



Л.Д. ГУНТУПОВА, С.Е. БОРИСОВ, И.П. СОЛОВЬЕВА, М.В. МАКАРОВА, Е.Н. ХАЧАТУРЬЯНЦ

УДК 616.24

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Туберкулезная клиническая больница № 7, г. Москва

Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт

Гунтупова Лидия Доржиевна

кандидат медицинских наук, врач консультационно-диагностического центра

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Сходство клинико-рентгенологических проявлений и обнаружение в мокроте кислотоустойчивых микобактерий часто приводит больных микобактериозами во фтизиатрические учреждения. У 28 пациентов диагностировали легочный микобактериоз, 9 пациентам проведено хирургическое вмешательство. У 22 человек выделены медленно растущие нетуберкулезные микобактерии (MAC — 9, M. kansasii — 9, M. xenopi — 4) и у 6 — быстрорастущие (M. fortuitum — 4, M. chelonae — 2). Предъявляли жалобы 92,9% пациентов, рентгенологически отмечены полостные образования (75%) и/или диссеминация (78,6%) с мультифокальными бронхоэктазами (60,7%). Лечение было осложнено лекарственной устойчивостью: у 60,7% отмечена множественная лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Ключевые слова: микобактериоз, диагностика, лечение.

L.D. GUNTUPOVA, S.E. BORISOV, I.P. SOLOVYEVA, M.V. MAKAROVA, E.N. HACHATURYANTS

Moscow City Scientific and Practical Center control for Tuberculosis

Tuberculosis Hospital № 7, Moscow

Mycobacteriosis in phtisiopulmonologic practice: an overview of literature and own experience

The similarity of clinical and radiological manifestations and detection in sputum acid-fast bacilli often leads patients with mycobacteriosis in TB institutions. In 28 patients diagnosed with pulmonary mycobacteriosis, 9 patients underwent surgical intervention. 22 people have marked slow-nontuberculous mycobacteria (MAC — 9, M. kansasii — 9, M. xenopi — 4) and 6 — fast-growing (M. fortuitum — 4, M. chelonae — 2). 92.9% of patients complained, radiologically marked abdominal education (75%) and / or dissemination (78.6%) with multifocal bronchiectasis (60.7%). Treatment was complicated by drug-resistant: in 60.7% of cases showed multidrug resistance to TB drugs.

Keywords: mycobacteriosis, diagnosis and treatment.

Первые сообщения о так называемых паратуберкулезных, а впоследствии названных атипичными микобактериях появились в 30-е годы XX века, когда из мокроты, гноя, лимфатических узлов и суставной жидкости больных были выделены быстрорастущие микобактерии, не всегда образующие пигмент и не патогенные для морских свинок [1]. Многочисленные литературные сообщения о микобактериях, не относящихся к *Mycobacterium tuberculosis complex*, но вызывающих заболевания

у человека и животных, и собственные исследования послужили основой для опубликованной в 1954 г. эпохальной статьи A. Timre и E. Runyon [2] об этиологической роли нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) в заболеваниях человека и животных. Число выделенных и описанных НТМБ постепенно возрастало. В «Определителе бактерий Берджи» (1997) род НТМБ включает 45 видов и комплексов [3]. По данным David L., Neuman M. [4], известны более 100 видов НТМБ, но толь-

ко около 15 считаются патогенными для человека. К 2007 г. идентифицировали уже более 120 видов НТМБ, вызывающих заболевания у человека [5, 6, 7], а настоящее время [8] описано более 140 видов НТМБ, 40 из которых могут явиться этиологическим агентом заболеваний легких (табл. 1).

Таблица 1.
Быстрорастущие и медленнорастущие НТМБ, способные вызвать заболевания легких (по С.Л. Daley, D.E. Griffith, 2010)

Быстрорастущие НТМБ	Медленнорастущие НТМБ
<i>M. abscessus</i>	<i>M. arupense</i>
<i>M. alvei</i>	<i>M. asiaticum</i>
<i>M. boenickei</i>	<i>M. avium</i>
<i>M. bollettii</i>	<i>M. branderi</i>
<i>M. brumae</i>	<i>M. celatum</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. chimaera</i>
<i>M. confluentis</i>	<i>M. florentinum</i>
<i>M. elephantis</i>	<i>M. heckeshornense</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. interjectum</i>
<i>M. goodii</i>	<i>M. intermedium</i>
<i>M. holsaticum</i>	<i>M. intracellulare</i>
<i>M. mageritense</i>	<i>M. kansasii</i>
<i>M. massiliense</i>	<i>M. kubicae</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. lentiflavum</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. malmoense</i>
<i>M. phocaicum</i>	<i>M. palustre</i>
<i>M. septicum</i>	<i>M. saskatchewanse</i>
<i>M. thermoresistibile</i>	<i>M. scrofulaceum</i>
	<i>M. shimodei</i>
	<i>M. simiae</i>
	<i>M. szulgai</i>
	<i>M. triplex</i>
	<i>M. xenopi</i>

НТМБ — это микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в экологических резервуарах [6, 9, 10], у различных домашних и диких животных, в почве и т.д. Так, например, видовой состав НТМБ, выделенных из болотной жидкости на юго-востоке США, прибрежных вод Атлантического океана и НТМБ, выделенные у населения, проживающего в данных районах, был одинаков [11, 12]. В Японии частота выделения НТМБ у больных коррелировала с частотой выделения их из окружающей среды [13]. Случай заболевания кожи у 3 из 5 членов проживающей в Токио семьи был результатом использования загрязненной воды: *M. avium intracellulare* выделены из фильтра трубы, подающей воду в ванну [14]. Многие виды НТМБ обладают высокой природной устойчивостью к действию различных дезинфектантов и способны выжить в экстремальных для них условиях путем синтеза защитной пленки [15]. Некоторые из видов НТМБ (*M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae*) часто обнаруживали в водопроводной воде [16]. По данным Argueta С. с соавт. [17], в 25 из исследованной 121 пробы различных продуктов из местных магазинов выделены 6 видов НТМБ (по преимуществу *M. avium*).

В течение нескольких десятилетий эпидемиологические и клинические сообщения о вызванных НТМБ заболеваниях, в том числе с поражением органов дыхания, носили казуистический характер. Практическая важность микобактериозов (М) как клинической проблемы стала очевидной в течение первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда значительное число боль-

ных пациентов с выраженным иммунодефицитом умерло от генерализованной инфекции, вызванной *M. avium* [8]. С начала 1990-х гг. в большинстве экономически развитых стран всех регионов мира отмечают неуклонный рост заболеваемости М [6]. Исследователи США на основании регистров 11 штатов с 1998 по 2005 г. отметили рост легочных М за счет пациентов пожилого возраста и лиц женского пола, от штата Флорида до Нью-Йорка [18]. Заболеваемость М в Англии выросла с 0,9 на 100 тыс. населения в 1995 г. до 2,9 в 2006 г. (1608 случаев), в основном за счет легочных процессов у пациентов 60 лет и старше, вызванных *M. avium intracellulare* — МАС (43%), *M. malmoense* и *M. kansasii*. Наибольший рост дали М, вызванные *M. gordonae*: с одного случая в 1995 г. до 153 в 2006 г. [19].

В Испании за 15 лет (1982-1997 гг.) выделено 7253 культуры кислотоустойчивых МБ, 11% из них составляли НТМБ. Клинически значимыми были *M. kansasii* (17,4%), *M. fortuitum* (16,2%), *M. avium* (14,6%). С 1996 по 1999 г. отмечено не только увеличение числа выделенных культур НТМБ, но и изменение их видового состава: *M. avium* выделены в 31,5% случаев, *M. lentiflavum* в 15,7%, *M. fortuitum* в 13,1%, *M. kansasii* в 8,0% [20].

В 2003 г. в Японии обобщены сведения о 938 случаях легочного М с 1970 г., в основном болели лица мужского пола и возбудителем были *M. kansasii* (73%) [21, 22]. Характер распространения НТМБ в Японии находился в тесной связи с географическим положением: частота выделения *M. avium* была значительно выше на севере страны (87 культур против 13), а *M. intracellulare* чаще встречали на востоке (80 культур против 20). Исследователи института микробиологии в Швейцарии [23] также отмечают рост М.

В Бразилии с 1998 по 2003 г. НТМБ были выделены у 19 из 231 пациента (8,2%, 95%ДИ 5,2-12,3%): в 58% — *M. chelonae/abscessus*; в 16% МАС, в 16% *M. kansasii* и в 11% *M. fortuitum* [24]. Заболеваемость М населения Дании составила 1,08 на 100 тыс. населения, в период с 1997-2008 гг. она увеличилась с 0,58 до 1,5 на 100 тыс., причем в основном в 2003-2008 гг. [25]. В Нидерландах также отмечен рост М в 1999-2004 гг., преимущественно за счет поражения легких, вызванного МАС [26]. На Тайване в 2000-2008 гг. отмечен рост заболеваемости М с 2,7 до 10,2 на 100 тыс. населения [27].

