
<u>Частые</u>	<u>Серьёзные</u>	<u>Повышает уровень</u>	<u>Понижает уровень</u>
Нарушения вкуса (3-9%)	Удлинение интервала QT	Теofilлина	Зидовудина
Тошнота, рвота (3-6%)	Гепатит, печёночная недостаточность	Варфарина	<u>Уровень кларитромицина повышают</u>
Диарея (3-6%)	Анафилаксия	Антиконвульсантов	Флуконазол
Боль в животе (2%)	Синдром Стивенса-Джонсона	Бензодиазепинов	Флуоксетин
Головная боль (2-9%)	Токсический эпидермальный некролиз	Дизопирамида	Ретиновир
	Психоз	Дигоксина	<u>Рабдомиолиз отмечается при совместном приёме</u>
	Псевдомембранозный колит	Такролимуса	Стаинов
		Циклоспорина	
		Рифабутина	
		Цилостазола	
		Метилпреднизолона	
		Квинидина	
		Колхицина	
		Силденафила	
		Винбластина	
Азитромицин			
<u>Противопоказания:</u> гиперчувствительность; одновременное применение пимозида, эрготамина или дигидроэрготамина			
<u>С осторожностью:</u> печёночная недостаточность (необходимо уменьшение дозы)			
<u>Частые</u>	<u>Серьёзные</u>	<u>Повышает уровень</u>	<u>Уровень азитромицина повышают</u>
Тошнота, рвота (13%)	Удлинение интервала QT	Варфарина	Антациды
Диарея (4-12%)	Гепатит, печёночная недостаточность	Дигоксина	<u>Пролонгация интервала QT наблюдается при совместном приёме</u>
Боль в животе (2-14%)	Анафилаксия	Циклоспорина	
Метеоризм (5%)	Синдром Итона-Ламберта	Тефенидина	Фторхинолонов
Головная боль (5%)	Миастения	Астемизола	Антипсихотиков
Повышение печёночных проб (1-6%)	Эрозия роговицы	Фенитоина	Опиатных анальгетиков
Изменение зрения (5%)	Псевдомембранозный колит	Колхицина	Флуконазола
Снижение слуха			
Рифампицин			
<u>Противопоказания:</u> совместный приём саквинавира или ритонавира; печёночная недостаточность			
<u>С осторожностью:</u> нарушение функции печени, порфирия			

<u>Частые</u>	<u>Серьёзные</u>	<u>Снижает активность</u>	<u>Снижает содержание рифампицина</u>
Окрашивание биологических жидкостей в красный цвет Тошнота, рвота Повышение печёночных проб Головная боль, головокружение	Гепатит, печёночная недостаточность Анафилаксия ОПН Гриппоподобный синдром Пурпура Психоз	Варфарина Антиконвульсантов Антиаритмиков Противогрибковых Барбитуратов β-блокаторов Блокаторов Ca ²⁺ -каналов Хлорамфеникола ГКС Препаратов сульфонилмочевины Опиатных анальгетиков Макролидов Ондасетрона Хинина Такролимуса Циклоспорина Дигоксина Клофибрата Теofilлина Оральных контрацептивов Трициклических антидепрессантов Зидовудина Дапсона Бензодиазепинов Доксициклина Фторхинолонов Левотироксина	ПАС <u>Повышает содержание рифампицина</u> Атоваквон (антипротозойный препарат) <u>Гепатотоксичность может вызвать одновременный приём</u> Галотана

ЭтамбутолПротивопоказания: неврит зрительного нерва, ретинопатия, катарактаС осторожностью: подагра, почечная недостаточность (снизить дозу при клиренсе креатинина < 25 мл/мин.)

<u>Частые</u>	<u>Серьёзные</u>	<u>Уровень этамбутола повышают</u>	
Гиперурикемия Тошнота, рвота Сыпь Неврит зрительного нерва (1-6%) Головная боль, обмороки	Анафилаксия Периферическая нейропатия Гепатит Синдром Стивенса-Джонсона	Аллюминий-содержащие антациды	

