

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

*На правах рукописи*

Егорова Анна Дмитриевна

**Совершенствование диагностики микобактериоза легких, вызванного  
наиболее часто встречающимися видами возбудителей**

3.1.29 Пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент  
Карпина Наталья Леонидовна

Москва – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Эпидемиология микобактериоза легких .....	18
1.2 Факторы риска развития микобактериоза легких .....	22
1.3 Клиническая картина микобактериоза легких .....	25
1.4 Рентгенологические проявления микобактериоза легких .....	27
1.5 Диагностика микобактериоза легких .....	30
1.6 Методы идентификации нетуберкулезных микобактерий .....	33
1.7 Дифференциальная диагностика микобактериоза легких .....	35
1.8 Выводы по главе 1 .....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	39
2.1 Дизайн исследования .....	39
2.2 Материалы исследования .....	42
2.3 Характеристика пациентов .....	42
2.4 Методы исследования .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИМИСЯ ВИДАМИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛЕГКИХ .....	56
3.1 Структура и частота встречаемости микобактериоза легких при обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких .....	57
3.2 Анализ коморбидной патологии у пациентов с микобактериозом легких, вызванным <i>M. avium</i> complex и <i>M. kansasii</i> .....	59
3.3 Анализ рентгенсемиотики у пациентов с микобактериозом легких, вызванным <i>M. avium</i> complex и <i>M. kansasii</i> .....	61
3.4 Анализ клинических симптомов и результатов лабораторно- инструментальных исследований у пациентов с микобактериозом легких, вызванным <i>M. avium</i> complex и <i>M. kansasii</i> .....	65

3.5 Модель логистической регрессии для прогнозирования риска развития микобактериоза легких, вызванного <i>M. avium complex</i> и <i>M. kansasii</i> .....	67
3.6 Анализ результатов эндоскопического исследования и биопсийных модальностей у пациентов с микобактериозом легких, вызванным <i>M. avium complex</i> и <i>M.kansasii</i> .....	80
3.7 Анализ частоты, характера и причин расхождения предварительного и верифицированного диагнозов у пациентов с микобактериозом легких, вызванным <i>M. avium complex</i> и <i>M. kansasii</i> .....	85
3.8 Клинические примеры .....	90
3.9 Выводы по главе 3 .....	99
ГЛАВА 4. ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ .....	101
4.1 Анализ результатов верификации микобактериоза легких, вызванного <i>M. avium complex</i> и <i>M. kansasii</i> при исследовании различного диагностического материала .....	101
4.2 Анализ значимости микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования при этиологической верификации микобактериоза легких, вызванного <i>M. avium complex</i> .....	104
4.3 Анализ значимости микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования при этиологической верификации микобактериоза легких, вызванного <i>M. kansasii</i> .....	110
4.4 Анализ сроков верификации микобактериоза легких, вызванного <i>M. avium complex</i> и <i>M. kansasii</i> , при исследовании различного диагностического материала .....	115
4.5 Клинические примеры .....	116
4.6 Выводы по главе 4 .....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	125
ВЫВОДЫ .....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	136

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	168

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается рост заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), что связано как с улучшением методов диагностики, так и с увеличением числа иммунокомпрометированных пациентов в популяции, увеличением числа лиц с коморбидными состояниями. НТМБ широко распространены в окружающей среде, при этом наиболее распространенными возбудителями являются *M. avium complex*, *M. kansasii* и *M. abscessus* [29, 63, 86, 93, 120, 144, 183, 190, 203, 223, 233, 244]. Географические различия в распространенности НТМБ связаны с климатом, почвой и водой [62, 103, 151]. По данным анализа спектра возбудителей в микробиологической лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ» среди медленно растущих НТМБ преобладают возбудители *M. avium complex*, *M. kansasii*, что соотносится с данными, публикуемыми в научной литературе [16, 41].

Факторами риска развития микобактериоза легких (МЛ) являются: структурные перестройки бронхолегочной системы, длительно текущие воспалительные процессы в дыхательных путях, иммуносупрессивные состояния (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания), возраст и пол, дефицит витаминов (А, D, E) [65, 66, 88, 89, 95, 109, 155, 166, 169, 176, 212, 225]. Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что в последние годы регистрируется увеличение заболеваемости МЛ у лиц без хронических заболеваний органов дыхания (ХЗОД) [8, 16, 109, 180, 188, 239].

Дифференциальная диагностика МЛ представляет трудности в связи с тем, что клиническая картина заболевания полиморфна, неспецифична и сходна с большинством заболеваний бронхолегочной системы, в том числе и туберкулезом легких (ТБ) [28, 64, 113]. Отсутствуют также патогномоничные рентгенологические и гистоморфологические признаки МЛ, ввиду чего частота диагностических ошибок варьирует от 19 до 100% [6, 19]. Схожесть семиотики МЛ с другими заболеваниями (в первую очередь с ТБ) требует обязательной

этиологической верификации процесса. Ключевым критерием установления диагноза – «А.31 Инфекции, вызванные другими микобактериями» – является обнаружение возбудителя в диагностическом материале культуральным исследованием и его видовая идентификация. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок и определить тактику лечения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на значительное количество эпидемиологических данных, современные методы диагностики МЛ остаются недостаточно стандартизированными и требуют дальнейшего совершенствования, особенно в части оптимизации алгоритмов верификации и разработки новых высокоточных диагностических подходов. Современные научные публикации содержат ряд работ, освещающих вопросы диагностики МЛ [8, 9, 11, 19, 28, 31, 34, 45, 56, 146, 175, 191, 198, 223]. Современная клиническая практика ведения пациентов с МЛ базируется на международных рекомендациях, среди которых ключевое значение имеют руководства Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней (2020 г.) [94]. Данные документы содержат унифицированный алгоритм диагностики при подозрении на МЛ, регламентирующий как процесс постановки диагноза, так и выбор терапевтической тактики. Согласно установленным критериям, для верификации диагноза требуется соответствие двум клинико-рентгенологическим параметрам в сочетании с выполнением хотя бы одного из микробиологических критериев у обследуемого пациента. По мнению экспертов, в дополнение к текущим рекомендациям необходимо выполнение молекулярно-генетических методов (МГМ) исследования диагностического материала для идентификации видов НТМБ в связи с высокой специфичностью этих тестов и быстрым получением результата [31, 32, 73, 146, 159, 228].

Важное значение для верификации МЛ имеет метод получения образцов, причем, как подчеркивают Шабалина И.Ю. (2021 г.), Асанов Р.Б. (2021 г.), Yeonseok C. (2019 г.), Гунтупова Л.Д. (2016 г.), Maekawa K. (2016 г.) и др.,

инвазивные методы демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с неинвазивными [6, 11, 56, 84, 157]. В литературе представлен ряд исследований по диагностике МЛ, включая работы китайских и японских ученых, посвященные оценке эффективности материала бронхобиопсий. Однако эти исследования имеют существенные ограничения ввиду малой выборки (от единичных случаев до нескольких десятков пациентов) и применения только одного вида биопсии в каждом исследовании [157, 193, 211, 213].

Проведенный анализ научных исследований, посвященных проблеме диагностики МЛ, показал, что данных об особенностях клинико-рентгенологических проявлений МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, и данных об эффективности этиологической верификации МЛ, вызванного этими видами НТМБ при исследовании разного диагностического материала, недостаточно и они не имеют концептуального подхода.

В виду вышеизложенного необходимо усовершенствование и научное обоснование алгоритма диагностики МЛ для пациентов с впервые выявленными изменениями в легких с внедрением МГМ и определения предикторов развития МЛ

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики МЛ, вызванного наиболее часто встречающимися видами НТМБ, при этапном обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких с применением МГМ и выделение ключевых предикторов развития МЛ.

### Задачи исследования

1. Провести анализ частоты встречаемости МЛ, видового разнообразия НТМБ, выявляемых при обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких, и установить структуру предварительных и верифицированных диагнозов у пациентов, включенных в исследование.

2. Провести сравнительный анализ анамнеза жизни и заболевания, результатов клиничко-лабораторного, функционального и рентгенологического обследования пациентов с верифицированным МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*.

3. Определить ключевые предикторы развития МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii* у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких.

4. Оценить эффективность верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii* при этапном обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких и определить информативность методов этиологической верификации МЛ при исследовании различного диагностического материала (мокрота, материал бронхобиопсий, операционный материал).

5. Усовершенствовать и научно обосновать алгоритм диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex*, *M. kansasii* у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких.

### Научная новизна

Впервые на репрезентативной выборке в России проведена комплексная сравнительная характеристика МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, выявившая статистически значимые различия в их клиничко-рентгенологических профилях: для *M. avium complex* было характерно манифестное течение на фоне коморбидности и иммуносупрессии с преобладанием бронхоэктатической формы, для *M. kansasii* – малосимптомное течение с преобладанием полостной формы.

Впервые доказана принципиально разная эффективность верификации МЛ в зависимости от вида возбудителя при исследовании различного биологического материала: для выявления *M. avium complex* высокоинформативен материал

бронхобиопсии (75%), а для *M. kansasii* максимальная эффективность достигается лишь при исследовании операционного материала – 100%.

Впервые детально изучена и доказана высокая диагностическая информативность МГМ в верификации МЛ при исследовании образцов, полученных инвазивными методами (операционный материал, материал бронхобиопсии) при отрицательных результатах культуральных исследований, что открывает новые возможности их применения в дифференциальной диагностике.

Впервые идентифицированы и количественно оценены ключевые факторы риска для развития МЛ, вызванного *M. avium complex* (женский пол старше 45 лет, наличие коморбидной патологии, бронхоэктатическая форма и поражение язычковых сегментов легкого) и *M. kansasii* (мужской пол молодого возраста и наличие изолированной полостной формы).

Научно обоснован и апробирован усовершенствованный алгоритм этапной диагностики МЛ у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких, позволяющий достичь высокой доли (75%) верификации *M. avium complex* в амбулаторных условиях и определяющий четкие показания к диагностической операции для достижения 100% результата в верификации диагноза независимо от вида возбудителя (*M. avium complex*, *M. kansasii*).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполненный анализ этиологии МЛ у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких позволил определить, что в большей части наблюдений были определены медленно растущие НТМБ, с преобладанием *M. avium complex* – 28,1% и *M. kansasii* – 9,9%. В результате сравнительного анализа клинко-рентгенологических, лабораторных данных пациентов с МЛ выделены ключевые предикторы развития заболевания, имеющие важное значение в диагностике: для МЛ, вызванного *M. avium complex* – женский пол, возраст старше 45 лет, бронхоэктатическая рентгенологическая форма и локализация патологических изменений в легких в язычковых сегментах по данным компьютерной

томограммы (КТ ОГК); для МЛ, вызванного *M. kansasii* – мужской пол, молодой возраст, малая распространенность процесса в легких и полостная форма по данным КТ ОГК. В результате изучения частоты и причин диагностических несовпадений при МЛ были определены факторы, ведущие к ошибкам, и доказана важность применения видеобронхоскопии (ВБС) с биопсией и последующего МГМ-исследования для верификации диагноза. Разработан научно-обоснованный алгоритм, включающий МГМ-исследования биологического материала, инвазивные методы верификации, и доказана его высокая эффективность в верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*. В исследовании построена диагностическая модель МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, которая может быть использована как дополнительный инструмент в принятии клинических решений при дифференциальной диагностике МЛ.

### **Методология и методы исследования**

Тип исследования: когортное ретроспективно-проспективное.

Критерии включения: пациенты с впервые выявленными изменениями в легких и верифицированным диагнозом – МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*.

Критерии невключения: ВИЧ-инфекция, пациенты с генетическими заболеваниями, выявление диагностически значимого титра неспецифической микробной флоры в материале мокроты ( $\geq 10^6$  КОЕ/тамп) или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) ( $\geq 10^4$  КОЕ/тамп), пациенты с тяжелыми декомпенсированными и нестабильными соматическими заболеваниями, сочетанное выявление микобактерии туберкулеза (МБТ) и НТМБ в диагностическом материале.

В период с 2018 по 2024 гг. на базе консультативного отделения Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» обследовано 128 пациентов с МЛ, из них 84/128 (65,6%) с МЛ, вызванным *M. avium complex*, и 44/128 (34,4%) с МЛ, вызванным *M. kansasii*. Среди обследованных было: женщин – 95/128 (74,2%) и мужчин – 33/128 (25,7%).

Возраст пациентов варьировал от 22 лет до 86 лет, средний возраст составил 51,7 лет [41; 63]. Все пациенты, включенные в исследование, обращались для обследования по поводу впервые выявленных изменений в легких (единичные и множественные очаговые изменения, полостные образования, бронхоэктазы, округлые образования).

Пациенты были обследованы в соответствии с диагностическим алгоритмом, который состоит из 3-х этапов: I этап – выявление групповой или нозологической принадлежности легочного процесса на основании клинико-лабораторного обследования, включающего комплексные микробиологические и МГМ-исследования мокроты для выявления НТМБ. При невозможности установить диагноз на основании исследования мокроты был применен II этап – ВБС с выполнением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или бронхиального смыва (БС), в единичных случаях - в комплексе с трансбронхиальной биопсией. У тех пациентов, у которых по результатам первых 2-х этапов диагноз не был верифицирован, и диагнозом при направлении был ТБ без микробиологического подтверждения, – был выполнен III этап – диагностические операции – видеоассистированные торакоскопические резекции легкого (ВАТС).

Диагноз МЛ 110 пациентам был установлен в соответствии с критериями Британского торакального общества (BTS, 2017 г.) и критериями Американского торакального общества (ATS, 2020 г.), 18 пациентам – на основании выявленной ДНК *M. avium* complex и *M. kansasii* в операционном материале.

Для этиологической верификации МЛ всем пациентам проводилось комплексное микробиологическое исследование диагностического материала (мокрота – 2 образца с разницей исследования в 5–7 дней; материалы бронхобиопсии (жБАЛ/БС) – 1 образец; операционный материал – 1 образец). Проводилась люминесцентная микроскопия (ЛЮМ) для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК МБТ и НТМБ, культивирование материала на жидкой питательной среде в автоматической системе ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США) и на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена,

идентификация выделенных НТМБ: ПЦР на наличие ДНК МБТ/НТМБ и определение 12 видов НТМБ («СИНТОЛ», Россия), а также на ДНК-стрипах (GenoType *Mycobacterium* CM/AS, Hain Lifescience, Германия).

После завершения анализа результаты экспортированы в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Анализ статистических данных выполнен с помощью непараметрических методов; для статистической обработки результатов использованы программы MS Excel, GraphPad (GraphPad Software Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software Inc., Бельгия). Для сравнения относительных показателей использовали непараметрический критерий Фишера; различия сочтены достоверными при значении  $p < 0,05$ . С целью построения прогностической модели риска развития МЛ (вызванного *M. avium* complex и *M. kansasii*) был проведен многофакторный анализ. На первом этапе с помощью ранговой корреляции Спирмена оценили взаимосвязи между переменными, а затем методами линейной и логистической регрессии выявили ключевые предикторы. Все расчеты выполнены в GraphPad Prism 9.5.1 при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При анализе этиологической принадлежности МЛ превалируют виды медленно растущих НТМБ, среди которых наиболее часто заболевание вызывают *M. avium* complex и *M. kansasii*. При этом имеет место высокая частота расхождения предварительного и верифицированного диагноза из-за гипердиагностики ХЗОД, ТБ и недостаточного применения высокотехнологичных методов при обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких в региональных медицинских учреждениях.

2. МЛ характеризуется разнообразием клинико-рентгенологических проявлений: для пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, было характерно наличие клинических проявлений заболевания, коморбидного фона, иммуносупрессивных состояний, рентгенологически – бронхоэктатической формы; в отличие от пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, для которых

характерно отсутствие клинических симптомов заболевания и рентгенологически – преобладание полостей распада.

3. По результатам проведенного многофакторного анализа и выявления статистически значимых моделей ( $p < 0,05$ ) определены предикторы развития микобактериоза легких: социально-демографический признак, учитывающий возраст и пол; рентгенологический признак, учитывающий распространённость и локализацию процесса, рентгенологическую форму заболевания.

4. Этапное комплексное обследование пациентов с впервые выявленными изменениями в легких позволяет достичь максимальной эффективности в этиологической верификации *M.avium* complex и *M.kansasii*. При этом наиболее высокую диагностическую информативность имеет молекулярно-генетический метод при исследовании инвазивных образцов, в том числе при отрицательных результатах культуральных методов.

5. Инвазивные методы диагностики имеют решающее значение в верификации МЛ, вызванного *M.avium* complex и *M.kansasii*, при этом эндобронхиальная патология наиболее часто определяется у пациентов с МЛ, вызванным *M.avium* complex с более частым выявлением атрофического бронхита с деформацией, с более частым определением нейтрофильного характера цитограммы жБАЛ.

6. Усовершенствованный, научно обоснованный алгоритм этапной диагностики микобактериоза у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких позволяет повысить эффективность верификации МЛ до 100% независимо от вида возбудителя (*M.avium* complex и *M.kansasii*).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов, доказанная статистическими методами, подтверждается достаточным объемом клинических, лабораторных, рентгенологических, микробиологических, эндоскопических, патоморфологических исследований 128 пациентов. Результаты диссертации представлены на 6 международных и всероссийских научных конференциях,

конgressах, в том числе на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы туберкулеза и инфекционных заболеваний. Уроки пандемии» (8–10 июня 2022 г., Москва), XXIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (22 марта 2024 г., Москва); XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (15–18 октября 2024 г., Москва), XXV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (20–21 марта 2025 г., Москва); XVII Национальном конгрессе по муковисцидозу «Новые горизонты в диагностике и лечении муковисцидоза: с верой в будущее» с международным участием, посвященном 35-летию научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» и организации медицинской помощи при муковисцидозе в РФ (24–25 апреля 2025 г., Москва); Российской научно-практической конференции с международным участием «Российская фтизиатрия в решении глобальной проблемы туберкулеза» (4–6 июня 2025 г., Москва).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

По теме исследования, изучаемым проблемам и явлениям, примененным методам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки) и следующим направлениям исследования: пункту 1. Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции легких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярнобиологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований; пункту 4. Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных..

### **Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации**

Диссертационное исследование проводилось в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» «Туберкулез и заболевания органов дыхания – современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях», УДК 61-002.5, рег. № НИОКТР 122041200022-2.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в практической работе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» и лекционном материале Учебного центра ФГБНУ «ЦНИИТ».

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведены создание базы данных, статистическая обработка и анализ результатов исследования, анализ клинико-лабораторных, иммунологических, рентгенологических данных, подготовка материала для публикаций, оформление диссертации и автореферата.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертационного исследования опубликованы 14 научных работ, в том числе 7 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 3 работы в изданиях, включенных в международную базу цитирования Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 2 глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 3

приложений. Библиографический указатель включает 244 источников, из которых 57 отечественных и 187 иностранных. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами, 31 рисунком, клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В последние годы в трудах отечественных и зарубежных ученых уделяется большое внимание заболеваниям, вызванным НТМБ. Совершенствование микробиологических методов диагностики способствовало выделению НТМБ из дыхательных путей, а исследователями Е.Н. Runyon и J.M. Grange отмечена клиническая значимость возбудителей для человека.

Микобактериоз – инфекционное заболевание, вызываемое НТМБ, с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления [218]. НТМБ наиболее часто вызывают заболевания легких [181].

В практической деятельности пульмонолога и фтизиатра регистрируется рост числа пациентов с МЛ, что обусловлено как увеличением доли иммунокомпрометированных пациентов, так и наличием у них различных коморбидных состояний, которые могут являться факторами риска при инфицировании НТМБ [65, 66, 83, 89, 95, 109, 155, 166, 169, 212, 225]. Кроме того, в последние годы отмечен прогресс в усовершенствовании методов идентификации НТМБ и активное внедрение их в повседневную практику клиник [42, 51, 106, 108, 163, 167, 192, 199, 205, 215, 225], что приводит к увеличению доли пациентов с МЛ. Точное представление об эпидемиологии МЛ во всем мире затруднено из-за отсутствия отчетности об этих инфекциях в большинстве стран.

НТМБ широко распространены в окружающей среде и были выделены из воздуха, почвы, пыли, растений, природных источников воды, диких животных, молока и продуктов питания [27, 83, 91, 100, 108, 124, 174, 188, 198, 210]. Известно более чем 200 видов НТМБ [156]. Классификация вида основана на секвенировании *16S* рРНК. Некоторые таксоны филогенетически близки друг к другу и объединяются в «комплекс». *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. chimaera* образуют *M. avium* complex (MAC), являющийся одним из наиболее распространенных возбудителей микобактериальных инфекций во всем мире [29, 63, 93, 120, 144, 183, 203, 223, 244]. Риск заражения НТМБ зависит от

патогенности конкретного вида, уровня и длительности воздействия и восприимчивости человека [100, 226]. *M. malmoense* и *M. kansasii* имеют более высокую патогенность и часто являются причиной МЛ [226]. Возможность секвенирования генома НТМБ открывает новые перспективы в понимании филогении, патогенности и вирулентности НТМБ [51, 52, 53, 54, 71, 72, 77, 103, 163].

### 1.1 Эпидемиология микобактериоза легких

В мире отмечается рост частоты и заболеваемости МЛ. Ключевыми аспектами растущей распространенности МЛ являются: изменение образа жизни – «старение» популяции, ежегодный прирост числа пациентов с ХЗОД и иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, онкопатология и др.) [34, 47, 223]. В мировом сообществе фтизиатров существует мнение, что увеличение числа пациентов с МЛ связано с одновременным снижением заболеваемости ТБ [220, 238]. Обратная тенденция заболеваемости МЛ и ТБ была зафиксирована в 75% из 16 географических районов на четырех континентах [75].

В исследовании ученых из США показано, что распространенность МЛ колеблется от 1,4 до 13,9/100 000 и может достигать 44/100 000 на Гавайях с предполагаемым приростом 2,5–8% ежегодно [61, 184, 236]. По статистическим данным из Великобритании заболеваемость МЛ увеличилась с 4 на 100 000 до 6,1 на 100 000 человек в период с 2007 по 2012 гг. [196]. В Великобритании, Греции и Нидерландах распространенность МЛ, оценивалась согласно исследованиям 2004–2008 гг., в 1,7 на 100 000, 0,7 на 100 000 и 1,4 на 100 000 [107, 119, 227]. По данным научных исследований из Канады отмечалось значительное увеличение распространенности МЛ с 29,3 случаев на 100 000 в 1998–2002 гг. до 41,3 случаев на 100 000 обследованных в 2006–2010 гг. [162]. В Тайване распространенность заболевания составила 7,94 на 100 000 стационарных пациентов [144]. Наибольшая распространенность МЛ отмечена в Японии: от 33 до 65 случаев на

100 000 человек в 2005 г. [203], а согласно исследованию Namkoong H. et al. в 2016 г. установлено, что заболеваемость колеблется от 8,6 до 17,7 случаев на 100 000 человеко-год [171].

По данным крупных популяционных исследований в период с 1999 по 2005 гг., проведенных в Австралии и Новой Зеландии, было установлено, что заболеваемость и распространенность МЛ возросли и достигли 3 случаев на 100 000 населения [216].

Учеными Zhou Y. и Mu W. в 2022 г. был проведен систематический обзор, в который вошли 24 исследования со всего мира, направленные на точную оценку распространенности МЛ у пациентов с бронхоэктазами за период с 2006 по 2021 год. Выполнен анализ историй болезни 21 056 взрослых пациентов с БЭ (исключая муковисцидоз), и у 2 643 человек был выявлен МЛ. Распространенность МЛ в мире (США, некоторые страны Европы, Восточная Азия: Китай, Корея и Япония) колебалась от 1,0% до 25%, составив в среднем 10%. Результаты научных исследований в период с 2006 по 2021 г., выполненных McShane et al., Xu et al., Guan et al., Kadowaki et al., Izhakian et al., Faverio et al., Buscot et al., Dimakou et al., Sin et al., Pieters et al., Huang et al., Darwish et al., Sharif et al., Yin et al. показали, что наиболее часто выявляемым видом НТМБ является *MAC*, который упоминался в девяти исследованиях и составил 77,6% (95% ДИ от 64,0% до 91,1%) [77, 96, 97, 102, 114, 128, 132, 137, 165, 182, 197, 204, 242, 243]. За ним следуют *M. simiae* (17,28%, 95% ДИ от 0,00% до 36,80%) и *M. gordonae* (10,50%, 95% ДИ от 1,65% до 19,3%). Анализ подгрупп показал, что наибольшие различия в распространенности МЛ были связаны с географическими аспектами. Совокупная распространенность МЛ в Восточной Азии (13,87%, 95% ДИ от 6,23% до 21,52%) была на 7,50% выше, чем в других регионах мира (6,37%, 95% ДИ от 2,38% до 10,36%) [244].

Согласно многочисленным исследованиям, посвященным изучению МЛ, установлено, что в мире наиболее распространенным возбудителем инфекции является *MAC*. Относительная частота *MAC* значительно различается в зависимости от географического региона: 31% изолятов обнаружено в Южной

Америке, 52% – в Северной Америке, 71% – в Австралии, 44% – в Европе [120, 184, 223]. Ведущая роль *MAC* среди МЛ также была зафиксирована в большинстве стран Восточной Азии [144, 172, 186, 203, 236].

*M. abscessus* является второй наиболее частой причиной МЛ в Соединенных Штатах [190, 234] и в странах Азии: Тайвань, Южная Корея, Саудовская Аравия, Индия, Сингапур и Малайзия [86, 150, 171, 219]. *M. kansasii* является вторым по частоте видом НТМБ в странах Европейского региона и Великобритании. *M. xenopi* чаще вызывает МЛ в некоторых странах Европы и Канады [120], а *M. malmoense*, встречающийся реже остальных возбудителей по данным мировых исследований, является вторым наиболее распространенным видом в странах Скандинавии, с распространенностью до 5% в Норвегии [112, 140].

Мониторинг распространения МЛ в Республике Беларусь за период 2014–2017 и 2018–2019 годы показал, что в обоих периодах доминировали медленнорастущие НТМБ (86,0% и 89,26% соответственно). Наиболее распространенными видами оставались *M. avium* (43,05% и 45,46%) и *M. intracellulare* (9,59% и 9,39%), а также *M. fortuitum* и *M. gordonae* в порядке убывания. Отмечено увеличение частоты выделения *M. gordonae*, *M. xenopi* и *M. kansasii* более чем в 1,5 раза [50].

При исследовании видовой разнообразия НТМБ в РФ на территории Северо-Западного федерального округа в период с 2012 по 2018 годы было идентифицировано 745 клинических штаммов НТМБ. Результаты исследования показали, что анализ популяционной структуры НТМБ выявил доминирование вида *M. avium* (56,4%) [48].

В исследовании, проведенном Смирновой Т.Г. и соавт. в 2017 г. на базе ФГБНУ «ЦНИИТ», было проанализировано 1 204 культуры НТМБ, выделенные из образцов от 727 пациентов с подозрением на ТБ или МЛ в период с 2011 года по 2017 год, и установлено, что преобладали медленнорастущие НТМБ – 77,58% (564 из 727). При этом наиболее часто встречаемым видом из НТМБ была *M. avium* (210 из 727; 28,89%). Также с высокой частотой выявлялись НТМБ *M. gordonae* (99 из 727; 13,62%), *M. intracellulare* (68 из 727; 9,35%), *M. lentiflavum* и

*M. fortuitum* (по 66 из 727; 9,08%), *M. abscessus* (49 из 727; 6,74%), *M. kansasii* (48 из 727; 6,60%) и *M. xenopi* (29 из 727; 3,99%). Практически все выявленные виды НТМБ были зарегистрированы в Московском регионе [41].

Распределение видов НТМБ в Центральном федеральном округе, европейской части Приволжского федерального округа и городе Калининграде было аналогично европейским данным: *M. avium* 33–39%, *M. gordonae* – 10–20%, а *M. fortuitum* – 5–13%. В городах Сыктывкар и Пермь, являющихся столицами соседних регионов, было получено схожее распределение видов НТМБ с высокой частотой *M. fortuitum* и низкой частотой *M. avium*. НТМБ, выделенные у пациентов из города Ханты-Мансийска, также демонстрировали низкую частоту *M. avium*, при этом преобладающим видом оказался *M. gordonae* [41].

Таким образом, данные, полученные в результате популяционных исследований, проведенных в странах Северной Америки, Европы, Австралии и Восточной Азии, свидетельствуют о продолжающемся росте распространения и заболеваемости МЛ на этих континентах.

Уровень распространенности МЛ варьировал не только между странами, но и внутри отдельных регионов одной страны. Причины этой географической изменчивости остаются неясными, однако предполагается, что такое влияние могут оказывать факторы окружающей среды: климат, почва и вода. Учеными Chin K.L., Sarmiento M.E. (2020 г.) были изучены и систематизированы факторы влияния жизнедеятельности человека на увеличение количества МЛ. Было установлено, что уровень влажности воздуха связан с повышенной распространенностью МЛ за счет обусловленного изменения количества микроорганизмов в аэрозоли [83]. Исследователи отмечают, что основным источником заражения выступает вода, включая системы бытового водоснабжения [103, 151]. Деятельность человека, связанная с длительным контактом с почвой, пылью, например, работа в сельском хозяйстве, увеличивает риск заражения МЛ [101, 110, 116, 207].

Учитывая существование множества факторов риска окружающей среды, до настоящего времени считается, что МЛ – неконтагиозное заболевание [76],

однако у больных муковисцидозом была выявлена возможность заражения *M. abscessus* аэрозольным путем [60, 160, 201].

## 1.2 Факторы риска развития микобактериоза легких

Результат взаимодействия НТМБ и дыхательных путей человека зависит от сложного взаимодействия таких факторов, как размер частиц аэрозоли, количество микроорганизмов и продолжительность воздействия, а также от характеристик макроорганизма, включающих иммунный статус, генетическую предрасположенность и наличие ХЗОД [65, 66, 89, 95, 109, 155, 166, 169, 172, 212, 225, 226].

Согласно исследованию, выполненному Chin et al. (2020 г.), были идентифицированы ключевые факторы, повышающие вероятность развития МЛ [83]. Также авторы определили категории пациентов с более высокой распространенностью данного заболевания по сравнению с общей популяцией. К числу таких факторов отнесены иммунодефицитные состояния, возраст, половая принадлежность и наличие ХЗОД [67, 74, 108, 126, 133, 136, 189, 241]. МЛ чаще болеют женщины (59%) и пожилые люди (средний возраст 66 лет) [70, 115]. С 1990 г. во все большем числе исследований в разных странах сообщается о выявлении НТМБ из дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, распространенность которых, по разным источникам, достигала 28% [22, 59, 185, 186, 187].

Учеными также были определены различные факторы риска для развития МЛ, которые были, в основном, связаны с ХЗОД, такими как хронический бронхит с бронхоэктазами, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и интерстициальные заболевания легких [37, 57, 97, 105, 127]. Исследована взаимосвязь инфицирования НТМБ у больных с наличием бронхоэктазов по данным КТ ОГК, не вызванных муковисцидозом [85, 172, 234]. Результаты метаанализа показали, что общая распространенность МЛ у больных с бронхоэктазами составила 9,3%; пациентки женского пола с низким индексом

массы тела отнесены в группу высокого риска инфицирования НТМБ [149, 200, 230]. В ретроспективном исследовании Holt M.R. et al. (2019 г.) показано, что среди пациентов с МЛ при отсутствии факторов риска у мужчин, по сравнению с женщинами, наблюдалась меньшая тяжесть заболевания, в том числе при отсутствии предрасполагающих структурных заболеваний легких и иммунодефицита [123]. Также установлено, что более низкий индекс массы тела может способствовать восприимчивости к микобактериальной инфекции у пациентов с бронхоэктатической болезнью, независимо от возраста или ее тяжести [124, 125, 131, 148, 155].

Пациенты с системными и аутоиммунными ревматическими заболеваниями находятся в группе риска развития МЛ не только ввиду подавления иммунного ответа, но и в результате применения иммуносупрессивной терапии, которая повышает риск инфекционного заболевания [214, 225, 237, 240]. Инфекции, вызванные микобактериями, наблюдаются при применении ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт). Применение лефлуномида и других цитостатических препаратов с высоким иммунодепрессивным потенциалом было ассоциировано как с возникновением ТБ, так и МЛ, в то время как в группе приема системных глюкокортикостероидов и гидроксихлорохина чаще встречался МЛ [78, 147, 153, 235].

В масштабных исследованиях типа «случай–контроль» установлена роль использования ингаляционных кортикостероидов в развитии МЛ. Методом популяционного анализа большой диверсифицированной выборки пациентов в Северной Калифорнии было показано, что применение высоких доз ингаляционных кортикостероидов у больных ХОБЛ связано с повышенным риском развития МЛ [152].

При изучении концентраций витаминов А и Е в сыворотках больных МЛ было установлено, что у пациентов с МЛ их количество было значительно ниже у пациентов с МЛ, чем у здоровых людей. Дефицит витамина А был связан с 11-кратным увеличением риска инфицирования НТМБ [88, 176, 195]; у пациентов с

бронхоэктазами, согласно исследованию Chalmers et al. (2013 г.) в 50% имелся также дефицит витамина D [80].

С 1980-х годов появились сообщения о восприимчивых к НТМБ группах лиц среднего возраста, некурящих, без заболеваний органов дыхания в анамнезе – пациенты с синдромом «Леди Windermere». Из схожих фенотипических признаков у этой группы пациентов, чаще женского пола, выявляются астеническое телосложение, кифосколиоз, может встречаться воронкообразная деформация грудной клетки и пролапс митрального клапана. Один из главных патогенетических факторов развития патологии бронхов – добровольное сдерживание кашля. Локализация патологических изменений по данным рентгенологического обследования у этих пациентов преимущественно в средней доле и язычковых сегментах легких. Анатомически это объясняется тем, что данные сегменты характеризуются относительным отсутствием коллатеральной вентиляции, длинными узкими бронхами, расположенными вертикально [55, 69, 98, 142, 170, 194, 221]. Представляет интерес также предрасположенность к МЛ, связанная с физиологическими эндокринными изменениями, возникающими в результате старения, менопаузы или худощавого телосложения. Эти изменения включают снижение уровня эстрогена, лептина, дегидроэпиандростерона и повышение уровня адипонектина и кортизола. В работе Holt M.R., Miles J.J., Inder W.J., Thomson R.M. (2019 г.) отмечено, что снижение пролактина, относительный дефицит гормона роста и дисфункция щитовидной железы могут быть дополнительными факторами, влияющими на риск развития МЛ [122].

Имеются сообщения о случаях заболевания МЛ у реципиентов сердца, легких, печени и почек. Заболеваемость в этой популяции колеблется от 0,4% до 4,9%. Наиболее частыми проявлениями микобактериоза у реципиентов органов были кожные и легочные заболевания [58, 154].

ВИЧ-инфицированные пациенты с низким уровнем CD4+ клеток находятся в группе высокого риска заражения МЛ, даже при прохождении антиретровирусной терапии [118, 229]. Отмечено, что у данных лиц инфекция может не ограничиваться легкими, и при прогрессировании МЛ возможна

генерализация процесса; при этом микобактериальные инфекции значительно увеличивают смертность среди людей с ВИЧ [92, 173].

Согласно исследованиям, проведенным Chen C.Y. et al. (2012 г.), пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены риску развития МЛ; это связано с иммуносупрессивным воздействием самого рака, а также такими факторами, как недостаточное питание, иммуносупрессивная таргетная терапия, химио- и лучевая терапия, стресс и хирургические вмешательства [81, 82, 99, 158].

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, выявили влияние микробиома на иммунитет человека, метаболизм и межклеточные коммуникации. Выдвинута гипотеза о том, что микробиом может изменить баланс между инфицированностью НТМБ и заболеванием. Ведутся исследования о роли респираторного микробиома в развитии и течении МЛ [218].

Первоначальное предположение ученых о том, что МЛ возникают только у людей с ослабленным иммунитетом, не подтверждается реальными показателями заболеваемости и клинической практикой; все больше случаев МЛ регистрируется у людей, не имеющих факторов риска [8, 16, 109, 180, 188, 239].