Некоторые эпидемиологи высказывают предположение об обратной зависимости вызываемых НТМБ инфекций и туберкулеза [25, 26, 27, 28]. Maggas Т. и др. сообщили об увеличении легочного М в штате Онтарио с 9,1 за 100 тыс. населения в 1997 до 14,1 на в 2003 г. и уменьшении за этот же период случаев туберкулеза [28]. В США распространенность туберкулеза и М оценивали в 2008 г. как 14 и 35 на 100 тыс. населения соответственно [29].

Следует учесть, что реальные эпидемические показатели М далеки от регистрируемых, т.к. отсутствуют точные критерии соответствия микробиологических данных и клинических проявлений. Обусловлено это тем, что М продолжают считать безопасными в эпидемическом плане (передача инфекции от человека к человеку считается маловероятной) и не подлежащими обязательной регистрации, а методологические походы к изучению разнородных популяций различны [30]. Причины роста заболеваемости и распространенности М до сих пор не определены окончательно. Возможно, это связано с усовершенствованием лабораторных методов выделения и идентификации НТМБ, ростом иммунокомпрометированных пациентов, накоплением знаний о М, а возможно, и всеми причинами сразу [31]. Неоднозначны и данные о распространении различных видов НТМБ [5, 8, 16, 18, 24, 29, 31].

Отмечена предрасположенность к М лиц с ХОБЛ, бронхоэктазами, кистозным фиброзом, пневмокониозами и т.д. По

данным Т.Ф. Оттен и А.В. Васильева [32], у большинства из 138 больных М развился на фоне заболеваний бронхолегочной системы, общесоматической патологии, производственных вредностей, приведших к нарушению местного и общего иммунитета. В 75,4% случаях возбудителем был МАС, в 13,1% *M. xenopi*, по 5% заболеваний приходилось на *M. fortuitum* и *M. kansasii*. Описаны М легких на фоне хронического некротического легочного аспергиллеза, вызванные *M. malmoense* и МАС [33].

В настоящее время МАС и *M. kansasii* считают самыми распространенными видами НТМБ, вызывающими заболевания у человека [5, 7, 9, 10, 16, 34-38], причем МАС составляет почти половину всех микобактериальных инфекций. Далее по распространенности идут *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* и *M. abscessus* [37]. М легких, вызванные *M. malmoense*, отмечены в Англии, Швеции, США, Санкт-Петербурге и Ленинградской области [39]. По мнению ряда авторов, такие виды, как *M. gordonae* и *M. simiae*, вызывают колонизацию и крайне редко могут быть этиологическим фактором инфекции [25, 26, 42-47].

Общепризнан повышенный риск развития М у больных после трансплантации различных органов [5, 8, 29, 40], трансплантации стволовых клеток [41].

Трудности диагностики М легких обусловлены сходством их клинических, рентгенологических и морфологических проявлений с туберкулезом, а также возможным присоединением М к неспецифической бронхолегочной. Для регламентации процесса установления диагноза и лечения М Американское торакальное общество (ATS) совместно с Американским обществом по инфекционным болезням в 2007 г. опубликовало руководство, посвященное заболеваниям, вызываемых НТМБ [5], и выделило основные диагностические критерии (табл. 2).

Таблица 2.
Критерии диагностики микобактериозов по An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases Am J Respir Crit Care Med. Vol 175. Pp. 367-416, 2007 [5]

Клинические критерии	<ul style="list-style-type: none"> Наличие симптомов заболевания легких Наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при КТВР мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические критерии	<ul style="list-style-type: none"> Два или более положительных посева мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на КУМ и посев) или По меньшей мере, один положительный посев на НТМБ БАЛЖ или промывных вод бронхов или Гистопатологические изменения в трансbronхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или КУМ) при положительном посеве на НТМБ или, по меньшей мере, один положительный посев мокроты или посев БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМБ
Установление диагноза микобактериоза само по себе не подразумевает обязательного лечения, показания к которому определяют исходя из соотношения возможного риска и пользы у каждого конкретного пациента	

Симптомы М весьма разнообразны и неспецифичны. Большинство пациентов предъявляют жалобы на длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой, иногда с мокротой. Больных беспокоят слабость, недомогание, умеренная одышка, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке, субфебрилитет, потеря массы тела. Бразильские исследователи у всех пациентов с диагностированным по критериям ATS М наблюдали кашель, интоксикационные жалобы были у 74% больных [24].

Рентгенологические изменения при М полиморфны. Условно выделяют два варианта М легких [5, 8, 37] — с наличием полостей распада с фиброзными стенками и с преимущественно очаговыми изменениями, визуализирующимися при КТ высокого разрешения, преимущественно в средних и нижних отделах легких, часто сочетающимися с бронхоэктазами.

Для выделения и идентификации НТМБ рекомендован [5] сбор диагностического материала в стерильные герметичные одноразовые контейнеры с исключением потенциальных источников загрязнения, особенно водопроводной воды, и фиксаторов. Для диагностики легочного М предпочтителен трехкратный сбор мокроты в разные дни. При невозможности получения мокроты рекомендовано исследование бронхиального смыва. В связи с различной чувствительностью штаммов НТМБ к противомикробным препаратам идентификация НТМБ на уровне вида и исследование их лекарственной чувствительности приобретает клиническую значимость [48]. При невозможности диагностики М микробиологическими и рентгенологическими методами показана бронхоскопия с биопсией легочной ткани, диагностическая торакотомия, эксцизионная биопсия лимфоузлов с гистологическим исследованием биоптата. Диагноз устанавливают при наличии НТМБ в пораженной ткани с характерным гранулематозным воспалением при условии исключения туберкулеза или других М.

Лечение М сложное и достаточно длительное. В схеме лечения могут быть использованы традиционные противотуберкулезные препараты (ПТП), хотя спектр ограничен устойчивостью к ним НТМБ, побочными эффектами, имеющей сопутствующей патологией [8, 49]. В последнее время внимание привлекли вопросы немалой стоимости лечения М [50]. Применяют при М легких и оперативное лечение, в основном резекционные вмешательства [5, 8, 29], причем в последние годы аргументы в пользу хирургических методов звучат все чаще, особенно как элемента комплексного лечения [51, 52, 53].

Используемые в настоящее время фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин) *in vitro* активно действуют на МБ, но их активность существенно варьирует *in vivo* в зависимости от химического строения и физико-химических свойств препарата и нередко не обеспечивает клиническую эффективность. Kawahara [54] установил *in vitro* высокую эффективность фторхинолонов в отношении НТМБ. По данным Т.Ф. Оттен [55], наиболее эффективным препаратом в отношении НТМБ является левофлоксацин. После разового приема 500 мг его максимальная концентрация (6,2 мкг/мл) в сыворотке крови достигается в течение часа. В рандомизированном исследовании Британского торакального общества сочетание рифампицина и этамбутола при лечении МАС в 41% случаев позволило добиться положительного результата (при использовании изониазида — 16%) [56]. Прием кларитромицина в сочетании с рифампицином и этамбутолом был почти в два раза эффективнее сочетания цiproфлоксацина, рифампицина и этамбутола (23%) [56]. *M. kansasii in vitro* ингибируются сочетанием кларитромицина и моксифлоксацина [57].

Для этиотропного лечения *M. abscessus* рекомендуют ежедневный прием карбопенемов (имипенем), цефалоспоринов

Таблица 3.

Пол	Выделенные НТМБ									
	MAC		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>		<i>M. fortuitum</i>		<i>M. chelonae</i>	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
мужской	2	22,2	5	55,5	4	100,0	3	75,0		
женский	7	77,8	4	44,5			1	25,0	2	100,0

Распределение больных микобактериозами органов дыхания по полу

(цефокситин) и аминогликозидов (амикацин) в течение 2-4 месяцев [57]. На *M. abscessus in vitro* активно воздействуют макролиды, но фермент эритромицин-метилаза уменьшает его эффективность [58]. Достаточно активны в отношении *M. abscessus* линезолид и тигециклин, но высокая токсичность не позволяет использовать их достаточно широко [59]. Выделенные штаммы *M. chelonae* обычно чувствительны к аминогликозидам (тобрамицин), макролидам, оксазолидинону (линезолид) и карбопенемам (имипенем) [60, 61]. Считается, что *M. fortuitum* обладает *in vitro* более широким спектром чувствительности, чем *M. abscessus* или *M. chelonae*.

Международный опыт показывает, что полноценное клиническое изучение вызываемых НТМБ заболеваний возможно только после успешного решения целого ряда задач методического и организационного плана. В первую очередь должны быть разработаны достоверные методы выделения и идентификации НТМБ на уровне вида (комплекса) и отработана лабораторная технология этиологической диагностики М. Затем разработанный диагностический алгоритм должен быть внедрен в клиническую практику медицинских учреждений, оказывающих помощь пациентам, подверженным риску вызываемых НТМБ заболеваний. Заключительным этапом является создание клинического референс-центра, который должен оказывать стационарную и амбулаторную медицинскую помощь больным и работать в тесной связи с лечебно-профилактическими учреждениями различного профиля, куда могут обратиться пациенты с подозрительными в отношении М симптоматикой. Только после этого можно говорить о становлении системы диагностики и лечения М, которая позволит получить реальные данные о распространенности данного класса заболеваний, разработать оптимальные клинические алгоритмы диагностики, лечения и наблюдения за больными.