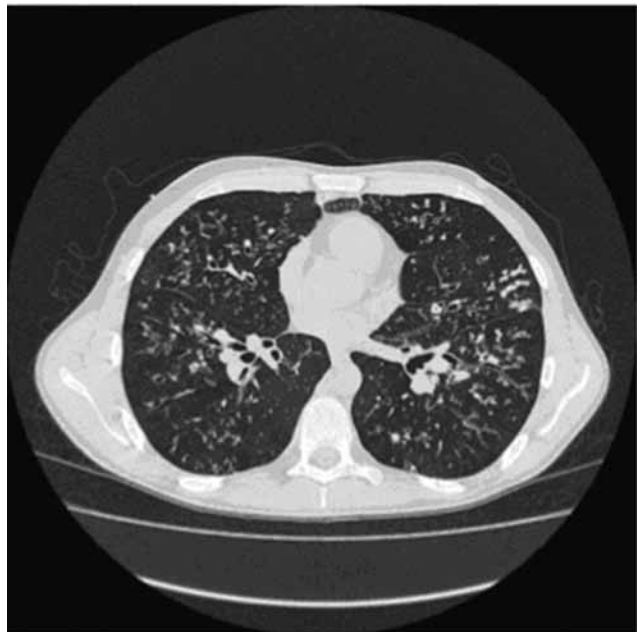
Мониторинг лёгочного микобактериоза [14, 15]

Ежемесячно	Каждые 3 месяца	Через 6 и 18 мес. после лечения
Клинические симптомы Побочные эффекты препаратов Соблюдение режима лечения Вес Зрение Посев и бактериоскопия мокроты ОАК, б/х крови по показаниям Аудиометрия	Рентгенография ОГП	Рентгенография ОГП Клинические симптомы Бактериоскопия и посев мокроты

Список использованной литературы

1. Яворська Г.В., Сибірна Р.І. Морфолого-культуральні і фізіолого-біохімічні властивості атипичних мікобактерій. — Мікробіологічний журнал, 2009, т. 71, №4, с. 27—34.
2. Наказ МОЗ України № 182 від 13.04.2007 «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків».
3. Новожилова І.О. Результати клінічного спостереження за хворими, які виділяють не туберкульозні мікобактерії. — Український пульмонологічний журнал, 2003, №4, с. 30—31.
4. Nontuberculosis mycobacteria (NTM). — Guidelines for health professionals in the Northern Territory, 2014.
5. Bodle E.E., Cunningham J.A., Della-Latta P. et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria in Patients without HIV Infection, New York City. — *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 14, No 3, 2008, — p. 390—396.
6. Hog W.-J., Kwon O J., Lee K.S. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases in Immunocompetent patients. — *Korean J Radiol.* — Vol. 3, No 3, 2002. — p. 145—157.
7. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies Identification and Significance of 257 Clinical Strains of Mycobacterium avium. — *Journal of Clinical Microbiology.* — Vol. 52, No 4, 2014. — p. 1201—1206.
8. Cayrou C., Turenne C., Behr M.A. Genotyping of Mycobacterium avium complex organisms using multispacer sequence typing. — *Microbiology.* — No 156, 2010. — p. 687—694.
9. Radomski N., Thibault V.C., Karoui C. Determination of Genotyping Diversity of Mycobacterium avium Subspecies from Human and Animal Origins by Mycobacterial Interspersed Repetitive-Unit-Variable-Number Tandem-Repeat and IS1311 Restriction Fragment Length Polymorphism Typing Methods. — *Journal of Clinical Microbiology.* — Vol. 48, No 4, 2010. — p. 1026—1034.
10. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулёзных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений. — Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора биологических наук. — Москва, 2010. — 48 с.
11. Старкова Д.А. Актуальный возбудитель микобактериоза человека. — *Инфекция и иммунитет.* — т. 3, №1, 2013. — С. 7—14.
12. Wallace R.J., Glassroth C.J., Griffith D.E. et al. Supplement: American Thoracic Society Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. — *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — Vol. 156, No 2, Part 2, 1997.
13. 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. — Vol. 175. — P. 367—416.
14. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2010. — Vol. 14, № 6. — P. 665—671.
15. Horsburgh C.R. Epidemiology of Mycobacterium avium complex. In: Korvick J.A., Benson C.A. *Mycobacterium avium complex infection: Progress in Research and Treatment.* New York, NY: Marcel Dekker. — 1996. — P. 1—22.
16. Sakatani M., Nakajima Y. Treatment of non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis. National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591-8555, Japan. — 2006. — Vol. 81. — №1. — P. 35—50.
17. Ballarino G.J., Olivier K.N., Claypool R.J. et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated cost // *Respir. Med.* — 2009. — Vol. 103. — N 10. — P. 1448—1455.
18. Jun H.J., Lee N.Y., Kim J., Koh W.J. Successful treatment of Mycobacterium celatum pulmonary disease in an immunocompetent patient using antimycobacterial chemotherapy and combined pulmonary resection // *Yonsei Med. J.* — 2010. — Vol. 51. — N 6. — 980—983.
19. Centre for Disease Control; Department of Health Northern Territory. Guidelines for the control of nontuberculous mycobacteria in the Northern Territory. Darwin: Centre for Disease Control, Northern Territory Government; 2002.
20. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:367-416.
21. Griffith D. Overview of nontuberculous mycobacterial infections in HIV-negative patients. In: Fordham von Reyn C, Bloom A, eds.
22. Ryu Y.J., Koh W.-J., Daley C.L. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives // *Tuberc Respir Dis (Seoul).* — 2016. — Vol. 79 (2). — 74—84.
23. L.D. Guntupova, S.E. Borisov, M.V. Makarova et al. Mycobacteriosis of the respiratory system: epidemiology, microbiology and clinical aspects of diagnosis / *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — № 2, 2012. — С. 8—14.
24. Shu CC, Lee CH, Hsu CL, et al. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. *Lung.* 2011;189:467—474.
25. Prevots R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with non-tuberculous mycobacteria: a review / *Clin Chest Med.* — 36 (1), 2015. — P. 13—34.
26. Макарова М.В. Идентификация микобактерий методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Краснова М.А., Мороз А.М. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — М. — 2009. — №3. — С. 64—66.