Таким образом, понимание факторов риска и путей распространения НТМБ играет ключевую роль в своевременной диагностике и профилактике заболеваний. Это знание позволяет разработать эффективные стратегии для выявления МЛ, а также способствует улучшению контроля за распространением НТМБ в популяции.

### **1.3 Клиническая картина микобактериоза легких**

Клинические проявления МЛ обычно неспецифичны и могут проявляться респираторным синдромом: кашлем с обильным отделением мокроты, кровохарканьем, одышкой и интоксикационным синдромом (потеря веса, утомляемость, субфебрилитет, астения). Часто клиническая картина может соответствовать проявлениям обострения ХЗОД [8, 12, 13, 14, 20, 223].

Т.Ф. Оттен (2005 г.) была установлена взаимосвязь клинических проявлений НТМЛ и превалирующего рентгенологического синдрома. При наличии каверн при рентгенологическом исследовании симптомы могут быть более выраженными и часто включают одышку, кашель с мокротой и кровохарканье. В случае очаговых изменений или бронхоэктазий по данным КТ ОГК респираторные симптомы обычно менее выражены и могут проявляться редким приступообразным кашлем [35]. Симптомы интоксикации в виде лихорадки, анорексии, утомляемости, недомогания и потери веса чаще встречались при кавернозной форме заболевания [19, 68]. В исследовании Olivier K.N. (2016 г.) пациенты с узловым и бронхоэктатическим фенотипом часто отмечали длительно сохраняющийся кашель, который может носить продуктивный характер, а также может сопровождаться кровохарканьем, утомляемостью, ночной потливостью и снижением веса [177].

Зайцевой А.С. и соавт. (2024 г.) установлено, что у пациентов с МЛ, не сопровождающимся выделением НТМБ с мокротой, реже были жалобы на кашель (35%) и выделение мокроты (21,7%) в отличие от пациентов, выделяющих НТМБ с мокротой (93,5% и 96,3% соответственно;  $p < 0,01$ ) [16].

В другом исследовании, посвященном изучению клинических особенностей у больных МЛ на фоне имеющих ХЗОД, установлено, что НТМБ с медленным типом роста на питательных средах выявляются при длительном течении основного заболевания, но не вызывают значительного утяжеления симптомов. Присоединение микобактериальной инфекции может усиливать респираторные симптомы (кашель, одышку), что обусловлено прогрессирующим развитием фиброза по данным КТ ОГК и снижением функциональных параметров [37, 38].

Клинические и рентгенологические признаки инфекции, вызванной *M. kansasii*, согласно исследованию Fjällbrant H. et al. (2014 г.) схожи с ТБ и включают лихорадку, кашель (иногда с кровохарканьем) и боль в груди. При исследовании рентгенологической картины часто характерными признаками являются инфильтраты и полостные образования [104].

Клинические проявления МЛ характеризуются значительным разнообразием, что может затруднять его диагностику; тем не менее необходимо исключить наличие микобактериальной инфекции у пациентов с анамнезом ХЗОД и у пациентов с длительно сохраняющимися респираторными симптомами.

#### **1.4 Рентгенологические проявления микобактериоза легких**

Рентгенологическая картина МЛ не имеет четких специфических признаков и проявляется различными синдромами, что усложняет дифференциальную диагностику МЛ с ТБ или ХЗОД [1, 7, 10, 46]. Изменения, обнаруженные при КТ ОГК, как и клинические признаки, неспецифичны и характеризуются выраженным разнообразием, включающим полостные образования, мелко- и среднеочаговую диссеминацию, а также очаги, фокусы и инфильтративные изменения на фоне фиброза, утолщение междолькового и перибронхиального интерстиция [1, 46, 134].

К наиболее распространенным рентгенологическим формам МЛ Jeong Y.J. (2004 г.) отнес фиброзно-кавитальную, узловую и бронхоэктатическую формы [134]. Фиброзно-кавитарная форма характеризуется полостными поражениями легких и чаще встречается у курящих пожилых мужчин, у которых в анамнезе имеются заболевания легких или перенесенный ТБ. Узловая и бронхоэктатическая формы проявляются множественными бронхоэктазами и мелкими узелками и чаще встречаются у некурящих пожилых женщин [16, 223]. В исследованиях Kang H.K. et al. (2015 г.) и Ide S. et al. (2015 г.) установлено, что узловая и бронхоэктатическая форма заболевания является наиболее распространенной, составляя примерно 50% случаев, с диапазоном от 43% до 79% в Канаде, США, Корее и Японии. В то же время частота фиброзно-кавитарных и неклассифицируемых форм варьировала от 17% до 40% и от 6% до 39% соответственно [130, 138].

При исследовании рентгенологических проявлений МЛ в Европе van Ingen et al. (2009–2014 гг.) [227] указали, что в Нидерландах у пациентов с *MAC* чаще

встречается кавернозная форма, чем узловая, в то же время во Франции [129, 227] наблюдается более низкая частота фиброзно-кавернозного заболевания по сравнению с узловой и бронхоэктатической формой, что соответствует данным исследований ученых в США и Юго-Восточной Азии [79, 93, 130, 138, 145, 164].

В работе Асанова Р.Б. (2021 г.) наличие бронхоэктазов в анамнезе у пациентов с полостными образованиями в легких может быть фактом в пользу МЛ при дифференциальной диагностике с деструктивным ТБ легких; двустороннее распространение полостей распада в легких было менее характерным для деструктивного ТБ по сравнению с МЛ: 5,8% против 72,0% ( $p < 0,01$ ). Для МЛ была характерна двусторонняя локализация (72,0%), 2–3 полости деструкции в легких (38,0%), с поражением в пределах 2 долей, верхнедолевая или нижнедолевая локализация справа и слева, или среднедолевая локализация справа, преимущественно среднего размера; возможны большие и гигантские полости деструкции в легких, неправильной формы, с нечеткими контурами внутренней и наружной стенок полости деструкции; наличие плотных очагов отсева в обоих легких; наиболее часто – наличие цилиндрических и мешотчатых бронхоэктазий (66,0%) [6].

При анализе КТ ОГК у пациентов с МЛ А.П. Саргсян, Н.Н. Макарьянц и соавт. (2021 г.) выявили особенности рентгенологической картины у пациентов с МЛ в зависимости от типа НТМБ. У всех больных были отмечены схожие рентгенологические признаки: фиброзные изменения (35%), очагово-инфильтративные изменения (75%), полостные образования (25%) и бронхоэктазы (67%). Эти изменения в основном локализовались перибронхиально, перибронхиолярно и периваскулярно, проявляясь в разной степени выраженности [37].

Согласно результатам исследования Амансахедова Р.Б. и соавт. (2018–2023 гг.), у пациентов с МЛ, вызванным медленно растущими видами НТМБ, наблюдаются диффузные и асимметричные изменения в легочной ткани, что приводит к нарушению легочной архитектуры и образованию грубых бронхоэктазов в мелких, средних и крупных бронхах. При ограниченной очаговой

форме могут проявляться незначительные признаки бронхолита, в основном в центральных отделах легких. В случае диссеминированной формы изменения имеют бронхогенный характер, затрагивая центральные участки и преимущественно проксимальные бронхи. Среди изменений могут преобладать цилиндрические и варикозные бронхоэктазии. Полостные формы представлены как одиночными, так и множественными бронхогенными полостями, которые могут содержать мелкие уплотнения с низкой плотностью и кальцификациями (альциноз, гиалиноз). Также отмечается выраженная плевральная реакция с зубчатыми наложениями, перилимфатической диссеминацией и вовлечением септ; возможен односторонний малый выпот и легкая реактивная лимфаденопатия. Анализ изменений легочной ткани у пациентов с МЛ, вызванным быстрорастущими НТМБ, показывает отсутствие значительных топографо-анатомических нарушений, что отличает их от медленно растущих НТМБ. У таких пациентов наблюдается более выраженная инфильтративная фаза, затрагивающая сосуды, плевру и мелкие бронхи, с образованием бронхоэктазий и симптомами бронхолита, а также более быстрая клиничко-рентгенологическая инволюция при динамическом наблюдении. Согласно выводам исследования, по данным КТ ОГК для МЛ наиболее характерны: асимметричное расположение очагов с распространением по бронхам, локализация очагов вокруг бронхов и сосудов, присутствие симптома «дерево в почках», незначительное вовлечение плевры. Эти характеристики помогают в диагностике МЛ [3, 5].

Рентгенологическая картина варьируется среди возбудителей МЛ: так выявление *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. malmoense* чаще сопровождаются формированием фиброзно-кавернозных изменений в легких, но редко приводят к узловато-бронхоэктатическим изменениям [79, 111, 121, 227, 231], а при МЛ, вызванном *M. abscessus*, чаще выявляются очаги и бронхоэктазы на КТ ОГК [87, 148, 232]. В другом исследовании у пациентов с верифицированным МЛ, вызванным *M. avium*, изменения чаще всего наблюдались в средних отделах легких и задних сегментах верхних долей. В случае МЛ, вызванного *M. intracellulare* и *M. kansasii*, изменения преимущественно возникали в средних и нижних отделах правого

легкого. Полостные образования были визуализированы у 20% пациентов, характеризовались слабо выраженным или отсутствующим фиброзным компонентом и в основном располагались в верхних долях легких [37].

### 1.5 Диагностика микобактериоза легких

В 2017 г. Британское торакальное общество (BTS) выпустило рекомендации [15, 117], основанные на обзоре мировой литературы по вопросам диагностики и лечения МЛ и мнениях экспертной группы. В 2020 году Американское торакальное общество (ATS) и Американское общество инфекционистов (IDSA) опубликовали совместное руководство по диагностике, лечению и профилактике нетуберкулезных микобактериальных инфекций [94].

Для диагностики МЛ требуется сочетание клинико-рентгенологических и микробиологических критериев.

#### *Клинические и рентгенологические критерии:*

1. Наличие симптомов со стороны дыхательной системы.
2. Выявление очаговых, полостных изменений в легких, множественных БЭ при рентгенологическом исследовании.
3. Исключение других заболеваний с аналогичной клинической и рентгенологической картиной.

#### *Микробиологические критерии:*

1. Наличие одного и того же вида НТМБ в двух или более образцах свободно откашливаемой мокроты.
2. Положительный результат культурального исследования материала, полученного при бронхоскопии (БС/жБАЛ).
3. Морфологические изменения в тканях (биоптатах легкого, внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), полученных инвазивными методами), такие как гранулематозное воспаление или обнаружение КУМ.

4. Выявление КУМ при микроскопии операционного материала в сочетании с однократным выделением культуры НТМБ из образца мокроты или материала, полученного при бронхоскопии.

Согласно диагностическим критериям, рекомендуется иметь более одного положительного результата посева мокроты с одним и тем же видом НТМБ в двух и более посевах [90, 111, 141, 175, 222]. Если анализ мокроты не позволяет верифицировать заболевание, может потребоваться бронхоскопия с БАЛ и биопсией легких [9, 111, 228].

Диагностическая значимость бронхологических образцов в выявлении микобактериальной инфекции была предметом исследования в нескольких работах, которые продемонстрировали их повышенную чувствительность по сравнению с анализом мокроты. БАЛ является одной из самых распространенных бронхоскопических процедур в фтизиопульмонологических учреждениях и, по данным публикаций, демонстрирует высокий уровень переносимости, безопасности и информативности [6, 56, 135, 157].

В работе Асанова Р.Б. (2021 г.) анализ эффективности этапов верификации диагноза при полостных образованиях легких установил, что наиболее эффективными являются инвазивные этапы обследования: бронхоскопия с комплексом биопсий и диагностические операции с эффективностью 67,1% и 100,0% соответственно ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 32,244$ ) [6]. В исследовании Park Ju-Hee et al. (2014 г.) у 130 пациентов, которым была выполнена бронхоскопия, при культуральном исследовании БАЛ был получен рост неспецифической флоры, НТМБ и МБТ в 29,5%, 21,3% и 0,8% случаев соответственно [179]. В исследовании Jett J.R. et al. (1981 г.) за пятилетний период наблюдения было проведено микробиологическое исследование мокроты у 6879 пациентов, из которых у 4120 (60%) были получены микобактериальные культуры: у 209 пациентов был диагностирован ТБ легких, у 428 пациентов – МЛ; у 254 из них была выделена *M. gordonae*, которая считалась непатогенной. Из оставшихся 174 пациентов с подтвержденным МЛ 40 (23%) прошли бронхоскопическое

исследование. Материал, взятый при бронхоскопии, выявил НТМБ у 38 из 40 пациентов (95%) [134].

Е. Tabata et al. (2019 г.), А. Sekine et al. (2017 г.), К. Maekawa et al. (2017 г.) проводили анализ особенностей эндоскопической картины при подозрении на МЛ и отметили зависимость выявления НТМБ в БАЛ и БС от КТ-морфологии процесса в легком [157, 193, 213]. При изучении диагностических мероприятий, примененных к больным МЛ, отмечено, что среди пациентов с отрицательными результатами анализа мокроты, но наличием полостей распада и/или бронхоэктазий в легких, прямая микроскопия БАЛ выявила КУМ в 50,0% случаев (8/16 обследованных). Положительные результаты ПЦР для идентификации *МАС* были получены в 66,7% (10/15 участников), в то время как культуральное исследование показало наличие *МАС* в 93,7% случаев (15/16). В образцах, взятых методом браш-биопсии, *МАС* были обнаружены в 35,7% (5/14 пациентов), а в материалах, полученных при трансбронхиальной биопсии легких, наличие *МАС* зафиксировано в 40,0% (2/5 пациентов) [211].

В работе Шабалиной И.Ю. (2021г) пациентам с узелково-бронхоэктатическими изменениями легких проведен анализ сравнительной эффективности биопсий (БАЛ/БС), выполненных при бронхоскопии с использованием навигационной методики радиальной эндобронхиальной ультрасонографии (рЭБУС) и классической бронхоскопии, основанной на оценке КТ ОГК: в группе 1 МЛ был диагностирован у 80,0% (8/10) пациентов, в группе 2 результат был ниже – у 45,5% (5/11) пациентов. Однако при сравнительном анализе эффективности различных модальностей видеобронхоскопии (ВБС) установлено, что при ограниченных ресурсах отделений эндоскопии в случаях высокой вероятности микобактериальной инфекции следует отдавать предпочтение БАЛ [56].

У пациентов с очаговой/узелковой формой МЛ часто окончательная верификация диагноза достигается хирургическим методом [84]. Сегментарные резекции являются наиболее распространенными лечебно-диагностическими операциями [36]. Исследования, посвященные эффективности хирургического

вмешательства при МЛ, показывают, что анатомические резекции легких могут иметь преимущества по сравнению с атипичными методами [30]. Гунтуповой Л.Д. и ее коллегами (2016 г.) установлено, что в 35,4% случаев лишь анализ оперативного материала позволил определить возбудителя и установить диагноз микобактериоза [11]. Однако по данным Смирновой Т.Г. (2019–2020 гг.) в результате многолетнего наблюдения и исследования образцов от 3675 пациентов установлено, что процент выявления НТМБ из хирургического материала существенно ниже, чем из респираторного (6,2% и 16,67% от всех выявленных НТМБ соответственно). Особенностью видового состава НТМБ, выявленных из хирургического материала, явилось превалирование *M. abscessus*, *M. kansasii* и *M. xenopi* [42, 44].

Согласно исследованиям Лепехи Л.Н. и соавт. (2020–2023 гг.), при изучении хирургического материала у прооперированных больных МЛ, вызванный различными видами НТМБ, характеризуется уникальными тканевыми и клеточными реакциями, отражающими патогенез, который отличается от туберкулезного воспаления, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний [24, 25, 26, 38].

Таким образом, ведущие мировые эксперты, занимающиеся изучением МЛ, подчеркивают критическую важность этиологической верификации заболевания для разработки наиболее оптимальных стратегий терапии [17, 191].

## **1.6 Методы идентификации нетуберкулезных микобактерий**

Культивирование микобактерий на питательных средах является предпочтительным методом для идентификации как быстрорастущих, так и медленно растущих видов НТМБ и считается «золотым стандартом» диагностики [21, 30, 40]. Согласно мнению экспертов, текущие диагностические рекомендации необходимо дополнить МГМ-исследования для определения вида НТМБ и анализа на чувствительность к антибактериальным препаратам, что существенно

сократит сроки диагностики и позволит незамедлительно начать лечение [31, 32, 73, 146, 159, 228].

Концентрация мазков мокроты при ЛЮМ дает положительные результаты примерно у половины пациентов с предполагаемым или подтвержденным МЛ. Микроскопию мазков наиболее оптимально выполнять в сочетании с тестами амплификации нуклеиновых кислот. Картриджи этой тест-системы позволяют напрямую выявлять ДНК НТМБ в образцах мокроты. К таким системам относятся Artus<sup>®</sup> *Mycobac. dif.* LC-ПЦР (Qiagen, Германия), Speed-oligo<sup>®</sup> Direct *Mycobacterium tuberculosis* (Vircell, Испания), Geno-Sen's<sup>®</sup> МТС/МОТТ ПЦР в реальном времени (Corbett Research, Австралия) и GenoType<sup>®</sup> *Mycobacteria Direct* (Hain Lifescience, Германия) [106, 108, 167, 192, 199, 215].

Российскими учеными совместно с НПК «Синтол» были разработаны методы выявления ДНК МБТ и НТМБ в диагностическом материале; система позволяет идентифицировать ДНК 18 видов НТМБ (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. gastri*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*). Результаты показали 100%-ную специфичность и чувствительность ПЦР при работе с культурами микобактерий, а также 100%-ную специфичность и 69,70%-ную чувствительность при анализе диагностического материала и позволяют выявлять их присутствие в образцах одновременно в одной пробирке [42, 51, 205, 224].

При культуральном исследовании диагностических образцов, согласно британским рекомендациям, следует использовать жидкую среду Middlebrook 7Н9 в системах MGIT<sup>®</sup> (Becton, Dickinson and Company, США), BactAlert<sup>®</sup> (bioMérieux, Франция) или VersaTrek<sup>®</sup> (Trek Diagnostic Systems, США) вместе с агаром Левенштейна–Йенсена или Middlebrook (7Н10 или 7Н11) [117]. Исследования показали, что комбинация твердой и жидкой среды увеличивает чувствительность культуры более чем на 10% [33, 161, 168, 208].

На сегодняшний день в мире секвенирование ДНК является наиболее разрешающим методом для идентификации вида НТМБ [143, 163]. Этот подход

включает таргетное секвенирование генов и мультилокусное типирование последовательностей, которые изучают гены: *rpoB*, *hsp65*, *16S* рРНК и *16S–23S* рРНК, а также область внутреннего транскрибируемого спейсера; кроме того, широко используется полногеномное секвенирование [139, 198, 206]. Однако полногеномное секвенирование требует значительных затрат и не подходит для рутинного диагностического скрининга в эндемичных регионах.

Использование различных диагностических методов в период обследования, даже с некоторым дублированием, становится необходимым для достижения максимально точных и достоверных результатов в определении возбудителя микобактериальных инфекций. Важным аспектом в диагностике МЛ является одновременное использование комплекса микробиологических и МГМ. Сочетание этих методов обеспечивает высокую эффективность диагностики МЛ, способствует быстрой интерпретации результатов и позволяет в короткие сроки начать лечение и улучшить клинический прогноз пациентов [39].

### **1.7 Дифференциальная диагностика микобактериоза легких**

Ученые выделяют несколько ключевых проблем, связанных с диагностикой МЛ: пациентам с МЛ часто ошибочно устанавливают диагноз ТБ из-за схожих клинических и рентгенологических признаков, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Эти пациенты госпитализируются в противотуберкулезные диспансеры (ПТД), что подвергает их риску заражения ТБ и приводит к неправильному лечению. Недостаточное оснащение медицинских учреждений также является причиной гиподиагностики МЛ – не всегда имеется необходимое оборудование лабораторий для идентификации НТМБ, которое крайне важно для определения этиологии инфекционного процесса и выбора правильной стратегии ведения пациента. Многие специалисты, включая фтизиатров, недостаточно знакомы с методами диагностики МЛ и лечения пациентов, а также отсутствуют регламентирующие документы для ведения таких пациентов [28, 64, 113].

В исследовании Карпиной Н.Л., Асанова Р.Б. (2020 г.), проведенном на 122 пациентах, установлено, что при обнаружении полостных образований в легких в 82,8% случаев присутствует микобактериальная инфекция. Из них ТБ легких был подтвержден в 41,8% случаев, а МЛ – в 41% [19]. Это опровергает мнение, что полости в легких чаще всего связаны с ТБ. Исследование показало, что микроскопия не является надежным методом для диагностики микобактериальных инфекций. Чтобы избежать ошибок при дифференциации ТБ и МЛ, необходим скрупулезный подход, позволяющий точно определить вид микобактерий [19, 178]. Диагностика очаговой формы МЛ также вызывает трудности, так как она может напоминать ТБ [2] или периферический рак легкого. Для точной диагностики требуется обследование, включающее морфологическую верификацию и комплексное микробиологическое исследование [4, 45].

Из-за ошибочной диагностики различных форм ТБ легких (диссеминированного, фиброзно-кавернозного, очагового) 65,6% пациентов находились под наблюдением фтизиатра и получали противотуберкулезное лечение [57].

Изучается проблема сочетанного течения МЛ и ТБ легких. Учеными ФГБНУ «ЦНИИТ» была выполнена оценка частоты выявления смешанных популяций микобактерий у больных ТБ и МЛ и определение видового состава этих популяций. При исследовании клинических изолятов микобактерий, выделенных от 5531 пациента, находившегося на лечении или обратившегося за консультацией в ФГБНУ «ЦНИИТ», культуру выделяли в системе автоматической регистрации роста культур ВАСТЕС MGIT 960; видовую идентификацию проводили МГМ-набором GenoType® *Mycobacterium* CM/AS (Hain Lifescience, Германия) и/или набором, основанным на мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Частота выявления смешанной микобактериальной инфекции культуральным методом у пациентов составляла 1,16% за период 2011–2023 гг. Наиболее распространенными комбинациями видов были *M. tuberculosis* + *M. avium* и *M. avium* + *M. intracellulare* [43].

Необходимо дифференцировать МЛ и ХЗОД, так как имеется схожесть как клинических, так и рентгенологических проявлений, особенно при бронхоэктатической форме заболевания. В исследовании Шмелева Е.И., Зайцевой А.С., Макарьянц Н.Н. (2022 г.), выполненным у 190 пациентов, проходивших лечение в федеральном центре, в 22,2% случаев МЛ был диагностирован только после операции. До этого момента пациенты проходили длительное наблюдение у врачей разных специальностей по поводу ХЗОД [57].

Выявление НТМБ в мокроте не всегда указывает на наличие заболевания – это может быть связано с загрязнением образца из внешней среды во время сбора или транспортировки образцов, либо с колонизацией дыхательных путей. Поэтому для надежного подтверждения диагноза необходим комплексный анализ всех клинических, лабораторных и инструментальных данных [141, 189, 223]. В исследовании, проведенном в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии г. Минска, у 91 (85,84%) из 106 пациентов исследуемой группы, госпитализированных в клинику, диагноз МЛ соответствовал критериям Американского торакального общества. У 14,15% пациентов имела место гипердиагностика МЛ [49].

## **1.8 Выводы по главе 1**

Анализ литературных данных, посвященных проблеме МЛ, показал, что в мире и РФ регистрируется увеличение случаев МЛ. Вариабельность рентгенсемиотики МЛ, отсутствие характерных клинических проявлений заболевания являются причиной позднего выявления патологических изменений в легких по данным КТ ОГК и длительного периода верификации диагноза.

С учетом вышеизложенного возникает необходимость разработки оптимальной стратегии диагностики, включающей неинвазивные и инвазивные методики с применением различных эндоскопических модальностей, ВАТС-биопсии и оценки их роли в эффективности верификации диагноза.

Перспективным направлением также является совершенствование диагностики МЛ с применением современных методов исследования, таких как МГМ.

Наиболее распространенным возбудителем МЛ в мире является *МАС*; однако до настоящего времени не было проведено ни одного исследования, посвященного сравнительному аспекту клинико-рентгенологических особенностей МЛ, вызванного наиболее часто встречающимися возбудителями, и определения ключевых параметров, связанных с проявлением МЛ, вызванного конкретным возбудителем.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

В период с 2018 по 2024 гг. на базе консультативного отделения Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» обследовано 128 пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii* (рисунок 2.1). Все пациенты, включенные в исследование, обращались в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» для обследования ввиду впервые выявленных изменений в легких (единичные и множественные очаговые изменения, полостные образования, бронхоэктазы, округлые образования).

Тип исследования: когортное ретроспективно-проспективное.

Критерии включения: взрослые пациенты с впервые выявленными изменениями в легких и микробиологически подтвержденным в условиях ФГБНУ «ЦНИИТ» диагнозом МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*.

Критерии невключения: ВИЧ-инфекция, пациенты с генетическими заболеваниями, выявление диагностически значимого титра неспецифической микробной флоры в материале мокроты ( $\geq 10^6$  КОЕ/тамп) или жБАЛ ( $\geq 10^4$  КОЕ/тамп), пациенты с тяжелыми декомпенсированными и нестабильными соматическими заболеваниями, сочетанное выявление МБТ и НТМБ в диагностическом материале.

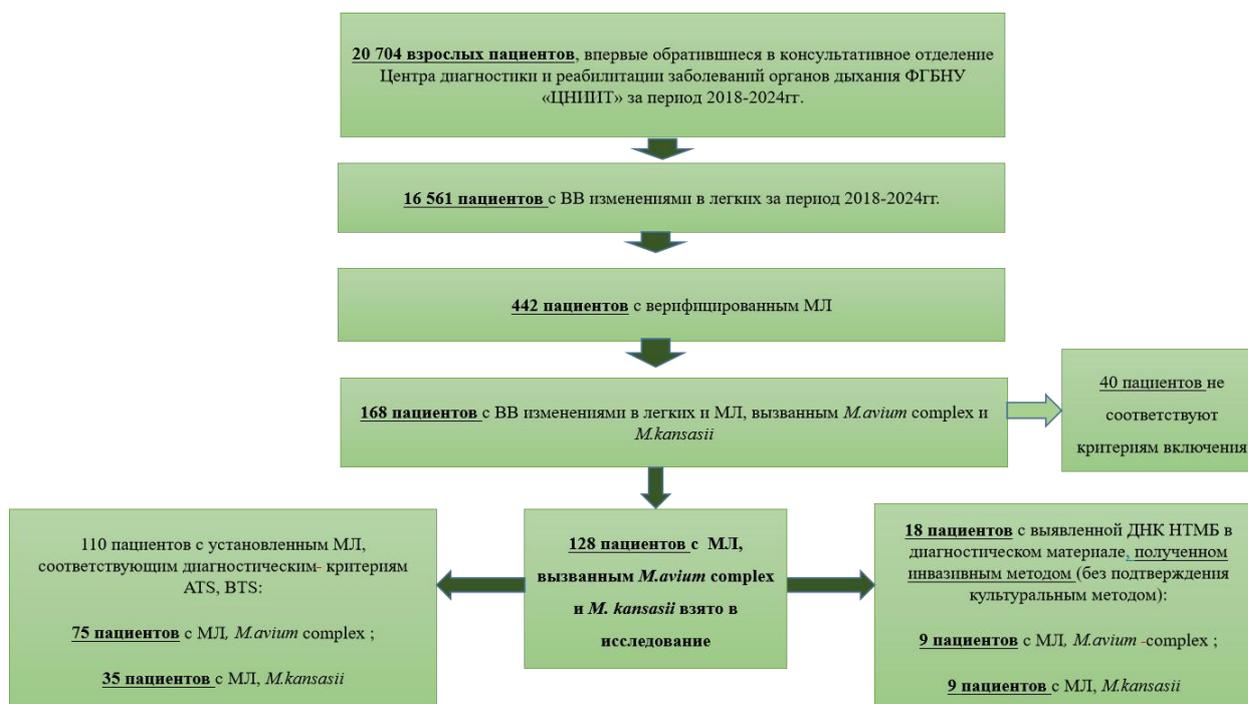


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Диагностика МЛ выполнялась поэтапно: при невозможности установить диагноз на I этапе обследования выполнялся II этап с применением эндоскопического обследования; при невозможности диагностировать заболевание на первых двух этапах пациенты были госпитализированы в стационар ФГБНУ «ЦНИИТ» для выполнения III этапа – VATS-резекции.

На I этапе обследования выполнялось:

1. Осмотр пациента, анализ анамнеза жизни, анализ сопутствующих заболеваний, ХЗОД, наличия и длительности жалоб, регистрация предварительного диагноза направившего учреждения.
2. Оценка показателей клинического анализа крови, реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), данных спирометрии и патологических изменений по данным КТ ОГК пациентов.
3. Двукратное исследование мокроты (микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования) с кратностью анализа 1 раз за 5–7 дней: микроскопия осадков мокроты, окрашенных люминесцентными красителями, культивирование на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в системе

автоматической регистрации роста ВАСТЕС MGIT 960 и на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена, ПЦР в режиме реального времени на выявление ДНК МБТ/НТМБ и на видовую идентификацию НТМБ, исследование на ДНК-стрипах для видовой идентификации НТМБ. Комплексное микробиологическое исследование мокроты проведено у 97/128 (75,8%) пациентов в ФГБНУ «ЦНИИТ». У 31/128 (24,2%) пациентов исследование мокроты проведено в региональных противотуберкулезных диспансерах (ПТД) с использованием традиционных микробиологических методов.

На II этапе обследования выполнялось бронхологическое исследование – ВБС с взятием материала (БАЛ/БС), в единичных случаях - в комплексе с трансбронхиальной биопсией. Полученный диагностический материал был направлен на цитологическое (для определения эндопульмональной цитограммы и микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену), микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования согласно этапу I. Комплексное микробиологическое исследование жБАЛ/БС выполнено у 81/107 (75,7%) пациентов в ФГБНУ «ЦНИИТ». У 26/107 (24,3%) пациентов в региональных ПТД выполнена бронхоскопия без забора диагностического материала для исследования.

На III этапе обследования выполнялась ВАТС-резекция легкого с последующим комплексным микробиологическим, молекулярно-генетическим, цитологическим и гистологическим исследованиями операционного материала.

Диагноз МЛ, вызванный *M. avium complex* и *M. kansasii*, был установлен 110 пациентам в соответствии с диагностическими критериями Британского торакального общества (BTS, 2017 г.) и Руководством Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) (2020 г.): выделение культуры НТМБ из 2 образцов мокроты или 1 образца материала, полученного при бронхоскопии и/или операционного материала. В исследование были дополнительно включены 18 пациентов с впервые выявленными изменениями в легких, у которых в операционном материале была обнаружена ДНК *M. avium complex* и *M. kansasii*, но результаты

культурального исследования на плотной и жидкой питательной среде были отрицательными, и диагноз МЛ был установлен с учетом выявленной ДНК.

## 2.2 Материалы исследования

Материалом для исследования являлись амбулаторные медицинские карты пациентов с результатами обследований, проведенных в консультативном отделении Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ», а также выписки с предшествующих этапов обследования и лечения.

## 2.3 Характеристика пациентов

Среди обследованных пациентов преобладали женщины – 74,2% (95/128), мужчин было 25,7% (33/128),  $p < 0,01$ . Возраст пациентов варьировал от 22 до 86 лет, средний возраст составил 51,7 [41; 63] (рисунок 2.2).

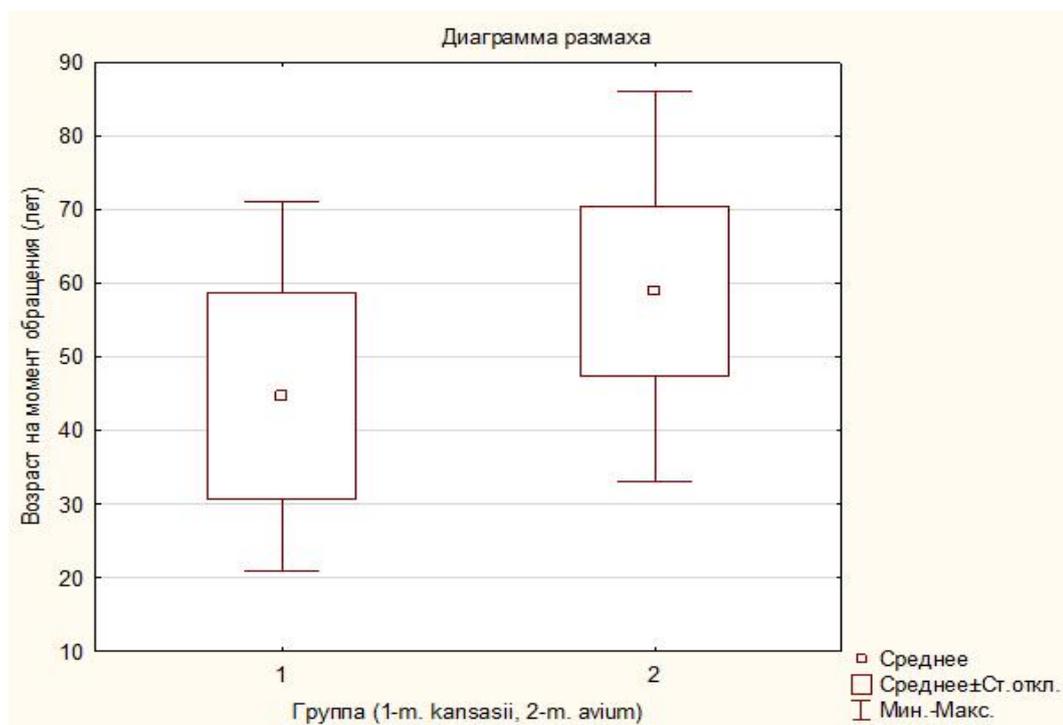


Рисунок 2.2 – Возраст пациентов с верифицированным МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Согласно классификации по возрастам, принятой ВОЗ, выполнено распределение по полу и возрасту пациентов с МЛ, вызванным различными видами возбудителей (таблица 2.1–2.2).

Таблица 2.1 – Распределение по полу и возрасту пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*

Возраст	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-44 лет	14	16,6	2	2,3	16	19,0
45-59 лет	27	32,1	1	1,1	28	<b>33,3*</b>
60-74 лет	22	26,1	9	10,7	31	<b>36,9*</b>
75 и более	8	9,5	1	1,1	9	10,7
Всего	71	<b>84,5*</b>	13	15,4	84	100

Примечание: \* статистически значимые различия между показателями.

Таблица 2.2 – Распределение по полу и возрасту пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*

Возраст	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-44 лет	9	20,4	15	<b>34,0*</b>	24	<b>54,5*</b>
45-59 лет	10	22,7	3	6,8	13	29,5
60-74 лет	5	11,3	2	4,5	7	15,9
75 и более	0	0	0	0	0	0
Всего	24	54,5	20	45,4	44	100

Примечание: \* статистически значимые различия между показателями.

Как видно из представленных данных, среди пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, преобладали женщины – 84,5% (71/84) по сравнению с лицами мужского пола – 15,4% (13/84) ( $p < 0,05$ ). Среди лиц женского пола преобладали пациентки среднего и пожилого возраста: 33,3% (28/84) и 36,8% (31/84) соответственно, по сравнению с лицами молодого возраста – 19,0% (16/84), ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, преимуществ по

гендерному распределению не было выявлено: женщины составили 54,5% (24/44), а мужчины – 45,4% (20/44), ( $p>0,05$ ). При анализе возраста пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, установлено, что 54,5% (24/44) составили лица молодого возраста, что определило социальную значимость проблемы микобактериоза легких.

Пациенты с МЛ первично были обследованы в учреждениях общей лечебной сети и ПТД по поводу впервые выявленных изменений в легких (рисунок 2.3).