Первые два этапа в настоящее время в МНПЦБТ успешно решены в рамках создания Централизованной микробиологической лаборатории, обеспечивающей обследование при подозрении на наличие туберкулеза двух третей жителей г. Москвы [48] и появилась возможность систематического эпидемиологического и клинического изучения вызываемых НТМБ заболеваний в г. Москве.

Материалы и методы исследования

В МНПЦ Борьбы с туберкулезом разработан алгоритм выделения и идентификации НТМБ [62], включающий (1) культивирование биологического материала на двух питательных средах (жидкой и плотной), (2) идентификацию выделенной культуры микобактерий методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и/или одним из молекулярно-генетических методов (оценка полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы) и (3) субкультивирование на чашках с агаровой средой 7Н11 для обнаружения смешанных

культур микобактерий и проведения (в случаях необходимости) идентификации вида микробиологическими методами.

Детально обследованы 28 больных, у которых этиологическая роль НТМБ в заболевании легких установлена в полном соответствии с критериями АТС [5] (табл. 3). Все больные были направлены в МНПЦБТ с подозрением на туберкулез органов дыхания или с уже установленным диагнозом туберкулеза, в ряде случаев «достоверно подтвержденным» результатами рентгенологического исследования и обнаружением при микроскопии мокроты кислотоустойчивых микобактерий.

У 22 из них были выделены и определены как этиологически значимые медленно растущие НТМБ (*M. avium-intracellulare complex* — MAC и *M. kansasii* у 9 больных каждый, по 32,1%, и *M. xenopi* у 4 больных — 14,3%) и у 6 — быстрорастущие (*M. fortuitum* у 4 больных — 14,3% и *M. chelonae* у 2 — 7,1%). Спектр выделенных НТМБ, обусловивших поражение органов дыхания, соответствовал частоте выделения культур того или иного вида НТМБ в г. Москве [31, 48, 62], но несколько отличался от наблюдений Т.Ф. Оттен и А.В. Васильева [32], где в 75,4% случаев возбудителем М был MAC, а *M. kansasii* — только у 5% больных.

Выделение и идентификацию НТМБ с последующим исследованием их лекарственной чувствительности осуществляли в соответствии с описанным выше алгоритмом. Методом люминесцентной бактериоскопии у 9 (32,1%) пациентов КУМ выявили три и более раза, у 4 (14,3%) — дважды, у стольких же однократно. Культивирование на жидкой питательной среде у 4 (14,3%) пациентов позволило выделить микобактерии однократно, у 10 (35,7%) двукратно, у 7 (25%) три и более раза. На плотной питательной среде культуры НТМБ выявили однократно у 8 (28,6%) больных, двукратно — у 5 (17,9%), три и более раза — у 3 (10,7%). НТМБ были выделены из мокроты у 22 (78,6%) пациентов и у 11 (39,3%) — из бронхоальвеолярных смывов. У 9 больных для подтверждения диагноза были использованы результаты гистологического исследования операционного материала.

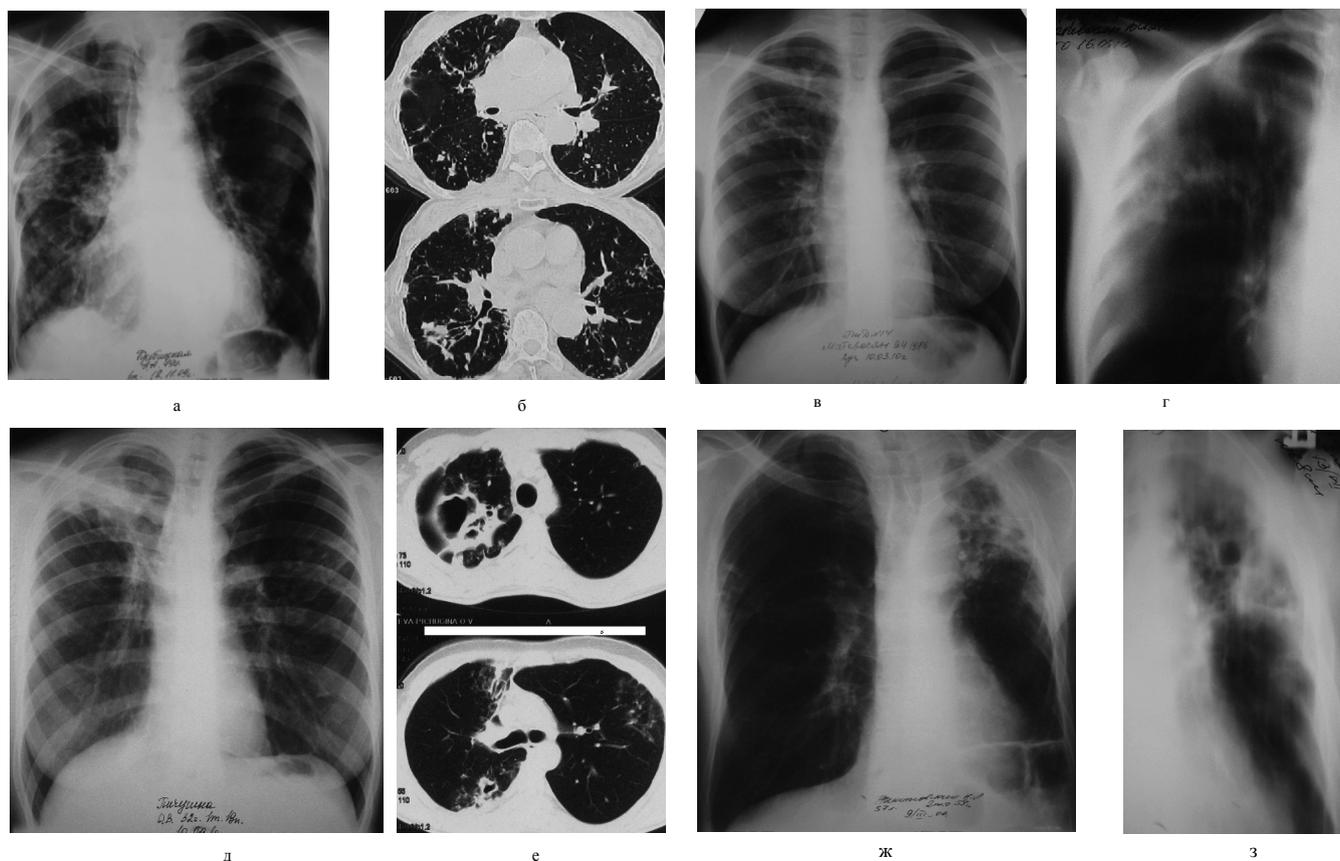
Результаты исследования

Клинические и лабораторные проявления микобактериозов органов дыхания. Среди больных было равное число мужчин и женщин, представлены все возрастные группы: на начало заболевания возраст больных составлял от 14 до 78 лет. Только при заболеваниях, вызванных MAC, преобладали женщины 60 лет и старше, составившие 2/3 больных.

В отличие от наблюдений большинства зарубежных авторов [5, 8, 9, 11, 18, 28, 29, 36, 60] среди наших пациентов не было выявлено ни одного случая клинически значимой иммуносупрессии — ВИЧ-инфекции, системной глюкокортикоидной, лучевой, цитостатической терапии, лечения блокаторами ФНО- α . В то же время достаточно часто отмечали



Рисунок 1.



а, б — обзорная рентгенограмма и компьютерная томограмма органов грудной клетки больной Д., 69 лет.

Микобактериоз, вызванный MAC: рассеянные сливающиеся полиморфные очаги различной величины и интенсивности; в нижней доле правого легкого несколько полостей с неравномерно утолщенными стенками; средостение смещено влево средостения за счет выраженных пневмосклеротических и фиброзных изменений; интерстициальные и перибронхиальные уплотнения с наличием бронхоэктазов и участков буллезной эмфиземы; плевральные спайки.

в, г — обзорная рентгенограмма и планарная томограмма больной М., 24 лет.

Микобактериоз, вызванный MAC: легочный рисунок несколько усилен с обеих сторон, в С1-2 правого легкого участок инфильтрации легочной ткани, состоящий из слившихся полиморфных очагов неоднородной структуры.

д, е — обзорная рентгенограмма и компьютерная томограмма органов грудной клетки больной П., 32 лет.

Микобактериоз, вызванный *M.kansasii*: верхняя доля правого легкого практически разрушена, представлена системой полостей, самая крупная занимает С2 и часть С1, имеет неравномерно утолщенные стенки, внутри полости секвестры; в С6 на фоне деформированного легочного рисунка и полиморфных очагов несколько полостей; очаги засева в нижних отделах справа и в С3 и язычковых сегментах слева, некоторые очаги с распадом; правый корень смещен вверх, средостение смещено вправо.