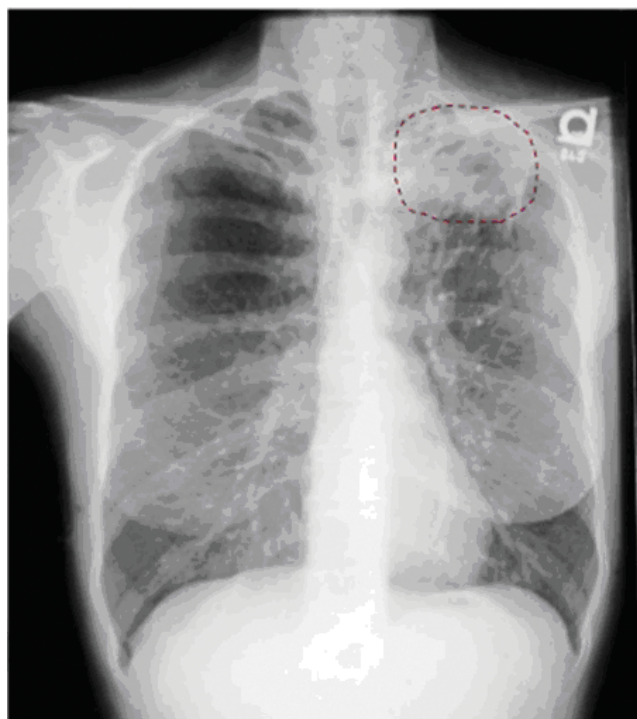
Приложение



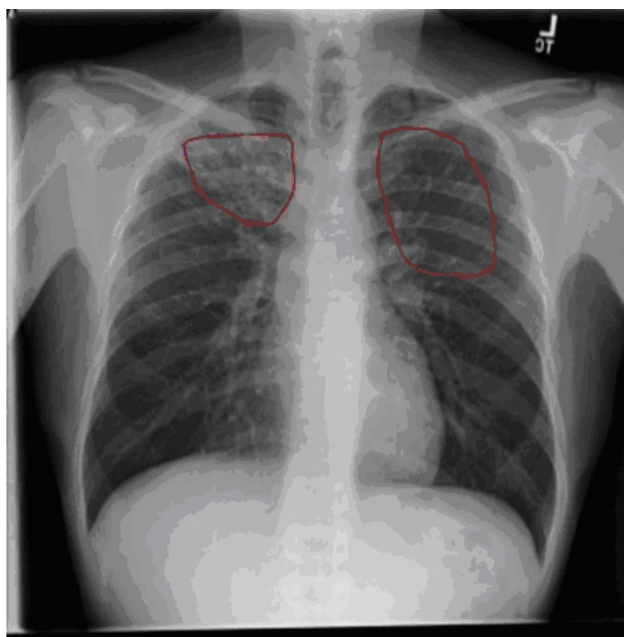
Пациент, 22 года, некурящий, с муковисцидозом и лёгочной формой микобактериоза, вызванного *M. abscessus*. Диффузные нодулярные и ретикулонодулярные изменения, включая картину «деревя в почках»