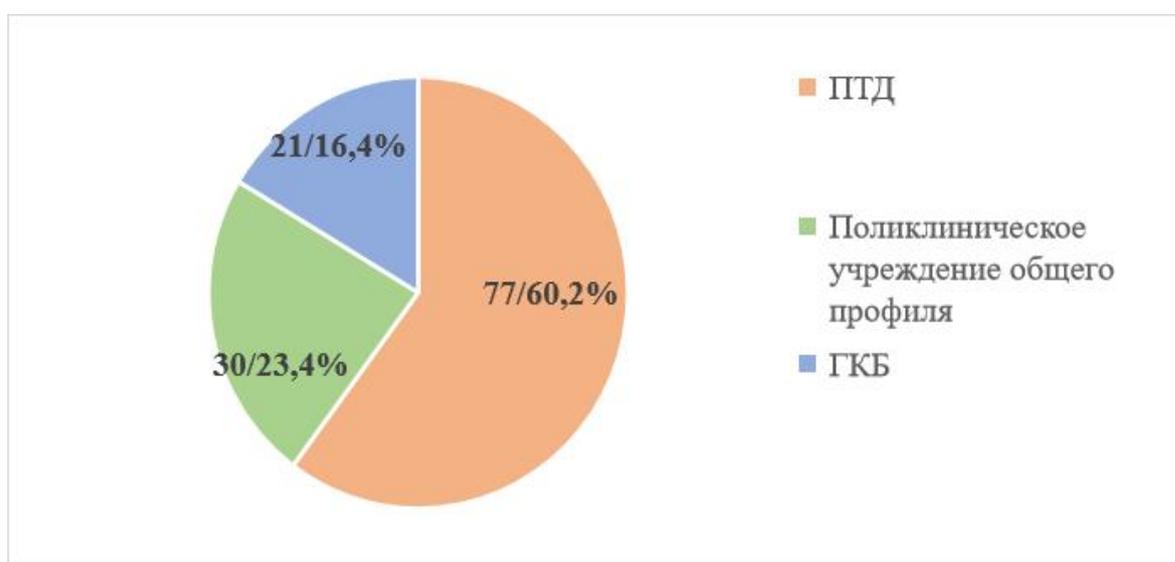


Рисунок 2.3 – Структура медицинских учреждений, в которых пациенты с МЛ обследованы первично

При анализе структуры медицинских учреждений, в которых пациенты, включенные в исследование, были обследованы первично, установлено, что наибольшее число пациентов – 60,2% (77/128) – были обследованы в ПТД, реже – в 23,4% (30/128) случаев в поликлинических учреждениях общего профиля и в 16,4% (21/128) случаев – в городских клинических больницах (ГКБ) широкого профиля.

Пациенты были направлены в ФГБНУ «ЦНИИТ» из медицинских учреждений с диагнозами: МЛ, ТБ, впервые выявленное ХЗОД: бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит с бронхоэктазами,

бронхоэктазии, бронхит, ХОБЛ. Структура предварительных диагнозов при направлении представлена на рисунке 2.4.

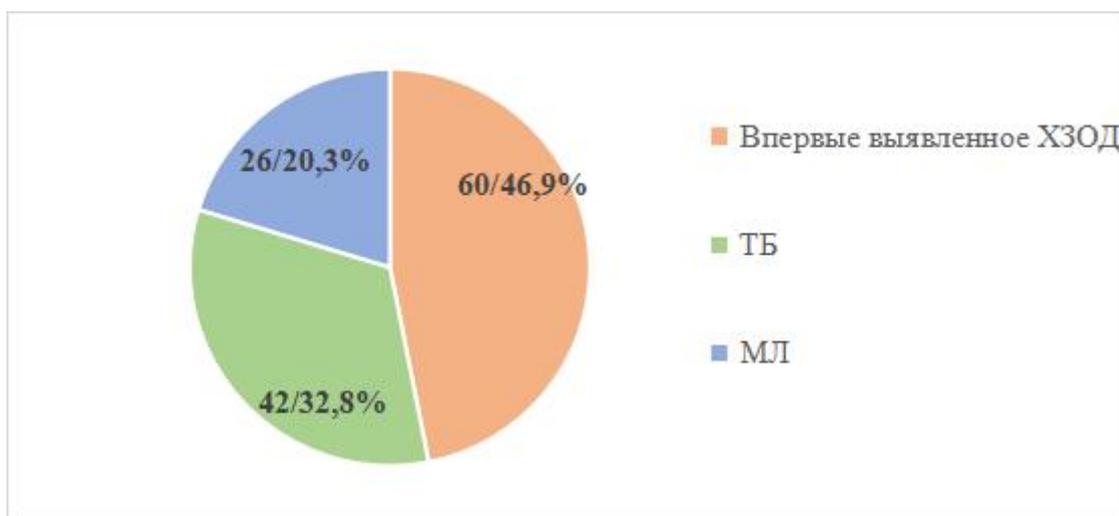


Рисунок 2.4 – Структура предварительных диагнозов при направлении пациентов в ФГБНУ «ЦНИИТ»

В структуре общей когорты пациентов, включенных в исследование, среди предварительных диагнозов чаще всего регистрировались впервые выявленное ХЗОД, что отмечено в 46,9% случаев (60/128), в 32,8% (42/128) – ТБ, и только 20,3% (26/128) пациентов были направлены для уточнения наличия МЛ.

У 73/128 пациентов с МЛ (57,1%) была выявлена сопутствующая патология (ХЗОД и коморбидная патология). Среди коморбидной патологии выделили хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной и мочевыводящей систем, сахарный диабет, ревматические и онкологические заболевания в анамнезе.

Клинические проявления МЛ представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Клинические проявления МЛ

Клинические проявления	Пациенты с МЛ, n=128		Уровень Р
	Абс.	%	
1.Респираторные жалобы	70	54,6	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05
2.Интоксикационный синдром	69	53,9	
3.Без проявлений	42	32,8	

Из данных, представленных в таблице, видно, что у большей половины пациентов с МЛ отмечались респираторные жалобы и интоксикационный синдром, без достоверных различий: 54,6% (70/128) и 53,9% (69/128) соответственно. Клинические проявления заболевания отсутствовали только у 32,8% (42/128).

В рамках проявлений интоксикационного синдрома присутствовали жалобы на слабость у 69/69 пациентов (100%), снижение массы тела – у 17/69 (24,6%), жалобы на лихорадку до фебрильных значений предъявляли жалобы всего 6/69 пациентов (8,7%). При анализе характера кашля было отмечено, что у 31/70 (44,2%) пациентов он был сухим, у 14/70 (20%) со слизистой мокротой, у 25/70 (35,7%) с отделением гнойной мокроты ( $p>0,05$ ).

В целом у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, состояние было расценено как удовлетворительное у 120/128 (93,7%), состояние средней степени тяжести диагностировано у 8/128 (6,3%) и было обусловлено выраженным интоксикационным синдромом.

Таким образом, пациенты были направлены в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» с неспецифическими клиническими проявлениями заболевания органов дыхания.

У пациентов, включенных в исследование, на основании клинорентгенологических данных в дифференциально-диагностическом ряду рассматривались: ТБ, МЛ, впервые выявленное ХЗОД, заболевания легких, вызванные неспецифической микробной флорой и грибами, онкологический процесс.

С целью этиологической верификации МЛ пациентам была выполнена этапная диагностика (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Этапы обследования пациентов с МЛ

Из данных рисунка видно, что I этап обследования был выполнен всем 128 (100%) пациентам с МЛ. II этап диагностики с выполнением ВБС был выполнен 107/128 (83,6%) пациентам с МЛ. III этап – хирургическое вмешательство с диагностической целью – был применен у 40/128 (31,3%) пациентов с МЛ. Таким образом, инвазивные диагностические вмешательства были выполнены более чем у половины – 83,6% (107/128) пациентов с МЛ, обратившихся в ФГБНУ «ЦНИИТ».

## 2.4 Методы исследования

Всем пациентам в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» было проведено подробное изучение анамнеза жизни, бронхолегочных и коморбидных заболеваний; сбор жалоб, оценка их продолжительности, физикальное обследование.

У всех пациентов, включенных в исследование, была выполнена оценка распространенности изменений по данным КТ ОГК сроком давности не более 1 месяца. В ФГБНУ «ЦНИИТ» КТ ОГК с последующей мультипланарной

реконструкцией изображений выполнялась на аппаратах Somatom Emotion 16 и Somatom go UP 32 фирмы Siemens (Германия) с шагом 0,6 и pitch 1,5. При стандартном компьютерно-томографическом исследовании в спиральной технологии сканирования технические условия исследования составляли: напряжение генерирования рентгеновского излучения – 120 кВ, экспозиция – от 200 до 250 мАс, отношение смещения стола за один оборот трубки к толщине пучка рентгеновского излучения. Сканирование проводили в положении больного лежа на спине с заведенными за голову руками. Осевой оптический центратор находился на срединной линии тела. Исходный уровень определялся по топограмме. Спиральное сканирование производили в краниокудальном направлении при задержанном дыхании больного. Метку оптического центратора наводили на уровень яремной вырезки – нулевой уровень отсчета, от которого проводили сканирование до уровня диафрагмы с захватом плевральных синусов. Полученные изображения анализировали в различных электронных «окнах» – стандартном легочном и медиастинальном «окне». Применение относительно узкого мягкотканого «окна» (ширина +350...+500 HU, уровень +35...+45 HU) позволяло оценить состояние грудной стенки, плевры и плевральной полости. Легочное «окно» (ширина +900...+1200 HU, уровень –850 HU) использовали для уточнения характера изменений в легочной ткани. Плевральное «окно» (ширина +1500...+2000 HU, уровень –600 HU) использовали для оптимального изображения легочной ткани с содержащимися в ней сосудами, бронхами, листками плевры и другими мягкоткаными структурами.

Исследование клинического анализа крови проводили в клинической лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ» на автоматических гематологических анализаторах NIHON KONDEN MEK-6410K (Япония) и ABX Micros ES60 (Франция).

Иммунодиагностика проводилась с применением пробы с АТР (зарегистрированное название – «Диаскинтест®»).

Реакцию на пробу с АТР через 72 часа оценивал врач, регистрируя в медицинских документах результаты теста.

Реакция учитывалась как:

- отрицательная – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2–3 мм (возможно в виде «синячка»);
- сомнительная – при наличии гиперемии любого размера без инфильтрата;
- положительная – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Функцию легких оценивали с помощью спирометрии на аппарате «Master Screen Pneumo» фирмы Jaeger, a subsidiary of Viasys Healthcare (США), с соблюдением клинических рекомендаций по проведению и интерпретации результатов спирометрии 2023 года. При спирометрии определяли: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), отношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ , отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Основные спирометрические показатели оценивали в литрах и по их отношению к должным величинам в процентах, а  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  – в процентах. Абсолютные величины всех анализируемых показателей использовали для определения их нормальных значений. Нормой считали, если их величины находились в диапазоне нормальных значений абсолютной величины должной  $\pm 1,645 SD$ . Все показатели спирометрии оценивали как патологические при их снижении ниже нижней границы нормы. При оценке выраженности патологических отклонений использовали фиксированное значение в процентах от должной величины с учетом нижней и верхней границы нормы. В качестве должных величин использовали данные Европейского сообщества угля и стали 1993 г. [209]. Изменения вентиляционной функции легких по данным спирометрии оценивали как обструктивные при  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  ниже нижней границы нормы и менее 70%, как рестриктивные при ЖЕЛ, ФЖЕЛ или  $ОФВ_1$  ниже нижней границы нормы абсолютной величины показателя и менее 80% должной величины и  $ОФВ_1/ЖЕЛ \geq 70\%$ , как смешанные нарушения – при сочетании изменений обструктивного и рестриктивного типов [18].

Бронхологическое обследование выполнялось в отделении эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ

«ЦНИИТ». По данным КТ ОГК определялся бронх, дренирующий зону изменений в легочной паренхиме. Диагностическая ВБС выполнялась видеобронхоскопами высокого разрешения Olympus BF-Q190 (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) и Pentax EB15-J10 (HOYA Corporation, PENTAX Lifecare Division, Tokyo, Japan) под местной анестезией (спрей лидокаина 10% и раствор лидокаина 2%). При визуальной оценке трахеобронхиального дерева определялось состояние слизистой оболочки бронхов, их просветов, межбронхиальных шпор, наличие и характер бронхиального содержимого. После осмотра бронхиального дерева через ранее определенный по данным КТ ОГК «целевой» бронх 3–4 порядка осуществлялся БАЛ или аспирировался БС. Для взятия БАЛ устье бронха обтурировалось дистальным концом эндоскопа, через инструментальный канал аппарата выполнялась серия последовательных введений стерильного подогретого до 37 °С изотонического раствора NaCl по 20 мл общим объемом 80–100 мл с последующей аспирацией после каждого введения (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6 – Диагностическая ВБС

БАЛ собирался в стерильный одноразовый контейнер с помощью одноразовой аспирационной системы, подключенной к электроотсосу, далее полученный БАЛ, объем которого составлял от 40 до 60 мл, порционно распределялся на аликвоты и направлялся на бактериологическое, молекулярно-генетическое и цитологическое исследования. Транспортировка образцов в цитологическую и микробиологическую лабораторию осуществлялась в течение 40 минут.

Методика цитологического анализа БАЛ включала несколько этапов. Исходный объем образца составлял 10 мл. После фильтрации через стерильную марлю в силиконизированную пробирку проводили оценку жизнеспособности альвеолярных макрофагов с помощью 1% раствора трипанового синего: нежизнеспособные клетки окрашивались в синий цвет, а жизнеспособные оставались неокрашенными; процент жизнеспособности определяли путем подсчета 100 клеток в камере Горяева/Фукса-Розенталя. Общую клеточность в 1 мл БАЛ устанавливали с использованием жидкости Сампсона. Для проведения цитограммы осадок, полученный после центрифугирования (1500 об/мин, 10 мин), использовали для приготовления мазков с последующей фиксацией и окраской по Романовскому.

Пациенты, у которых после проведения комплексного обследования на амбулаторном этапе диагноз не удалось верифицировать и у которых предварительный диагноз направившего учреждения был ТБ, были госпитализированы в хирургическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» для выполнения VATC-резекции легкого. Проводилось исследование операционного материала: бактериологическое, цитологическое и гистологическое. Материалы VATC-биопсий фиксировали в 10% растворе забуференного формалина (рН 7,2–7,4), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин. Полученные на микротоме срезы толщиной 3–4 микрона окрашивали гематоксилином и эозином (обзорная окраска). Помимо обзорной окраски, проводилось окрашивание по Цилю–Нильсену для выявления КУМ в препаратах с обязательным использованием положительного контроля. При

морфологическом исследовании материала проводился анализ характера гранулематозной реакции, ее топографических особенностей и состояния окружающих тканей. Предметные стекла просматривали в световом микроскопе Leica DM4000B.

Проведены бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования диагностического материала (мокрота – 2 образца с кратностью анализа 1 раз за 5–7 дней, материалы бронхологического обследования и/или операционный материал – по 1 образцу). Представленные для исследования биологические образцы исследовали методом ПЦР для выявления ДНК МБТ/НТМБ [225], проводили ЛЮМ для выявления КУМ, посев на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 (культивирование в ВАСТЕС MGIT 960, Becton Dickinson, США) и на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена. При получении положительного результата ПЦР на ДНК НТМБ проводили видовую идентификацию возбудителя на ДНК-стрипах (GenoType® *Mycobacterium* CM/AS, Hain Lifescience, Германия – для образцов, полученных до 2020 года) и методом ПЦР («Амплитуб-НТМБ-дифференциация», Синтол, Россия). При получении культуры также проводилась видовая идентификация описанными выше МГМ-методами.

Микроскопическое исследование приготовленных препаратов, окрашенных люминесцентными красителями, проводили при 400× увеличении согласно Приказу МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Массивность бактериовыделения оценивали по числу КУМ в полях зрения (рисунок 2.7).

Микобактерии из диагностического материала выделяли посевом на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена и на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в системе автоматической регистрации роста культур ВАСТЕС MGIT 960.

Исследование в системе ВАСТЕС MGIT 960 осуществляли согласно стандартному протоколу производителя (Becton Dickinson, США) [202]. Протокол исследования в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 при

отрицательном результате составлял 42 дня. Показания прибора контролировали ежедневно на наличие положительных и отрицательных результатов. При получении культуры отсутствие неспецифической микрофлоры контролировали посевом выросшей культуры на кровяной агар. Специфичность роста подтверждали микроскопией с окраской по Цилю–Нильсену и иммунохроматографическим тестом для качественного определения антигена МРТ64 МБТ. Положительный результат микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену и отрицательный результат иммунохроматографического теста позволял предположить рост НТМБ. В этом случае проводили идентификацию выросшей культуры МГМ (на ДНК-стрипах или мультиплексной ПЦР в режиме реального времени).

Посев диагностического материала на плотную питательную среду проводили согласно рекомендациям, изложенным в Приказе № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Деконтаминированные осадки биоматериала в объеме 0,5 мл инокулировали в пробирку со средой Левенштейна–Йенсена, соблюдая стерильность. Инкубацию проводили при 37 °С в течение 12 недель, еженедельно контролируя рост культуры.

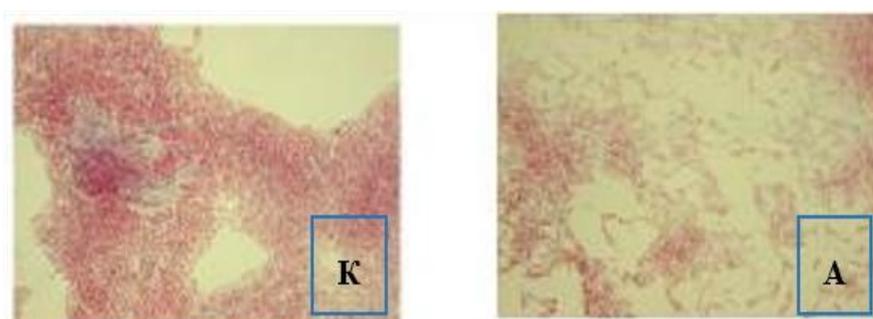


Рисунок 2.7 – Микроскопический препарат, *M. kansasii* (К), *M. avium* complex (А)

ДНК МБТ/НТМБ в диагностическом материале выявляли с использованием тест-системы, разработанной в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» совместно с «НПФ Синтол». Эта система выявляет специфичные для НТМБ

участки генов *meth* и *tuf*, что позволяет дифференцировать НТМБ от МБТ и родственных КУМ [224].

Видовую идентификацию НТМБ на ДНК-стрипах проводили с использованием тестов GenoType® *Mycobacterium* CM и AS (Hain Lifescience, Германия). Тест GenoType® *Mycobacterium* CM позволяет идентифицировать следующие виды микобактерий: *M. avium* ssp., *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*/*M. ulcerans*, комплекс *M. tuberculosis* и *M. xenopi*; GenoType *Mycobacterium* AS – *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*/*M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* и *M. shimoidei*. Тесты проводили согласно протоколу производителя. Полученные результаты оценивали с помощью прилагаемого к инструкции шаблона.

Видовую идентификацию методом ПЦР проводили набором «Амплитуб-НТМБ-дифференциация» (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. Набор позволяет подтвердить наличие в образце ДНК НТМБ и установить принадлежность к 12 видам НТМБ (*M. intracellulare*, *M. avium*, *M. xenopi*, *M. chimaera*, *M. kansasii*, *M. lentiflavum*, *M. gordonae*, *M. paragordoniae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. malmoense*).

После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Анализ статистических данных выполнен с помощью непараметрических методов; для статистической обработки результатов использовали программы MS Excel, GraphPad (GraphPad Software Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software Inc., Бельгия).

Для всех количественных признаков была выполнена проверка на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка), как для всей выборки в целом, так и для сравниваемых групп. Нормально распределенные количественные величины описывались с помощью среднего арифметического и

стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ); сравнение групп по данным признакам было реализовано посредством  $t$ -критерия Стьюдента для независимых групп.

В случае распределения, отличного от нормального, а также при малом количестве наблюдений в группе, использовались значения медианы, верхнего и нижнего квартилей ( $Me [Q1; Q3]$ ); при сравнительном анализе подобных признаков применялся критерий Манна–Уитни.

Описание качественных признаков приведено с помощью абсолютных и относительных частот. Сравнение изучаемых групп по распределению частот было выполнено с помощью двустороннего точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Статистический анализ факторов риска МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, проводили в GraphPad Prism 9.5.1 (GraphPad Software Inc., LLC, США). Взаимосвязи между факторами изучали с построением корреляционной матрицы (коэффициент Спирмена, шкала Чеддока). Ведущие предикторы выявляли методом линейной регрессии, а для построения прогностической модели риска применяли логистическую регрессию. Порог статистической значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИМИСЯ ВИДАМИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛЕГКИХ

Для изучения проблем диагностики МЛ, вызванного наиболее часто встречающимися видами возбудителей, выполнен анализ популяционной когорты пациентов с впервые выявленными изменениями в легких, обратившихся в ФГБНУ «ЦНИИТ», сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, выполненного во время диагностического поиска. В данной главе диссертационного исследования приведены результаты:

1. Анализ частоты МЛ, видового разнообразия возбудителей МЛ при обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких.

2. Анализ взаимосвязи коморбидной патологии и МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*.

3. Сравнительный анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii* при впервые выявленных изменениях в легких.

4. Результаты логистической регрессии для прогнозирования риска развития МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*

5. Оценка информативности бронхобиопсий (жБАЛ/БС) цитогаммы и эндоскопической картины у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

6. Анализ структуры, частоты и причин расхождения предварительного и верифицированного диагноза у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*.

### 3.1 Структура и частота встречаемости микобактериоза легких при обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких

Проведен анализ результатов обследования пациентов, обратившихся в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу впервые выявленных изменений в легких в период с 2018 по 2024 г.

Распределение соотношения первичной обращаемости пациентов и частоты МЛ по годам представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Частота выявления МЛ среди пациентов с впервые выявленными изменениями в легких в период с 2018 по 2024 гг.

Годы	Число пациентов с впервые выявленными изменениями в легких	Частота выявления МЛ у пациентов с впервые выявленными изменениями	
		Абс.	%
2018	2744	66	2,0
2019	3290	78	2,3
2020	2324	53	2,2
2021	2099	53	2,5
2022	2016	61	3,0
2023	2067	68	3,2
2024	2021	62	3,0
Всего	16561	441	2,6

Как видно из данных таблицы, всего было обследовано 16 561 пациента. В результате проведенного комплексного обследования у 441/16 561 пациентов (2,6 %) был диагностирован МЛ.

Анализ ежегодной частоты выявления МЛ в условиях противотуберкулезного учреждения федерального уровня на протяжении 7 лет (2018–2024 гг.) показал, что достоверных различий в частоте выявления МЛ в зависимости от года обращения пациентов за медицинской помощью не было найдено ( $p>0,05$ ), однако отмечена тенденция к увеличению частоты МЛ от 2,0 % в 2018 г. до 3,0 % в 2024 г.

Выполнен анализ видового разнообразия возбудителей МЛ у пациентов, обследованных в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 г. по 2024 г. (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Видовое разнообразие возбудителей МЛ у пациентов, обследованных в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 г. по 2024 г.

Возбудитель МЛ	Число пациентов	
	Абс.	%
Медленнорастущие НТМБ	260	58,9
<i>M. avium</i> complex	124	28,1
<i>M. kansasii</i>	44	9,9
<i>M. xenopi</i>	40	9,0
<i>M. lentiflavum</i>	37	8,3
<i>M. malmoense</i>	9	2,0
<i>M. simiae</i>	6	1,3
Быстрорастущие НТМБ	181	41,0
<i>M. abscessus</i> complex	153	34,6
<i>M. fortuitum</i>	28	6,3
Всего	441	100

При анализе видового разнообразия было установлено преобладание медленнорастущих НТМБ – 58,9 % наблюдений (260/441), быстрорастущие НТМБ встречались в 41,0 % наблюдений с преобладанием *M. abscessus* complex в 34,6 % (153/441). Необходимо отметить, что в 90 % случаев *M. abscessus* complex были выявлены у пациентов с муковисцидозом. Среди медленнорастущих НТМБ наиболее часто поражение легких вызывали *M. avium* complex – 124/260 пациентов (47,6 %) и *M. kansasii* – 44/260 пациентов (16,9 %).

Таким образом, установлено, что среди пациентов с впервые выявленными изменениями в легких, обследованных в ФГБНУ «ЦНИИТ» за период 2018–2024 гг., частота МЛ составила 2,6 % (441/16561). При этом отмечена тенденция к увеличению частоты МЛ от 2,0 % в 2018 г. до 3,0 % в 2024 г. Как этиологически значимые в большей половине наблюдений были определены медленнорастущие НТМБ – 58,9 %, с преобладанием: *M. avium* complex – 28,1 % и *M. kansasii* – 9,9 %.

Согласно критериям включения пациентов в исследование, были отобраны 128 пациентов с МЛ, вызванным наиболее часто встречающимися медленно растущими возбудителями – *M. avium complex* и *M. kansasii*. 110 пациентам с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, диагноз был установлен в соответствии с критериями Британского торакального общества (BTS 2017 г.) и критериями Американского торакального общества (ATS) от 2020 г., 18 пациентам с впервые выявленными изменениями в легких диагноз МЛ, вызванный *M. avium complex* (9/18) и *M. kansasii* (9/18), был установлен на основании результатов молекулярно-генетического исследования инвазивного диагностического материала.

Пациенты с МЛ, вызванным *M. abscessus complex*, в диссертационное исследование не вошли в соответствии с критериями не включения в исследование.

### **3.2 Анализ коморбидной патологии у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii***

Выполнен анализ частоты и структуры сопутствующей патологии у обследованных пациентов с МЛ в зависимости от возбудителя заболевания (*M. avium complex* и *M. kansasii*) (таблица 3.3).

У пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, ХЗОД имели место практически с одинаковой частотой: 27,4 % (23/84) и 36,3 % (16/44) соответственно ( $p > 0,05$ ). В то же время среди пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, преобладали лица с коморбидным фоном – 72,6 % (61/84 пациентов) против 34 % (15/44) пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ).

Болезни сердечно-сосудистой системы у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, наблюдались в 45,9 % и в 33,3 % соответственно, без достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Болезни желудочно-кишечного тракта преобладали у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* – 60 % (9/15) против 24,6 % (15/61) пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*.

Таблица 3.3 – Частота и структура сопутствующей патологии у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Сопутствующая патология	Количество пациентов с МЛ с сопутствующей патологией				P
	МЛ, вызванный <i>M. avium complex</i> (a) (учитывается одно заболевание) n=84		МЛ, вызванный <i>M. kansasii</i> (k) (учитывается одно заболевание) n=44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Хронические заболевания органов дыхания	23	27,4	16	36,3	$P_{a-k} > 0,05^{**}$
Коморбидные заболевания всего *учитывается одно заболевание	61	72,6	15	34	$P_{a-k} < 0,05^*$
Болезни сердечно-сосудистой системы	28/61	45,9	5/15	33,3	$P_{a-k} > 0,05$
Болезни желудочно-кишечного тракта	15/61	24,6	9/15	60	$P_{a-k} < 0,05^*$
Иммуносупрессивные состояния (онкопроцесс, ревматическая патология)	18/61	29,5	1/15	6,6	$P_{a-k} < 0,05^*$
Наличие сопутствующей патологии всего	57	67,9	16	36,4	$P_{a-k} < 0,05^*$
Сопутствующая патология отсутствует	27	32,1	28	63,6	$P_{a-k} < 0,05^*$
Примечания					
* статистически значимые различия между показателями.					
** $P_{a-k}$ – значение критерия Фишера, отражающее статистическую значимость различий между группами пациентов с МЛ, вызванным <i>M. avium complex</i> и <i>M. kansasii</i> .					

Иммуносупрессивные состояния (онкопроцесс, ревматологическая патология) значимо преобладали у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* – 29,5 % (18/61) против 6,6 % (1/15) пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в исследуемой когорте пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, преобладали лица с сопутствующей патологией – 67,9 % (57/84) против 36,4 % (16/44) пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ).

### 3.3 Анализ рентгеномиотики у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

При анализе данных КТ ОГК у пациентов с МЛ было выделено 4 рентгенологические формы: бронхоэктатическая, полостная, очаговая, смешанная. При очаговой форме изменения в легких имели преимущественно отграниченный характер – в пределах 1–3 сегментов, чаще были односторонними. При бронхоэктатической форме в легких определялись разнокалиберные бронхоэктазы (цилиндрические, варикозные, кистозные), как локализованные, так и распространенные. При полостной форме МЛ структурные изменения легких сочетались с наличием одиночных крупных полостей. В таблице 3.4 представлена частота рентгенологических форм МЛ в соответствии с видом НТМБ.

Таблица 3.4 – Частота рентгенологических форм МЛ в зависимости от вида возбудителя (*M. avium complex* и *M. kansasii*)

Рентгенологическая форма МЛ	Вид НТМБ				P
	<i>M. avium complex</i> , (a) n=84		<i>M. kansasii</i> , (k) n=44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Бронхоэктатическая	49	58,3	7	15,9	$P_{a-k} < 0,05^*$
Полостная	20	23,8	31	70,5	$P_{a-k} < 0,05^*$
Очаговая	15	17,9	6	13,7	$P_{a-k} > 0,05$
Всего	84	100	44	100	

Примечание: \* статистически значимые различия между показателями.

Как видно из таблицы, бронхоэктатическая форма заболевания превалировала при МЛ, вызванном *M. avium complex* – 58,3 % (49/84), против 15,9 % (7/44) у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ). В то время как полостная форма наиболее часто имела место при МЛ, вызванном *M. kansasii* – 70,5 % (31/44) ( $p < 0,05$ ), против 23,8 % (19/84) у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* ( $p < 0,05$ ). Очаговая форма МЛ имела место в единичных случаях без достоверных различий у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii* (рисунок 3.1).

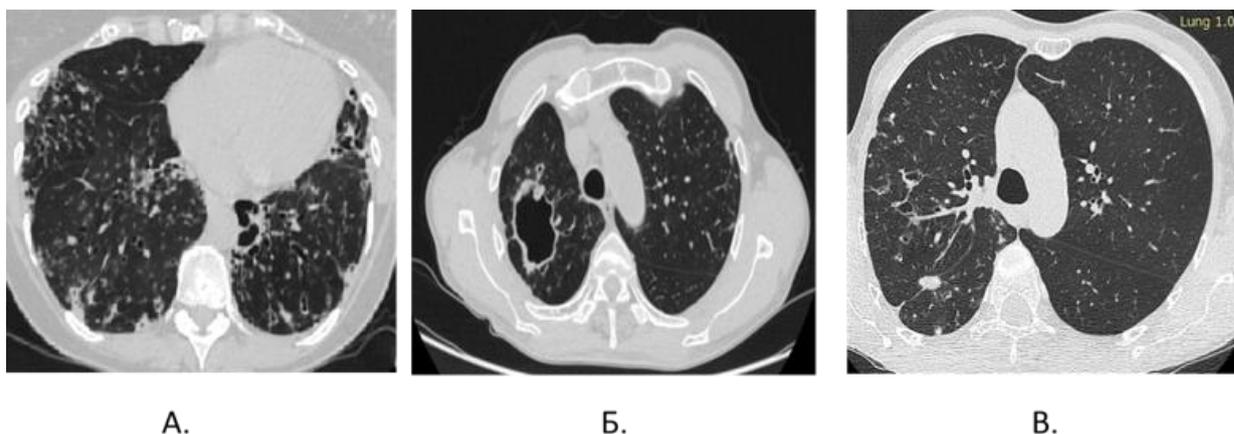


Рисунок 3.1 – КТ ОГК – легочное окно, аксиальная проекция – рентгенологические формы МЛ: А – бронхоэктатическая, Б – полостная, В – очаговая

Результаты сравнительного анализа рентгенологических проявлений у пациентов с ВВ-изменениями легких с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Рентгенологические проявления по данным КТ ОГК у пациентов с МЛ в зависимости от вида возбудителя (*M. avium complex* и *M. kansasii*)

Рентгенологические проявления	Вид НТМБ				P
	<i>M. avium complex</i> (a), n=84		<i>M. kansasii</i> (k), n=44		
	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Распространенность</b>					
Односторонние изменения (локальный процесс в пределах 1–2 сегментов)	13	15,5	27	61,3	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 26,204$
Двусторонние изменения	71	84,5	17	38,7	$P_{a-k} < 0,05^*$
<b>Локализация</b>					
Правое легкое	81	96,4	35	79,5	$P_{a-k} < 0,05^*$
Левое легкое	74	88,1	25	56,8	$P_{a-k} < 0,05^*$
Правое легкое, доли					
Верхняя	61	72,6	33	75,0	$P_{a-k} > 0,05$
Средняя	70	83,3	19	43,2	$P_{a-k} < 0,05^*$
Нижняя	48	57,1	8	18,2	$P_{a-k} < 0,05^*$

Продолжение таблицы 3.5

Левое легкое, доли					
Верхняя	43	51,2	19	43,1	$P_{a-k} > 0,05$
Нижняя	71	84,5	17	38,6	$P_{a-k} < 0,05^*$
Язычковые сегменты	74	88,1	10	22,7	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 51,694$
<b>Основные рентгенологические синдромы</b>					
Диссеминация	65	77,4	13	29,5	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 25,784$
Инфильтрация	48	57,1	22	50,0	$P_{a-k} > 0,05$
Бронхоэктазы	65	77,4	17	38,6	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 17,182$
Бронхиолит	58	69,1	12	27,3	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 18,684$
Утолщение стенок бронхов	58	69,1	16	36,4	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 11,342$
Фиброзно- цирротические изменения	74	88,1	23	52,3	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 18,285$
Ателектаз легочной ткани	42	50,0	10	22,7	$P_{a-k} < 0,05^*$ $\chi^2 = 7,809$
Изменения ВГЛУ	15	17,8	4	9,1	$P_{a-k} > 0,05$
Поражение плевры	16	19,1	8	18,2	$P_{a-k} > 0,05$
Кальцинаты в ВГЛУ и легких	25	29,7	16	36,3	$P_{a-k} > 0,05$
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.					

При анализе распространенности процесса в легких в зависимости от вида возбудителя выявлено, что при МЛ, вызванном *M. avium* complex, двустороннее поражение легких превалировало – 84,5% (71/84) – по сравнению с МЛ, вызванным *M. kansasii*, при котором поражения в легких чаще были односторонними – 61,3% (27/44 пациентов) ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 26,204$ ).

Установлено, что МЛ, вызванный *M. avium* complex, чаще имел распространение как в правом – 96,4% (81/84), так и в левом легких – 88,1% (74/84) без достоверной разницы, в то время как при МЛ, вызванном *M. kansasii*, наиболее часто изменения определялись в правом легком – 79,5% (35/44) против 56,8% (25/44) левосторонней локализации ( $p < 0,05$ ). При анализе стороны и

долевого расположения патологических изменений в легочной ткани выявлено, что для МЛ, вызванного *M. avium complex*, было характерным: поражение правого легкого с локализацией преимущественно в средней доле – 83,3% (70/84) и нижней доле – 57,1% наблюдений (48/84), против 43,2% (19/44) и 18,2% случаев (8/44) МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,05$ ). При поражении левого легкого изменения локализовались преимущественно в нижней доле при МЛ, вызванном *M. avium complex* – 84,5% (71/84) против 38,6% (17/44) МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,05$ ), при этом чаще поражались язычковые сегменты 74/84 (88,1%) ( $p<0,05^*$ ,  $\chi^2=51,694$ ).

Анализ рентгенологических проявлений МЛ выявил превалирование диссеминированных изменений при МЛ, вызванном *M. avium complex*, – 77,4% случаев (65/84) против 29,5% (13/44) при МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,005$ ). Симптом бронхиолита имел место чаще при МЛ, вызванном *M. avium complex* – 69,1% случаев (58/84) против 27,3% (15/44) МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,005$ ,  $\chi^2=18,684$ ). Инфильтративные изменения встречались практически с одинаковой частотой – 57,1% наблюдений (48/84) у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и в 50,0% (22/44) при МЛ, вызванном *M. kansasii*. Бронхоэктазы и изменения стенок бронхов превалировали чаще в группе у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, составив 77,4% случаев (65/84) и 69,1% (58/84) соответственно против 29,5% (13/44) и 36,4% (16/44) случаев у пациентов с МЛ, вызванного *M. kansasii* соответственно ( $p<0,005$ ).

Фиброзные и цирротические изменения наблюдались чаще у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* – в 88,1% (74/84), против 52,3% случаев (23/44) МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,05$ ). Ателектаз легочной ткани отмечен в 50% (42/84) у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* против 22,7% (10/44) МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,05$ ).