ж, з — обзорная рентгенограмма и планарная томограмма больного Н., 57 лет.

Микобактериоз, вызванный *M.хеפורи*: в верхней доле левого легкого на фоне грубых фиброзных изменений — многочисленные разнокалиберные полости с толстыми, неровными стенками, четкими внутренними очертаниями; множественные мелкие и средних размеров плотные очаги в остальных отделах слева и в верхней доле справа; корни легких деформированы, просветы крупных бронхов муфтообразно утолщены, уплотнены, просветы сегментарных — расширены по типу бронхоэктазов без содержимого; средостение значительно смещено влево.

внутриблизнецовый и бытовой контакты пациентов с больными активным туберкулезом (6 чел. — 21,4%) и наличие туберкулеза у родственников (5 чел. — 17,9%); профессиональный контакт с вредными агентами и экспозицией более 5 лет выявлен у 4 больных (14,3%). Все больные были направлены в МНПЦБТ с подозрением на туберкулез органов дыхания или

с уже установленным диагнозом туберкулеза, в ряде случаев «достоверно подтвержденным» результатами рентгенологического исследования и обнаружением при микроскопии мокроты кислотоустойчивых микобактерий.

Подавляющее большинство больных (26 из 28 чел. — 92,9%) активно предъявляли жалобы респираторного (23 чел. —

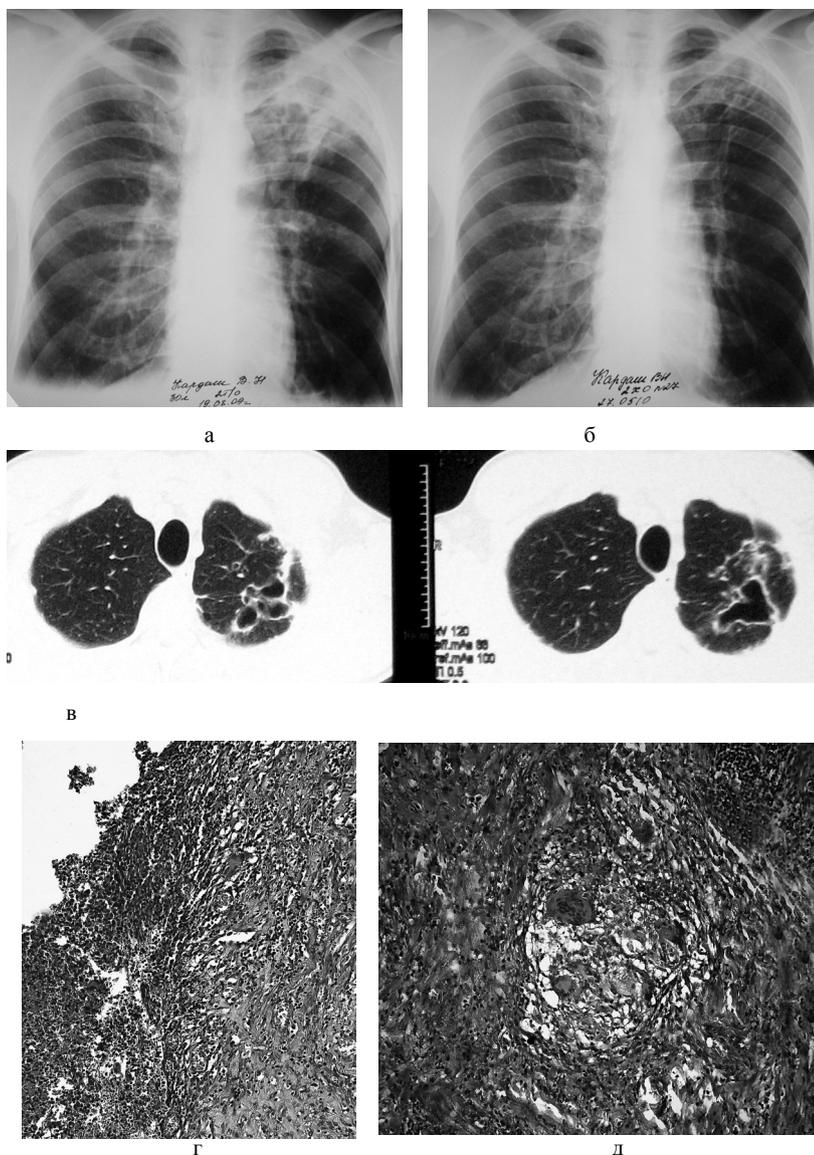


Рисунок 2.
Микобактериоз, вызванный
***M.kansasii*: больной К., 30 лет.**

а — обзорная рентгенограмма органов грудной клетки до начала лечения: средостение несколько смещено влево, легочный рисунок избыточен; в верхней доле левого легкого — участки инфильтрации легочной ткани, неоднородной структуры, сливающиеся в крупный фокус с полостью распада до 4,0 см в диаметре, прилежащий к уплотненной плевре с перибронхиальной инфильтрацией к корню; ниже основного фокуса — полиморфные очаги; плевродиафрагмальные спайки;

б — обзорная рентгенограмма органов грудной клетки после 8 месяцев этиотропного лечения (рифампицин, этамбутол, пиразинамид, канамицин, протионамид, левофлоксацин) — выраженная положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани;

в — компьютерная томограмма органов грудной клетки после 8 месяцев этиотропного лечения — сохранение тонкостенных полостей распада в верхней доле левого легкого микропрепараты резецированной верхней доли левого легкого;

г — гранулирующая двухслойная стенка каверны; в просвете полости распадающиеся грануляции;

д — гранулематозное воспаление в легочной ткани: неказеифицирующаяся неочерченная гранулема с преобладанием макрофагов с пенистой протоплазмой и полиморфными многоядерными гигантскими клетками (от клеток Лангханса до многоядерных клеток инородных тел).

82,1%) и/или интоксикационного (67,9% — 19 чел.) характера; боли в грудной клетке отмечали 5 чел. (17,9%), кровохарканье — 3 (10,7%), 2 (7,1%) — потерю массы тела. Острое или подострое начало заболевания имело место у 11 (39,3%) и постепенное — у 9 (32,1%) больных. Бессимптомное начало заболевания либо отражением фоновой неспецифической патологии, например, ХОБЛ. У 13 (46,4%) пациентов выявлено жесткое дыхание, у 7 (25%) — ослабленное; сухие и/или разнокалиберные влажные хрипы имели место у 9 чел. (32,1%); коробочный звук при перкуссии отмечен у 8 (28,6%) пациентов, притупление легочного звука — у 1 (3,6%) исследуемого. У 5 больных (17,9%) выявлено наличие увеличенных периферических лимфоузлов (над- и подключичных, шейных, подмышечных).

При физикальном исследовании выявляли симптомы, указывающие на активное бронхолегочное воспаление и/или пневмосклеротические изменения и эмфизему, явившиеся следствием достаточно длительно протекавшего микобактериоза либо отражением фоновой неспецифической патологии, например, ХОБЛ. У 13 (46,4%) пациентов выявлено жесткое дыхание, у 7 (25%) — ослабленное; сухие и/или разнокалиберные влажные хрипы имели место у 9 чел. (32,1%); коробочный звук при перкуссии отмечен у 8 (28,6%) пациентов, притупление легочного звука — у 1 (3,6%) исследуемого. У 5 больных (17,9%) выявлено наличие увеличенных периферических лимфоузлов (над- и подключичных, шейных, подмышечных).

Из универсальных маркеров активности воспаления достаточно часто отмечено ускорение СОЭ до 40 мм/час (14 чел. — 50%), лейкоцитоз периферической крови от 10,5 до 14,7·10⁹ (7 чел. — 25%), но палочкоядерный сдвиг выявлен только у 1 больного (3,6%).

Функция внешнего дыхания у большинства больных была в пределах вариантов нормы, но у трети пациентов выявлены нарушения по рестриктивному типу (9 чел. — 32,1%), а у 1/5 — обструктивного характера (6 чел. — 21,4%).

При фибробронхоскопии достаточно часто выявляли патологические изменения: усиление сосудистого рисунка (3 чел. — 10,7%), атрофию слизистой оболочки трахеи и бронхов (8 чел. — 28,6%), наличие слизистого или гнойного секрета (8 чел. — 28,6%) с развитием эндобронхита (6 чел. — 21,4%). У части больных выявлены сужение просвета бронхов (5 чел. — 17,9%), деформация его стенок (5 чел. — 17,9%), наличие рубцов (3 чел. — 10,7%), а у 3 чел. (10,7%) — инфильтратоподобное поражение стенки бронха. Частота изменений бронхиального дерева (в целом те или иные изменения были обнаружены у 71,4% — 20 из 28 больных) свидетельствует об особенностях патогенеза микобактериального поражения органов дыхания, когда неспецифические воспалительные изменения в бронхиальном дереве и бронхоэктазы и инфекции, вызванные НТМБ,



Таблица 4.