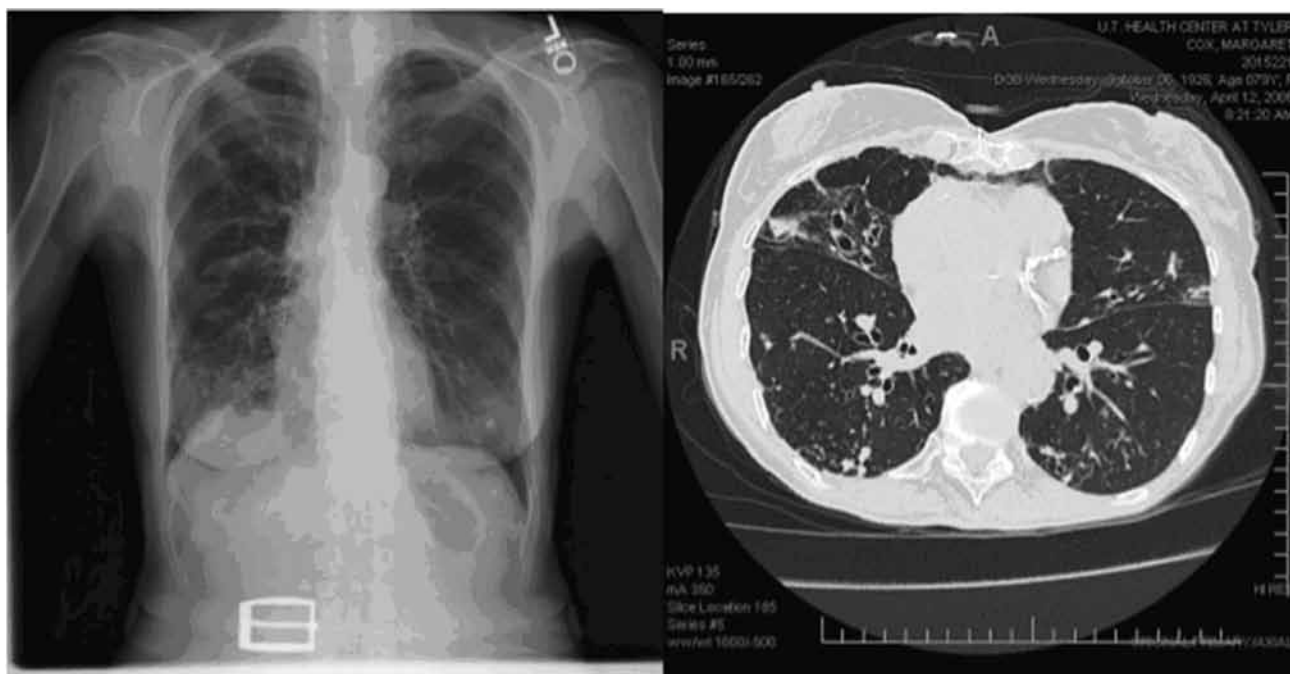
Пациент, 66 лет, курильщик. Микобактериоз, вызванный МАС. Полость в верхней доле правого лёгкого и билатеральные ретикулонодулярные изменения



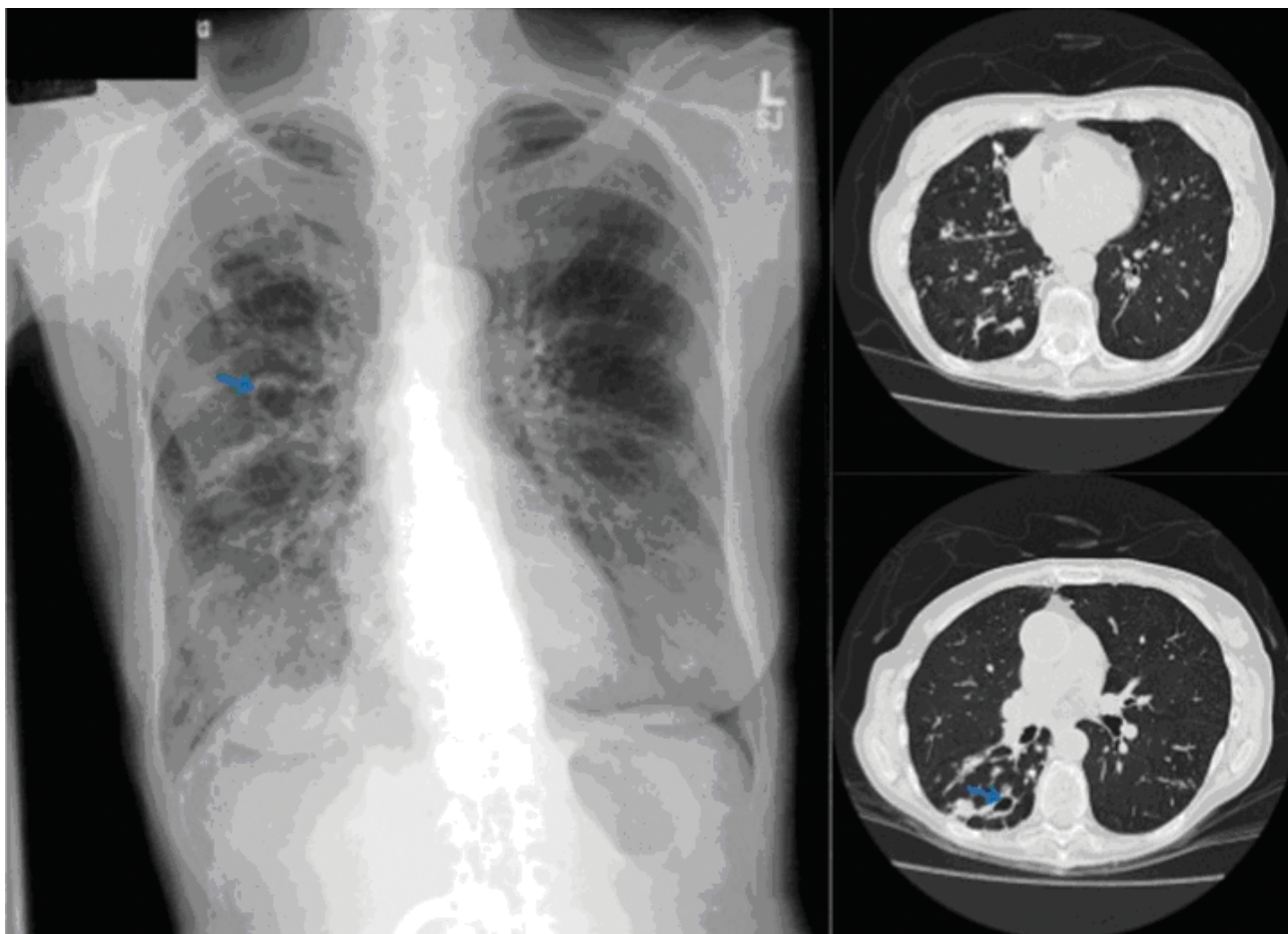
Пациентка, 41 год, курильщик. Микобактериоз, вызванный МАС. Сливающиеся затемнения в верхней доле левого лёгкого с образованием полости