Достоверных различий в выявлении увеличения размеров ВГЛУ у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, не было отмечено: 17,8% (16/84) и 9,1% (4/44), соответственно ( $p>0,05$ ). Кальцинаты в легочной ткани и ВГЛУ у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и пациентов с МЛ,

вызванным *M. kansasii*, имели место в трети наблюдений, без достоверных различий: 29,7% (25/84) и 36,3% (16/44), соответственно. Вовлечение плевры в патологический процесс встречалось редко как у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, так и у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*: 19,1% (16/84) и 18,2% (8/36), соответственно ( $p>0,05$ ).

Таким образом, проведенный анализ рентгенологических проявлений МЛ позволил выявить признаки, значимые в дифференциальной диагностике МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*.

### **3.4 Анализ клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментальных исследований у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii***

Результаты сравнительного анализа клинических симптомов у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, представлен в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Клинические симптомы у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Клинические симптомы	Вид НТМБ				P
	<i>M. avium complex</i> (a), n=84		<i>M. kansasii</i> (k) n=44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Кашель	47	55,9	23	52,3	$P_{a-k}>0,05$
Интоксикационный синдром	46	54,7	23	52,3	$P_{a-k}>0,05$
Одышка при физической нагрузке	10	11,9	7	15,9	$P_{a-k}>0,05$
С клиническими проявлениями, всего	63	75	23	52,3	$P_{a-k}<0,05^*$
Без клинических проявлений	21	25	21	47,7	$P_{a-k}<0,05^*$

Примечание: \* статистически значимые различия между показателями.

Как видно из таблицы, у пациентов с МЛ, вызванным как *M. avium complex*, так и *M. kansasii*, заболевание в большей части случаев протекало с явлениями интоксикационного синдрома: 54,7% (46/84) и 52,3% (23/44), соответственно

( $p>0,05$ ) и сопровождалось кашлем с мокротой: 55,9% наблюдений (47/84) и 52,3% (23/44) соответственно ( $p>0,05$ ). Однако в целом клинические проявления заболевания преобладали у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* – 75% (63/84) против 52,3% (23/44) пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p<0,05$ ).

Результаты гемограммы у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Результаты гемограммы пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Показатели гемограммы	Вид НТМБ				P
	<i>M. avium complex</i> (a), n=84		<i>M. kansasii</i> ,(k) n=44		
	Ср. величина	Me [Q1; Q3]	Ср. величина	Me [Q1; Q3]	
Гемоглобин, г/л	139	124,5; 140,5	133,2	133; 145	$P_{a-k}=0,021^*$
Тромбоциты ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	265	204; 293	245,08	208; 305	$P_{a-k}=0,252$
Лейкоциты ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	5,9	5,27; 7	6,1	5,3; 7,5	$P_{a-k}=0,714$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	54,24	53; 62	57,3	49,5; 64,5	$P_{a-k}=0,686$
Лимфоциты, %	28,91	24; 35	30,13	24; 37	$P_{a-k}=0,539$
Скорость оседания эритроцитов (мм)	14,5	10; 38	18	8; 28,5	$P_{a-k}=0,428$
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.					

Как видно из представленной таблицы, статистически значимые различия в показателях гемограммы выявлены только по уровню гемоглобина крови – 139 г/л [ДИ: 10,84] у пациентов с НТМЛ, вызванным *M. avium complex*, и 133,2 г/л [ДИ: 11,6] у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, ( $p=0,021$ ), при этом показатель гемоглобина крови оставался в пределах референсных значений.

Результаты исследования функции внешнего дыхания у пациентов, включенных в исследование, были разделены на три группы: нормальная вентиляционная способность легких, обструктивные и рестриктивные нарушения.

Данные сравнительного анализа результатов спирометрии соответственно этим группам представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Частота выявления и характер нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Характер нарушения вентиляционной способности легких	Вид НТМБ				P
	<i>M. avium complex</i> , (a) n=84		<i>M. kansasii</i> , (k) n=44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Не нарушена	38	45,2	24	54,5	$P_{a-k} > 0,05$
Обструктивная	34	40,4	14	31,8	$P_{a-k} > 0,05$
Рестриктивная	12	14,4	6	13,7	$P_{a-k} > 0,05$

Как видно из таблицы, у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*, наиболее часто регистрировалась нормальная функция легких: 45,2% (38/84) и 54,5% случаев (24/44), соответственно ( $p > 0,05$ ). Обструктивные и рестриктивные изменения наблюдались в меньшем числе наблюдений при МЛ, вызванном *M. avium complex* и МЛ, вызванном *M. kansasii*, без достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Проба с АТР была выполнена 94/128 пациентам (73,4%) и установлено, что в 14,8% (14/94) реакция на пробу с АТР была положительной. При сопоставительном анализе частоты положительной реакции на пробу с АТР у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, достоверных различий не было получено: 11,2% (7/62) и 21,8% (7/32) ( $p > 0,05$ ).

### 3.5 Модель логистической регрессии для прогнозирования риска развития микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*

Проведен сравнительный анализ бинарных факторов полученных результатов обследования в двух группах: пациенты с МЛ, вызванным *M. avium complex* и МЛ, вызванным *M. kansasii*. Выделены клинические и рентгенологические характеристики пациентов, по которым выявлено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ). Статистическая значимость влияния факторов на целевую переменную осуществлялась с помощью критерия  $\chi^2$

Пирсона. Отношение шансов является одним из способов оценить связь между определенным исходом и фактором риска. Отношение шансов не только определяет статистическую значимость связи между фактором и исходом, но и позволяет дать количественную оценку этой связи. Отношение шансов наличия фактора в группе пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* по отношению к пациентам с МЛ, вызванным *M. avium complex* (odds ratio) представлено в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Характеристика бинарных факторов результатов обследования у пациентов с МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, и результат odds ratio пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, по отношению к пациентам с МЛ, вызванным *M. avium complex*

Факторы	МЛ, <i>M.avium</i> complex	МЛ, <i>M.kansasii</i>	$\chi^2$ Пирсона	Точный Фишера, двустор.	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Пол (м)	13	20	<0,001	<0,001	0,22	0,09	0,52
Возраст старше 45 лет	68	20	0,007	0,010	2,84	1,29	6,27
Наличие сопутствующ их заболеваний	57	16	0,031	0,045	2,29	1,06	4,95
Заболевания желудочно- кишечного такта	15	9	0,706	0,783	0,85	0,34	2,14
Иммуносупр ессивные состояния	18	1	-	0,009	10,92	1,42	84,09
Наличие клинических проявлений	63	23	0,128	0,162	1,88	0,81	4,35
Рентгенологическая семиотика							
Рентгенологи ческая форма: Полостная	20	31	<0,001	<0,001	0,11	0,05	0,25

Продолжение таблицы 3.9

Рентгенологическая форма: бронхоэктатическая	49	7	<0,001	<0,001	5,79	2,36	14,21
Диссеминация	65	13	<0,001	<0,001	5,72	2,53	12,92
Бронхоэктазы	65	17	<0,001	<0,001	4,29	1,98	9,29
Симптом бронхиолита	58	12	<0,001	<0,001	5,26	2,39	11,58
Изменение стенок бронхов	58	16	0,002	0,004	3,07	1,45	6,50
Фиброзно-цирротические изменения	74	23	0,008	0,014	3,22	1,30	7,97
Ателектаз	42	10	0,091	0,126	2,02	0,89	4,60
Локальный процесс (в пределах 1-3 сегментов)	13	27	<0,001	<0,001	0,14	0,06	0,32
Двустороннее поражение	71	17	<0,001	<0,001	4,76	2,13	10,65
Локализация процесса: правое легкое	81	35	0,157	0,226	2,31	0,66	8,12
Локализация процесса: левое легкое	74	25	0,018	0,030	2,46	1,13	5,36
правое легкое: Поражение средней доли	70	19	<0,001	<0,001	3,98	1,85	8,56
Правое легкое: поражение нижней доли	48	8	<0,001	0,001	4,50	1,93	10,50
Левое легкое: поражение нижней доли	71	17	<0,001	<0,001	4,76	2,13	10,65
Изменения язычковых сегментов	74	10	<0,001	<0,001	8,14	3,56	18,6

На основании проведенного анализа установлены статистически значимые различия в клинико-демографическом и рентгенологическом профилях пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*: МЛ, вызванный *M. kansasii*, достоверно чаще диагностировался у пациентов мужского пола (ОШ = 0,22; 95%

ДИ: 0,09–0,52;  $p < 0,001$ ), что позволяет считать мужской пол значимым фактором ассоциации для данного возбудителя. Для МЛ, вызванного *M. avium complex*, была характерна обратная тенденция со значимой частотой выявления у пациентов старше 45 лет (ОШ = 2,84; 95% ДИ: 1,29–6,27;  $p = 0,007$ ) и при наличии сопутствующих заболеваний (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,06–4,95;  $p = 0,031$ ). Наиболее мощным предиктором для МЛ, вызванного *M. avium complex*, являлось наличие иммуносупрессивных состояний (ОШ = 10,92; 95% ДИ: 1,42–84,09;  $p = 0,009$ ). Рентгенологическая картина при МЛ, вызванном *M. kansasii*, характеризовалась развитием локального деструктивного процесса: у данной группы пациентов статистически значимо чаще отмечалась полостная форма поражения (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,05–0,25;  $p < 0,001$ ) и локальный процесс в пределах 1–3 сегментов (ОШ = 0,14; 95% ДИ: 0,06–0,32;  $p < 0,001$ ). Для МЛ, вызванного *M. avium complex*, была типична противоположная картина с формированием распространенных изменений: диссеминация (ОШ = 5,72; 95% ДИ: 2,53–12,92;  $p < 0,001$ ), двустороннее поражение (ОШ = 4,76; 95% ДИ: 2,13–10,65;  $p < 0,001$ ) и бронхоэктатическая форма заболевания (ОШ = 5,79; 95% ДИ: 2,36–14,21;  $p < 0,001$ ). Выявлена характерная для МЛ, вызванного *M. avium complex*, топография поражения легких. Достоверно чаще по сравнению с МЛ, вызванным *M. kansasii*, отмечалось поражение средней доли (ОШ = 3,98; 95% ДИ: 1,85–8,56;  $p < 0,001$ ), нижних долей (ОШ = 4,50 для правой и 4,76 для левой;  $p < 0,001$ ) и, что наиболее показательно, язычковых сегментов (ОШ = 8,14; 95% ДИ: 3,56–18,60;  $p < 0,001$ ).

Следующим этапом исследования стало проведение многофакторного анализа и выявление статистически значимых моделей ( $p < 0,05$ ). Для оценки факторов, ассоциированных с риском развития МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, был использован метод бинарной логистической регрессии и выполнена оценка adjusted odds ratio, позволяющая исследовать зависимость дихотомических (бинарных) переменных от независимых переменных (предикторов) и предсказать значения бинарной зависимой переменной по набору независимых переменных. Дихотомической (бинарной) переменной,

определяющей бинарный исход, являлось наличие положительного ответа на заданный параметр.

Проведенный анализ позволяет выделить ключевые факторы риска развития МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*:

1. Возраст (старше 45 лет).
2. Пол.
3. Присутствие соматической патологии.
4. Иммуносупрессивные заболевания.

Анализ КТ ОГК:

5. Бронхоэктатическая форма.
6. Полостные изменения в легких.
7. Диссеминация.
8. Локализация патологических изменений в легких в язычковых сегментах.
9. Распространенность процесса в легких (до/более 1–3 сегментов).

В качестве независимого переменного (предикторов) были выбраны типы возбудителя МЛ: *M. avium complex* и *M. kansasii*.

Для визуализации взаимосвязей между различными факторами при МЛ, вызванным с *M. avium complex* и *M. kansasii*, была построена корреляционная матрица (рисунок 3.2).

Данная матрица демонстрирует:

*Характер зависимостей:*

- 1) положительные значения коэффициентов корреляции указывают на прямую взаимосвязь между параметрами;
- 2) отрицательные значения свидетельствуют об обратной зависимости;
- 3) нулевые значения отражают отсутствие статистически значимой связи.

*Графическое представление:*

- 1) интенсивность цветового градиента соответствует силе корреляции;
- 2) диагональ матрицы представляет автокорреляцию

### Интерпретация данных:

- 1) сильные корреляции выделены контрастным цветом;
- 2) умеренные связи представлены промежуточными оттенками;
- 3) слабые корреляции визуализированы нейтральными тонами.

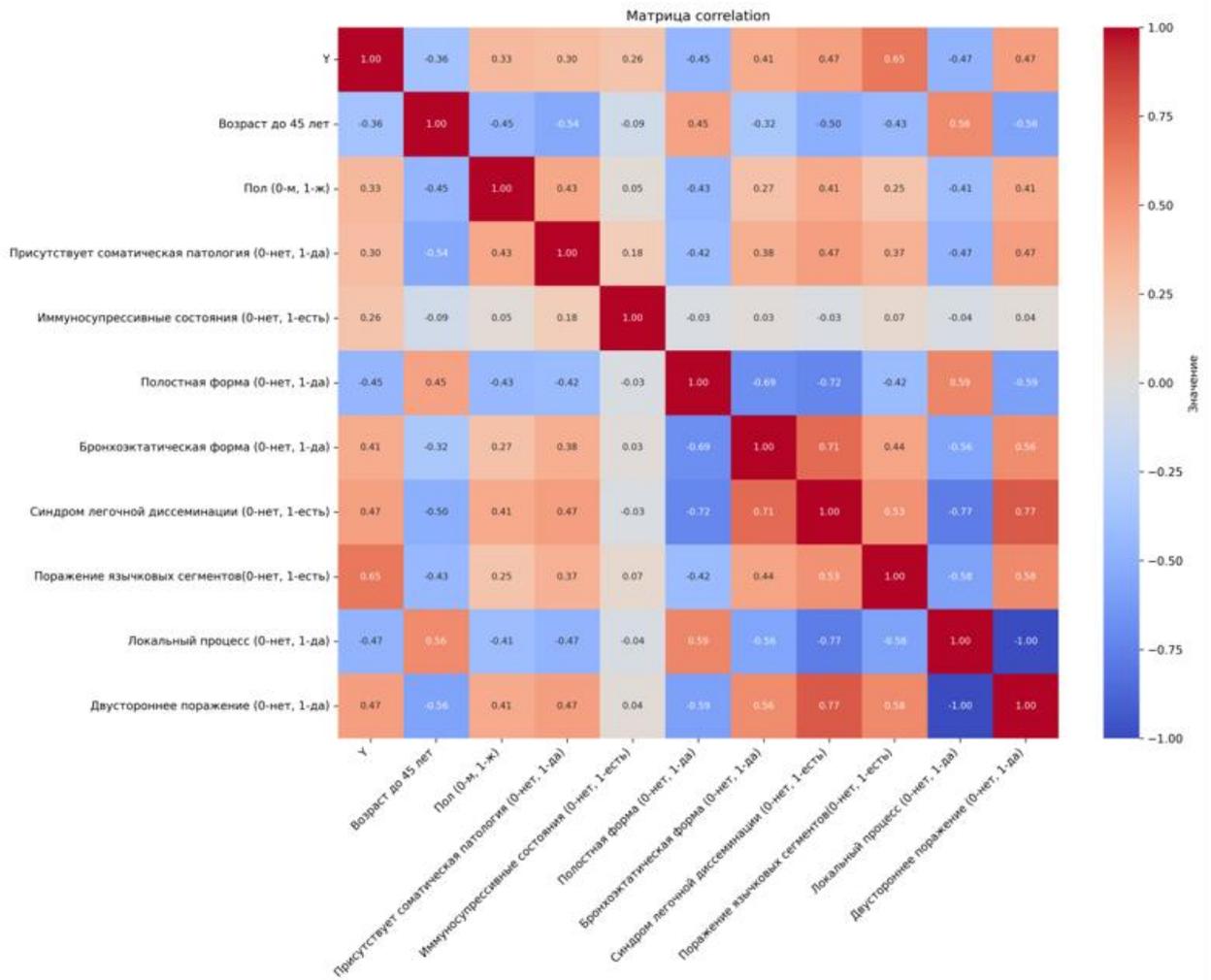


Рисунок 3.2 – Корреляционная матрица факторов пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Такое представление данных позволяет наглядно оценить комплекс взаимосвязей между клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами при данной патологии.

Построена ковариационная матрица (рисунок 3.3), визуализирующая характер взаимосвязей между исследуемыми параметрами.

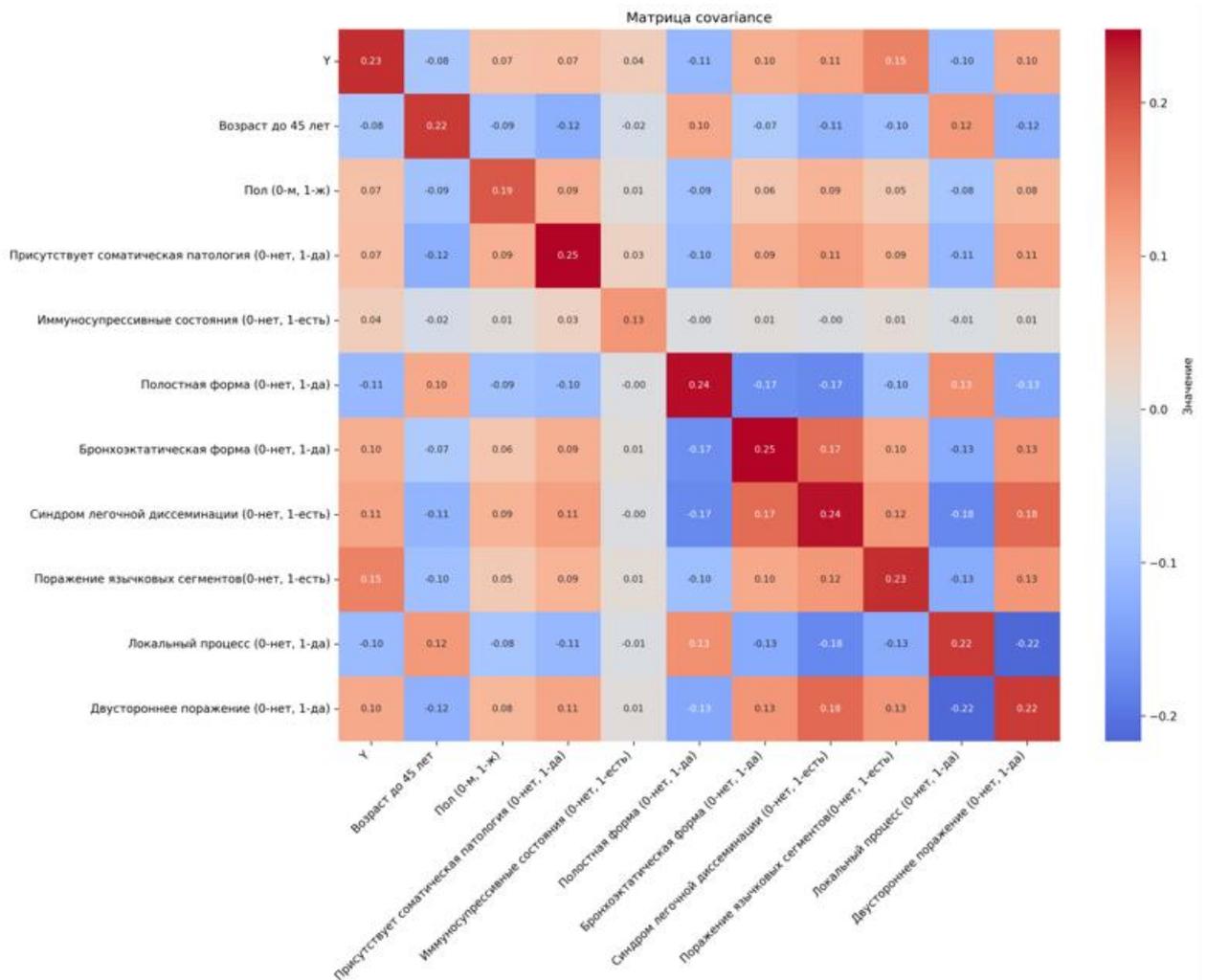


Рисунок 3.3 – Ковариационная матрица факторов у пациентов МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Матрица демонстрирует:

*Характеристики связей:*

- 1) положительные значения ковариации указывают на однонаправленную зависимость переменных;
- 2) отрицательные величины отражают разнонаправленную взаимосвязь;
- 3) нулевые значения свидетельствуют об отсутствии линейной зависимости.

*Особенности визуализации:*

- 1) цветовая шкала отражает величину и направление ковариации;
- 2) главная диагональ содержит значения дисперсий исследуемых параметров.

*Аналитические возможности:*

- 1) интенсивность окраски коррелирует с силой взаимосвязи;
- 2) контрастные цветовые решения подчеркивают статистически значимые зависимости;
- 3) композиция матрицы позволяет проводить сравнительный анализ всех переменных в едином пространстве.

Данное представление обеспечивает комплексную оценку структуры взаимосвязей между клинико-рентгенологическими показателями при МЛ, вызванном *M. avium complex* и *M. kansasii*.

Для углубленного анализа взаимосвязей между исследуемыми параметрами было выполнено многофакторное линейное регрессионное моделирование для МЛ, вызванного *M. avium complex* (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Многофакторный регрессионный линейный анализ для МЛ, вызванного *M. avium complex*

Фактор	Коэфф. корреляции	Сила связи	Оценка по шкале Чеддока
Возраст до 45 лет	-0,363745	-0,080709	умеренная обратная связь
Пол (0-м, 1-ж)	0,325503	0,068159	умеренная прямая связь
Присутствие соматической патологии	0,302165	0,071604	умеренная прямая связь
Иммуносупрессивные состояния	0,255904	0,043553	слабая прямая связь
Полостная форма	-0,452523	-0,106053	умеренная обратная связь
Бронхоэктатическая форма	0,406181	0,096457	умеренная прямая связь
Синдром легочной диссеминации	0,465676	0,108760	умеренная прямая связь
Поражение язычковых сегментов	0,653680	0,148622	заметная прямая связь

Продолжение таблицы 3.10

Локальный процесс	-0,470206	-0,104331	умеренная обратная связь
Двустороннее поражение	0,470206	0,104331	умеренная прямая связь

Корреляционный анализ подтвердил установленные ранее клиничко-рентгенологические закономерности. Наиболее мощным диагностическим маркером МЛ, вызванного *M. avium complex*, является поражение язычковых сегментов легких. Также для него характерен специфический паттерн: диссеминированный процесс с формированием бронхоэктазов, который чаще встречается у женщин старшего возраста с фоновой соматической патологией, в то же время нетипичными были полостная форма и локальный процесс.

В результате последовательного исключения статистически незначимых переменных ( $p > 0,05$ ) в ходе многофакторного анализа были идентифицированы следующие значимые предикторы развития МЛ, вызванного *M. avium complex*:

1. Демографический фактор: половая принадлежность (женский пол) ( $p = 0,01255^*$ ).
2. Рентгенологический признак: поражение язычковых сегментов легких ( $p < 0,0001^*$ ).

Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии указанных факторов на риск формирования характерных изменений легочной ткани при данной патологии.

Таким образом, проведенный клиничко-математический анализ позволил разработать адекватную модель, описывающую ключевые факторы риска развития МЛ, вызванного *M. avium complex*.

Для повышения точности прогнозирования был выполнен дополнительный многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты верификации модели представлены на рисунке 3.4 в виде ROC-кривой, которая демонстрирует диагностическую ценность модели через показатели чувствительности и специфичности модели.

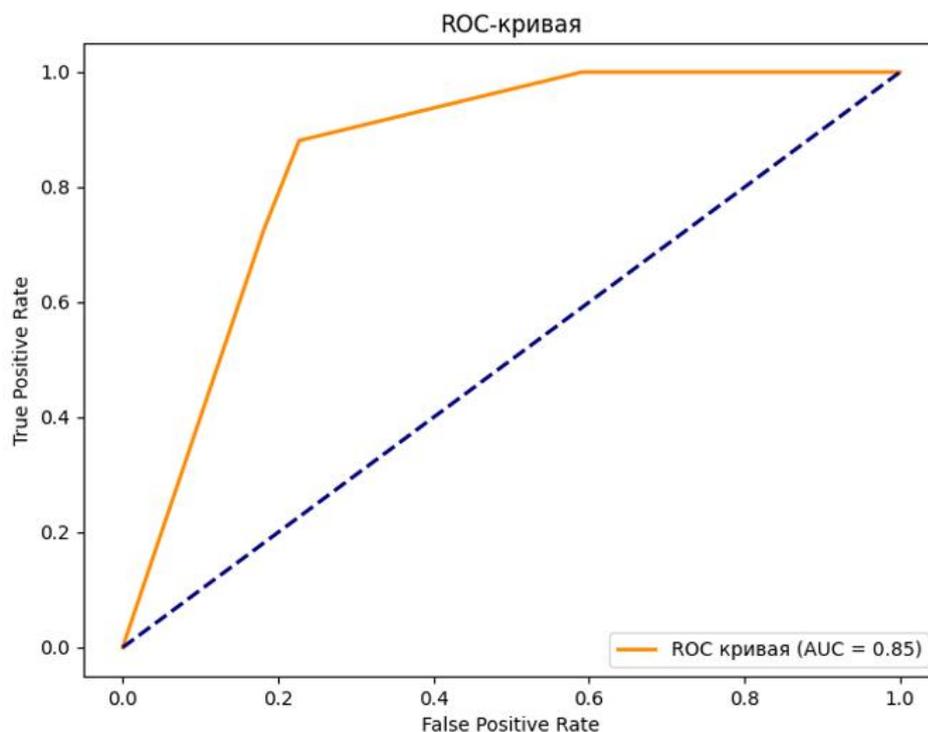


Рисунок 3.4 – ROC-кривая прогностической модели факторов риска для развития МЛ, вызванного *M. avium complex*. Площадь под ROC-кривой составляет 0,85

Чувствительность и специфичность модели составили 72,6% и 81,8% соответственно (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Классификационная таблица модели для пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*

Группа пациентов	Предсказано отсутствие МЛ, вызванного <i>M. avium complex</i>	Предсказано наличие МЛ, вызванного <i>M. avium complex</i>	Классифицированы корректно	
			Абс.	%
Пациенты без МЛ, вызванного <i>M. avium complex</i> , n= 44	36	8	36	81,8
Пациенты с МЛ, вызванным <i>M. avium complex</i> , n=84	23	61	61	72,6
Всего	59	69	117	91,4

Полученные результаты демонстрируют, что разработанная модель обладает удовлетворительной чувствительностью (72,6%), что позволяет рассматривать следующую комбинацию факторов как ключевые предикторы развития МЛ, вызванного *M. avium* complex: женский пол и поражение язычковых сегментов легких. Модель обладает достаточной диагностической ценностью для применения в практическом здравоохранении и позволяет врачам своевременно заподозрить МЛ, вызванный *M. avium* complex, что способствует ранней дифференциальной диагностике МЛ.

Для углубленного анализа взаимосвязей между исследуемыми параметрами было выполнено многофакторное линейное регрессионное моделирование МЛ, вызванного *M. kansasii* (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Многофакторный регрессионный линейный анализ для МЛ, вызванного *M. kansasii*

Фактор	Коэфф. корреляции	Сила связи	Оценка по шкале Чеддока
Возраст до 45 лет	0,363745	0,080709	Умеренная прямая связь
Пол (0-м, 1-ж)	-0,325503	-0,068159	Умеренная обратная связь
Присутствие соматической патологии	-0,302165	-0,071604	Умеренная обратная связь
Иммуносупрессивные состояния	-0,255904	-0,043553	Слабая обратная связь
Полостная форма	0,452523	0,106053	Умеренная прямая связь
Бронхоэктатическая форма	-0,406181	-0,096457	Умеренная обратная связь
Синдром легочной диссеминации	-0,465676	-0,108760	Умеренные обратная связь
Поражение язычковых сегментов	-0,653680	-0,148622	Заметная обратная связь
Локальный процесс	0,470206	0,104331	Умеренная прямая связь
Двустороннее поражение	-0,470206	-0,104331	Умеренные обратные связи

Корреляционный анализ выявил четкие диагностические маркеры, позволяющие дифференцировать МЛ, вызванный *M. kansasii*: локальный процесс

в пределах 1–3 сегментов, полостная рентгенологическая форма, лица мужского пола и молодого возраста. Нехарактерным для МЛ, вызванного *M. kansasii*, было наличие сопутствующих заболеваний, поражение язычковых сегментов, диссеминированный двусторонний процесс, рентгенологически - бронхоэктатическая форма.

В процессе многофакторного анализа с последовательным исключением переменных, не достигших статистической значимости ( $p > 0,05$ ), были идентифицированы следующие значимые предикторы развития МЛ, вызванного *M. kansasii*: выявлены рентгенологические особенности:

- а) наличие полостной формы поражения ( $p < 0,0514^*$ );
- б) локализованный патологический процесс ( $p < 0,00125^*$ ).

Полученные результаты подтверждают значительное влияние указанных параметров на формирование характерных изменений легочной ткани при данной патологии.

Для усовершенствования прогностической модели проведен дополнительный логистический регрессионный анализ. Оценка диагностической эффективности модели представлена на рисунке 3.5 (ROC-анализ). Кривая демонстрирует оптимальное соотношение чувствительности и специфичности разработанного алгоритма диагностики.

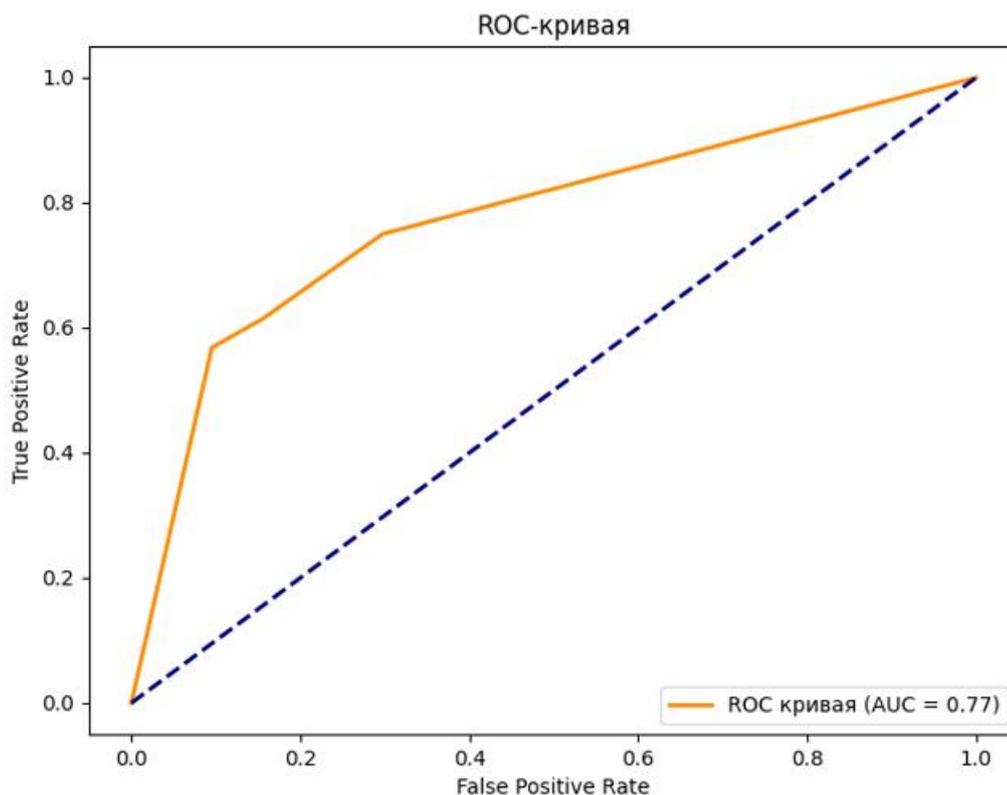


Рисунок 3.5 – ROC-кривая прогностической модели факторов риска для развития МЛ, вызванного *M. kansasii*. Площадь под ROC-кривой составляет 0,77

Чувствительность и специфичность модели составили 56,8% и 90,5% соответственно (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Классификационная таблица модели для пациентов с МЛ, вызванного *M. kansasii*

Группа пациентов	Предсказано отсутствие МЛ, вызванного <i>M. kansasii</i>	Предсказано наличие МЛ, вызванного <i>M. kansasii</i>	Классифицированы корректно	
			Абс.	%
Пациенты без МЛ, вызванного <i>M. kansasii</i> , n= 84	76	8	76	90,5
Пациенты с МЛ, вызванным <i>M. kansasii</i> , n=36	19	25	25	56,8
Всего	95	32	101	78,9

Несмотря на умеренную чувствительность (56,8%), разработанная прогностическая модель демонстрирует исключительно высокую специфичность (90,5%), что позволяет считать следующую комбинацию факторов достоверными предикторами развития МЛ, вызванного *M. kansasii*: возраст моложе 45 лет, локализованные изменения легочной ткани и преобладание полостных форм поражения. Модель обладает высокой диагностической специфичностью для применения в клинической практике и позволит врачам своевременно идентифицировать случаи МЛ, вызванные *M. kansasii*, и может быть эффективным дополнительным инструментом для принятия клинического решения.

### **3.6 Анализ результатов эндоскопического исследования и биопсийных модальностей у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. avium complex* и *M.kansasii***

В ходе анализа данных бронхологического обследования, проведенного у 107 пациентов с МЛ: из них 68 пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, и 39 пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, отмечено, что преимущественно выполнялись ВБС с забором респираторных образцов (БАЛ/БС). У 61/107 пациентов (57%) выполнен БАЛ, из них у 41/61 пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, у 20/61 – у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*. У 20/107 пациентов (18,7%) проведена ВБС с БС, из них у 10/20 пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, у 10/20 – у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*. У 26/107 пациентов (24,3%) выполнена «обзорная» ВБС без выполнения биопсий: из них у 14/26 пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, у 12/26 – у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*. На основании лабораторного исследования материала, полученного при бронхоскопии, 67/81 (82,7%) пациентам был диагностирован МЛ. Методы получения материала представлены на диаграмме (рисунок 3.6).

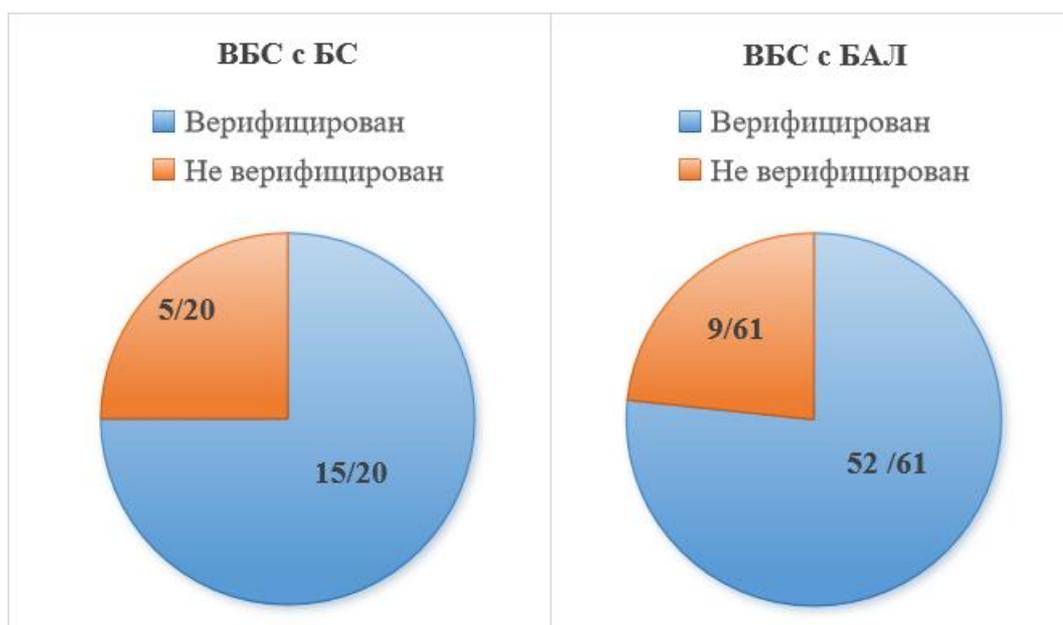


Рисунок 3.6 – Информативность различных модальностей ВБС в верификации МЛ

Информативность ВБС с БС и БАЛ оказалась близкой и составила 75% (15/20) и 85,2% (52/61) соответственно, при этом статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Выполнен сравнительный анализ эндоскопической картины по данным бронхологического обследования пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii* (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Частота выявления эндобронхиальной патологии при МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii* по данным бронхоскопического исследования

Виды эндобронхиальной патологии	Вид НТМБ				P
	<i>M. avium complex</i> (a), n=68,		<i>M. kansasii</i> (k), n=39,		
	абс.	%	абс.	%	
Без патологии	10	14,7	18	46,1	$P_{a-k}<0,05^*$
Диффузный неспецифический бронхит 1 степени интенсивности воспаления	15	22,1	7	17,9	$P_{a-k}>0,05$

Продолжение таблицы 3.14

Диффузный неспецифический бронхит 2 степени интенсивности воспаления (гнойный)	1	1,4	2	5,1	$P_{a-k} > 0,05$
Диффузный неспецифический бронхит 3 степени интенсивности воспаления	3	4,4	1	2,6	$P_{a-k} > 0,05$
Атрофический деформирующий бронхит первично-воспалительная / дистрофическая форма	39	57,3	11	28,2	$P_{a-k} < 0,05^*$
Рубцовые стенозы бронхов	3	4,4	2	5,1	$P_{a-k} > 0,05$
Инфильтрация слизистой	4	5,9	2	5,1	$P_{a-k} > 0,05$
Пигментация слизистой	5	7,3	2	5,1	$P_{a-k} > 0,05$
Всего эндобронхиальной патологии	58	85,3	21	53,8	$P_{a-k} < 0,05^*$
Примечания					
* статистически значимые различия между показателями.					