Спектр лекарственной устойчивости НТМБ, идентифицированных как этиологический агент при заболевании органов дыхания

№	ФИО больного, пол, возраст	Вид НТМБ	Устойчивость к противотуберкулезным препаратам	
			основным	резервным
Медленнорастущие НТМБ				
1	Б-ва Г.Е., ж., 70 лет	MAC	HRES	KCapPasOfILev
2	Б-ва Э.Г., ж., 59 лет	MAC	HRES	Pt/EtKCapPasOfICiproLev
3	Г-ва Л.Н., ж., 68 лет	MAC	HRES	Нет роста на плотных средах
4	Д-ая А.А., ж., 69 лет	MAC	HRESZ	KCapPasOfILev
5	К-ых Л.И., ж., 38 лет	MAC	HRES	Pt/EtCiproMoxi
6	Л-ва Т.А., ж., 73 года	MAC	нет	Pt/EtCsOfI
7	М-ян В.И., ж., 24 года	MAC	HRS	Pt/EtKCapPasOfILev
8	Ш-ев А.А., м., 66 лет	MAC	HREZS	CapPasOfICiproLev
9	Ш-ов В.А., м., 66 лет	MAC	HR	KCapPas
10	Г-ов В.Н., м., 29 лет	<i>M. kansasii</i>	H	Pas
11	К-аш В.Н., м., 30 лет	<i>M. kansasii</i>	HS	Нет
12	К-ов В.Б., м., 29 лет	<i>M. kansasii</i>	HSZ	Pas
13	К-ва Т.В., ж., 71 год	<i>M. kansasii</i>	HSZ	KPas
14	К-ов Э.Ю., м., 46 лет	<i>M. kansasii</i>	HS	Нет роста на плотных средах
15	К-ва Д.Д., ж., 25 лет	<i>M. kansasii</i>	HRESZ	Pas
16	К-ва К.С., ж., 28 лет	<i>M. kansasii</i>	HSZ	KPas
17	П-на О.В., ж., 32 года	<i>M. kansasii</i>	HS	KCapPas
18	С-ко В.А., м., 58 лет	<i>M. kansasii</i>	HS	KCapPas
19	К-ов Б.Н., м., 70 лет	<i>M. xenopi</i>	HRES	Pt/EtCsKOfI
20	М-ич Э.Н., м., 64 года	<i>M. xenopi</i>	нет	Нет
21	Н-ий Н.А., м., 57 лет	<i>M. xenopi</i>	HRES	Pt/EtCsKOfI
22	С-ов В.С., м., 47 лет	<i>M. xenopi</i>	HS	Нет роста на плотных средах
Быстрорастущие НТМБ				
23	Н-ов М.Н., м., 19 лет	<i>M. fortuitum</i>	HRZS	Нет роста на плотных средах
24	О-ва Н.Г., ж., 26 лет	<i>M. fortuitum</i>	HREZS	KCs
25	С-ов О.В., м., 70 лет	<i>M. fortuitum</i>	HREZS	Нет роста на плотных средах
26	С-ок И.Ф., м., 48 лет	<i>M. fortuitum</i>	HREZS	Pt/EtKCapCsPas
27	М-ди О.В., ж., 26 лет	<i>M. chelonae</i>	HREZS	Pt/EtKCapCsPasOfICiproLevMoxi
28	П-ва В.Н., ж., 64 года	<i>M. chelonae</i>	HREZS	Pt/EtCapCsPasOfICiproLev

Примечания: H — изониазид, R — рифампицин, E — этмбутол, S — стрептомицин, Z — пиразинамид, Pt/Et — про-тионамид/этионамид, K — канамицин, Cap — капреомицин, Cs — циклосерин, Pas — парааминосалициловая кислота, OfI — офлоксацин, Cipro — ципрофлоксацин, Lev — левофлоксацин, Moxi — моксифлоксацин

часто сосуществуют, причем зачастую невозможно предполо-жить, что явилось причиной, а что следствием [38, 63].

Рентгенологические проявления микобактериозов органов дыхания. Рентгенологически чаще всего выявляли двусторон-нюю и одностороннюю мелко- и среднеочаговую диссеминацию (22 чел. — 78,6%), в сочетании с полостными и фокусными образованиями (по 21 чел. — 75%) с уменьшением в размерах

долей легких (14 чел. — 50%), умеренными и значительными изменениями плевральных листков (17 чел. — 60,7%), грубой и ячеистой деформацией легочного рисунка (17 чел. — 60,7%), смещением корней легких (8 чел. — 28,6%), кальцинатами во внутригрудных лимфатических узлах (5 чел. — 17,9%), буллез-ной эмфиземой (4 чел. — 14,3%). Более редкими скиалогиче-скими синдромами были увеличение внутригрудных лимфа-

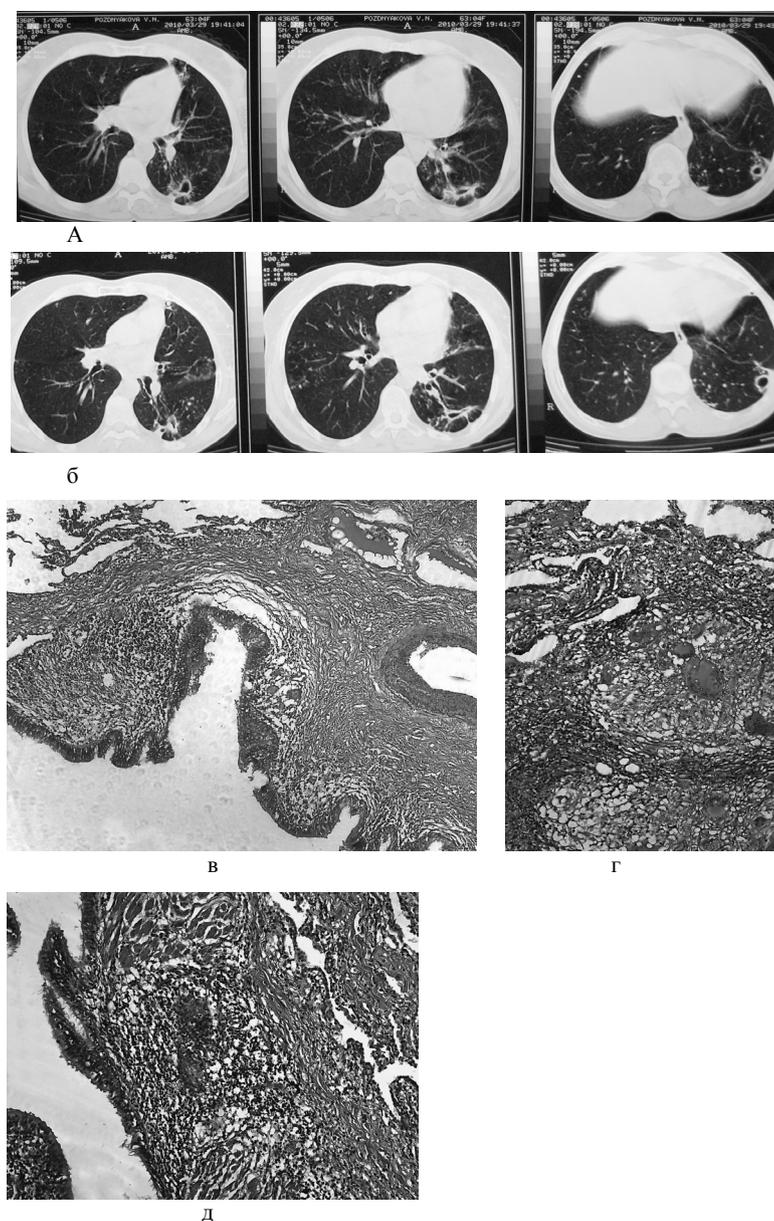


Рис. 3.
Микобактериоз, вызванный *M.chelonae*:
больная П., 63 лет.

а — компьютерная томограмма органов грудной клетки до начала лечения: грубый фиброза нижней доли и язычковых сегментов левого легкого с многочисленными бронхоэктазами, на этом фоне система полостей в С6-10 с неравномерно утолщенными стенками, 2-3 см в диаметре с полиморфными очагами вокруг; справа в аксиллярном субсегменте и средней доле группа очагов; корни не расширены, структурны, уплотнены, синусы свободны;

б — компьютерная томограмма органов грудной клетки после 10 недель этиотропного лечения (рифамбутин, моксифлоксацин, ПАСК) — незначительное рассасывание очаго-вых и инфильтративных изменений, небольшое уменьшение размеров полостей микропрепараты резецированной нижней доли левого легкого;

в — микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза с тотальным поражением субэпителиального слоя; метаплазия эпителия;

г — сливные эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы на фоне пневмосклероза;

д — микобактериальный эндобронхит, в подслизистом слое пучки гипертрофированных гладкомышечных волокон, в прилежащей ткани пневмосклероз.