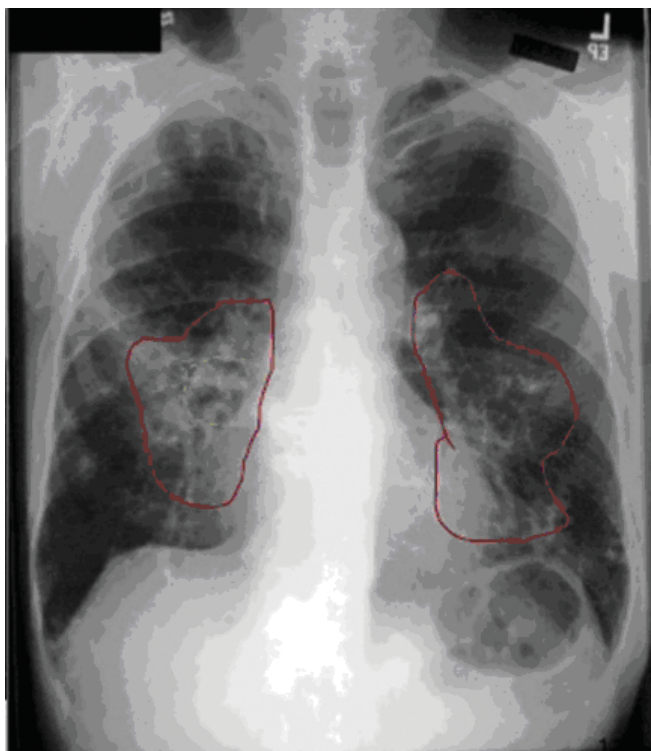
Курящий мужчина с микобактериозом, вызванным *M. kansasii*. Билатеральные ретикулонодулярные изменения в верхних долях лёгких



*Некурящая женщина с лёгочным микобактериозом, вызванным МАС.
Билатеральные узелковые изменения и бронхоэктазы*