Результаты, представленные в таблице, показывают, что частота выявления эндобронхиальной патологии среди пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, при бронхоскопии была значимо выше по сравнению с таковой у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*: 85,3% (58/68) против 53,8% (21/39) ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, наиболее часто был выявлен атрофический бронхит с деформацией (первично-воспалительная либо первично-дистрофическая форма), со статистически значимой разницей по сравнению с таковой при МЛ, вызванном *M. kansasii* – 57,3% (39/68) против 28,2% (11/39) ( $p < 0,05$ ). Частота выявления пигментации слизистой, инфильтративных изменений на слизистой и рубцовых стенозов бронхов при МЛ, вызванном *M. avium* complex и *M. kansasii*, была сопоставимой, отмечалась в редких случаях в диапазоне 4,4–7,3%.

Выполнен анализ наиболее информативного бронхологического метода выявления МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii* (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Эффективность ВБС при различных модальностях получения респираторных образцов в верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*

Общее число исследований в группах	Число положительных результатов посева в выявлении МЛ при разных видах получения респираторных образцов			
	ВБС с БС		ВБС с БАЛ	
	Абс.	%	Абс.	%
МЛ, вызванный <i>M. avium complex</i> , (а) n=54	11	20,4	40	74,1
	$p < 0,05^*$			
МЛ, вызванный <i>M. kansasii</i> , (к) n=27	4	14,8	12	44,4
	$p < 0,05$			
Р	$P_{a-k} > 0,05$		$P_{a-k} > 0,05^*$	
Примечания				
* статистически значимые различия между показателями.				

Согласно данным таблицы, при анализе наиболее информативной модальности ВБС для взятия респираторных образцов для МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, установлено, что верификация была достигнута у 40/54 пациентов (74,1%) и 12/24 (44,4%), которым выполнена ВБС с БАЛ, против 11/54 пациентов (20,4%) и 4/24 (14,8%), которым была выполнена ВБС с БС ( $p < 0,05$ ).

Выполнен сравнительный анализ клеточного состава цитогаммы БАЛ у 41 пациента с МЛ, вызванного *M. avium complex*, и 20 пациентов с МЛ, вызванного *M. kansasii* (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Сравнительный анализ показателей цитогаммы БАЛ при МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. kansasii*

Показатели цитогаммы	Вид НТМБ				p
	<i>M. avium complex</i> , n=41, (a)		<i>M. kansasii</i> , n=20, (k)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Клеточный состав в пределах референсных значений	3	7,3	6	30,0	$P_{a-k} < 0,05^*$
Нейтрофильный характер	37	90,2	11	55,0	$P_{a-k} < 0,05^*$
Лимфоцитарный характер	1	2,4	3	15,0	$P_{a-k} > 0,05$
Обнаружены КУМ цитологическими методами	24	58,5	3	15,0	$P_{a-k} < 0,05^*$
Примечания					
* статистически значимые различия между показателями.					

Согласно данным таблицы, при изучении цитогаммы БАЛ выявлены закономерности: при МЛ, вызванном *M. avium complex*, клеточный состав был представлен нейтрофилами (гнойный характер) в количестве, превышающем 0-1% в 90,2% наблюдений (37/41) против 55,0% (11/20) у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*. КУМ в жБАЛ определялись цитологическими методами в 58,5% (24/41) и в 15,0% наблюдений (3/20) соответственно ( $p < 0,05$ ) при М, вызванном *M. avium complex* против МЛ, вызванным *M. kansasii*. При этом для пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* характерно было отсутствие отклонений от референсных значений в клеточном составе БАЛ в 30,0% (6/20) против 7,3% (3/41) МЛ, вызванным *M. avium complex* ( $p < 0,05$ ).

При анализе количественного показателя уровня нейтрофилов в цитогамме БАЛ у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, медиана количества повышения нейтрофилов составила  $Me [Q1-Q3] = 78\% [57\%-87\%]$ ; у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, медиана повышения нейтрофилов в цитогамме БАЛ была ниже –  $Me [Q1-Q3] = 60,5\% [43\%-87,5\%]$  ( $p < 0,05$ ).

При оценке цитограммы БАЛ у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, медиана клеточного цитоза составила  $Me [Q1-Q3] = 1,22 [0,2-1,6]$ ; у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, медиана цитоза в цитограмме БАЛ была ниже –  $Me [Q1-Q3] = 0,49 [0,18-1]$  ( $p > 0,05$ ).

Ни у одного из пациентов не было отмечено клинически значимых осложнений, ассоциированных с самой процедурой бронхоскопии, методами анестезии или проведением БАЛ/БС. При выполнении БАЛ у 2/61 (3,2%) потребовалось назначение лечения (препараты с жаропонижающим действием) по поводу резорбтивной лихорадки.

### 3.7 Анализ частоты, характера и причин расхождения предварительного и верифицированного диагнозов у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. avium* complex и *M. kansasii*

Результаты анализа частоты и характера расхождения предварительного и верифицированного диагноза у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex и *M. kansasii*, представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Частота и характер расхождения предварительного и верифицированного диагноза у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex и *M. kansasii*

Диагноз	Диагнозы, зарегистрированные у пациентов при направлении на консультацию в ФГБНУ «ЦНИИТ»						Совпадение диагноза		Расхождение диагноза	
	1.МЛ		2.ТБ		3. ХЗОД					
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЛ, вызванный <i>M. avium</i> complex (a), n = 84	22	26,2	15	17,8	47	55,9	22	26,2	62	73,8
	$P_{1-2} > 0,05, P_{1-3} < 0,05, P_{2-3} < 0,05$						$P < 0,05^*$			

Продолжение таблицы 3.17

МЛ, вызванный <i>M.kansasii</i> (к), n = 44	4	9,1	27	61,3	13	29,6	4	9,1	40	90,9
	P <sub>1-2</sub> <0,05, P <sub>1-3</sub> <0,05, P <sub>2-3</sub> >0,05						P<0,05*			
P	P <sub>a-k</sub> <0,05*		P <sub>a-k</sub> <0,05*		P <sub>a-k</sub> <0,05*		P <sub>a-k</sub> <0,05*		P <sub>a-k</sub> <0,05*	
Всего, n = 128	26	20,3	42	32,8	60	46,9	26	20,3	102	79,7
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.										

Как видно из представленных данных, в группе пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, по диагнозам направивших учреждений показало, что совпадение диагноза – МЛ, вызванный *M. avium complex* – отмечалось только в 26,2% (22/84), а в 73,8% (62/84) случаев имело место расхождение предварительного и верифицированного диагнозов, и в региональных учреждениях процесс в легких был оценен преимущественно как ХЗОД – 55,9% ( $p<0,05$ ) – и в 17,8% – как ТБ.

В группе пациентов с диагнозом МЛ, вызванный *M. kansasii*, частота расхождения предварительного и верифицированного диагноза оказалась наибольшей – 90,9% против 73,8% при МЛ, вызванном *M. avium complex* ( $p<0,05$ ). Совпадение диагноза имело место лишь в 9,1% наблюдений (4/44).

Сравнительный анализ частоты расхождения диагноза направившего учреждения и верифицированного диагнозов у пациентов, включенных в исследование, позволил установить, что при МЛ, вызванном *M. kansasii*, – в отличие от МЛ, вызванного *M. avium complex* – наибольшая частота расхождения диагноза была при предварительном диагнозе – ТБ – 61,3% против 17,8%, соответственно ( $p<0,05$ ).

При анализе учреждений, где пациенты первично проходили обследование, было выявлено преобладание обращений в ПТД – 77/128 пациентов (60,2%), 30/128 пациентов (23,4%) были обследованы в поликлинических учреждениях общего профиля и у 21 пациента (16,4%) изменения в легких были выявлены в условиях пребывания в ГКБ. Структура медицинских учреждений, в которые

пациенты, включенные в исследование, обратились первично, а также поводов для обращения, представлена в таблице 3.18.

Как видно из данных, представленных в таблице 3.18, в группе пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, наиболее часто первично пациенты были обследованы в ПТД – 61,9% (52/84), против 22,6% (19/84) обследованных в поликлиниках и 15,5% (13/84) – во время пребывания в городских стационарах ( $p < 0,05$ ). В 56,8% (25/44) пациенты с МЛ, вызванным *M. kansasii*, первичное обследование также проходили в ПТД, против 25,0% (11/44) – обследование в условиях поликлиники и 18,2% (8/44) – обследование в условиях городского стационара, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.18 – Сравнительный анализ условий выявления изменений в легких среди пациентов с МЛ, вызванного *M. avium* complex и *M. kansasii*, в лечебных учреждениях различного профиля

Диагноз	Первичное обследование						Виды выявления заболевания			
	1. ПТД		2. Поликлиника по м/ж		3. ГКБ		активное		пассивное	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЛ, вызванный <i>M. avium</i> complex (а), n = 84	52	61,9	19	22,6	13	15,5	48	57,1	36	42,9
	$P_{1-2} < 0,05^*$ , $P_{1-3} < 0,05^*$ , $P_{2-3} > 0,05$						$P > 0,05$			
МЛ, вызванный <i>M. kansasii</i> (к), n = 44	25	56,8	11	25	8	18,2	28	63,6	16	36,4
	$P_{1-2} < 0,05^*$ , $P_{1-3} < 0,05^*$ , $P_{2-3} > 0,05$						$P < 0,05^*$			
P	$P_{a-k} < 0,05$		$P_{a-k} > 0,05$		$P_{a-} > 0,05$		$P_{a-k} > 0,05$		$P_{a-k} > 0,05$	
Всего, n = 128	77	60,2	30	23,4	21	16,4	76	59,4	52	40,6
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.										

Выявление изменений в легких у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, было пассивным – 57,1% (48/84) – и активным – в 42,9% (36/84), без

значимой разницы ( $p>0,05$ ). У пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, выявление изменений в легких чаще было активным и являлось диагностической находкой в 63,6% (28/44) случаев против 36,4% (16/44) пассивного выявления ( $p<0,05$ ).

По результатам обследования, выполненного пациентам до обращения в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ», изменения в легких были расценены как ТБ, МЛ, ХЗОД. С целью выявления упущенных возможностей в обследовании пациентов и выявления причин расхождения предварительного и верифицированного диагнозов выполнен анализ результатов обследования в региональных учреждениях пациентов с МЛ (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Распределение основополагающих показателей для установления предварительного диагноза в региональных учреждениях пациентов с МЛ (*M. avium complex* и *M. kansasii*)

Диагнозы, зарегистрированные у пациентов при направлении на консультацию в ФГБНУ «ЦНИИТ»	Положительная реакция на пробу с АТР		КУМ (+)		Рост НТМБ		Клинико-рентгенологическая картина	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТБ, n=42	8	19,1	15	35,7	2	4,7	17	40,5
МЛ, n=26	0	0	0	0	3	11,5	23	88,5
ХЗОД, n=60	6	10	8	13,3	15	25,0	31	51,7
Всего, n=128	14	10,9	23	18	20	15,6	71	55,5

Согласно данным таблицы, наиболее часто первичный диагноз устанавливался пациентам, включенным в исследование, на основании клинико-рентгенологических данных – 55,5% наблюдений (71/128). При анализе основополагающих показателей для установки диагноза «туберкулез легких» в анализируемой группе выявлено, что диагноз чаще был заподозрен на основании обнаружения КУМ в анализе мокроты – 35,7% случаев (15/42), положительной реакции на пробу с АТР – 19,1% (8/42) и в 40,5% случаев (17/42) – только на основании клинико-рентгенологических данных. У пациентов с подозрением на МЛ в подавляющем большинстве диагнозов предполагался на основании клинико-

рентгенологических данных – 88,5% (23/26), и только в 11,5% наблюдений – на основании роста НТМБ в диагностическом материале (3/26). У пациентов, направленных с целью уточнения генеза изменений при впервые выявленных ХЗОД, в 51,7% (31/60) наблюдений диагноз устанавливался на основании рентгенологической картины, в 25% случаев (15/60) однократно в анализе мокроты был получен рост НТМБ на питательных средах, однако возбудитель не был идентифицирован и диагноз – МЛ – не был установлен; у 8/60 пациентов (13,3%) были обнаружены КУМ при исследовании мокроты, у 6/60 пациентов (10%) была положительной реакция на пробу с АТР, что послужило поводом дообследования пациентов в ФГБНУ «ЦНИИТ» с целью дальнейшего уточнения диагноза.

С целью выявления причин расхождения первоначального и уточненного диагноза при МЛ проведен сравнительный анализ методов обследования пациентов с МЛ до обращения в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ». Установлено, что в недостаточном объеме были выполнены молекулярно-генетическое исследование мокроты – в трети наблюдений – 31,2% (40/128) – и культуральные методы – в 50,7% случаев (65/128 пациентов) (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Методы диагностики, применяемые у пациентов с МЛ до обращения в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ»

Диагноз	Обследования, выполненные у пациентов с МЛ												Средний срок диагностики (дни)
	Исследование мокроты						Проба с АТР	Бронхоскопия					
	ЛЮМ мокрота		МГМ мокрота		Посев на питательные среды мокрота			обзорная		со взятием БАЛ/БС			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
МЛ, n = 128	69	53,9	40	31,2	65	50,7	80	62,5	19	14,8	7	5,4	83

Установлено, что в региональных противотуберкулезных учреждениях ЛЮМ мокроты была выполнена у 69/128 пациентов (53,9%), посев на питательные среды – у 65/128 (50,7%), МГМ исследования мокроты были

выполнены только у 40/128 пациентов (31,2%). Иммунодиагностика ТБ, включавшая пробу с АТР, была выполнена у 80/128 (62,5%). Особое внимание обращает на себя малая доля выполняемых бронхологических исследований: в 14,8% (19/128) пациентам была выполнена обзорная бронхоскопия, и только в 5,4% (7/128) – бронхоскопия со взятием БАЛ/БС. Средний срок диагностики у пациентов до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ» составил 83 дня.

Таким образом, анализ использования различных методов диагностики до обращения пациентов в ФГБНУ «ЦНИИТ» показал низкий уровень применения доступных диагностических методов: МГМ-исследования мокроты – 31,2% и бронхоскопии с БАЛ/БС – 5,4%.

### **3.8 Клинические примеры**

#### **Клинический пример 1**

Пациентка Е., 1970 г.р., проживает в Брянской обл.

Хронические заболевания: гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3. Постоянно получает лозартан.

Известно, что впервые жалобы на малопродуктивный кашель стали беспокоить с апреля 2019 г., затем отметила повышение температуры до 38°C, боли в левой половине грудной клетки. Терапевтом назначен курс гентамицина на течение 5 дней. В условиях проводимой терапии кашель уменьшился, температура нормализовалась.

В мае 2019 г. у пациентки вновь усилился кашель, повысилась температура до субфебрильных цифр. В поликлинике по месту жительства на рентгенограмме, а затем на КТ ОГК выявлены признаки левосторонней верхнедолевой пневмонии (рисунок 3.7).

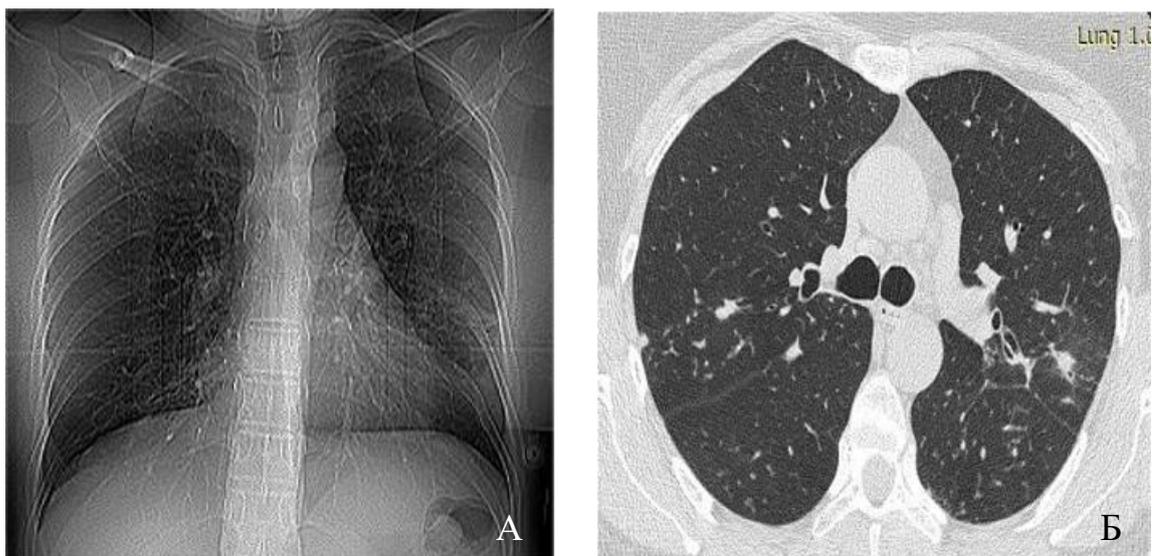


Рисунок 3.7 – Рентгенограмма (А), КТ ОГК – легочное окно, аксиальная проекция (Б) – пациентки Е., май 2019 г.

Терапевтом назначены курсы антибактериальных препаратов: амикацин, левофлоксацин – с положительной клинической динамикой: нормализовалась температура тела.

При контрольной КТ ОГК в июле 2019 г. в S1,2 левого легкого на фоне фиброзных изменений и бронхоэктазов определяется бронхогенная полость с неровными наружными контурами, ровными внутренними контурами и очагами перифокально. Фиброателектазы язычковых сегментов и S5 правого легкого (рисунок 3.8).

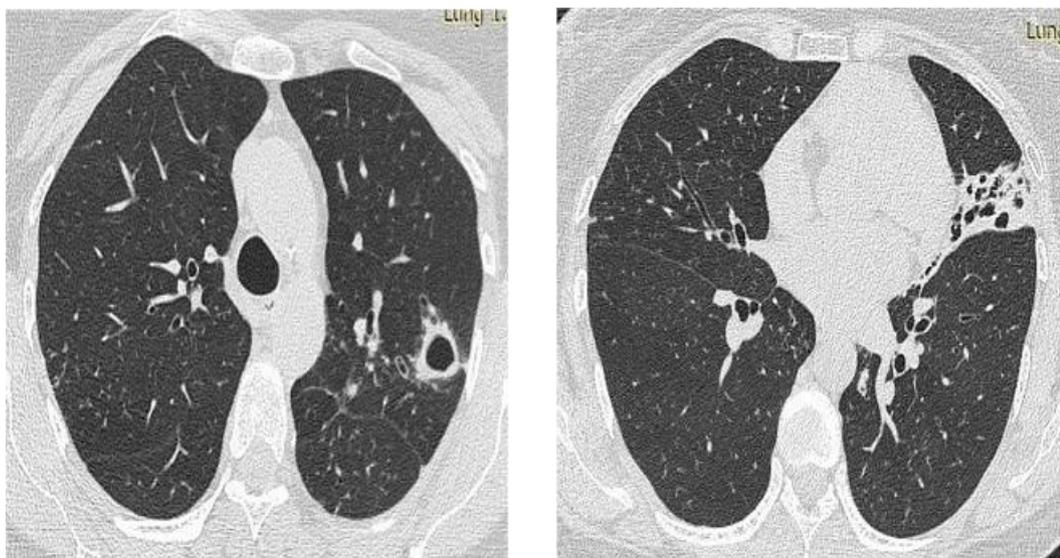


Рисунок 3.8 – КТ ОГК пациентки Е., июль 2019 г., легочное окно, аксиальная проекция

Пациентка консультирована пульмонологом, была направлена на консультацию фтизиатра. При обследовании в ПТД по месту жительства реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с АТР – отрицательные; при исследовании мокроты методом ЛЮМ и ПЦР – КУМ и ДНК МБТ не найдены.

В августе 2019 г. при исследовании мокроты был получен рост КУМ, идентификация не проводилась. В ПТД пациентке был установлен диагноз инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого. С сентября 2019 г. назначена противотуберкулезная терапия по I режиму: изониазид – 0,6 в сутки, рифампицин – 0,6 в сутки, пиразинамид – 1,5 в сутки, этамбутол – 1,2 в сутки, канамицин – 1 в сутки.

Переносимость препаратов была неудовлетворительная: в условиях проводимой терапии у пациентки отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз с явлениями диспепсии. Схему получала с перерывами.

В августе 2020 г. самостоятельно обратилась в ФГБНУ «ЦНИИТ» для определения дальнейшей тактики.

При контрольной КТ ОГК сохранялись ранее выявленные изменения. При анализе рентгенологического архива отмечается разнонаправленная рентгенологическая динамика за период наблюдения с преобладанием

отрицательной: в виде частичного рассасывания очаговых изменений в S2 правого легкого и в S1+2, S6 левого легкого; появления бронхогенной полости в S6 левого легкого; отрицательная динамика проявлялась заполнением секретом бронхоэктазов и нарастанием перибронхиальной инфильтрации в S3, S4, S5, S7 правого легкого и в S4, S5 левого легкого. Неравномерно в легких на фоне деформированных и расширенных просветов бронхов с признаками гиперсекреции – признаки бронхиолита, разнокалиберные очаги и участки перибронхиальных уплотнений. В средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого варикозные бронхоэктазы, частично выполненные секретом, с перибронхиальным фиброзом и перибронхиальной инфильтрацией. Фиброателектазы язычковых сегментов и S5 правого легкого (рисунок 3.9).

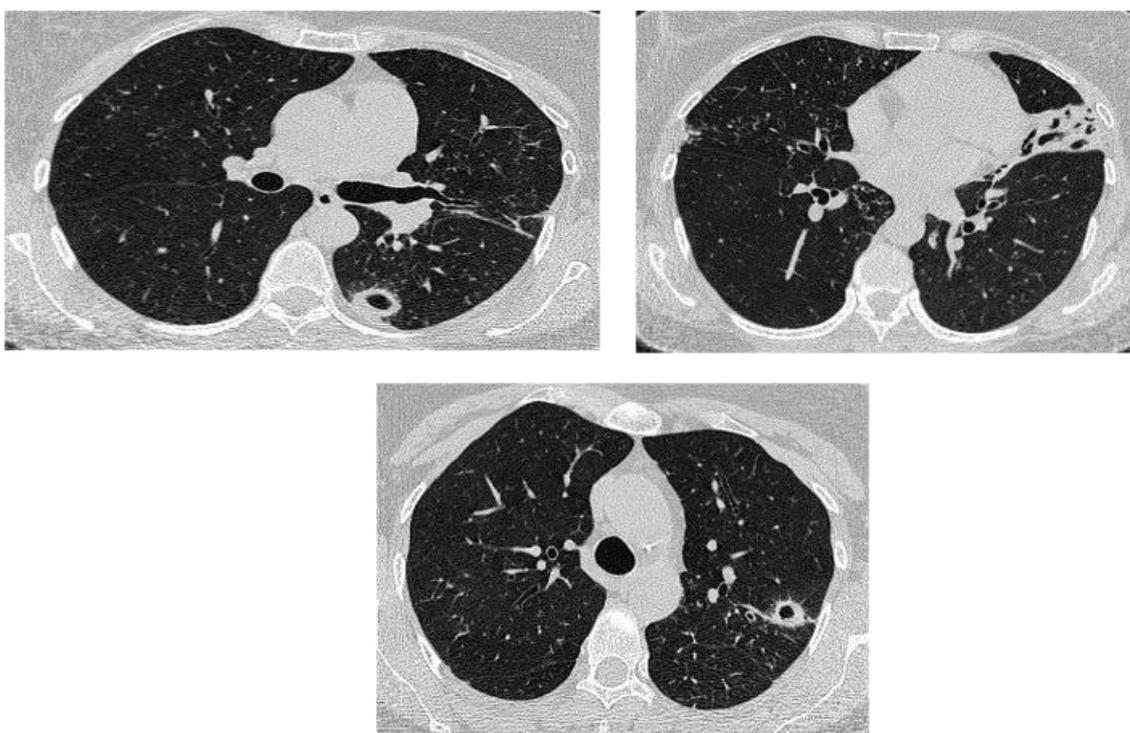


Рисунок 3.9 – КТ ОГК – легочное окно, аксиальная проекция – пациентки Е., август 2020 г.

В ФГБНУ «ЦНИИТ» было выполнено обследование:

1. Реакция на пробу с АТР через 72 ч отрицательная.

2. При исследовании мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии – КУМ не найдены, при исследовании методом ПЦР – ДНК МБТ не была обнаружена, посевом ВАСТЕС роста не получено.

3. Была выполнена бронхоскопия с БС, эндоскопическая картина диффузного двустороннего бронхита 1 степени интенсивности. Дистония трахеи и главных бронхов 1 степени. Эндоскопические признаки перенесенного ТБ.

4. Микробиологическое исследование БС – КУМ (-), ДНК МБТ не выявлены, посев на жидкую питательную среду ВАСТЕС – роста не получено.

5. Пациентка консультирована торакальным хирургом: рекомендовано хирургическое лечение.

В сентябре 2020 г. пациентка была госпитализирована в ФГБНУ «ЦНИИТ» с диагнозом: цирротический туберкулез нижней доли левого легкого. КУМ (-).

10.09.2020 пациентке выполнена VATS – анатомическая резекция S4–5 левого легкого.

При гистологическом исследовании стенка полости имеет классическое многослойное строение с признаками выраженного гранулематозного воспаления. В полости – рыхлые массы казеозного некроза. В легочной ткани, прилежащей к полости, отмечается отек, расширение и полнокровие сосудов. При окраске по методу Циль–Нильсена в очагах некроза и внутриклеточно выявляются КУМ. Картина микобактериального поражения легочной ткани.

При исследовании операционного материала КУМ не обнаружены, ДНК МБТ не обнаружена, ДНК НТМБ обнаружена. На 14-й день получен рост *M. avium* на питательных средах.

Решением специалистов ВК ФГБНУ «ЦНИИТ» пациентке был установлен диагноз: Микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. Учитывая отсутствие МБТ и ДНК МБТ в операционном материале, данные гистологического исследования, у пациентки был исключен активный ТБ.

Суммарно срок диагностики составил 15 месяцев.

Таким образом, представленный клинический пример показывает, что основными проблемами в верификации МЛ является сложность

дифференциальной диагностики МЛ и ТБ. Пациенты с впервые выявленными изменениями в легких с рентгенологической картиной, схожей с ТБ, проходят диагностику в условиях ПТД, что потенциально увеличивает риск контакта с больными активными формами ТБ и, как следствие, возможность инфицирования МБТ.

В ряде случаев таким пациентам ошибочно устанавливается диагноз ТБ и назначается противотуберкулезная терапия, которая может сопровождаться развитием нежелательных лекарственных реакций. В связи с этим особую актуальность приобретает необходимость комплексной дифференциальной диагностики с применением современных микробиологических и МГМ-методов, направленных на этиологическую верификацию диагноза.

### **Клинический пример 2**

Пациентка Н., 1944 г.р., жительница г. Москвы.

Флюорографическое обследование ежегодно – без патологии. В 1968 г. работала медицинской сестрой в детском туберкулезном санатории. Наблюдалась у гастроэнтеролога, кардиолога, эндокринолога по поводу хронических заболеваний.

Из анамнеза известно, что впервые изменения в легких были выявлены в 2010 г. Далее ежегодно обследовалась, терапии не получала. По данным КТ ОГК от 03.07.2019 определялся диссеминированный процесс в легких (рисунок 3.10).

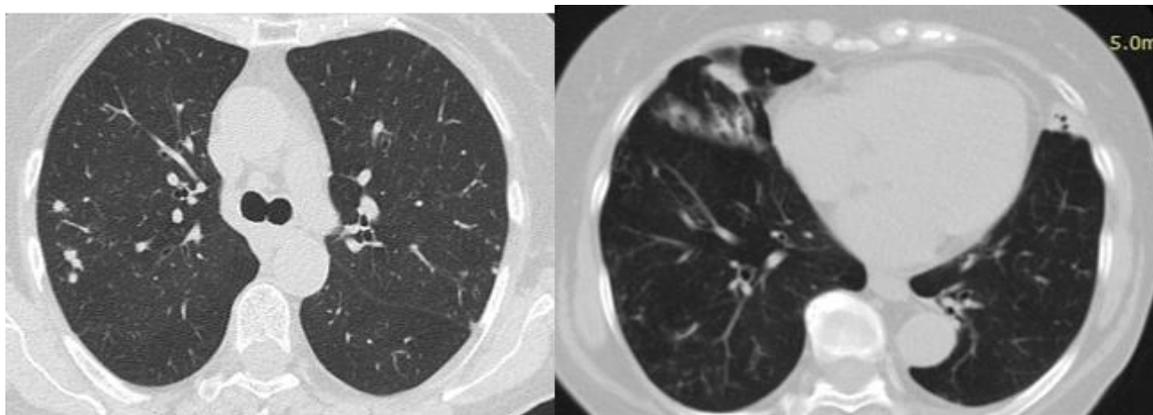


Рисунок 3.10 – КТ ОГК пациентки Н., от 03.07.2019, легочное окно, аксиальная проекция

В июле 2019 г. пациентка была госпитализирована в стационар г. Москвы. Выполнялось бронхологическое обследование, данных за ТБ, злокачественное новообразование не было получено. При контроле КТ ОГК от 05.08.2020 г. сохранялась картина диссеминации в легких, регистрировалась отрицательная динамика процесса в виде нарастания явлений бронхиолита, консолидации с формированием фиброателектаза средней доли (рисунок 3.11).

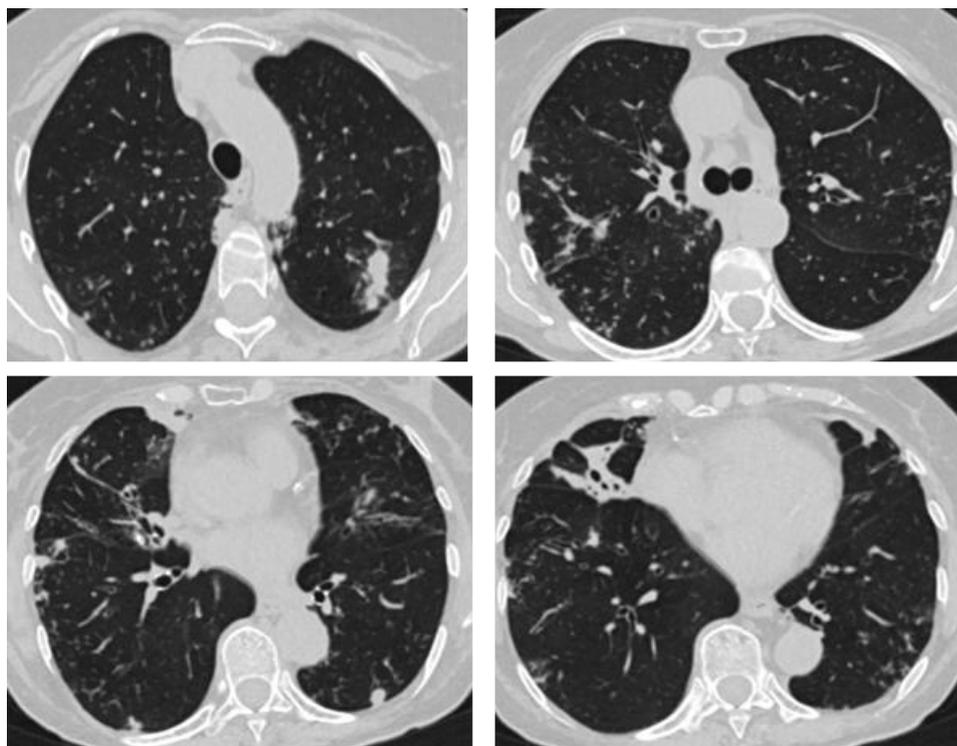


Рисунок 3.11 – КТ ОГК – легочное окно, аксиальная проекция – пациентки И.,  
05.08.2020

Была повторно госпитализирована в стационар г. Москвы. 16.09.2020 была выполнена бронхоскопия с БС. При цитологическом исследовании БС обнаружены КУМ.

Пациентка самостоятельно обратилась в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» с жалобами на редкий кашель с отделением слизисто-гноной мокроты, одышку при умеренной физической нагрузке.

При осмотре состояние расценено как удовлетворительное, кожные покровы обычной влажности и окраски. Периферические л.у. не увеличены. Отеков нет. При аускультации в легких дыхание жесткое, выслушивались единичные сухие хрипы. Частота дыхательных движений – 17 в мин, SpO<sub>2</sub> – 98%. Тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление – 122/70 мм рт. ст., пульс – 90 ударов в минуту, хорошего наполнения и напряжения, симметричный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

На КТ ОГК 20.01.2021 отмечено появление новых множественных очагов в обоих легких с инфильтрацией, появление участков консолидации в верхних долях легких (рисунок 3.12).

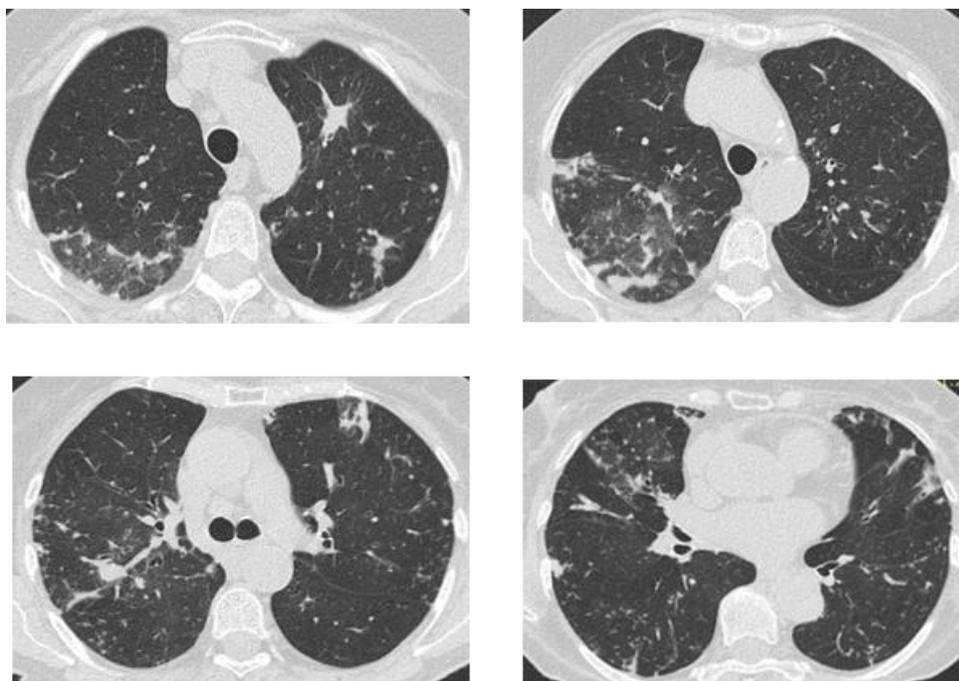


Рисунок 3.12 – КТ ОГК – легочное окно, аксиальная проекция – пациентки И., 20.01.2021г.