тических узлов (2 чел. — 7,1%), односторонний гидроторакс (2 чел. — 7,1%), пневмоторакс (1 чел. — 3,6%), гиповентиляция участка легкого (1 чел. — 3,6%). Можно выделить некоторые особенности рентгенологической картины поражения органов дыхания при вызванных различными НТМБ заболеваниях (рис. 1).

При вызванных **МАС** М рентгенологические проявления были наиболее разнообразны. Чаще всего (6 из 9 больных) наблюдали более или менее распространенную очаговую диссеминацию в легочной ткани (у 3 чел. — двустороннюю) в сочетании с деформацией легочного рисунка и наличием (у 2 чел.) часто описываемых при МАС-инфекции «мультифокальных бронхоэктазов» (рис. 1 а, б). У 3 больных изменения в легочной ткани были представлены участками инфильтрации и фокусами в легочной ткани, неоднородной структуры (тракуемой как деструктивные изменения), весьма сходными с изменениями при инфильтративном туберкулезе легких (рис. 1 в, г).

Рентгенологические проявления вызванных *M. kansasii* М традиционно считают наиболее схожими с туберкулезными

поражениями [8, 29, 36, 37, 38]. У 7 из 9 больных рентгенологическая картина поражения легких была практически идентична инфильтративному туберкулезу в фазе инфильтрации и распада с обсеменением (рис. 1 д, е). При этом наблюдали тонкостенные полости, длительно сохранявшиеся на фоне эффективного лечения, при прекращении выделения НТМБ и практически полном рассасывании очагов и инфильтративных изменений в легких. У двух пациенток развились диссеминированные поражения легких, причем у одной из них при поражении внутригрудных лимфатических узлов отмечена лимфогенная диссеминация с развитием плеврита, с поражением левого верхнедолевого бронха и формированием участка уплотнения легочной ткани, сходного с легочным компонентом первичного туберкулезного комплекса.

Изменения в легких при М, вызванном *M. xenopi*, у 3 из 4 больных проявлялись асимметричной легочной диссеминацией на фоне грубой деформации легочного рисунка, выраженных пневмосклеротических изменений (смещение корней легких, средостения, уменьшение в объеме долей легких) с наличием

толстостенных полостей (рис. 1 ж, з). У одного больного имела место одиночная крупная полость в уменьшенной в объеме верхней доле правого легкого с тонкими стенками (сходная с полостями, наблюдаемыми при вызванном *M. kansasii* поражении), без очагов и участков инфильтрации в окружающей легочной ткани.

У больных с поражением легких при доказанной этиологической роли *M. fortuitum* рентгенологически выявляли односторонние поражения в виде ограниченной полиморфной диссеминации (у 3 пациентов, в т.ч. у 2 — с наличием также и однородных фокусов среднего размера), а у одного пациента имела место одиночная полость неправильной формы с тонкими стенками, ячеистая деформация легочного рисунка, выраженные плевральные наслоения.

У обеих пациенток с *M. chelonae*, вызванным *M. chelonae*, имело место распространенное поражение обоих легких в виде мелко- и среднеочаговой диссеминации на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка; у одной были выявлены также множественные полости распада в левом легком, что считается редким проявлением подобных поражений [63].

Лечение больных микобактериозами органов дыхания. Вопрос о лечении больных с патологией органов дыхания, у которых выделяют НТМБ, дискутируется в зарубежной литературе достаточно активно. В последние годы признано, что лечение необходимо в тех случаях, когда имеют место явные симптомы заболевания и этиологическая роль выделенных НТМБ подтверждена клинико-рентгенологически и микробиологически [5, 8, 29, 49].

Комплексное исследование лекарственной чувствительности НТМБ на жидких и плотных средах позволило формировать индивидуальные режимы этиотропного лечения, максимально сократив эмпирическую фазу химиотерапии. Полученные нами данные о лекарственной чувствительности этиологически значимых НТМБ (табл. 4) во многом отличаются (в сторону более широкого спектра устойчивости) от фигурирующих в зарубежных публикациях сведений [5, 8, 21, 22, 31]. Это указывает на необходимость исследования лекарственной чувствительности каждой выделенной культуры НТМБ.

При микобактериозах, вызванных МАС, у 8 из 9 больных (88,9%) имела место одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину, что соответствует принятому для туберкулезных микобактерий понятию множественной лекарственной устойчивости. У 7 больных она сочеталась с устойчивостью к стрептомицину, у 6 — к этамбутолу, а у 2 имела место устойчивость ко всем ПТП первого ряда, включая пиразинамид. В связи с этим рекомендации зарубежных авторов [5, 57] об использовании этамбутола и рифампицина как основы режима химиотерапии при вызванной МАС инфекции были применимы только у 1 больной (11,1%). У 7 пациентов из 8 обследованных выявлена устойчивость к фторхинолонам, чаще всего к офлаксацину (у 6 больных, причем у 5 из них — одновременно с устойчивостью к левофлоксацину и у 2 — к ципрофлоксацину). Устойчивость к обоим инъекционным ПТП резервного ряда — канамицину и капреомицину выявлена у 5 больных, а еще у одного больного только к капреомицину (и к стрептомицину). Таким образом, у 5 пациентов из 9 с вызванным МАС поражением легких имела место описанная для туберкулезных микобактерий т.н. широкая лекарственная устойчивость. У 5 больных имела место также устойчивость к ПАСК, у 4 — к этионамиду/протионамиду и у одной больной — к циклосерину.

Устойчивость выделенных у больных МАС к большинству ПТП существенно ограничивала терапевтические возможности, и речь могла идти только об индивидуализированном лечении, основанном на определении лекарственной чувствительно-

сти к широкому спектру антибактериальных препаратов. Из существующих резервных ПТП в режим химиотерапии включали рифабутин, сохранявшие эффективность фторхинолоны (в первую очередь моксифлоксацин, реже — левофлоксацин и ципрофлоксацин), циклосерин, ПАСК. Имевшийся спектр лекарственной устойчивости МАС и необходимость назначения как минимум трехкомпонентной антимикобактериальной терапии, обусловили включение в режим этиотропного лечения антибактериальных препаратов широкого спектра действия — азитромицина или кларитромицина, примененных в течение от 2 до 8 месяцев.

У 4 пациентов на фоне лечения достигнута выраженная клиническая и рентгенологическая динамика в виде исчезновения симптомов интоксикации, прекращения выделения микобактерий с мокротой, выраженного рассасывания очагов в легочной ткани, закрытия полостей распада. Одной пациентке с вызванным МАС М (рентгенологически — сходный с туберкулезом фокус в легочной ткани) была произведена резекция сегмента легкого; гистологически микобактериальное воспаление характеризовали очаги казеоза в тонкой фиброзной капсуле с лимфоцитарными инфильтратами во внутреннем слое.

Для выделенных у наших пациентов *M. kansasii* была характерна устойчивость к изониазиду (100% случаев) в сочетании с устойчивостью к стрептомицину (у 8 из 9 чел.) и к пиразинамиду (у 4 из 9 чел.) Только у одной пациентки имела место устойчивость к рифампицину и этамбутолу, причем в сочетании с устойчивостью к остальным препаратам первого ряда и ПАСК. Этим наши наблюдения существенно отличаются от данных [64] о частой устойчивости *M. kansasii* к рифампицину, в связи с чем рекомендовано лечение большими дозами изониазида (900 мг), этамбутола (25 мг/кг в день) в сочетании с сульфаниламидами (3,0 г в день), стрептомицином или амикацином в течение нескольких месяцев.

Из ПТП резервного ряда наиболее часто выявляли устойчивость к ПАСК (у 7 чел.) и к канамицину (4 чел., у 2 из них отмечена также и устойчивость к капреомицину). Сохранение у 8 из 9 больных чувствительности к рифампицину и этамбутолу и у всех больных — к фторхинолонам, этионамиду/протионамиду и циклосерину позволило сформировать действенные режимы этиотропного лечения (ПТП первого ряда в сочетании с протионамидом и фторхинолонами). Помимо ПТП, опираясь на рекомендации [65, 66], назначали также азитромицин или кларитромицин (у 3 больных, в сочетании с фторхинолонами, лучше всего — с моксифлоксацином) и цефтриаксон (у 1 больного).

На фоне проводимого в течение 6-8 месяцев лечения у 8 больных констатированы выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика и стойкое прекращение бактериовыделения, а один из пациентов был подвергнут верхней лобэктомии справа в связи с рецидивирующим кровохарканием до получения отрицательных результатов посевов мокроты. В дальнейшем в связи с сохранением полостных изменений в легочной ткани 4 пациента были прооперированы (сегментарные резекции) без каких-либо осложнений и признаков обострения легочного процесса. Морфологическую картину воспаления, вызванного *M. kansasii*, характеризовали двух- и трехслойные каверны, множество гигантских клеток, являющихся многоядерными макрофагами; небольшие очажки казеоза с гранулематозно-фиброзным валом, лимфоцитарные скопления, фиброз (рис. 2).