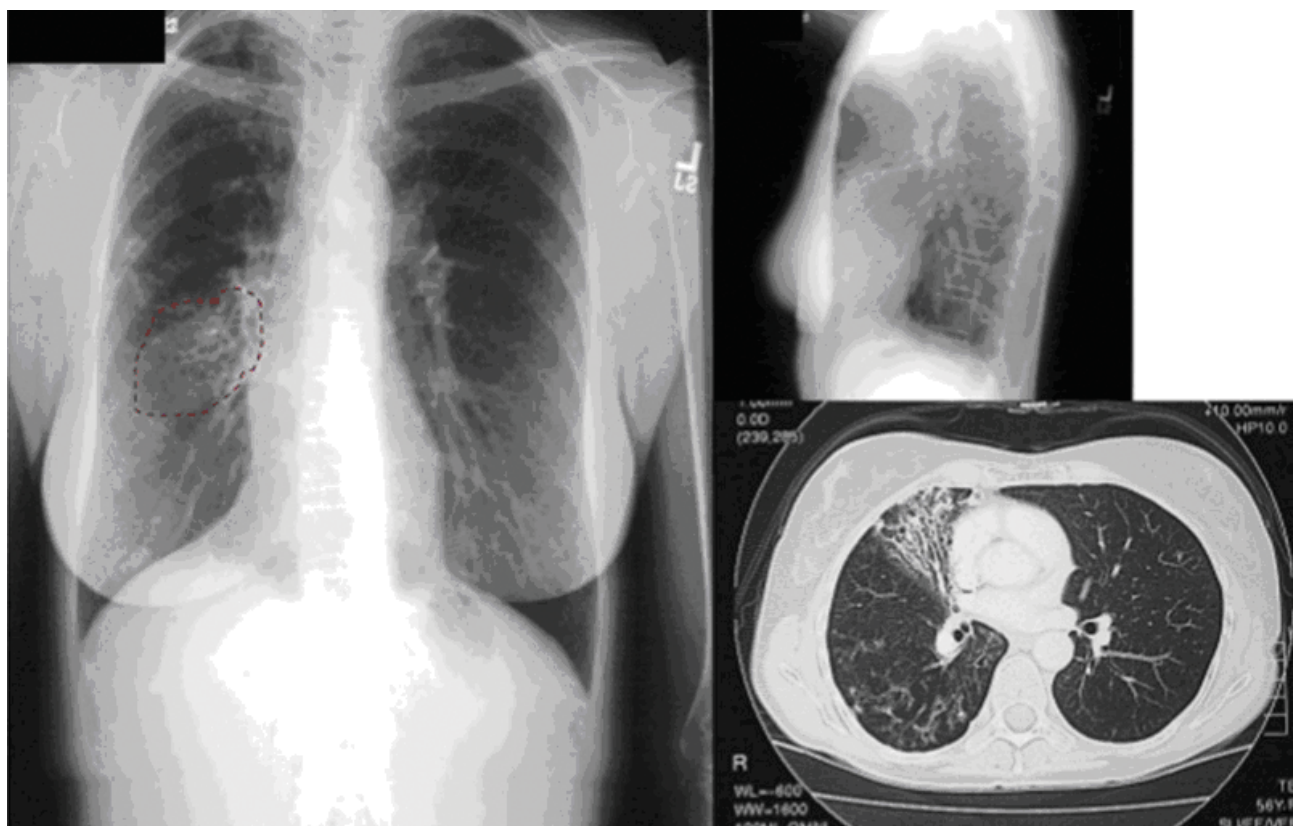
*Некурящая женщина с лёгочным микобактериозом, вызванным МАС. Нодулярные и ретикулонодулярные
изменения с образованием полостей*



Пациент, 77 лет, курильщик. Микобактериоз, вызванный *M. kansasii*. Билатеральные ретикулонодулярные изменения с образованием полостей



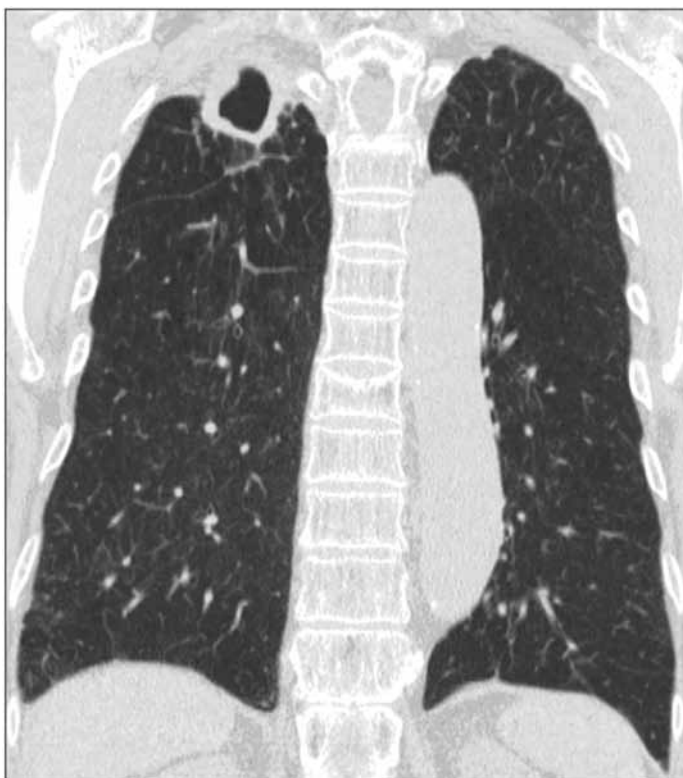
Некурящий мужчина с гиперчувствительноподобным лёгочным синдромом. Отмечаются диффузные ретикулонодулярные уплотнения в лёгочной паренхиме по типу «матового стекла»