28.01.2021 в ФГБНУ «ЦНИИТ» была выполнена ВБС со взятием БАЛ: видеобронхоскоп проведен через тубус ригидного бронхоскопа Фридель 11. Карина острая. Устья бронхов 1–5 порядка справа и слева открыты, незначительно деформированы; шпоры их острые, в базальных отделах – утолщены за счет отека слизистой. Слизистая видимых бронхов бледная, очагово

гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок смазан. В просвете бронхов – значительное количество умеренно вязкого секрета слизисто-гнойного характера. Выполнена БАЛ через В2 справа. Картина диффузного двустороннего бронхита 2 степени интенсивности воспаления (рисунок 3.13).



Рисунок 3.13 – Эндоскопическая картина: картина диффузного двустороннего бронхита 2 степени интенсивности воспаления

При цитологическом исследовании БАЛ определяется нейтрофильный состав – 91%, альвеолярных макрофагов – 7%, лимфоцитов – 2%; обнаружены КУМ при окраске по Цилю-Нильсену. В БАЛ методом ЛЮМ обнаружены КУМ (+), ДНК НТМБ обнаружена. При посеве БАЛ на неспецифическую микробную флору роста не получено.

05.02.2021 получен рост НТМБ, типирован на *M. avium*, определена антибиотикограмма.

Установлен клинический диагноз: «Микобактериоз легких, вызванный *M. avium*, КУМ (–). Атеросклеротический кардиосклероз. Гиперхолестеринемия. ГЭРБ, хронический гастрит. Эрозивный эзофагит. Гемангиома печени. Аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз, медикаментозная компенсация».

Данный клинический пример демонстрирует возможности МГМ в верификации диагноза, необходимость своевременной диагностики с применением современных возможностей эндоскопических методов получения диагностического материала при обследовании в условиях федерального противотуберкулезного учреждения.

### 3.9 Выводы по главе 3

В исследуемой когорте пациентов с впервые выявленными изменениями в легких за период 2018–2024 гг. МЛ был диагностирован в 2,6% (441/16561). В 58,9% случаев были определены как этиологически значимые медленно растущие НТМБ с преобладанием: *M. avium complex* – 47,6% и *M. kansasii* – 16,9%.

Изучение частоты и структуры сопутствующей патологии у обследованных пациентов с МЛ в зависимости от возбудителя заболевания (*M. avium complex* и *M. kansasii*) показало, что характерно наличие сопутствующей патологии у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, и отсутствие каких-либо заболеваний в анамнезе у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ).

Проведенный сравнительный анализ рентгенологических форм МЛ в зависимости от вида возбудителя заболевания показал, что для МЛ, вызванного *M. kansasii*, была характерна полостная форма заболевания (70,5%), в то время как для МЛ, вызванного *M. avium complex* чаще отмечена бронхоэктатическая форма заболевания – 58,3%.

Установлено преобладание наличия клинических проявлений заболевания у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, в 75% (63/84), при отсутствии таковых при МЛ, вызванном *M. kansasii* в 47,7% наблюдений (21/44) ( $p < 0,05$ ).

По результатам анализа логистической регрессии для прогнозирования риска развития МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, установлены ключевые статистически значимые факторы для развития риска каждой из рассматриваемых нозологий: для МЛ, вызванного *M. avium complex* – женский пол, старший возраст, наличие сопутствующей патологии, бронхоэктатическая рентгенологическая форма с поражением язычковых сегментов по данным КТ ОГК; для МЛ, вызванного *M. kansasii* – лица мужского пола, молодого возраста, с наличием локальной полостной формы по данным КТ ОГК.

У пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, при бронхоскопии частота выявления эндобронхиальной патологии была значимо выше по сравнению с

таковой у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*: 85,3% против 53,8% ( $p < 0,05$ ), с более частым определением нейтрофильного характера цитогаммы БАЛ – Ме [Q1–Q3] = 78% [57%–87%] ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что частота расхождений предварительного и верифицированного диагноза у пациентов с МЛ достигает 79,7% случаев ( $p < 0,05$ ). В региональных медицинских учреждениях МЛ, вызванный *M. avium complex*, в более чем половине случаев (55,9%) первоначально интерпретировался как ХЗОД. В то же время МЛ, вызванный *M. kansasii*, в преобладающем большинстве наблюдений (61,3%) изначально расценивался как ТБ. При этом основным фактором, способствующим расхождению между первоначальным и уточненным диагнозом при дифференциальной диагностике впервые выявленных изменений в легких, является недостаточное применение современных диагностических технологий (МГМ, бронхоскопия), гипердиагностика ХЗОД и ТБ.

## ГЛАВА 4. ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ

Своевременная и точная диагностика МЛ обеспечивает корректное лечение и предотвращает осложнения инфекционного процесса, ввиду чего необходимо усовершенствование алгоритма диагностики МЛ. С целью повышения эффективности верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, на амбулаторном этапе обследования в данной главе представлен анализ:

1. Этапов диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*.
2. Результатов эффективности и сроков этиологической верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, при исследовании различного диагностического материала (мокрота, бронхобиоптат, операционный материал).
3. Анализа значимости микробиологических и МГМ-исследований в этиологической верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*.
4. Анализ сроков диагностики МЛ.

### 4.1 Анализ результатов верификации микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii* при исследовании различного диагностического материала

Данные ретроспективного анализа результатов обследования пациентов, включенных в исследование в соответствии с диагностическим алгоритмом, разработанным в ФГБНУ «ЦНИИТ», представлены в таблице 4.1.

В рамках первого этапа верификации МЛ, вызванного как *M. avium complex*, так и *M. kansasii*, комплексное исследование мокроты было выполнено в 100 % наблюдений. Выполнение второго этапа обследования с целью верификации МЛ было необходимо в большей половине наблюдений как среди пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, так и среди пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*: 68/84 (80,9 %) и 39/44 (88,6 %) ( $p > 0,05$ ), соответственно. Третий этап верификации (операция) МЛ достоверно чаще был показан пациентам с МЛ,

вызванным *M. kansasii*, по сравнению с пациентами с МЛ, вызванным *M. avium* complex: 23/44 (52,3 %) и 17/84 (20,2 %) ( $p<0,05$ ), соответственно.

Таблица 4.1 – Частота выполнения этапов обследования пациентов с МЛ в зависимости от вида возбудителя *M. avium* complex и *M. kansasii*

Этапы	Частота выполнения этапов обследования пациентов с МЛ			
	МЛ, вызванный <i>M. avium</i> complex (a), n=84		МЛ, вызванный <i>M. kansasii</i> (k), n=44	
	абс.	%	абс.	%
I этап (комплексное исследование мокроты)	84	100	44	100
II этап (бронхоскопия с БС, БАЛ)	68	80,9	39	88,6
	$P_{a-k}>0,05$			
III этап (ВАТС-резекция)	17	20,2	23	52,3
	$P_{a-k}<0,05$			
Эффективность амбулаторного этапа (этап I+этап II)	67	79,7	21	47,7
	$P_{a-k}<0,05^*$			

Примечание: \* статистически значимые различия между показателями.

Таким образом, при анализе частоты выполнения каждого этапа обследования пациентов с целью верификации МЛ в зависимости от вида возбудителя заболевания – *M. avium* complex и *M. kansasii* – выявлены различия только по частоте применения третьего этапа обследования: для верификации МЛ, вызванного *M. kansasii*, достоверно чаще необходимо оперативное вмешательство с целью получения диагностического материала: 52,3% против 22,2% МЛ, вызванного *M. avium* complex ( $p<0,05$ ).

При анализе эффективности верификации МЛ, вызванного *M. avium* complex, в амбулаторных условиях (этап I+этап II) отмечено, что диагноз был установлен в 79,7% (67/84) против 47,7% (21/44) случаев у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p<0,05$ ).

Выполнен сравнительный анализ эффективности этиологической верификации МЛ, вызванного *M. avium* complex и *M. kansasii* (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Сравнительный анализ эффективности этиологической верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, при комплексном микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании различного диагностического материала

Диагностический материал	Число положительных результатов в диагностическом материале пациентов с МЛ			
	<i>M.avium complex</i> (a)		<i>M.kansasii</i> (k)	
	абс.	%	абс.	%
1. Мокрота	16/84	19,1	5/44	11,3
	$P_{a-k} > 0,05$			
2. Материал, полученный при бронхоскопии	51/68	75,0	16/39	41,1
	$P_{a-k} < 0,05^*$			
3. Операционный материал	17/17	100	22/22	100
	$P_{a-k} > 0,05$			
P	$P_{1-2} < 0,05^*$ $P_{1-3} < 0,05^*$ $P_{2-3} < 0,05^*$		$P_{1-2} < 0,05^*$ $P_{1-3} < 0,05^*$ $P_{2-3} < 0,05^*$	
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.				

Согласно данным таблицы, при комплексном микробиологическом исследовании мокроты возбудитель был выявлен в небольшом числе наблюдений как для МЛ, вызванного *M. avium complex*, так и для МЛ, вызванного *M. kansasii*: 19,1% (16/84) и 11,3% (5/44) ( $p > 0,05$ ), соответственно. В то же время при комплексном микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании материала, полученного при бронхоскопии, диагноз был верифицирован достоверно чаще у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* – 75% (51/68) против 41,1% (16/39) МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ), соответственно. Следовательно, для диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex*, бронхологические методы исследования сохраняют свою актуальность в реальной клинической практике.

Необходимо отметить, что при исследовании операционного материала, полученного при ВАТС-резекции легкого, выявление возбудителя было достигнуто в 100%, как для МЛ, вызванного *M. avium complex*, так и для МЛ, вызванного *M. kansasii*.

Как видно из данных таблицы 4.2, сравнительный анализ эффективности этиологической верификации МЛ при микробиологическом исследовании различного диагностического материала внутри каждой группы (МЛ, вызванный *M. avium* complex и МЛ, вызванный *M. kansasii*) показал, что для верификации МЛ, вызванного *M. avium* complex, высокая эффективность достигнута при исследовании материала, полученного при бронхоскопии – 75% и операционного материала – 100%, против 19,1% при исследовании мокроты ( $p<0,05$ ). В сравнении для МЛ, вызванного *M. kansasii*, наибольшая эффективность была получена при исследовании операционного материала – 100% против 11,3% при исследовании мокроты ( $p<0,05$ ) и 41,1% при исследовании материала, полученного при бронхоскопии ( $p<0,05$ ).

Таким образом, при сравнительном анализе информативности этиологической верификации МЛ в зависимости от вида возбудителя заболевания – *M. avium* complex и *M. kansasii* – при исследовании различного диагностического материала выявлена тенденция повышения информативности материала в условиях применения инвазивных методов диагностики. Так, среди пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, наиболее информативным является материал, полученный при бронхоскопии, при исследовании которого верификация диагноза была достигнута в 75% против 41,1% у пациентов с МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,05$ ); при исследовании операционного материала выявление возбудителя было достигнуто в 100%, как для МЛ, вызванного *M. avium* complex, так и для МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p<0,05$ ).

#### **4.2 Анализ значимости микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования при этиологической верификации микобактериоза легких, вызванного *M. avium* complex**

Для выполнения 4 задачи по оценке значимости микробиологических и МГМ-исследований в группе пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, представлен дизайн исследования (рисунок 4.1).

В группе пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, в лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ» мокрота была исследована у 55/84 пациентов (65,4%), материал, полученный при бронхоскопии, – у 54/84 пациентов (64,2%), операционный материал – у 34/84 пациентов (40,4%): у 17/34 пациентов хирургическое вмешательство выполнено с диагностической целью, у 17/34 пациентов с диагностированным МЛ, вызванным *M. avium* complex, была выполнена резекция легкого с лечебной целью

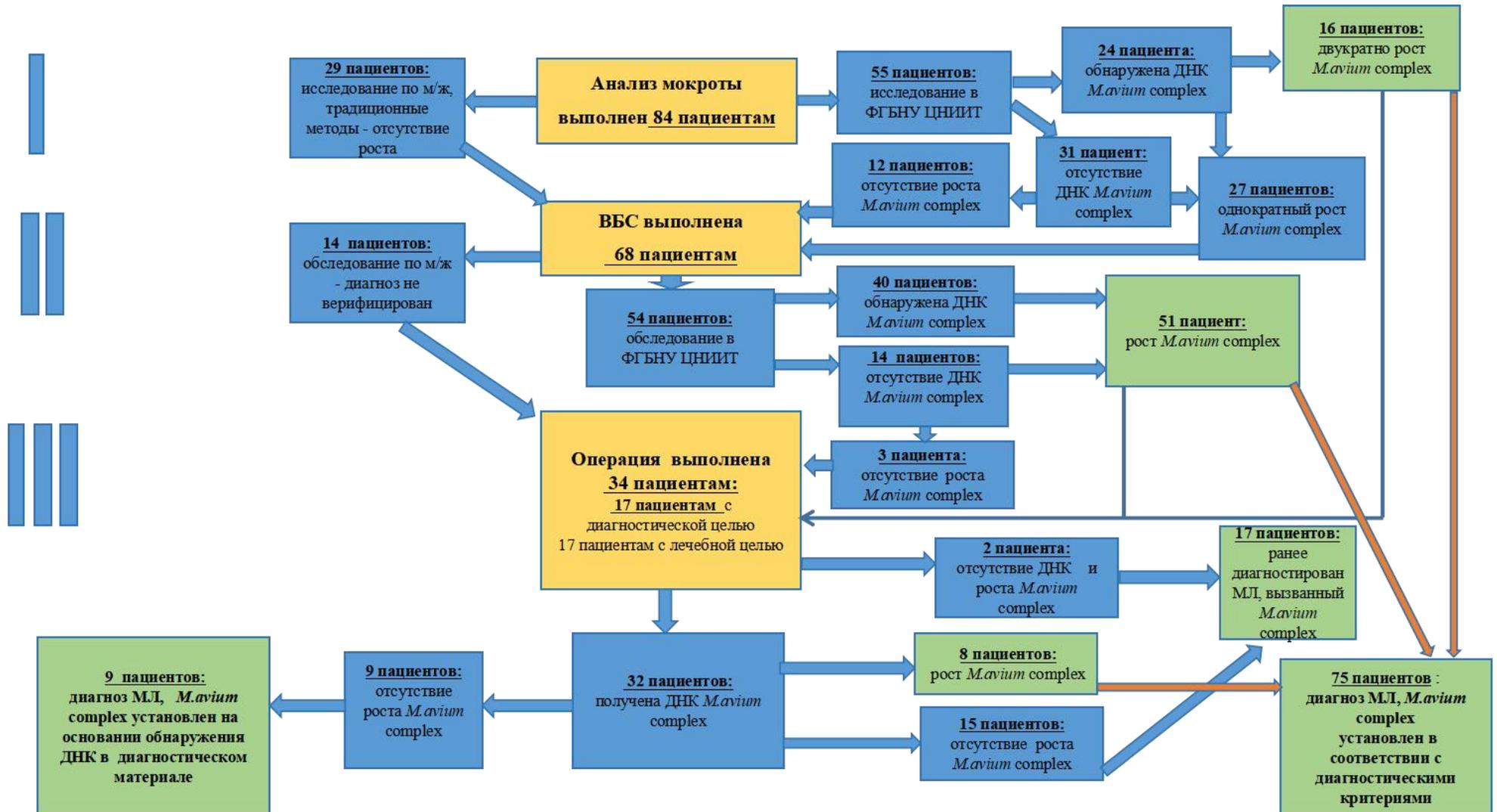


Рисунок 4.1 – Дизайн исследования пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*

Результаты комплексной микробиологической диагностики МЛ, вызванного *M. avium* complex, представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Эффективность комплексной микробиологической диагностики у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, в различном диагностическом материале, выполненном в условиях ФГБНУ «ЦНИИТ»

Диагностический материал	Вид исследования							
	1. Культуральные методы		2. ПЦР		3. ПЦР и культуральные методы		Исследование комплексом методов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мокрота, n= 55	19	34,5	0	0	24	43,6	43	78,2
	P <sub>1-2</sub> <0,05*, P <sub>2-3</sub> <0,05*, P <sub>1-3</sub> >0,05							
Материал, полученный при бронхоскопии, n= 54	12	22,2	1	1,8	39	72,2	52	96,3
	P <sub>1-2</sub> <0,05*, P <sub>2-3</sub> <0,05*, P <sub>1-3</sub> <0,05*							
Операционный материал, n= 34	0	0	24	70,6	8	23,5	32	94,1
	P <sub>1-2</sub> <0,05*, P <sub>2-3</sub> <0,05*, P <sub>1-3</sub> <0,05*							
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.								

Как видно из представленной таблицы, у 24/55 (43,6%) пациентов наличие НТМБ в образце мокроты было подтверждено и методом ПЦР, и культуральными исследованиями, у 19/55 (34,5%) пациентов в образцах мокроты НТМБ были выявлены только культуральным методом. При исследовании мокроты в 78,2% случаев (43/55) наличие НТМБ было установлено хотя бы одним из методов специфической этиологической диагностики (ПЦР или культуральным – на жидкой и/или плотной средах).

При исследовании материала, полученного при бронхоскопии, в 39/54 (72,2%) случаях НТМБ были обнаружены методом ПЦР и в культуре, у 12/54 (22,2%) – только культуральными методами и у 1/54 (1,8%) – только методом ПЦР. Суммарно учет результатов исследования материала, полученного при бронхоскопии, не только при культуральном исследовании, но и методом ПЦР, позволил выявить НТМБ в 52/54 (96,3%) случаях.

В операционном материале НТМБ были выявлены преимущественно методом ПЦР – 70,6% (24/34) против 23,5% (8/34) при культуральном исследовании. В 8/34 (23,5%) случаях НТМБ в операционном материале были выявлены как ПЦР, так и при посеве на питательные среды. Таким образом, при комплексном микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании операционного материала пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, НТМБ были обнаружены в 94,1% (32/34) случаев.

Выполнена оценка значимости культуральных методов и ПЦР в каждом виде диагностического материала у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Диагностическая значимость ПЦР и культуральных методов в каждом виде диагностического материала у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex

Диагностический материал	Число положительных значений			
	Культуральные методы		ПЦР	
	абс.	%	абс.	%
1. Мокрота, n= 55	43	78,2	24	43,6
	P<0,05*			
2. Материал, полученный при бронхоскопии, n= 54	51	94,4	40	74,1
	P<0,05*			
3. Операционный материал, n= 34	8	23,5	32	94,1
	P<0,05*			
P	P <sub>1-2</sub> <0,05*, P <sub>2-3</sub> <0,05*, P <sub>1-3</sub> <0,05*		P <sub>1-2</sub> >0,05, P <sub>2-3</sub> <0,05*, P <sub>1-3</sub> <0,05*	
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.				

Как видно из представленных данных, при исследовании мокроты и материала, полученного при бронхоскопии, культуральные методы обладают высокой информативностью – 78,2% (43/55), 94,4% (51/54) против 43,6% (24/55) и 74,1% (40/54) при ПЦР-диагностике ( $p<0,05$ ). В то же время при исследовании

операционного материала МГМ выявили ДНК НТМБ в 94,1% (32/34) против 23,5% (8/34) при культуральном исследовании ( $p<0,05$ ).

При анализе эффективности применения культурального метода в различном диагностическом материале установлена высокая информативность при исследовании мокроты 78,2% (43/55) и материала, полученного при бронхологическом исследовании – 94,4% (51/54) и мокроты – 78,2% (43/55) против 23,5% (8/34) при исследовании операционного материала ( $p<0,05$ ). МГМ были наиболее информативны при исследовании инвазивного диагностического материала – операционного – 94,1% (32/34) и материала, полученного при бронхологическом исследовании – 74,1% (40/54), против 43,6% (24/55) при исследовании мокроты ( $p<0,05$ ).

Выполнена оценка информативности комплексного исследования всех видов биологических образцов у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Информативность комплексного исследования всех видов биологических образцов у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*

Метод исследования	Число положительных значений, n= 84		P
	абс.	%	
1. Культуральные методы	14	16,6	P <sub>1-2</sub> >0,05, P <sub>2-3</sub> <0,05*, P <sub>1-3</sub> <0,05*
2. ПЦР	18	21,4	
3. ПЦР и культуральные методы	52	62,0	
Всего ПЦР позитивный результат	70	83,4	
Культуральные методы суммарно	66	78,6	
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.			

При сравнительном анализе информативности комплексного исследования всех видов биологических образцов (мокрота, материал, полученный при бронхоскопии, операционный материал) установлена наибольшая информативность исследования диагностического материала с помощью ПЦР и

культуральных методов – 62,0% (52/84), только ПЦР-позитивные образцы были в 21,4% (18/84), культуральные методы – в 16,6% (14/84). При этом установлено, что для диагностики МЛ, вызванного *M. avium* complex, доказана важность использования комплекса МГМ и культуральных методов исследования: методом ПЦР было установлено наличие НТМБ в 83,4% случаев, при культуральном исследовании – в 78,6% случаев.

#### **4.3 Анализ значимости микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования при этиологической верификации микобактериоза легких, вызванного *M. kansasii***

Для выполнения 4 задачи по оценке значимости микробиологических и МГМ-исследований в группе пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* представлен дизайн исследования (рисунок 4.2).

В группе пациентов, у которых был диагностирован МЛ, вызванный *M. kansasii*, в лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ» мокрота была исследована у 42/44 пациентов (95,4%), материал, полученный при бронхоскопии, – у 27/44 пациентов (61,3%), операционный материал – у 28/44 пациентов (63,6%). У 5/44 пациентов с диагностированным МЛ, вызванным *M. kansasii*, была выполнена резекция легкого с лечебной целью.

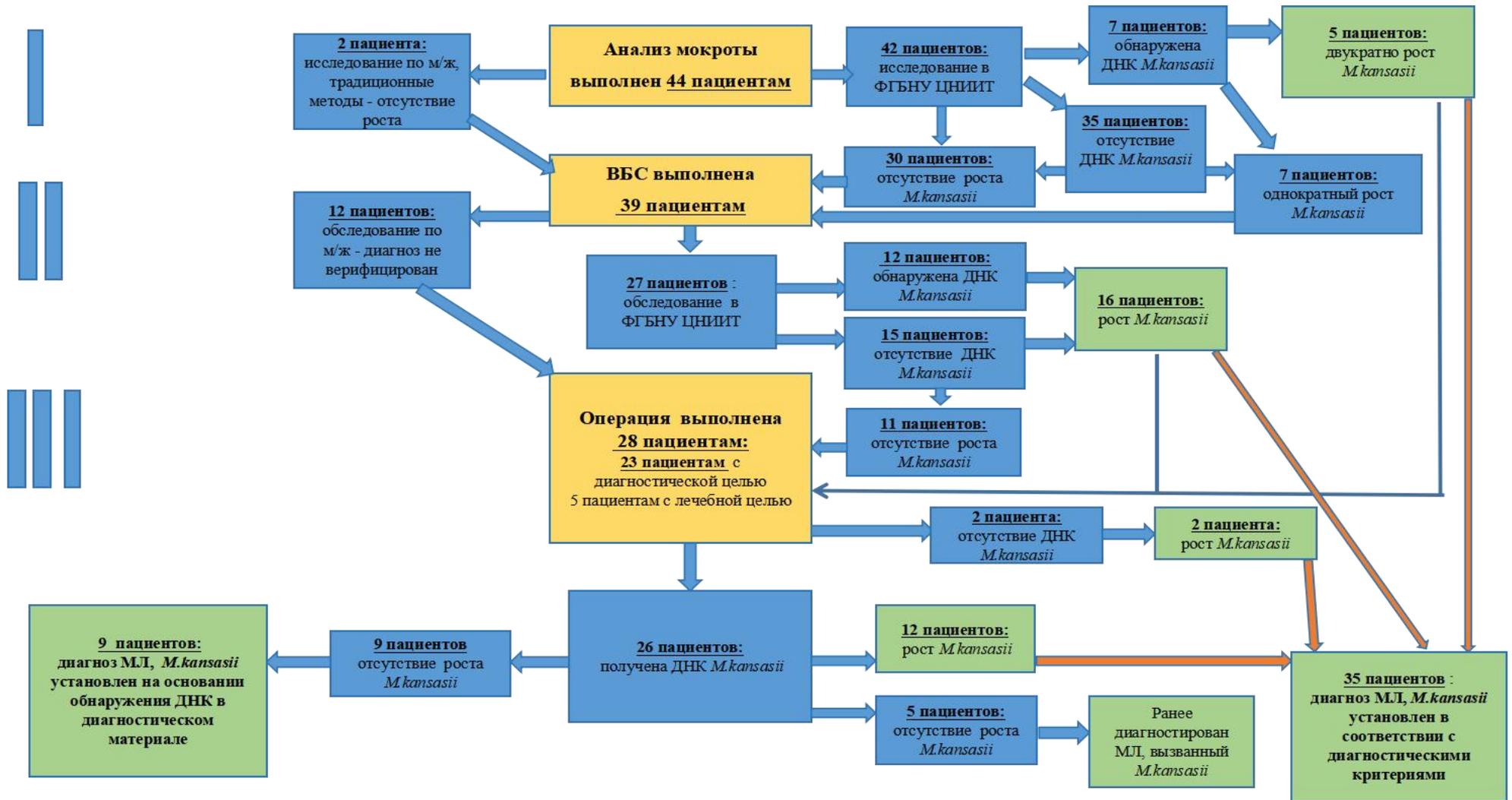


Рисунок 4.2 – Дизайн исследования пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*

Результаты комплексной микробиологической диагностики МЛ, вызванного *M. kansasii*, представлены в таблице 4.6.

Исследование образцов мокроты, полученных от пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, было информативно лишь в 13/42 (30,9%) случаях и выявило наличие НТМБ одним из методов этиологической диагностики (ПЦР или культуральными – на жидкой и плотной средах).

При исследовании материала, полученного при бронхоскопии, у 7/27 (25,9%) пациентов НТМБ были обнаружены как МГМ, так и культурально, у 9/27 (33,3%) пациентов – только культуральными методами и у 5/27 (18,5%) пациентов – только ПЦР. Суммарно исследование образцов материала, полученного при бронхоскопии, комплексом МГМ и культуральных методов позволило выявить *M. kansasii* в 21/27 (77,8%) случаев.

Таблица 4.6 – Эффективность комплексной микробиологической диагностики у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, в различном диагностическом материале, выполненном в условиях ФГБНУ «ЦНИИТ»

Диагностический материал	Вид исследования							
	1. Культуральные методы		2. ПЦР		3. ПЦР и культуральные методы		Исследование комплексом методов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Исследование мокроты, n= 42	6	14,3	1	2,4	6	14,3	13	30,9
$P_{1-2}>0,05, P_{2-3}>0,05, P_{1-3}>0,05$								
Исследование материала, полученного при бронхоскопии, n= 27	9	33,3	5	18,5	7	25,9	21	77,8
$P_{1-2}>0,05, P_{2-3}>0,05, P_{1-3}>0,05$								
Исследование операционного материала, n= 28	2	7,1	14	50,0	12	42,8	28	100
$P_{1-2}<0,05, P_{2-3}>0,05, P_{1-3}<0,05$								
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.								

При выявлении *M. kansasii* в операционном материале наиболее информативным было МГМ-исследование: в 14/28 (50,0%) случаев НТМБ были выявлены только методом ПЦР, в 12/28 (42,8%) случаев – методом ПЦР и культурально ( $p<0,05$ ). Только в 2/28 (7,1%) случаях *M. kansasii* в операционном материале были выявлены исключительно культуральным методом.

Выполнена оценка значимости культуральных методов и ПЦР в каждом виде диагностического материала у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* (таблица 4.7).

При исследовании мокроты культуральные методы и ПЦР имеют низкую информативность – 28,7% (12/42) и 16,6% (7/42). При анализе материала, полученного при бронхоскопии, культуральные методы информативны в 59,2% (16/27), ПЦР – в 44,4% (12/27). Наибольшая диагностическая значимость при исследовании операционного материала была при МГМ-исследовании – ДНК *M. kansasii* была получена в 92,8% (26/28) против 50,0% (14/28) при культуральном исследовании ( $p<0,05$ ).

Таблица 4.7 – Диагностическая значимость ПЦР и культуральных методов в каждом виде диагностического материала у пациентов с МЛ, вызванным *M.kansasii*

Диагностический материал	Число положительных значений			
	Культуральные методы		ПЦР	
	абс.	%	абс.	%
1. Мокрота, n=42	12	28,6	7	16,6
	$P>0,05$			
2. Материал, полученный при бронхоскопии, n=27	16	59,2	12	44,4
	$P>0,05$			
3. Операционный материал, n=28	14	50,0	26	92,8
	$P<0,05$			
P	$P_{1-2}>0,05,$ $P_{2-3}>0,05,$ $P_{1-3}>0,05$		$P_{1-2}<0,05,$ $P_{2-3}<0,05,$ $P_{1-3}<0,05$	
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.				

Анализ эффективности культурального метода при исследовании различного диагностического материала показал, что наиболее высокая информативность была получена при исследовании жБАЛ/БС – 59,2% (16/27) и операционного материала – 50,0% (14/28) против 28,6% (12/42) при исследовании мокроты ( $p<0,05$ ). МГМ был наиболее информативен при исследовании инвазивного диагностического материала – операционного – 92,8% (26/28) и материала, полученного при бронхологическом исследовании – 44,4% (12/27) против 16,6% (7/42) при исследовании мокроты ( $p<0,05$ ).

Выполнен анализ информативности комплексного исследования всех видов биологических образцов у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Информативность комплексного исследования всех видов биологических образцов у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*

Метод исследования	Число положительных значений, n= 44		P
	абс.	%	
1. Культуральные методы	6	13,6	P <sub>1-2</sub> <0,05, P <sub>2-3</sub> >0,05, P <sub>1-3</sub> <0,05
2. ПЦР	16	36,3	
3. ПЦР и культуральные методы	22	50,0	
Всего ПЦР позитивный результат	38	86,3	
Культуральные методы суммарно	28	63,6	
Примечание: * статистически значимые различия между показателями.			

При сравнительном анализе информативности комплексного исследования всех видов биологических образцов (мокрота, материал, полученный при бронхоскопии, операционный материал) было установлено, что наибольшая диагностическая информативность была достигнута при сочетанном применении ПЦР и культуральных методов – 50,0% (22/44), только ПЦР-позитивные результаты были получены в 36,3% (16/44), культуральные методы были положительными в 13,6% (6/44).

Суммарный анализ информативности методов этиологической диагностики МЛ, вызванного *M. kansasii*, для всех видов клинического материала показал, что в 86,3% (38/44) случаев НТМБ были выявлены методом ПЦР в каком-либо из образцов биоматериала и в 63,6% (28/44) при культуральном исследовании ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в диагностике МЛ, вызванного *M. kansasii*, возбудитель при исследовании мокроты выявлялся редко, и наиболее значимыми в этиологической верификации диагноза было комплексное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование инвазивных образцов.

#### 4.4 Анализ сроков верификации микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, при исследовании различного диагностического материала

Срок диагностики от момента сдачи диагностического материала до получения роста НТМБ на жидких питательных средах в зависимости от вида возбудителя составил: для *M. avium complex* – Me [Q1–Q3] – 15,5 [7–17,5] дней, для *M. kansasii* – Me [Q1–Q3] – 17,0 [10–19] дней ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.3).

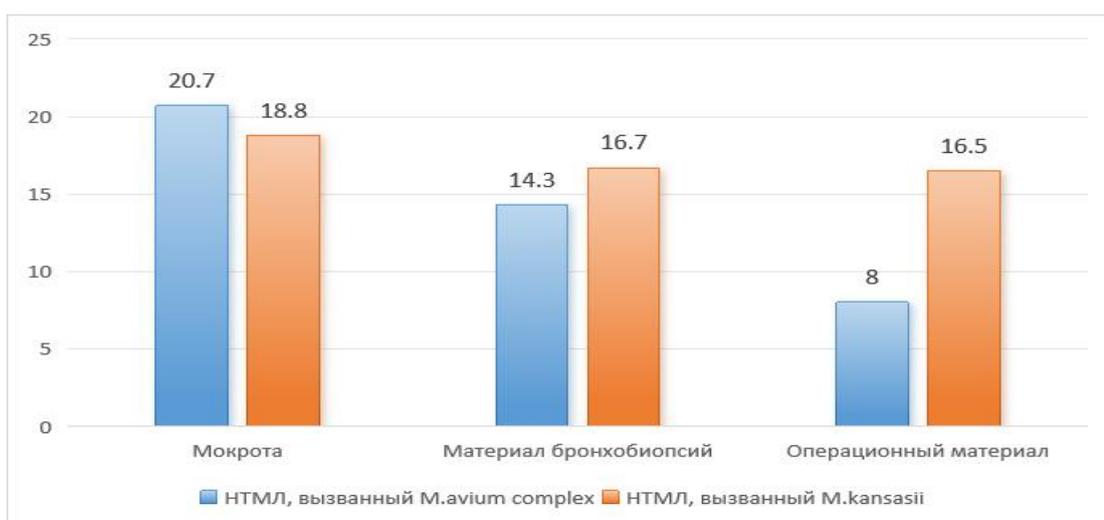


Рисунок 4.3 – Сроки диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, в зависимости от вида диагностического материала

Согласно диаграмме, наибольший срок при получении посева на питательных средах был при исследовании мокроты: Me [Q1–Q3] = 20,7 [7–23,5] дней для диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex*, и 18,8 [9,5–29] дней для МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p>0,05$ ). У пациентов, у которых НТМБ были выявлены в материале бронхоскопии, срок составил Me [Q1–Q3] = 14,3 [7–14,5] дней для диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex*, и 16,7 [10–15] дней для МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p>0,05$ ); в операционном материале – Me [Q1–Q3] = 8 [5,5–10,5] дней для диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex*, и 16,5 [9–22,5] дней для МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p>0,05$ ). Обращает на себя внимание уменьшение сроков на каждом последующем этапе диагностики у больных МЛ, вызванным *M. avium complex*, что, вероятно, связано с наибольшей концентрацией возбудителя в диагностическом материале.

#### 4.5 Клинические примеры

##### Клинический пример 1

Пациентка И., 1977 г.р., жительница г. Владимира.

Анамнез: ранее туберкулезом не болела, контакт с больными туберкулезом не установлен. Одышка при физической нагрузке, появление сухого кашля и повышение температуры тела до 38,5 °С отмечены с июля 2017 г. Обратилась в поликлинику по месту жительства; при рентгенограмме ОГК выявлены признаки внебольничной правосторонней пневмонии. Госпитализирована в стационар по месту жительства, проводилось лечение антибактериальными препаратами широкого спектра с клиническим улучшением. После выписки из стационара данные симптомы рецидивировали. В условиях приема антибактериальных препаратов широкого профиля, муколитиков отмечалось улучшение состояния. В сентябре 2017 г. проведена КТ ОГК: выявлена картина бронхоолита с наличием множественных полостей распада диаметром до 18×30 мм в обоих легких (рисунок 4.4).



Рисунок 4.4 – КТ ОГК пациентки И., легочное окно, аксиальная проекция, сентябрь 2017 г.

Обследована у ревматолога: анализ крови на АНА, АНЦА, анти-ДНК – отрицательный, системное заболевание исключено.

Пульмонолог по месту жительства установил диагноз «интерстициальное заболевание легких неуточненной этиологии», назначено лечение системными глюкокортикостероидами 15 мг/сут.

В условиях проводимого лечения с октября 2017 г. появились жалобы на одышку, сухой кашель, осиплость голоса, затем кровохарканье.

С 05.10.2017 по 20.10.2017 пациентка находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении стационара по месту жительства с диагнозом: некротизирующий васкулит с поражением легких, бронхообструктивный синдром. По данным КТ ОГК от 04.10.2017 – множество полостных образований в легких без динамики за время наблюдения, пневмосклероз средней доли правого легкого. Лечение проводилось бронхолитиками, преднизолоном 25 мг/сут с незначительным клиническим улучшением (рисунок 4.5).