У 2 из 4 больных с поражением легких, вызванным *M. xenopari*, была выявлена устойчивость к четырем ПТП основного ряда (кроме пиразинамида) и в обоих случаях она сочеталась с устойчивостью к этионамиду / протионамиду, циклосерину, и офлоксацину, т.е. по формальным признакам соответство-

вала фтизиатрическому понятию «широкая» лекарственная устойчивость. У одного пациента выделенный штамм *M. херор* был чувствителен ко всем ПТП основного и резервного ряда, а еще у одного выявленные микобактерии были устойчивы только к изониазиду и стрептомицину (определить устойчивость к препаратам резервного ряда не удалось из-за отсутствия роста культуры на плотной среде). На фоне режимов этиотропного лечения, сформированных исходя из спектра лекарственной устойчивости возбудителя (ПТП основного и резервного ряда, включая фторхинолоны — ципро- и левофлоксацин, антибиотика широкого спектра действия — цефалоспорины, линкозамиды) в сроки от 3 до 9 месяцев у всех пациентов были купированы респираторные и интоксикационные симптомы, у трех больных рентгенологически отмечено рассасывание очагов и инфильтративных изменений, но во всех случаях сохранились полостные изменения в легочной ткани.

Лечение больных с *M.*, вызванными быстрорастущими НТМБ (*M. fortuitum* и *M. chelonae*) было значительно затруднено в связи с полной их устойчивостью к ПТП основного ряда (лишь у одного пациента *M. fortuitum* сохраняли чувствительность к этамбутолу). Терапия микобактериозов, вызванных *M. fortuitum*, основывалась на применении ПТП резервного ряда и антибиотиков широкого спектра действия (чаще всего — азитромицина). При этом наблюдали уже отмеченные некоторыми зарубежными авторами расхождения между определенным спектром лекарственной устойчивости и клинико-рентгенологическими результатами лечения [5, 61]. Так, у пациента С-ок, 48 лет, несмотря на устойчивость выделенных у него *M. fortuitum* ко всем ПТП первого ряда, протионамиду / этионамиду, канамицину, капреомицину, циклосерину и ПАСК, на фоне лечения по стандартному I режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол) отмечена положительная динамика с рассасыванием инфильтративных изменений и формированием плотного фокуса, сходного с туберкулезом. Была успешно проведена резекция С_{1,2} левого легкого и признаков обострения легочного процесса в дальнейшем на протяжении 2 лет отмечено не было.

Выделенные у 2 больных *M. chelonae* были устойчивы не только ко всем ПТП основного ряда, но и к препаратам резерва, включая фторхинолоны третьего и, у одной из пациенток, четвертого поколения (табл. 4). Одна из больных с вызванным *M. chelonae* М получала цефтриаксон, амоксициллин и азитромицин в течение 2 месяцев с заметным клиническим улучшением и значительным рассасыванием очагов в легочной ткани. У больной П-вой, 64 лет, из мокроты трижды были выделены НТМБ, идентифицированы как *M. chelonae*, устойчивые к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, стрептомицину и канамицину, офлоксацину и этионамиду. Данный спектр лекарственной устойчивости соответствовал описываемой для микобактерий туберкулеза т.н. широкой лекарственной устойчивости (ХДР в современной зарубежной терминологии) и чрезвычайно ограничивал терапевтические возможности. На фоне приема рифабутина, моксифлоксацина и ПАСК не было отмечено существенной рентгенологической динамики (рис. 3а-б) и продолжалось выделение НТМБ, что побудило произвести комбинированную резекцию пораженного легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений, и больная была выписана для продолжения лечения в амбулаторных условиях. При гистологическом исследовании в легочной ткани было обнаружено обилие очагов фиброза со скоплениями эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем (сходных с таковыми при саркоидозе), микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза, а также проявления микобактериального эндобронхита (рис. 3в-д).

Заключение

Проблема микобактериозов органов дыхания пока еще не осознана российскими фтизиатрами и пульмонологами как актуальная и практически значимая. Без сомнения, значительное число больных *M.* продолжают считаться больными туберкулезом, причем туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в чем можно согласиться с Tabarsi P. et al. [67]. Вполне возможно, что часть больных *M.* находятся под наблюдением пульмонологов или терапевтов по поводу хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания, не получая соответствующего лечения. Трудности распознавания *M.* обусловлены полиморфизмом их клинико-рентгенологической и морфологической картины, сходной как с туберкулезом, так и с хроническими воспалительными бронхолегочными заболеваниями. Это требует объединения усилий фтизиатров и пульмонологов по выявлению больных с возможным *M.* и проведения необходимых для подтверждения диагноза мероприятий. При этом следует пересмотреть отношение к *M.* как к заболеванию исключительно пациентов с выраженными нарушениями иммунного ответа и признать возможность их развития у лиц без явных нарушений иммунитета.

Лечение микобактериозов сложное и длительное, причем оно может быть эффективным только при индивидуальном формировании режима этиотропной химиотерапии на основании определения лекарственной чувствительности выделенных НТМБ к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда, а также к максимально доступному набору препаратов т.н. широкого спектра действия. Хирургическое лечение может явиться этапом комплексного лечения *M.*, но показания к нему должны быть четко определены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейсфеллер Д. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии: экспериментальные и теоретические исследования. Изд-во АН Венгрии, Будапешт.- 1975.- 335 с.
2. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease // J. Lab. Clin. Med.- 1954.- № 44.- P. 202-209.
3. Определитель бактерий Берджи.-9-е изд.- В 2 т.- Пер. с англ./ Под редак. Дж. Хоулта, Н.Крига, П.Снита, Дж.Стейли, С.Уилльямса.- М.: Мир, 1997.- 800 с.
4. David L., Heyman M. Diseases due to other mycobacteria.- Washington: American Public Health Association.-2004. - P. 572-573.
5. 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.
6. Falkinham J.O. Nontuberculous mycobacteria in the environment. // Clin Chest Med. 2002.- .-Vol.23.-P.529-551.
7. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. // Clin Microbiol Rev. - 2003.- Vol.16.-P.319-354. .
8. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2010.- Vol. 14, № 6.- P. 665-671.
9. 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.
10. Von Rhein C.F., Waddell R.D., Eaton T. et al. Isolation of Mycobacterium avium complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. // J Clin Microbiol. 1993.-Vol.12.- P. 3227-3230.