Некурящая женщина с лёгочным микобактериозом, вызванным MAC. Отмечаются деструкции и бронхоэктазы в средней доле правого лёгкого и узелки в нижних долях



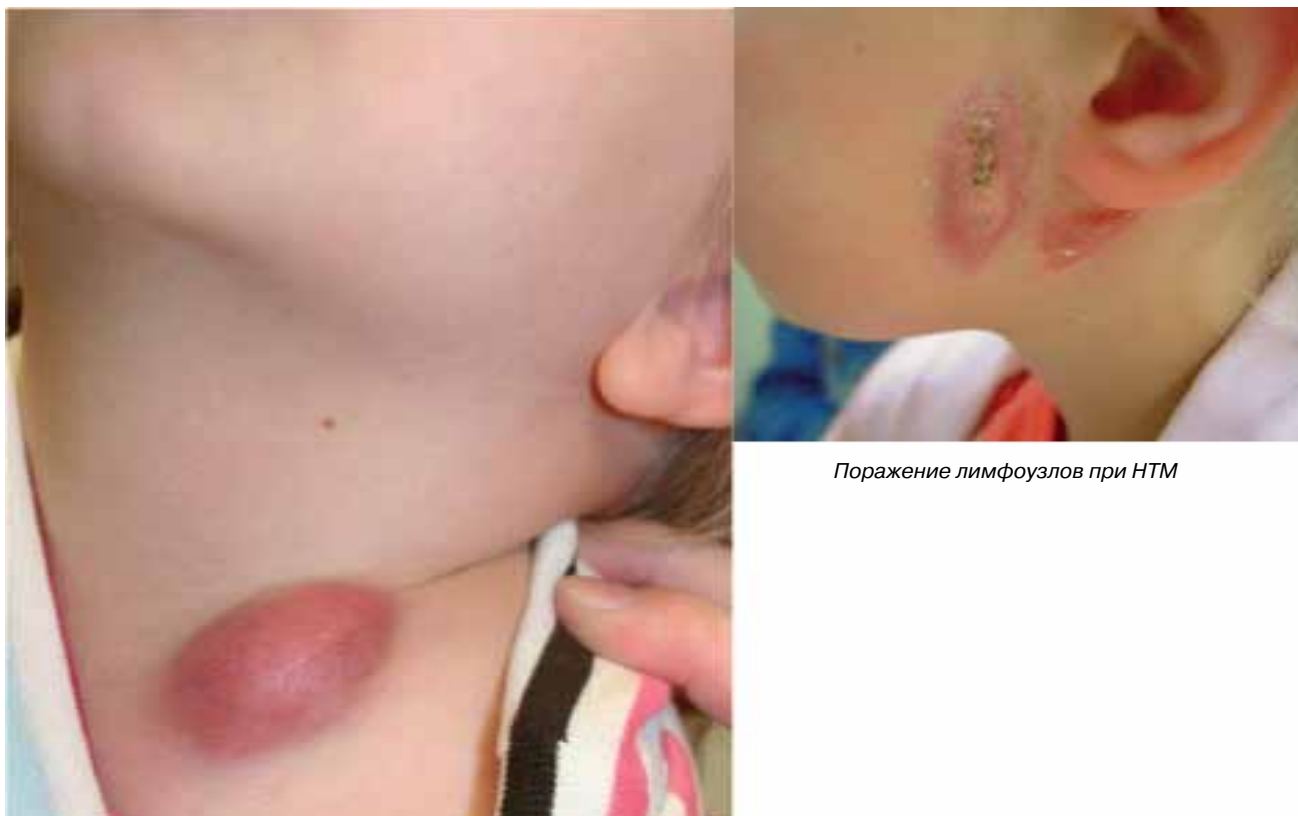
Некурящая женщина с лёгочным микобактериозом, вызванным *M. Abscessus*. Билатеральные ретикулонодулярные изменения и бронхоэктазы с образованием полостей



*Фиброзно-кавернозная форма лёгочного микобактериоза у пациента 73 лет, вызванная *M. intracellulare*. Большая каверна в верхней доле правого лёгкого. Эмфизема*