Рисунок 4.5 – КТ ОГК пациентки И., легочное окно, аксиальная проекция, октябрь 2017 г.

26.10.2017 проведена диагностическая операция: VATS-миниторакотомия слева, атипичная резекция S4 слева. Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажи и швы удалены согласно срокам.

При гистологическом исследовании материала биопсии получено гранулематозное воспаление легочной ткани, установлен диагноз: саркоидоз. Рекомендовано лечение у пульмонолога. Гистологические препараты консультированы в федеральном учреждении, заключение: гранулематозное воспаление в ткани легкого инфекционной природы; очаговый фиброз. В другом федеральном учреждении выполнен повторный анализ гистологических препаратов операционного материала и дано заключение: два сочетанных заболевания – бронхоэктатическая болезнь, обструктивный вариант; саркоидоз легких с локализацией гранул в стенках сосудов и развитием интерстициального пневмонита.

При контрольной КТ ОГК в ноябре 2017 г. – воздушные полости распада с тонкими стенками на фоне множественных фиброзных изменений; полости по большей части связаны с дренирующими бронхами. Множественные разновеликие очаги в обоих легких, ателектаз средней доли правого легкого. С

октября 2017 г. по ноябрь 2017 г. – незначительная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в обоих легких (рисунок 4.6).

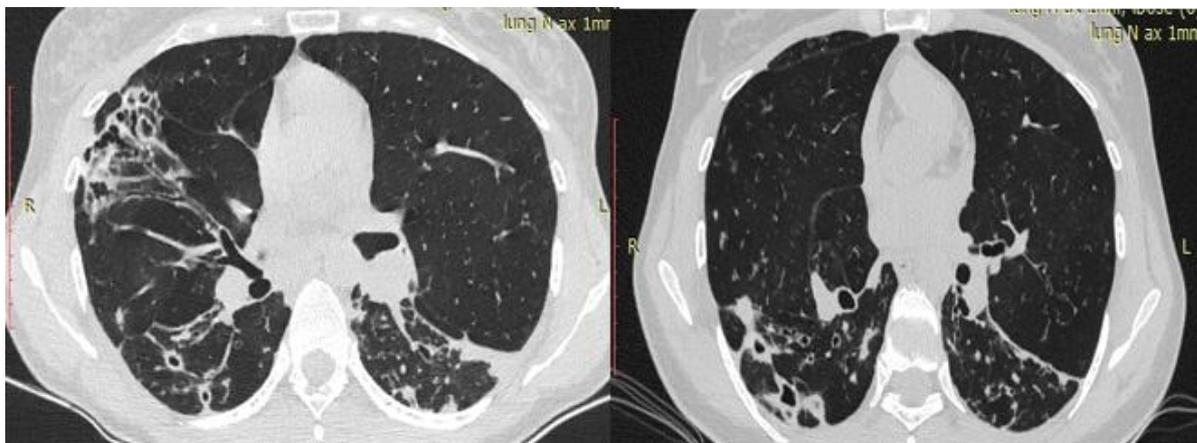


Рисунок 4.6 – КТ ОГК – легочное окно, аксиальная проекция – пациентки И., ноябрь 2017 г.

Находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении стационара г. Москвы, где была проведена бронхоскопия с БС; в материале при окраске по Цилю–Нильсену выявлены КУМ. Пульмонологом рекомендовано постепенное снижение преднизолона до полной отмены, консультация фтизиатра.

Обследована в ПТД: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с АТР – отрицательные, КУМ в мокроте не обнаружены. Диагноз ТБ был исключен.

Пациентка длительно обследовалась и наблюдалась у пульмонолога с диагнозом: бронхиальная астма средней степени тяжести. Постоянно принимала комбинированные ингаляторы, муколитические препараты. Пациентка улучшений в самочувствии не отмечала.

Обратилась самостоятельно в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» в марте 2018 г.

При двукратном исследовании мокроты в микробиологической лаборатории выявлены ДНК НТМБ и получен рост *M. avium*. Получены данные о лекарственной чувствительности возбудителя.

Установлен диагноз: микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. КУМ (+). Хронический обструктивный бронхит, ремиссия.

Диагноз был установлен пациентке в ФГБНУ «ЦНИИТ» в течение 5-ти дней (ДНК НТМБ обнаружена в 2-х образцах мокроты), в то время как до обращения пациентка обследовалась на протяжении 2 лет, была выполнена резекция легкого, но верификация процесса в легких не была достигнута.

Данный пример демонстрирует важнейшее значение применения МГМ и микробиологических методов исследования в диагностике МЛ. Только строгое соблюдение диагностического алгоритма, заключающегося в этапном подходе от исследования мокроты до инвазивных методик, позволяет поставить правильный диагноз и определить оптимальную тактику лечения.

### **Клинический пример 2**

Пациент К., 1994 г.р., житель г. Смоленска.

Не курит, хроническую патологию отрицает.

Из анамнеза известно, что в 2005 году – вираж пробы Манту, лечение не проводилось. В конце ноября 2019 г. у пациента повысилась температура тела до субфебрильных цифр (37,2 °С), сопровождающаяся ознобом. В декабре 2019 г. на рентгенограмме, а затем на КТ ОГК были выявлены очаговые изменения в верхней доле правого легкого (рисунок 4.7).

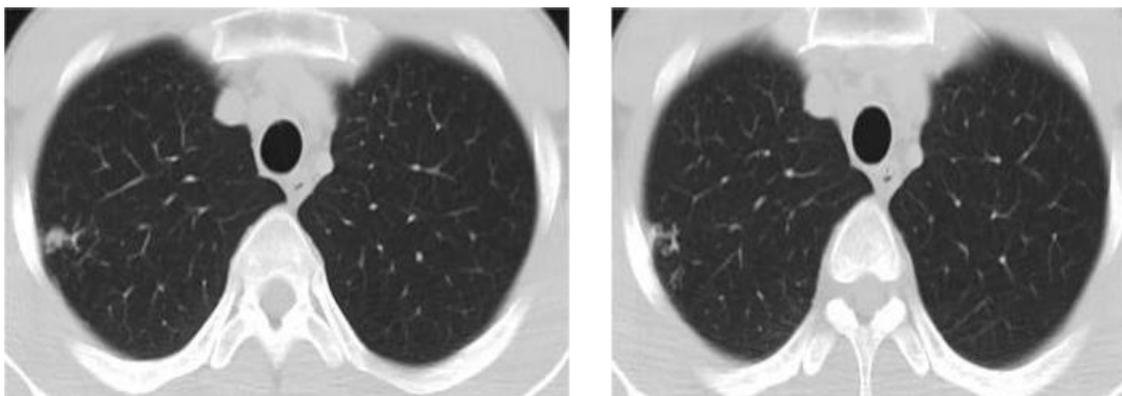


Рисунок 4.7 – КТ ОГК пациента К., ноябрь 2019 г., легочное окно, аксиальная проекция

Пациент был направлен в ПТД по месту жительства, при обследовании: реакция на пробу с АТР – отрицательная, в анализе мокроты КУМ не обнаружены.

Направлен в ФГБНУ «ЦНИИТ» для консультации. При обследовании проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 12 мм; при исследовании мокроты КУМ, ДНК МБТ не обнаружены, посевом ВАСТЕС роста не получено. При бронхоскопии: трахея свободная, карина острая, подвижная. Устья бронхов 1–5 порядка справа и слева открыты, не деформированы, шпора их острая, подвижная. Слизистая бронхов бледная, определяются расширенные устья бронхиальных желез, выраженность межхрящевых промежутков. Сосудистый рисунок прослеживается, секрет в бронхах слизистый в незначительном количестве. Заключение: двусторонний диффузный атрофический бронхит. Взят БС (рисунок 4.8).



Рисунок 4.8 – Эндоскопическая картина: картина диффузного двустороннего атрофического бронхита

В БС КУМ не обнаружены, ДНК МБТ/НТМБ не обнаружена, посев на питательной среде в системе ВАСТЕС – роста не получено.

На консилиуме специалистов ФГБНУ «ЦНИИТ» принято решение: учитывая отсутствие возбудителя в мокроте и невозможность определения лекарственной чувствительности, рекомендована VATC-резекция S1–2 справа с лечебно-диагностической целью.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Жалоб нет. ИМТ 18,76 кг/м<sup>2</sup>. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких

дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Пульс 72 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

По данным КТ ОГК от января 2020 г. воздушная легочная ткань не изменена. Верхушки легких фиброзированы с наличием плевропульмональных сращений. Справа в верхней доле в проекции S1–2 визуализируются разноразмерные очаги, образующие в субплевральных отделах конгломерат 9,2×8,4 мм. Регионарная костальная плевра линейно уплотнена, междольковый интерстиций уплотнен. На остальном протяжении правого легкого и в левом легком очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Просветы бронхов свободны. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Жидкости в плевральных полостях нет. Сердце и аорта соответствуют возрасту (рисунок 4.9).



Рисунок 4.9 – КТ ОГК пациента К., январь, 2020 г., легочное окно, аксиальная проекция

В январе 2020 г. выполнена операция: VATS резекция S1 правого легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажи удалены на 4 день.

При гистологическом исследовании операционного материала отмечается перибронхиальный и периваскулярный фиброз. Основной фокус представлен инкапсулированным очагом казеозного некроза с наличием среди некротических масс макрофагально-эпителиоидно-гигантоклеточных гранул. В прилежащей

легочной ткани отмечаются рассеянные гранулемы идентичного вида (рисунок 4.10).

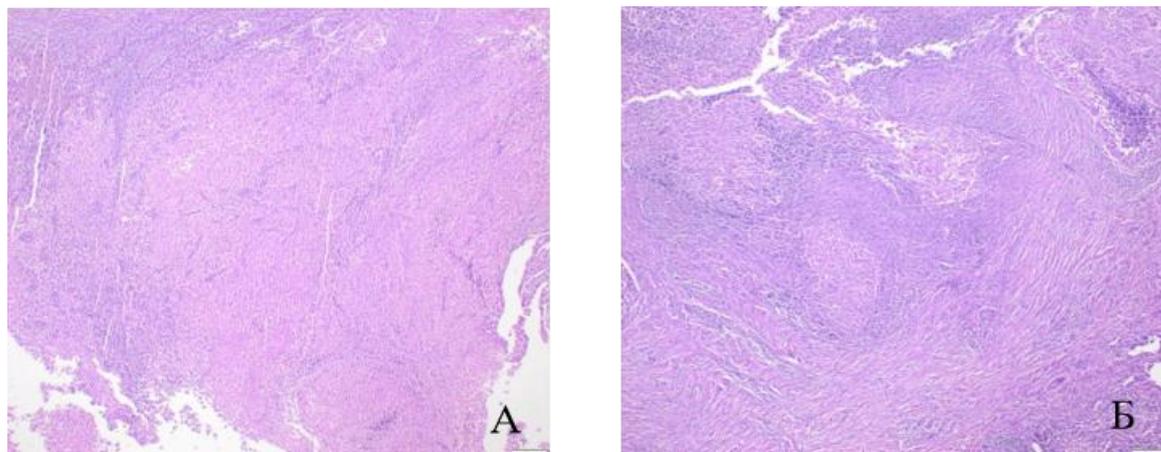


Рисунок 4.10 – Окраска гематоксилином и эозином, x40 (А), окраска гематоксилином и эозином (Б), x100

В операционном материале КУМ не обнаружены, выявлена ДНК НТМБ в день исследования, на 7-й день получен рост культуры; при видовой идентификации установлена принадлежность возбудителя к *M. kansasii*, определена антибиотикограмма.

По результатам проведенного обследования у пациента данных за ТБ не получено. Учитывая культуральное выявление *M. kansasii* в операционном материале, диагностирован МЛ.

Суммарно срок диагностики составил 3 месяца.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость соблюдения диагностического алгоритма с применением инвазивных методов диагностики и обязательной этиологической верификацией диагноза.

#### 4.6 Выводы по главе 4

Соблюдение этапного алгоритма диагностики, при обследовании пациентов по поводу впервые выявленных изменений в легких позволило достичь 100% верификации диагноза при МЛ, вызванном наиболее часто встречающимися видами НТМБ (*M. avium complex* и *M. kansasii*).

Установлено, что для верификации МЛ, вызванного *M. avium complex*, наиболее информативным является как материал, полученный при бронхоскопии – 75,0%, так и операционный материал – 100% ( $p < 0,05$ ), тогда как для МЛ, вызванного *M. kansasii*, наиболее информативным диагностическим материалом является операционный материал – 100% ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* в амбулаторных условиях (этап I+этап II) была достигнута в 79,7% (67/84) против 47,7% (21/44) пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, которым потребовалась госпитализация ( $p < 0,05$ ).

Наибольший срок диагностики был при исследовании мокроты, который составил  $Me [Q1-Q3] = 20,7 [7-23,5]$  дней для диагностики МЛ, вызванного *M. avium complex*, и 18,8 [9,5–29] дней для МЛ, вызванного *M. kansasii* ( $p > 0,05$ ).

При анализе инвазивных образцов МГМ имели наиболее высокую информативность: у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, в материале, полученном при бронхоскопии, и в операционном материале – в 96,3% и 94,1% соответственно; у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, исследование образцов, полученных при бронхоскопии, позволило выявить возбудителя в 77,8% случаев, а в операционном материале – в 100%.

Установлено, что максимальная информативность в верификации МЛ, вызванного наиболее часто встречающимися видами НТМБ (*M. avium complex* и *M. kansasii*), достигается при комплексном исследовании всех видов биологических образцов (мокрота, жБАЛ/БС, операционный материал) с обязательным применением МГМ и культурального методов исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается рост заболеваний, вызванных НТМБ, что связано как с улучшением методов диагностики, так и с увеличением числа иммунокомпromетированных пациентов в популяции и увеличением числа лиц с коморбидными состояниями. НТМБ широко распространены в окружающей среде [100, 124, 174, 225], при этом наиболее часто встречающимися возбудителями являются *M. avium complex*, *M. kansasii* и *M. abscessus* [29, 63, 86, 93, 120, 144, 183, 190, 203, 223, 233, 244]. По данным анализа спектра возбудителей в микробиологической лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ» среди медленно растущих НТМБ преобладают возбудители *M. avium complex*, *M. kansasii*, что соотносится с мировыми данными [16, 41].

Факторами риска развития МЛ являются: структурные перестройки бронхолегочной системы, длительно текущие воспалительные процессы в дыхательных путях, иммуносупрессивные состояния (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания), возраст и пол, дефицит витаминов (А, D, E) [65, 66, 88, 89, 95, 109, 155, 166, 169, 176, 212, 225]. Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что в последние годы регистрируется увеличение заболеваемости МЛ у лиц без ХЗОД [8, 16, 109, 180, 188, 239].

Дифференциальная диагностика МЛ представляет трудности в связи с тем, что клиническая картина заболевания полиморфна, неспецифична и сходна с большинством заболеваний бронхолегочной системы, в том числе и туберкулеза [28, 64, 113]. Отсутствуют также патогномоничные рентгенологические и гистоморфологические признаки МЛ, ввиду чего частота диагностических ошибок варьирует от 19 до 100% [6, 19]. Схожесть семиотики МЛ с другими заболеваниями (в первую очередь с туберкулезом) требует обязательной этиологической верификации процесса. Ключевым критерием установления диагноза – «А.31 Инфекции, вызванные другими микобактериями» – является обнаружение возбудителя в диагностическом материале культуральным

исследованием и его видовой идентификация. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок и определить тактику лечения.

В виду вышеизложенного необходимо усовершенствование и научное обоснование алгоритма диагностики МЛ для пациентов с впервые выявленными изменениями в легких с внедрением МГМ и определения предикторов развития МЛ.

Целью исследования была оптимизация диагностики МЛ, вызванного наиболее часто встречающимися видами НТМБ, при этапном обследовании пациентов с впервые выявленными изменениями в легких с применением МГМ и выделение ключевых предикторов развития МЛ.

Достижение цели исследования обеспечивалось решением 6 задач. Для выполнения вышеописанных задач был использован ретроспективно-проспективный когортный тип дизайна исследования. С учетом сформулированных критериев включения и невключения в исследование вошли 128 пациентов, с впервые выявленными изменениями в легких и с верифицированным диагнозом – МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. Kansasii*. У 84/128 (65,6%) пациентов был верифицирован МЛ, вызванный *M. avium complex*, и у 44/128 (34,3%) пациентов был верифицирован МЛ, вызванный *M. Kansasii*, из них у 102/128 (79,6%) пациентов диагноз – МЛ был установлен в соответствии с диагностическими критериями ATS, BTS - 66/102 (64,7%) пациентов с МЛ, *M. avium complex*, и 36/102 (35,2%) пациентов с НТМЛ, *M. kansasii*. У 18/128 (20,3%) пациентов была выявлена ДНК НТМБ в инвазивном диагностическом материале (без подтверждения культуральным методом), среди них 9/18 (50,0%) пациентов с МЛ, *M. avium complex*, и 9/18 (50,0%) пациентов с МЛ, *M. kansasii*.

Среди обследованных было: женщин - 95 (74,2%) и мужчин - 33 (25,7%). Возраст пациентов варьировал от 22 до 86 лет, средний возраст составил 51,7 [41; 63].

Пациенты были обследованы в соответствии с диагностическим алгоритмом, который состоял из 3-х последовательных этапов: I этап – выявление групповой

или нозологической принадлежности легочного процесса на основании клинико-лабораторного обследования, включающего комплексные микробиологические и МГМ исследования мокроты для выявления НТМБ. При невозможности установить диагноз на основании исследования мокроты был применен II этап - ВБС с выполнением БАЛ/БС. У тех пациентов, у которых по результатам первых 2-х этапов диагноз не был верифицирован был выполнен III этап - диагностические операции - ВАТС резекция легкого. Анализ статистических данных выполнен с помощью непараметрических методов; для статистической обработки результатов использованы программы MS Excel, GraphPad (GraphPad Software Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software Inc., Бельгия). Для сравнения относительных показателей использовали непараметрический критерий Фишера; различия сочтены достоверными при значении  $p < 0,05$ . С целью построения прогностической модели риска развития МЛ (вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*) был проведен многофакторный анализ. На первом этапе с помощью ранговой корреляции Спирмена оценили взаимосвязи между переменными, а затем методами линейной и логистической регрессии выявили ключевые предикторы. Все расчеты выполнены в GraphPad Prism 9.5.1 при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Для решения задачи 1 был выполнен анализ когорты пациентов, обратившихся в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу впервые выявленных изменений в легких в период с 2018 по 2024г. В результате проведенного анализа было установлено, что в исследуемой когорте пациентов МЛ был диагностирован в 2,6% (441/16561). В 58,9% были определены как этиологически значимые медленно растущие НТМБ с преобладанием: *M. avium complex* – 47,6% и *M. kansasii* – 16,9%. Выполнен анализ структуры предварительного и верифицированного диагнозов у пациентов, включенных в исследование и анализ частоты и причины расхождения диагноза. В результате было установлено, что частота расхождения диагноза у пациентов с МЛ достигает 79,7% случаев ( $p < 0,05$ ), что было обусловлено недостаточным применением в региональных противотуберкулезных учреждениях современных**

диагностических методов (МГМ - 31,2%, бронхологического исследования - 14,8%). В результате чего в региональных медицинских учреждениях МЛ, вызванный *M. avium* complex, в более чем половине случаев (55,9%) первоначально интерпретировался как ХЗОД, а МЛ, вызванный *M. kansasii*, в преобладающем большинстве наблюдений (61,3%) изначально расценивался как ТБ.

**Для решения задачи 2 был выполнен сравнительный анализ анамнеза жизни и заболевания, результатов клинико-лабораторного, функционального и рентгенологического обследования пациентов с верифицированным МЛ, вызванным *M.avium* complex и *M.kansasii*.**

В результате проведенного анализа было установлено, что для пациентов с МЛ, вызванным *M.avium* complex и *M.kansasii* получены статически значимые различия ( $p < 0,05$ ): при МЛ, вызванном *M.avium* характерным является наличие клинических проявлений заболевания - 75%, коморбидного фона - 72,6%, в том числе иммуносупрессивных состояний - 29,5%, бронхоэктатическая форма по данным КТ ОГК - 58,3%. Для пациентов с МЛ, вызванным *M.kansasii* было характерно: отсутствие симптомов заболевания - 47,7%; реже выявляли коморбидный фон - 34% и иммуносупрессивные состояния - 6,6%, полостная форма по данным КТ ОГК – 70,5%.

Для решения задачи 3 был проведен сравнительный анализ бинарных факторов полученных результатов обследования в двух группах: пациенты с МЛ, вызванным *M. avium* complex и МЛ, вызванным *M. kansasii*. Выделены клинические и рентгенологические характеристики пациентов, по которым выявлено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ). Статистическая значимость влияния факторов на целевую переменную осуществлялась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки факторов, ассоциированных с риском развития МЛ, вызванного *M. avium* complex и *M. kansasii*, был использован метод бинарной логистической регрессии и выполнена оценка adjusted odds ratio, позволяющая исследовать зависимость дихотомических (бинарных) переменных от независимых переменных (предикторов) и предсказать значения бинарной

зависимой переменной по набору независимых переменных. В результате детального анализа были выявлены ключевые предикторы риска развития каждой из рассматриваемых нозологий: для МЛ, вызванного *M. avium complex* – женский пол, старший возраст, наличие сопутствующей патологии, бронхоэктатическая рентгенологическая форма с поражением язычковых сегментов по данным КТ ОГК; для МЛ, вызванного *M. kansasii* – лица мужского пола, молодого возраста, с наличием локальной полостной формы по данным КТ ОГК.

**Для решения задачи 4 была оценена эффективность этапной верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*.**

При анализе частоты выполнения каждого этапа обследования пациентов с целью верификации МЛ в зависимости от вида возбудителя заболевания – *M. avium complex* и *M. kansasii* были выявлены различия только по частоте применения третьего этапа обследования: для верификации МЛ, вызванного *M. kansasii*, достоверно чаще необходимо оперативное вмешательство с целью получения диагностического материала: 52,3% против 22,2% МЛ, вызванного *M. avium complex* ( $p < 0,05$ ). При анализе эффективности верификации МЛ, вызванного *M. avium complex*, в амбулаторных условиях (этап I+этап II) было отмечено, что диагноз был установлен в 79,7% (67/84) против 47,7% (21/44) случаев у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii* ( $p < 0,05$ ). Соблюдение этапного алгоритма диагностики, применяемого в ФГБНУ «ЦНИИТ», при обследовании пациентов по поводу впервые выявленных изменений в легких позволило достичь 100% верификации диагноза при МЛ, вызванном наиболее часто встречающимися видами НТМБ (*M. avium complex* и *M. kansasii*).

**Определена информативность методов этиологической верификации МЛ при исследовании различного диагностического материала.** Установлено, что максимальная информативность в верификации МЛ, вызванного наиболее часто встречающимися видами НТМБ (*M. avium complex* и *M. kansasii*), достигается при комплексном исследовании всех видов биологических образцов (мокрота, жБАЛ/БС, операционный материал) с обязательным применением МГМ и культурального методов исследований.

Для верификации МЛ, вызванного *M. avium* complex, наиболее информативным является как материал, полученный при бронхоскопии – 75,0%, так и операционный материал – 100% ( $p < 0,05$ ), тогда как для МЛ, вызванного *M. kansasii*, наиболее информативным диагностическим материалом является операционный материал – 100% ( $p < 0,05$ ).

При анализе инвазивных образцов МГМ имели наиболее высокую информативность: у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, в материале, полученном при бронхоскопии, и в операционном материале – в 96,3% и 94,1% соответственно; у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*, исследование образцов, полученных при бронхоскопии, позволило выявить возбудителя в 77,8% случаев, а в операционном материале – в 100%.

**Для решения задачи 4 проведен анализ частоты и структуры эндобронхиальной патологии у пациентов,** было установлено что у пациентов с МЛ, вызванным *M. avium* complex, при бронхоскопии частота выявления эндобронхиальной патологии была значимо выше по сравнению с таковой у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*: 85,3% против 53,8% ( $p < 0,05$ ), с более частым определением нейтрофильного характера цитогаммы БАЛ – Me [Q1–Q3] = 78% [57%–87%] ( $p < 0,05$ ).

**Согласно задаче 5 был усовершенствован и научно обоснован алгоритм диагностики МЛ, вызванного *M. avium* complex, *M. kansasii* у пациентов с ВВ изменениями в легких,** обеспечивающий высокую (75%) вероятность верификации *M. avium* complex в амбулаторных условиях и четко определяющий показания к хирургической биопсии с целью верификации диагноза (приложение А, Б, В).

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди пациентов исследуемой когорты с впервые выявленными изменениями в легких за период 2018 по 2024гг. частота МЛ составила - 2,6% (441/16561). Медленнорастущие НТМБ были выявлены в большей половине наблюдений - 58,9%, с преобладанием: *M.avium* complex – 28,1% и *M.kansasii* – 9,9%. При этом частота расхождения предварительного и верифицированного диагноза достигала - 79,7%, что обусловлено гипердиагностикой ХЗОД (55,9%) и ТБ (61,3%) для МЛ, вызванного *M.avium* complex и *M.kansasii*, соответственно, а также недостаточным применением в региональных противотуберкулезных учреждениях современных диагностических методов (МГМ - 31,2%, бронхологического исследования - 14,8%).

2. Для пациентов с МЛ, вызванным *M.avium* complex и *M.kansasii* получены статически значимые различия ( $p < 0,05$ ): при МЛ, вызванном *M.avium* характерным является наличие клинических проявлений заболевания - 75%, коморбидного фона - 72,6%, в том числе иммуносупрессивных состояний - 29,5%, бронхоэктатическая форма по данным КТ ОГК - 58,3%. Для пациентов с МЛ, вызванным *M.kansasii* было характерно: отсутствие симптомов заболевания - 47,7%; реже выявляли коморбидный фон - 34% и иммуносупрессивные состояния - 6,6%, полостная форма по данным КТ ОГК – 70,5%.

3. Установлено, что у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких ключевыми статистически значимыми предикторами развития МЛ, вызванного *M.avium* complex являются: женский пол и возраст старше 45 лет (ОШ = 2,84; 95% ДИ: 1,29–6,27;  $p = 0,007$ ), наличие сопутствующей патологии (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,06–4,95;  $p = 0,031$ ), по данным КТ ОГК - бронхоэктатическая форма (ОШ = 5,79; 95% ДИ: 2,36–14,21;  $p < 0,001$ ) с поражением язычковых сегментов (ОШ = 8,14; 95% ДИ: 3,56–18,60;  $p < 0,001$ ); для МЛ, вызванного *M.kansasii*: мужской пол (ОШ = 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,52;  $p < 0,001$ ), молодой

возраст ( $p < 0,05$ ), по данным КТ ОГК - наличие локальной полостной формы (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,05–0,25; ( $p < 0,001$ )).

4. Установлено, что при этапном обследовании пациентов исследуемой когорты с впервые выявленными изменениями в легких возможно достигнуть верификации МЛ в 100% наблюдений, при этом в этиологической верификации МЛ, вызванного *M.avium* complex наибольшая эффективность была получена как при исследовании жидкости БАЛ/БС - 75%, так и операционного материала-100%, против 19,1% при исследовании мокроты ( $p < 0,05$ ). В то время как для МЛ, вызванного *M.kansasii* наибольшая эффективность этиологической верификации диагноза была получена только при исследовании операционного материала - 100% против 11,3% при исследовании мокроты ( $p < 0,05$ ) и 41,1% при исследовании жидкости БАЛ/БС ( $p < 0,05$ ).

5. Доказано, что МГМ имели наиболее высокую информативность при исследовании инвазивных образцов: у пациентов с МЛ, вызванным *M.avium* complex ДНК НТМБ в бронхоскопическом и хирургическом материале была выявлена в 73,47% и в 92,6% соответственно; при отрицательных результатах культуральных исследований *M.avium* complex был обнаружен только методом ПЦР в операционном материале в 70,4% случаев; у пациентов с МЛ, вызванным *M.kansasii*, исследование образцов, полученных при бронхоскопии и операции позволило выявить ДНК НТМБ в 44,5% и 92,9% соответственно; при отрицательных результатах культуральных исследований *M.kansasii* была обнаружена только методом ПЦР в операционном материале в 50% случаев, что может быть дополнительным критерием установления диагноза МЛ.

6. У пациентов с МЛ, вызванным *M.avium* complex, при ВБС частота выявления эндобронхиальной патологии была значимо выше по сравнению с пациентами МЛ, вызванным *M.kansasii*: 85,3% против 53,8% ( $p < 0,05$ ), с более частым выявлением атрофического бронхита с деформацией (первично-воспалительная либо первично-дистрофическая форма): 57,3% против 28,2% ( $p < 0,05$ ), с более частым определением нейтрофильного характера цитограммы БАЛ Ме [Q1-Q3] = 78% [57%-87%] против 60,5% [43%-87,5%] ( $p < 0,05$ ).

7. Применение усовершенствованного, научно обоснованного алгоритма этапной диагностики микобактериоза у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких позволяет достичь верификации МЛ, вызванного *M. avium* complex и МЛ вызванного *M. kansasii* в амбулаторных условиях (этап 1, этап 2) в 79,7% и в 47,7%, соответственно, а применение хирургических методов (этап 3) повышает эффективность верификации МЛ до 100% независимо от вида возбудителя (*M. avium* complex, *M. kansasii*).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях минимизации диагностических ошибок в процессе верификации и проведения дифференциальной диагностики МЛ у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких необходимо использовать алгоритм, усовершенствованный на основании результатов проведенного исследования (приложения А, Б, В).

2. При первичном выявлении патологических изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК рекомендуется проводить стратификацию пациентов по группам риска развития МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, с последующей оптимизацией первичной диагностики, что обеспечит своевременное определение предпочтительной тактики ведения больного.

3. Для повышения эффективности диагностики МЛ необходимо внедрять комбинированные протоколы, включающие инвазивные методы получения материала, комплекс МГМ и традиционных микробиологических исследований.

4. Для обеспечения достоверной верификации МЛ и исключения диагностических ошибок требуется проведение видовой идентификации НТМБ в условиях противотуберкулезного медицинского учреждения.

5. При неэффективности неинвазивных и малоинвазивных методов верификации диагноза у пациентов с впервые выявленными изменениями в легких и подозрении на МЛ, вызванный *M. kansasii* необходимо рассматривать возможность выполнения диагностической видеоторакоскопии.

6. При проведении бронхоскопии у пациентов с подозрением на МЛ, особенно *MAC*-этиологии, следует обращать внимание на проявления атрофического бронхита с деформацией и дренирование из бронхов секрета слизисто-гнойного/гнойного характера (нейтрофильного характера по цитограмме жБАЛ). БАЛ или БС необходимо выполнять из патологически измененных участков легкого по данным КТ ОГК, сопоставляя с эндоскопической картиной.

7. Внедрение данных рекомендаций позволит повысить точность диагностики МЛ, сократить время до установления диагноза и избежать

назначения неадекватной терапии (противотуберкулезные препараты при *M. kansasii* или необоснованная антибактериальная терапия при МЛ, вызванном *M. avium complex*).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- БС – бронхосмыв
- ВАТС – видеоассистированная торакоскопическая биопсия
- ВБС – видеобронхоскопия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГКБ – гордская клиническая больница
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
- КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
- ЛЮМ – люминесцентная микроскопия
- МАС – *M. avium* complex
- МБТ – микобактерия туберкулеза
- МГМ – молекулярно-генетические методы
- МЛ – микобактериоз легких
- НТМБ – нетуберкулезные микобактерии
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ПТД – противотуберкулезный диспансер
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ХЗОД – хроническое заболевание органов дыхания
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акишина, Ю.П. Мультисрезовая компьютерная томография в диагностике микобактериозов легких / Ю.П. Акишина, Л.Д. Гунтупова, И.А. Соколина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2016. – №1. – С. 46–48.

2. Амансахедов, Р.Б. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза с нетуберкулезными микобактериозами, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом органов дыхания: диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.16; 14.01.13 / Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич; [Место защиты: ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»]. – Москва, 2020. – 237 с.

3. Амансахедов, Р.Б. Лучевая семиотика диссеминированного туберкулеза и микобактериозов легких / Р.Б. Амансахедов, Л.И. Дмитриева, О.Г. Комиссарова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – №3. – С. 61–70. – doi: 10.7868/S2587667821030079.

4. Амансахедов, Р.Б. Рентгеноморфологическая семиотика нетуберкулезных микобактериозов легких / Р.Б. Амансахедов, Л.Н. Лепеха, Л.И. Дмитриева [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, №4. – С. 184–190. – doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-184-190

5. Амансахедов, Р.Б. Рентгенологические особенности изменений в легких, вызванных быстро и медленно растущими видами нетуберкулезных микобактерий / Р.Б. Амансахедов, Л.И. Дмитриева, Т.Г. Смирнова [и др.] // ВРР. – 2023. – №3. – С. 182–191.

6. Асанов, Р.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика деструктивного туберкулеза легких в условиях противотуберкулезного учреждения : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 3.1.26 ; 3.1.25 / Асанов Руслан Баймуратович; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2021. – 27 с.

7. Бондаренко, В.Н. Клинико-рентгенологическая характеристика микобактериозов легких / В.Н. Бондаренко, В.А. Штанзе, С.В. Гопоняко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – №2(52). – С. 38–43.

8. Борисова, О.В. Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы) / О.В. Борисова, А.В. Мордык // Медицинский альянс. – 2019. – №2. – С. 35–45.

9. Владимирова, Е.Б. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога / Е.Б. Владимирова, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №11. – С. 31–36.

10. Гаврилов, П.В. Лучевая семиотика микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium*, у иммунокомпетентных пациентов / П.В. Гаврилов, Л.И. Арчакова, А.И. Анисимова [и др.] // Медицинский альянс. – 2019. – №1. – С. 31–37.

11. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – №3. – С. 39–50.

12. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, П.А. Древаль [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, №5. – С. 18–26. – doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-18-26.

13. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы органов дыхания в Отечественной клинической практике: проблемы и пути решения / Л.Д. Гунтупова // Научные труды (К 80-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки, профессора, академика РАН В.И. Литвинова). – Москва : ООО "Сам Полиграфист", 2021. – С. 381-399. –

14. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике : диагностика, клиника, лечение и наблюдение : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.25 / Гунтупова Лидия Доржиевна; [Место защиты: ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»]. – Москва, 2020. – 309 с.

15. Зайцева, А.С. Нетуберкулезные микобактериозы легких: клинические рекомендации Британского торакального общества // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – №4. – С. 32–39. – doi: 10.7868/S2587667818040015.

16. Зайцева, А.С. Особенности течения микобактериоза легких в зависимости от выявления возбудителя в мокроте / А.С. Зайцева, Т.Г. Смирнова, И.Э. Степанян [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2024. – №1. – С. 50–59. – doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-50-59.

17. Зимина, В.Н. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В.Н. Зимина, С.Ю. Дегтярева, Е.Н. Белобородова [и др.] // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, №4. – С. 276–282.

18. Каменева, М.Ю. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / М.Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, №3. – С. 307–340. – doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.

19. Карпина, Н.Л. Клинические и микробиологические аспекты диагностики нетуберкулезных микобактериозов при полостных образованиях в легких / Н.Л. Карпина, Р.Б. Асанов, Е.Р. Шишкина [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – №4. – С. 73–80.

20. Кузюта, И.Л. Особенности диагностики и клинико-рентгенологические проявления легочных микобактериозов / И.Л. Кузюта, П.С. Кривонос // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : материалы III Междунар. науч. конф. – Москва : Буки-Веди, 2016. – 84 с.

21. Ларионова, Е.Е. Методы идентификации микобактерий / Е.Е. Ларионова, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – №1. – С. 87–98. – doi: 10.7868/S2587667821010106.

22. Ларионова, Е.Е. Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при фиброзном кистозе (муковисцидозе) / Е.Е.

Ларионова, И.Ю. Андриевская, С.Н. Андреевская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №8(163). – doi: 10.25694/URMJ.2018.05.54.

23. Лепеха, Л.Н. Морфологическая диагностика нетуберкулезного микобактериоза в операционном материале пациентов с туберкулезом легкого / Л.Н. Лепеха, Е.В. Красникова, Р.В. Тарасов [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – Т. 13, №2. – С. 16–22. – doi: 10.20340/vmi-rvz.2023.2.MORPH.2.