11. Von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R., Ristola M.A., Waddell R.D., Tvaroha S.M., et al. Sources of disseminated Mycobacterium avium infection in AIDS. // *J Infect.* -2002.-Vol. 44.- P.166-70.
12. Conger N.G., O'Connell R.J., Laurel V.L., Olivier K.N., Graviss E.A., Williams-Bouyer N., et al. Mycobacterium simiae outbreak associated with water supply hospital. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* -2004.-Vol.25.- P.1050-55.
13. Sato A. Geographic distribution of MAIC serovars isolated from patients in five cities of Japan // *Kansenshogaku Zasshi.* - 2000.- Vol. 74, № 1.- P. 64-72.
14. Sugita Y., Ishii N., Katsuno M. et al. Familial cluster of cutaneous Mycobacterium avium infection resulting from use of a circulating, constantly heated bath water system // *Brit. J. Derm.* - 2000.- Vol. 142, № 4.- P. 789-793.
15. Primm T.P., Lucero C., Falkinham J.O.. Impact on health of environmental mycobacteria // *Clin Microbiol Rev.* - 2004.-Vol.17.-P. 98-106.
16. Good R.C. From the Center for Disease Control. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1979 // *J Infect Dis.* 1980.-Vol.142.-P.779-783.
17. Argueta C., Yoder S., Holtzman A.E. et al. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria from foods as possible exposure sources // *J. Food. Prot.* - 2000.- Vol. 63, № 7.- P. 930-933.
18. Billinger M.E., Olivier K.N., Viboud C., et al. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005 // *Emerg Infect Dis.* -2009.- Vol. 15.- P. 1562-1569.
19. Moore J., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar I. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006. Health Protection, Agency Centre for Infections, Respiratory Diseases Department - Tuberculosis Section.- London NW9 5EQ, UK.
20. Linares M.J., Pelaez M.J., Casal M. Isolation of atypical mycobacteria from mycobacteria reference center in Spain // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 1999.- Vol. 3, № 9.- P. 181-182.
21. Sakatani M. Nontuberculosis mycobacteriosis: the present status of epidemiology and clinical studies // *Kekkaku.* - 1999.- Vol. 74.- № 4.- P. 377-384.
22. 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.
23. Mazza-Stalder J., Jatton-Ogay K., Nicod L. Non tuberculous mycobacteria pulmonary disease: what's new? Service de pneumologie, Institut de microbiologie CHUV, 1011 Lausanne. Jesica // *Rev Med Suisse.* -2009.- Vol. 5.- № 226.-P. 2344-6, 2348-50.
24. Matos E.D., Santana M.A., de Santana M.C., Mamede. P., de Lira Bezerra. B., Panão E.D., Filho C.S., Lemos. A.C. Nontuberculosis mycobacteria at a multidisciplinary tuberculosis reference center in Bahia // *Braz J Infect Dis.* -2004.- Vol. 8.- P.296-304.
25. Andrejak C., Thomsen V.O., Johansen I.S., et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors // *Am J Respir Crit Care Med.* -2010.-Vol.181.-P. 514-521.
26. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C., et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands // *Thorax.* -2009.-Vol. 64.-P.502-506.
27. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H., et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008 // *Emerg Infect Dis.* -2010.- Vol. 16.-P. 294-296.
28. Marras T.K., Chedore P., Ying A.M., Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary nontuberculous mycobacteria in Ontario 1997-2003 // *Thorax.* - 2007.- Vol. 8.- P. 661-666.
29. Iseman M.D., Marras T.K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2008.- Vol. 178.-P. 999-1000.
30. Marras T.K., Daley C.L. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria // *Clin Chest Med.* -2002.- Vol. 23.-P. 553-567.
31. Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии.- М.: МНПЦБТ.- 2008.- 256 с.
32. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз.- СПб: Медицинская пресса, 2005.- 224 с.
33. Hafeez I., Muers M.F., Murphy S.A. et al. Nontuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis // *Thorax.* - 2000.- Vol. 55.- Vol. 8.- P. 717-719.
34. Meissner G., Anz W. Sources of Mycobacterium avium-complex infection resulting in human disease // *Am Rev Respir Dis.* 1977.-Vol. 116.- P.1057-1064.
35. Horsburgh C.R. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin Respir Infect.* 1996.-Vol. 11.-P.244-251.
36. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases // *Am Rev Respir Dis.* 1979.- Vol.119.- P.107-159.
37. Evans A.J., Crisp A.J., Hubbard R.B., Colville A., Evans S.A., Johnston I.D.A. Pulmonary Mycobacterium kansasii infection: comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis // *Thorax.* - 1996.-Vol. 51.-P.1243-1247.
38. Ahn C.H., McLarty I.W., Ahn S.S., Ahn S.I., Hurst G.A. Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by Mycobacterium kansasii and Mycobacterium intracellulare // *Am Rev Respir Dis.* - 1982.- Vol.125.-P. 388-391.
39. Оттен Т.Ф. Микобактериоз легких: клинико-бактериологические критерии диагностики // БЛЖ о туб.- 1999.- № 3.- С. 17-19.
40. Malouf M.A., Glanville A.R. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 1999.- Vol. 160.- P. 1611-1616.
41. Gavia J.M., Garcia P.J., Garrido S.M. et al. Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2000.- Vol. 6, № 4.- P. 361-369.
42. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A., McNelly E., Winthrop K.L. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology // *Clin Infect Dis.* - 2009.- Vol.49.- P. 124-129.
43. Park S., Suh G.Y., Chung M.P., et al. Clinical significance of Mycobacterium fortuitum isolated from respiratory specimens // *Respir Med.* - 2008.-Vol. 102.-P. 437-442.
44. Hoefsloot W., van Ingen J., de Eange W.C., Dekhuijzen P.N., Boerce M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of Mycobacterium malmoense isolation in The Netherlands // *Eur Respir J.* -2009.- Vol. 34.- P. 926-931.
45. van Ingen J., Boeree M.J., de Lange W.C., de Haas P.E., Dekhuijzen P.N., van Soolingen D. Clinical relevance of Mycobacterium szulgai in The Netherlands // *Clin Infect Dis.* - 2008.- Vol. 46.- P.1200-1205.
46. van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R.P., Boeree M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of Mycobacterium chelonae-abscessus group isolation in 95 patients // *J Infect.* - 2009.- Vol. 59.- P. 324-331.
47. Koh W.J., Kwon O.J., Jeon K., et al. Clinical significance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea // *Chest.* - 2006.- Vol. 129.- P. 341-348.
48. Литвинов В.И., Дорожкова И.П., Макарова М.В., Краснова М.А., Фрейман Г.Е. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий // Вестник ПАМН.- 2010. - № 3.- С.7-11.
49. McGrath E.E., Anderson P.B. The therapeutic approach to non-tuberculous mycobacterial infection of the lung // Department of Respiratory Medicine, Northern General Hospital, Sheffield, UK.-2010.- Vol.23.- N 5.- P.389-96.
50. 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.

51. Koh W.J., Kim Y.H., Kwon O.J. et al. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria // *J. Korean Med. Sci.*- 2008.- Vol. 23.- N 3.- P. 397-401.

52. Mitchell J.D., Bishop A., Cffaro A. et al. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease // *Ann. Thorac. Surg.*- 2008.- Vol. 85.- N 6.- P. 1887-1892.

53. Jun H.J., Lee N.Y., Kim J., Koh W.J. Successful treatment of *Mycobacterium celatum* pulmonary disease in an immunocompetent patient using antimicrobial chemotherapy and combined pulmonary resection // *Yonsei Med. J.*- 2010.- Vol. 51.- N 6.- P. 980-983.

54. Kawahara S., Taba A., Nagara H. Comparison of in vitro antimicrobial activities of ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin and sparfloxacin agents various mycobacteria // *Kekkaku.*- 2000.- Vol. 76.- N 4.- P. 357-362.

55. Оттен Т.Ф., Соловьева Н.С., Вишневецкий Б.И. Чувствительность к левофлоксацину различных видов нетуберкулезных микобактерий // *Антибиот. и химиотер.*- 2002.- Т. 47.- № 6.- С. 34-37.

56. Jenkins P.A., Campbell I.A., Banks J., Gelder C.M., Prescott R.J., Smith A.P. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy // *Thorax* 2008.- Vol.- 63. P. 627-634.

57. 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.- Vol.- 174.- P. 928-934.

58. Nash K.A., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae* // *Antimicrob Agents Chemother* 2009.-Vol.53.-P1367-1376.

59. Ntziora F., Falagas M.E. Linezolid for the treatment of patients with mycobacterial infections: a systematic review // *Int J Tuberc Lung Dis* 2007.-Vol. 11.P.606-611.

60. Wallace R.J., Brown B.A., Onyi G.O. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin // *J Infect Dis* 1982.-Vol.166.-P. 405-412.

61. Brown B.A., Wallace R.J., Onyi G.O., De Rosa V., Wallace R.J. III. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium cfce/onae*-like organisms // *Antimicrob Agents Chemother* 1992.-Vol.36.-P.180-184.

62. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- М.- 2010.- 48 С.

63. Hazelton T.R., Newell J.D., Cook J.L. et al. CT finding in 14 patients with *Mycobacterium chelonae* pulmonary infection // *Amer. J. Roentgenol.*- 2000.- Vol. 175, № 2.- P. 413-416.

64. Wallace R J Jr, Dunbar D F, Brown B A, et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii* // *Clin Infect Dis* 1994; 18: 1736-1743.

65. Griffith D E, Brown-Elliott B A, Wallace R J Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study // *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1178-1182.

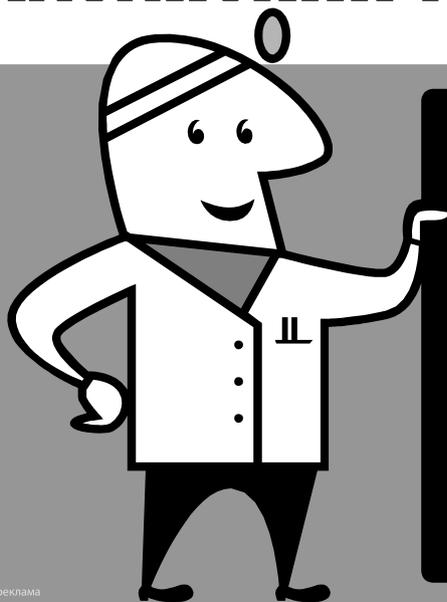
66. Shitrit D., Baum G. L., Priess R. et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome // *Chest.*- 2006; 129: 771-776.

67. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis-need for earlier identification of nontuberculous mycobacteria // *Am. J. Med. Sci.*- 2009.- Vol. 337.- N 3.- P. 182-184.



WWW.KZNMED.RU

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ



- НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ, СПОРТА, КРАСОТЫ, ЗДОРОВЬЯ В КАЗАНИ
- КАТАЛОГ БОЛЬНИЦ, КЛИНИК, АПТЕК, ТРЕНАЖЕРНЫХ ЗАЛОВ, БАССЕЙНОВ
- ТЕМАТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ
- ИНТЕРВЬЮ И ОБЗОРЫ
- СПЕЦПРЕДЛОЖЕНИЯ И СКИДКИ
- ВОПРОСЫ СПЕЦИАЛИСТУ
- БЭБИБУМ
- ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ, ЧАСТНЫЕ ОБЪЯВЛЕНИЯ
- ТЕМАТИЧЕСКИЕ БЛОГИ
- ФОРУМ, РАССЫЛКИ, КОНКУРСЫ

реклама