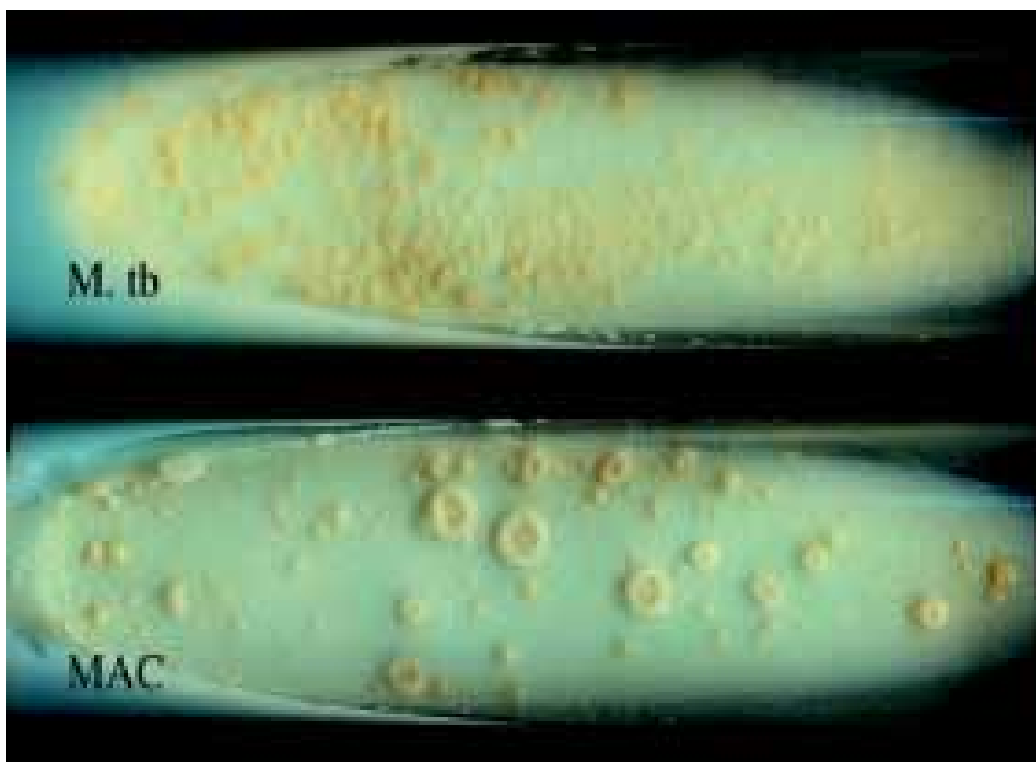
*Узловая бронхоэктатическая форма лёгочного микобактериоза у пациентки 70 лет, вызванная *M. intracellulare*. Бронхоэктазы в средней доле правого лёгкого и язычковом сегменте левого лёгкого. Множественные мелкие узелки и картина «дерева в почках» в обоих лёгких*



Поражение лимфоузлов при НТМ



Рост различных видов микобактерий имеет различные характеристики. В 3-х центральных пробирках представлены пигмент-продуцирующие нетуберкулезные микобактерии; в крайних пробирках - непигментирующие. Колонии в первых 3-х пробирках шершавые, тогда как в последних 2-х - гладкие



На среде Левенштейна-Йенсена, МБТ обычно имеет рассыпчатый вид в виде «хлебной крошки», в то время как MAC-комплекс формирует характерную ярко-желтую колонию.

Питання діагностики та лікування нетуберкульозних мікобактеріозів

Проф. О.С. Шевченко, доц. Л.Д. Тодоріко, доц. П.І. Потейко, доц. О.О. Погорелова
Харківський національний медичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти

Останнім часом в Україні, як і в інших країнах Європи, відзначається зростання захворюваності на нетуберкульозні мікобактеріози. У зв'язку з цим все більшої актуальності набувають питання діагностики та лікування мікобактеріозів. У статті детально розглянуті питання епідеміології нетуберкульозних мікобактеріозів в Європейському регіоні і в світі, наведені сучасні класифікації, висвітлені питання діагностики мікобактеріозів, ідентифікації мікобактерій і призначення адекватних режимів лікування.

Ключові слова: нетуберкульозні мікобактерії, діагностика, лікування.

Issues of diagnosis and Treatment of non-tuberculous mycobacteriosis

Prof. O.S. Shevchenko, PHD L.D. Todoriko, PHD P.I. Poteyko, PHD O.O. Pogorelova

Recently, in Ukraine, as in other European countries, there has been an increase in the incidence of non-tuberculous mycobacteriosis. In this regard, issues of diagnosis and treatment of mycobacteriosis are becoming increasingly important. This article discusses in detail the epidemiology of non-tuberculous mycobacteriosis in the European Region and in the world, provides modern classifications, highlights the diagnosis of mycobacteriosis, identification of mycobacteria, and the prescription of adequate treatment regimens.

Key Words: non-tuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment.

Контактна інформація: Шевченко Ольга Станіславна —
зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор, 61022, Україна, м. Харків, пр-кт Науки, 4,
тел.: +380667718706, e-mail: diva5002007@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 10.10.2018 р.