24. Лепеха, Л.Н. Особенности морфологических изменений органов дыхания, вызванных быстрорастущими нетуберкулезными микобактериями / Л.Н. Лепеха, Е.В. Красникова, Н.Н. Макарьянц [и др.] // Актуальные вопросы военной фтизиатрии : сб. науч. тр. – Ярославль–Пушкино, МО : Канцлер, 2022. – Вып. 13. – С. 80–89.

25. Лепеха, Л.Н. Структурно-функциональная характеристика бронхолитов, вызванных быстрорастущими штаммами нетуберкулезных микобактерий / Л.Н. Лепеха, Р.Б. Амансахедов, Н.Н. Макарьянц [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2023. – №1. – С. 40–51.

26. Лепеха, Л.Н. Тканевые и клеточные реакции легких, вызванные различными штаммами медленно растущих микобактерий / Л.Н. Лепеха, Е.В. Красникова, Н.Н. Макарьянц [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – №4. – С. 27–34.

27. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии / В.И. Литвинов, М.В. Макарова, М.А. Краснова. – Москва : МНПЦБТ, 2008. – 256 с.

28. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / В.И. Литвинов // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – №2. – С. 5–20.

29. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. – Москва : МНПЦБТ, 2014. – 254 с.

30. Лямин, А.В. Лабораторная диагностика микобактериозов / А.В. Лямин, А.В. Жестков, Д.Д. Исмагуллин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – №1. – С. 29–35.

31. Лямин, А.В. Нетуберкулезные микобактерии: современные возможности видовой идентификации / А.В. Лямин, А.М. Ковалев, А.В. Жестков [и др.] // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 11–14.

32. Лямин, А.В. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала / А.В. Лямин, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Жестков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – №3. – С. 285–291.

33. Макарова, М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений : диссертация ... доктора биологических наук : 03.02.03 / Макарова Марина Витальевна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН]. – Москва, 2010. – 237 с.

34. Макарова, М.В. Нетуберкулезные микобактерии / М.В. Макарова, Л.Д. Гунтупова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20, №2. – С. 97–102. – doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102.

35. Оттен, Т.Ф. Микобактериоз / Т.Ф. Оттен, А.В. Васильев. – Санкт-Петербург : Медицинская пресса, 2005. – 224 с.

36. Садовникова, С.С. Клинические аспекты сочетанной микобактериальной инфекции в хирургической практике / С.С. Садовникова, М.В. Чашина, Н.Л. Карпина [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2024. – №2. – С. 64–73. – doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-2-64-73.

37. Саргсян, А.П. Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких / А.П. Саргсян, Н.Н. Макарьянц, Л.Н. Лепеха [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 20, №7. – С. 66–72. – doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-72.

38. Саргсян, А.П. Особенности проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 3.1.29. / Саргсян Анна Петросовна; [Место защиты:

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза]. – Москва, 2021. – 24 с.

39. Севастьянова, Э.В. Культуральный метод исследования микобактерий. Жидкие питательные среды и автоматизированные системы / Э.В. Севастьянова, Т.Г. Смирнова, Е.Е. Ларионова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – №4. – С. 88–95. – doi: 10.7868/S258766782004010X.

40. Севастьянова, Э.В. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования / Э.В. Севастьянова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – №3. – С. 25–30.

41. Смирнова, Т.Г. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов genotype *Mycobacterium cm/as* (Hain lifescience, Германия) / Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №5. – С. 54–59. – doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59.

42. Смирнова, Т.Г. Новые молекулярно-генетические методы для видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий в диагностическом материале / Т.Г. Смирнова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – №S2. – С. 94–96. – doi: 10.7868/S2587667820060394.

43. Смирнова, Т.Г. Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов / Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова [и др.] – doi: 10.54921/2413-0346-2023-11-2-19-24.

44. Смирнова, Т.Г. Спектр видов нетуберкулезных микобактерий, выделенных из хирургического материала от больных с подозрением на туберкулез / Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, И.Ю. Андриевская [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – №S2. – С. 86–87. – doi: 10.7868/S2587667819060372.

45. Смольникова, У.А. Сложности диагностики очаговой формы нетуберкулезного микобактериоза / У.А. Смольникова, П.В. Гаврилов, А.Д.

Ушков [и др.] // REJR. – 2021. – Т. 11, №4. – С. 158–163. – doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-158-163.

46. Соколина, И.А. Имидж-диагностика микобактериозов легких / И.А. Соколина // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, №3. – С. 24–28.

47. Соломай, Т.В. Эпидемиологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями / Т.В. Соломай // Санитарный врач. – 2015. – №3. – С. 30.

48. Старкова, Д.А. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России / Д.А. Старкова, В.Ю. Журавлев, А.А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №6. – С. 16–22.

49. Суркова, Л.К. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий и диагностика микобактериоза легких в Республике Беларусь / Л.К. Суркова, О.М. Залуцкая, Е.М. Скрягина [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2020. – Т. 9, №2. – С. 161–169. – doi: 10.34883/PI.2020.9.2.002.

50. Суркова, Л.К. Оценка этиологической роли нетуберкулезных микобактерий в развитии микобактериоза легких / Л.К. Суркова, О.М. Залуцкая, Е.Н. Николенко [и др.] // Пульмонология. – 2020. – doi: 10.34883/PI.2020.23.5.009.

51. Устинова, В.В. Выявление и дифференциация нетуберкулезных микобактерий и микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени / В.В. Устинова, Т.Г. Смирнова, Д.А. Варламов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, №9. – С. 80–87.

52. Устинова, В.В. Полногеномное секвенирование генома *Mycobacterium heckeshornense* / В.В. Устинова, Т.Г. Смирнова, Д.А. Варламов [и др.] // Бактериология. – 2017. – Т. 2, №3. – С. 108–109.

53. Устинова, В.В. Полногеномное секвенирование клинического штамма *Mycobacterium gordonae* / В.В. Устинова, Т.Г. Смирнова, Д.А. Варламов [и др.] // Молекулярная диагностика 2017 : сб. трудов IX Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Москва: Юлис, 2017. – Т. 2. – С. 313–314.

54. Устинова, В.В. Секвенирование геномов шести клинических штаммов нетуберкулезных микобактерий / В.В. Устинова, Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №12. – С. 70–71. – doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-70-71.

55. Ушков, А.Д. Диссеминированное поражение легких при нетуберкулезном микобактериозе (синдром леди Уиндермир) / А.Д. Ушков, А.А. Азаров, Л.И. Арчакова // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, №1. – С. 75–79. – doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-75-79.

56. Шабалина, И.Ю. Эффективность применения эндосонографических и эндоскопических методов в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза легких : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 3.1.26. / Шабалина Ирина Юрьевна; [Место защиты: ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» ; Диссовет 24.1.264.01 (Д 001.052.01)]. – Москва, 2023. – 46 с.

57. Шмелев, Е.И. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами / Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева, Н.Н. Макарьянц [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, №1. – С. 95–102. – doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102.

58. Abd, C.L. Non-tuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: an update / C.L. Abd, R.R. Razonable // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2016. – Vol. 4. – P. 1–8.

59. Abidin, N.Z. Trends in nontuberculous mycobacteria infection in children and young people with cystic fibrosis / N.Z. Abidin, A.I. Gardner, H.L. Robinson [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2021. – Vol. 20, №5. – P. 737–741. – doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.007.

60. Abubakar, I. Update in Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria 2017 / I. Abubakar, R.K. Gupta, M.X. Rangaka, M. Lipman // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 197, №10. – P. 1248–1253. – doi: 10.1164/rccm.201801-0106UP.

61. Adjemian, J. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis / J. Adjemian, S. Daniel-Wayman, E. Ricotta [et al.] // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 39. – P. 325–335. – doi: 10.1055/s-0038-1651491.

62. Adjemian, J. Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States / J. Adjemian, K.N. Olivier, A.E. Seitz [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 553–558. – doi: 10.1164/rccm.201205-0913OC.

63. Akram, S.M. *Mycobacterium Avium Intracellulare* / S.M. Akram, F.N. Attia. – Treasure Island, FL: StatPearls Publishing LLC, 2021.

64. Aliev, V. Mycobacterial non-tuberculosis infection in patients operated on for pulmonary tuberculosis / V. Aliev, L. Lepeha, E. Krasnikova, T. Smirnova // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 56. – P. 1704.

65. Aoki, A. Clinical significance of interferon- $\gamma$  neutralizing autoantibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease / A. Aoki, T. Sakagami, K. Yoshizawa [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 66, №8. – P. 1239–1245. – doi: 10.1093/cid/cix996.

66. Bai, X. Alpha-1-antitrypsin enhances primary human macrophage immunity against non-tuberculous mycobacteria / X. Bai, A. Bai, J.R. Honda [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1417. – doi: 10.3389/fimmu.2019.01417.

67. Barnes, P.J. Pulmonary diseases and ageing / P.J. Barnes // *Subcell. Biochem.* – 2019. – Vol. 91. – P. 45–74. – doi: 10.1007/978-981-13-3681-2\_3.

68. Bauer, J. Typing of clinical *Mycobacterium avium* complex strains cultured during a 2-year period in Denmark by using IS1245 / J. Bauer, A.B. Andersen, D. Askgaard [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 600–605.

69. Becker, K.L. MST1R mutation as a genetic cause of Lady Windermere syndrome / K.L. Becker, P. Arts, M. Jaeger [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – doi: 10.1183/13993003.01478-2016.

70. Ben-Haim, M.S. Breaking the ceiling of human maximal life span / M.S. Ben-Haim, Y. Kanfi, S.J. Mitchell [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1465–1471. – doi: 10.1093/gerona/glx219.

71. Bermudez, L.E. Mechanisms of *Mycobacterium avium* pathogenesis / L.E. Bermudez, D. Wagner, D. Sosnowska // *Anxiety Anxiolytic Drugs.* – 2001. – Vol. 48. – P. 153–166.

72. Bhalla, G.S. Methods of phenotypic identification of non-tuberculous mycobacteria / G.S. Bhalla, M.S. Sarao, D. Kalra [et al.] // *Pract. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 12. – P. e00107.

73. Boyle, D.P. Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species / D.P. Boyle, T.R. Zembower, S. Reddy, C. Qi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191. – P. 1310–1317.

74. Brandsma, C.-A. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? / C.-A. Brandsma, M. de Vries, R. Costa [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2017. – Vol. 26. – P. 170073. – doi: 10.1183/16000617.0073-2017.

75. Brode, S.K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review / S.K. Brode, C.L. Daley, T.K. Marras // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1370–1377. – doi: 10.5588/ijtld.14.0120.

76. Busatto, C. *Mycobacterium avium*: an overview / C. Busatto, J.S. Vianna, L.V. da Silva [et al.] // *Tuberculosis.* – 2019. – Vol. 114. – P. 127–134.

77. Buscot, M. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a 10-year cohort study in a French regional university hospital center / M. Buscot, H. Pottier, C.-H. Marquette [et al.] // *Respiration.* – 2016. – Vol. 92. – P. 1–8. – doi: 10.1159/000446923.

78. Carneiro, M.D.S. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil / M.D.S. Carneiro, L.S. Nunes, S.M.M. David [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2018. – Vol. 44, №2. – P. 106–111. – doi: 10.1590/s1806-37562017000000213.

79. Carrillo, M.C. Comparison of the spectrum of radiologic and clinical manifestations of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium xenopi* / M.C. Carrillo, D. Patsios, U. Wagnetz [et al.] // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2014. – Vol. 65. – P. 207–213.

80. Chalmers, J.D. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis / J.D. Chalmers, B.J. McHugh, C.

Docherty [et al.] // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68. – P. 39–47. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202125.

81. Chen, C.Y. Mycobacterial infections in adult patients with hematological malignancy / C.Y. Chen, W.H. Sheng, C.C. Lai [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31. – P. 1059–1066. – doi: 10.1007/s10096-011-1407-7.

82. Chen, Y.-M. Risk of mycobacterial disease among cancer patients: a population-based cohort study in a TB endemic area / Y.-M. Chen, C.-H. Lin, H.-H. Chen [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2019. – Vol. 59. – P. 64–70. – doi: 10.1016/j.canep.2019.01.010,

83. Chin, K.L. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management / K.L. Chin, M.E. Sarmiento, N. Alvarez-Cabrera [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 39, №5. – P. 799–826. – doi: 10.1007/s10096-019-03771-0.

84. Choi, Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Surgically Resected Solitary Pulmonary Nodules Due to Nontuberculous Mycobacterial Infections. / Y Choi , BW Jhun , J Kim [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8(11). – P. 1898. *Clin Med.* 2019 Nov 7;8 (11):1898. doi: 10.3390/jcm8111898.

85. Chotirmall, S.H. Bronchiectasis: an emerging global epidemic / S.H. Chotirmall, J.D. Chalmers // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 18. – P. 76. – doi: 10.1186/s12890-018-0629-1.

86. Chou, M.P. A spatial epidemiological analysis of nontuberculous mycobacterial infections in Queensland, Australia / M.P. Chou, A.C. Clements, R.M. Thomson // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 279. – doi: 10.1186/1471-2334-14-279.

87. Chung, M.J. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium abscessus* infection / M.J. Chung, K.S. Lee, W.J. Koh [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2005. – Vol. 20. – P. 777–783.

88. Coleman, M.M. All-trans retinoic acid augments autophagy during intracellular bacterial infection / M.M. Coleman, S.A. Basdeo, A.M. Coleman [et al.] //

Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2018. – Vol. 59. – P. 548–556. – doi: 10.1165/rcmb.2017-0382OC

89. Cornelissen, H.M. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in tuberculosis-hyperendemic South Africa / H.M. Cornelissen, B. Glanzmann, A. Van Coller [et al.] // S. Afr. Med. J. – 2021. – Vol. 111, №10. – P. 998–1005. – doi: 10.7196/SAMJ.2021.v111i10.15341

90. Cowman, S.A. Diagnosis of nontuberculous mycobacteria lung disease / S.A. Cowman, M.R. Loebinger // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 39, №3. – P. 343–350. – doi: 10.1055/s-0038-1651493.

91. Cowman, S.A. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease / S.A. Cowman, J. van Ingen, D.E. Griffith, M.R. Loebinger // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54, №1. – P. 1900250. – doi: 10.1183/13993003.00250-2019.

92. Dailloux, M. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients / M. Dailloux, M.L. Abalain, C. Laurain [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 1211–1215.

93. Daley, C.L. Mycobacterium avium complex disease / C.L. Daley, D. Schlossberg // Microbiol. Spectr. – 2017. – Vol. 5. – doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0045-2017.

94. Daley, C.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline / C.L. Daley, J.M. Iaccarino, C. Lange [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, №4. – P. 905–913. – doi: 10.1093/cid/ciaa1125.

95. Dalvi, A. Diagnosis and management of infections in patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease / A. Dalvi, U.A. Bargir, G. Natraj [et al.] // Pathogens. – 2024. – Vol. 13, 3. – P. 203. – doi: 10.3390/pathogens13030203.

96. Darwish, A. Nontuberculous *Mycobacterium* as a hidden cause of noncystic fibrosis bronchiectasis / A. Darwish, E. Mahalawy, S. El Dahdouh // Egypt. J. Chest Dis. Tuberc. – 2020. – Vol. 69. – P. 46.

97. Dimakou, K. Non-CF bronchiectasis: aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients / K. Dimakou, C.

Triantafyllidou, M. Toumbis [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 116. – P. 1–7. – doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.001.

98. Donatelli, C. Lady Windermere syndrome: *Mycobacterium* of sophistication / C. Donatelli, A.C. Mehta // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2015. – Vol. 82. – P. 641–643. – doi: 10.3949/ccjm.82a.14100.

99. Dyer, J. Primary cutaneous *Mycobacterium avium* complex infection following squamous cell carcinoma excision / J. Dyer, J. Weiss, W.S. Steiner, J.A. Barber // *Cutis.* – 2016. – Vol. 98. – P. E8–E11.

100. Falkinham, J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? / J.O. Falkinham // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – P. 95–102. – doi: 10.1055/s-0033-1333568.

101. Falkinham, J.O. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease / J.O. Falkinham // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 419–424.

102. Faverio, P. Characterizing non-tuberculous mycobacteria infection in bronchiectasis / P. Faverio, A. Stainer, G. Bonaiti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 16. – doi: 10.3390/ijms17111913.

103. Fedrizzi, T. Genomic characterization of nontuberculous mycobacteria / T. Fedrizzi, C.J. Meehan, A. Grottola [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 45258. – doi: 10.1038/srep45258.

104. Fjällbrant, H. Hot tub lung: an occupational hazard / H. Fjällbrant, M. Akerstrom, E. Svensson, E. Andersson // *Eur. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 22, №127. – P. 88–90. – doi: 10.1183/09059180.00002312.

105. Fowler, S.J. Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: prevalence and patient characteristics / S.J. Fowler, J. French, N.J. Screatton [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1204–1210.

106. Genc, G.E. Evaluation of MALDI-TOF MS for identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens in mycobacteria growth indicator tube medium / G.E. Genc, M. Demir, G. Yaman [et al.] // *New Microbiol.* – 2018. – Vol. 41, №3. – P. 214–219.

107. Gerogianni, I. Epidemiology and clinical significance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece / I. Gerogianni, M. Papala, K. Kostikas [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12, №7. – P. 807–812.

108. Gopaldaswamy, R. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections: a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment / R. Gopaldaswamy, S. Shanmugam, R. Mondal [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2020. – Vol. 27, №1. – P. 74.

109. Gramegna, A. Innate and adaptive lymphocytes in non-tuberculous mycobacteria lung disease: a review / A. Gramegna, A. Lombardi, N.I. Lorè [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13, №927049. – P. 927049. – doi: 10.3389/fimmu.2022.927049.

110. Grebennikova, T.V. The DNA of bacteria of the world ocean and the earth in cosmic dust at the International Space Station / T.V. Grebennikova, A.V. Syroeshkin, E.V. Shubralova [et al.] // *Sci. World J.* – 2018. – Vol. 2018, №7360147. – P. 7360147. – doi: 10.1155/2018/7360147.

111. Griffith, D.E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D.E. Griffith, T. Aksamit, B.A. Brown-Elliott [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, №4. – P. 367–416. – doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.

112. Griffith, D.E. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients / D.E. Griffith, W.M. Girard, R.J. Wallace Jr. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147, №6. – P. 1271–1278.

113. Grubek-Jaworska, H. Nontuberculous mycobacterial infections among patients suspected of pulmonary tuberculosis / H. Grubek-Jaworska, R. Walkiewicz, A. Safianowska [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 28, №7. – P. 739–744. – doi: 10.1007/s10096-008-0694-0.

114. Guan, W.-J. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China / W.-J. Guan, Y.-H. Gao, G. Xu [et al.] // *Respirology.* – 2015. – Vol. 20, №5. – P. 739–748. – doi: 10.1111/resp.12528.

115. Gubbels Bupp, M.R. The confluence of sex hormones and aging on immunity / M.R. Gubbels Bupp, T. Potluri, A.L. Fink [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1269. – doi: 10.3389/fimmu.2018.01269.

116. Hamada, S. Impact of industrial structure and soil exposure on the regional variations in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence / S. Hamada, Y. Ito, T. Hirai [et al.] // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5. – P. 170–176.

117. Haworth, C.S. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) / C.S. Haworth, J. Banks, T. Capstick [et al.] // *Thorax.* – 2017. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.

118. Heidary, M. Mycobacterium avium complex infection in patients with human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis / M. Heidary, M.J. Nasiri, M. Mirsaeidi [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – P. 9994–10001. – doi: 10.1002/jcp.27859.

119. Henry, M.T. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response / M.T. Henry, L. Inamdar, D. O'Riordain [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23, №5. – P. 741–746. – doi: 10.1183/09031936.04.00114004.

120. Hoefsloot, W. The geographic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study / W. Hoefsloot, J. van Ingen, C. Andrejak [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, №6. – P. 1604–1613.

121. Hoefsloot, W. The rising incidence and clinical relevance of Mycobacterium malmoense: a review of the literature / W. Hoefsloot, M.J. Boeree, J. van Ingen [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 987–993.

122. Holt, M.R. Exploring immunomodulation by endocrine changes in lady windermere syndrome / M.R. Holt, J.J. Miles, W.J. Inder [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2019. – Vol. 196. – P. 28–38. – doi: 10.1111/cei.13265.

123. Holt, M.R. Similar characteristics of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in men and women / M.R. Holt, S.H. Kasperbauer, T.L. Koelsch [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, №1. – P. 1900252. – doi: 10.1183/13993003.00252-2019.

124. Honda, J.R. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches / J.R. Honda, R. Viridi, E.D. Chan [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2029. – doi: 10.3389/fmicb.2018.02029.

125. Hong, J.Y. Changes in cholesterol level correlate with the course of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease / J.Y. Hong, G.E. Yang, Y. Ko [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8. – P. 2885–2894. – doi: 10.21037/jtd.2016.10.75.

126. Hu, C. Characterization of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Nanjing district of China / C. Hu, L. Huang, M. Cai [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 764. – doi: 10.1186/s12879-019-4412-6.

127. Huang, C.-T. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease / C.-T. Huang, Y.-J. Tsai, H.-D. Wu [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 539–545.

128. Huang, H.-Y. Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: a cohort study from 2002 to 2016 / H.-Y. Huang, F.-T. Chung, C.-Y. Lo [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – Vol. 20. – P. 45. – doi: 10.1186/s12890-020-1080-7.

129. Huang, J.H. *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations / J.H. Huang, P.N. Kao [et al.] // *Chest.* – 1999. – Vol. 115, №4. – P. 1033–1040.

130. Ide, S. Epidemiology and clinical features of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Nagasaki, Japan / S. Ide, S. Nakamura, Y. Yamamoto [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – P. e0128304.

131. Ikegame, S. Nutritional assessment in patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis / S. Ikegame, S. Maki, K. Wakamatsu [et al.] // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50. – P. 2541–2546. – doi: 10.2169/internalmedicine.50.5853.

132. Izhakian, S. Lobar distribution in non-cystic fibrosis bronchiectasis predicts bacteriologic pathogen treatment / S. Izhakian, W.G. Wasser, L. Fuks [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 35. – P. 791–796. – doi: 10.1007/s10096-016-2599-7.

133. Izumi, K. Epidemiology of adults and children treated for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan / K. Izumi, K. Morimoto, N. Hasegawa [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2019. – Vol. 16. – P. 341–347. – doi: 10.1513/AnnalsATS.201806-366OC.

134. Jeong, Y.J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings / Y.J. Jeong, K.S. Lee, W.J. Koh [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231. – P. 880–886.

135. Jett, J.R. The value of bronchoscopy in the diagnosis of mycobacterial disease / J.R. Jett, D.A. Cortese, D.E. Dines [et al.] // *Chest.* – 1981. – Vol. 80, №5. – P. 575–578. – doi: 10.1378/chest.80.5.575.

136. Johnson, M.M. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infections / M.M. Johnson, J.A. Odell [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6. – P. 210–220. – doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24.

137. Kadowaki, T. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis / T. Kadowaki, S. Yano, K. Wakabayashi [et al.] // *Respir. Investig.* – 2015. – Vol. 53. – P. 37–44. – doi: 10.1016/j.resinv.2014.09.004.

138. Kang, H.K. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease / H.K. Kang, H.Y. Park, D. Kim [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 76.

139. Kirschner, P. Species identification of mycobacteria using rDNA sequencing / P. Kirschner, E.C. Bottger [et al.] // *Methods Mol. Biol.* – 1998. – Vol. 101. – P. 349–361.

140. Koh, W.J. Advances in the management of pulmonary disease due to *Mycobacterium abscessus* complex / W.J. Koh, J.E. Stout, W.W. Yew [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1141–1148.

141. Koh, W.J. Clinical significance of a single isolation of pathogenic nontuberculous mycobacteria from sputum specimens / W.J. Koh, B. Chang, Y. Ko [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 75, №2. – P. 225–226. – doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.021.

142. Kumfer, A.M. Lady Windermere syndrome / A.M. Kumfer, H. Edriss // *Southwest Respir. Crit. Care Chron.* – 2017. – Vol. 5, №20. – P. 22–32. – doi: 10.12746/swrccc.v5i20.402.

143. Kwon, Y.S. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches / Y.S. Kwon, C.L. Daley, W.J. Koh // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2019. – Vol. 13. – P. 851–861.

144. Lai, C.C. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008 / C.C. Lai, C.K. Tan, C.H. Chou [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, №2. – P. 294–296. – doi: 10.3201/eid1602.090675.

145. Lee, B.Y. Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease / B.Y. Lee, S. Kim, Y. Hong [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – P. 2972–2977.

146. Lee, S. Evaluation of EZplex MTBC/NTM Real-Time PCR kit: diagnostic accuracy and efficacy in vaccination / S. Lee, K.A. Hwang, J.H. Ahn [et al.] // *Clin. Exp. Vaccine Res.* – 2018. – Vol. 7, №2. – P. 111–118.

147. Liao, T.-L. Risk factors and outcomes of nontuberculous mycobacterial disease among rheumatoid arthritis patients: a case-control study in a TB endemic area / T.-L. Liao, C.-F. Lin, Y.-M. Chen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 29443.

148. Lim, H.-J. Isolation of multiple nontuberculous mycobacteria species in the same patients / H.-J. Lim, C.M. Park, Y.S. Park [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15. – P. e795–e798.

149. Lim, S.Y. Association of low fat mass with nontuberculous mycobacterial infection in patients with bronchiectasis / S.Y. Lim, Y.J. Lee, J.S. Park [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, №14. – P. e25193. – doi: 10.1097/MD.00000000000025193.

150. Lin, C. Increasing prevalence of nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens from US-affiliated Pacific Island jurisdictions / C. Lin, C. Russell, B. Soll [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24. – P. 485–491. – doi: 10.3201/eid2403.171301.

151. Lipner, E.M. A geospatial epidemiologic analysis of nontuberculous mycobacterial infection: an ecological study in Colorado / E.M. Lipner, D. Knox, J. French [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14. – P. 1523–1532.

152. Liu, V.X. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection / V.X. Liu, K.L. Winthrop, Y. Lu [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. – Vol. 15, №10. – P. 1169–1176. – doi: 10.1513/AnnalsATS.201804-245OC.

153. Longworth, S.A. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice / S.A. Longworth, J.S. Daly [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2019. – Vol. 33, №9. – P. e13588.

154. Longworth, S.A. Risk factors for nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: a case-control study / S.A. Longworth, C. Vinnard, I. Lee [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 16. – P. 76–83. – doi: 10.1111/tid.12170.

155. Lopez-Varela, E. High rates of non-tuberculous mycobacteria isolation in Mozambican children with presumptive tuberculosis / E. Lopez-Varela, A.L. Garcia-Basteiro, O.J. Augusto [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – P. e0169757. – doi: 10.1371/journal.pone.0169757.

156. LPSN. List of prokaryotic names with standing in nomenclature: genus [Электронный ресурс] // *Mycobacterium.* – 2014. – Режим доступа: [www.bacterio.net](http://www.bacterio.net).

157. Maekawa, K. The characteristics of patients with pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease diagnosed by bronchial lavage culture compared to those diagnosed by sputum culture / K. Maekawa, M. Naka, S. Shuto [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2017. – Vol. 23, №9. – P. 604–608.

158. Magrone, T. Drugs of abuse induced-subversion of the peripheral immune response and central glial activity: focus on novel therapeutic approaches / T. Magrone, E. Jirillo // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2019. – Vol. 19. – P. 281–291. – doi: 10.2174/1871530319666181129104329.

159. Makinen, J. Evaluation of a novel strip test, GenoType Mycobacterium CM/AS, for species identification of mycobacterial cultures / J. Makinen, M. Marjamaki, H. Marttila [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol. 12, №5. – P. 481–483.

160. Malcolm, K.C. Mycobacterium abscessus displays fitness for fomite transmission / K.C. Malcolm, S.M. Caceres, J.R. Honda [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2017. – Vol. 83. – P. e00562–17.

161. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999 / Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 210–218,

162. Marras, T.K. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998–2010 / T.K. Marras, D. Mendelson, A. Marchand-Austin [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1889–1891.

163. Matsumoto, Y. Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles / Y. Matsumoto, T. Kinjo, D. Motooka [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1043–1053.

164. Maugein, J. Sentinel-site surveillance of Mycobacterium avium complex pulmonary disease / J. Maugein, M. Dailloux, B. Carbonnelle [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1092–1096.

165. McShane, P.J. Bronchiectasis in a diverse US population / P.J. McShane, E.T. Naureckas, M.E. Streck // *Chest.* – 2012. – Vol. 142. – P. 159–167. – doi: 10.1378/chest.11-1024.

166. McShane, P.J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: current state and new insights / P.J. McShane, J. Glassroth // *Chest.* – 2015. – Vol. 148, №6. – P. 1517–1527. – doi: 10.1378/chest.15-0458.

167. Mediavilla-Gradolph, M.C. Use of MALDI-TOF MS for identification of nontuberculous Mycobacterium species isolated from clinical specimens / M.C. Mediavilla-Gradolph, I. De Toro-Peinado, M.P. Bermudez-Ruiz [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 854078.

168. Medical Microbiology. Diagnosis of tuberculosis. Part 3: Detection of mycobacteria by culture methods. – Berlin: Beuth, 2011.

169. Milner, J.J. The impact of obesity on the immune response to infection / J.J. Milner, M.A. Beck // Proc. Nutr. Soc. – 2012. – Vol. 71. – P. 298–306.

170. Mirsaeidi, M. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly / M. Mirsaeidi, M. Farshidpour, G. Ebrahimi [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 25. – P. 356–363. – doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.008.

171. Namkoong, H. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan / H. Namkoong, A. Kurashima, K. Morimoto [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 22, №6. – P. 1116–1117. – doi: 10.3201/eid2206.151086.

172. Namkoong, H. Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease / H. Namkoong, Y. Omae, T. Asakura [et al.] // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol. 58, №2. – P. 1902269. – doi: 10.1183/13993003.02269-2019.

173. Nightingale, S.D. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients / S.D. Nightingale, L.T. Byrd, P.M. Southern [et al.] // J. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 165. – P. 1082–1085. – doi: 10.1093/infdis/165.6.1082.

174. Nishiuchi, Y. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, Mycobacterium avium Complex / Y. Nishiuchi, T. Iwamoto, F. Maruyama // Front. Med. – 2017. – Vol. 4. – P. 27. – doi: 10.3389/fmed.2017.00027.

175. Noviello, S. The basics and the advancements in diagnosis of bacterial lower respiratory tract infections / S. Noviello, D.B. Huang // Diagnostics. – 2019. – Vol. 9, №2. – P. 37. – doi: 10.3390/diagnostics9020037.

176. Oh, J. Assessment of vitamin status in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: potential role of vitamin A as a risk factor / J. Oh, H.D. Park, S.Y. Kim [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – P. 343. doi: 10.3390/nu11020343.

177. Olivier, K.N. Lady windermere dissected: more form than fastidious / K.N. Olivier // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13. – P. 1674–1676. – doi: 10.1513/AnnalsATS.201607-521ED.

178. Ou, X. A pilot study: VereMTB detection kit for rapid detection of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in clinical sputum samples / X. Ou, Q. Li, D. Su [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, №3. – P. e0228312.

179. Park, J.H. Diagnostic yield of bronchial washing fluid analysis for hemoptysis in patients with bronchiectasis / J.H. Park, S.J. Kim, A.R. Lee [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2014. – Vol. 55, №3. – P. 739–745. – doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.739.

180. Park, S.C. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study / S.C. Park, M.J. Kang, C.H. Han [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 140. – doi: 10.1186/s12890-019-0901-z.

181. Piersimoni, C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons / C. Piersimoni, C. Scarparo // *Emerg Infect Dis.* – 2009. – Vol. 15, №9. – P. 1351–1358. – doi: 10.3201/eid1509.081259.

182. Pieters, A. Predicting factors for chronic colonization of *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis / A. Pieters, M. Bakker, R.A.S. Hoek [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2019. – Vol. 38. – P. 2299–2304. – doi: 10.1007/s10096-019-03675-z.

183. Prevots, D.R. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review / D.R. Prevots, T.K. Marras // *Clin Chest Med.* – 2015. – Vol. 36. – P. 13–34. – doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.

184. Prevots, D.R. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems / D.R. Prevots, P.A. Shaw, D. Strickland [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 970–976.

185. Quinn, T.M. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in the elderly: current perspectives / T.M. Quinn, A.T. Hill // *Clin Interv Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1649–1656. – doi: 10.2147/CIA.S143139.

186. Qvist, T. Shifting paradigms of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis / T. Qvist, T. Pressler, N. Høiby, T.L. Katzenstein // *Respir Res.* – 2014. – Vol. 15. – P. 41. – doi: 10.1186/1465-9921-15-41.

187. Ramsay, K.A. The changing prevalence of pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: a longitudinal analysis / K.A. Ramsay, H. Sandhu, J.B. Geake [et al.] // *J Cyst Fibros.* – 2017. – Vol. 16. – P. 70–77. – doi: 10.1016/j.jcf.2016.07.010.

188. Ratnatunga, C.N. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease / C.N. Ratnatunga, V.P. Lutzky, A. Kupz [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 303. – doi: 10.3389/fimmu.2020.00303.

189. Rivero-Lezcano, O.M. The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis / O.M. Rivero-Lezcano, C. González-Cortés, M. Mirsaedi [et al.] // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2019. – Vol. 8, №1. – P. 1–6. – doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_18.

190. Ryan, K. Mycobacterium abscessus: shapeshifter of the mycobacterial world / K. Ryan, T.F. Byrd // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2642.

191. Ryu, Y.J. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives / Y.J. Ryu, W.J. Koh, C.L. Daley // *Tuberc Respir Dis (Seoul).* – 2016. – Vol. 79. – P. 74–84.

192. Sarkola, A. Prospective evaluation of the GenoType assay for routine identification of mycobacteria / A. Sarkola, J. Makinen, M. Marjamaki [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2004. – Vol. 23, №8. – P. 642–645.

193. Sekine, A. Limited value of transbronchial lung biopsy for diagnosing Mycobacterium avium complex lung disease / A. Sekine, T. Saito, H. Satoh [et al.] // *Clin Respir J.* – 2017. – Vol. 11, №6. – P. 1018–1023. – doi: 10.1111/crj.12459.

194. Sexton, P. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease / P. Sexton, A.C. Harrison // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1322–1333. – doi: 10.1183/09031936.00140007.

195. Seyedrezazadeh, E. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients / E. Seyedrezazadeh, A. Ostadrahimi, S. Mahboob [et al.] // *Respirology.* – 2008. – Vol. 13. – P. 294–298. – doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x.

196. Shah, N.M. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012 / N.M. Shah, J.A. Davidson, L.F. Anderson [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 19535.

197. Sharif, N. Etiology, clinical, radiological, and microbiological profile of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis at a tertiary care hospital of Pakistan / N. Sharif, M.S. Baig, S. Sharif [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12. – P. – doi: 10.7759/cureus.7208.

198. Sharma, S.K. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases / S.K. Sharma, V. Upadhyay // *Indian J Med Res.* – 2020. – Vol. 152, №3. – P. 185–226. – doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_902\_20.

199. Shin, S. Diagnostic performance of the GENEDIA MTB/NTM Detection Kit for detecting *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria with sputum specimens / S. Shin, I.Y. Yoo, H.J. Shim [et al.] // *Ann Lab Med.* – 2020. – Vol. 40, №2. – P. 169–173.

200. Shteinberg, M. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey / M. Shteinberg, N. Stein, Y. Adir [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 51, №5. – P. 1702469. – doi: 10.1183/13993003.02469-2017.

201. Shu, C.C. Host immune response against environmental nontuberculous mycobacteria and the risk populations of nontuberculous mycobacterial lung disease / C.C. Shu, M.F. Wu, S.W. Pan [et al.] // *J Formos Med Assoc.* – 2020. – Vol. 119, Suppl 1. – P. S13–S22. – doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.001.

202. Siddiqi, S.H. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. / S.H. Siddiqi, S. Rusch-Gerdes. – Published, 2006. – 89 c

203. Simons, S. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia / S. Simons, J. van Ingen, P.R. Hsueh [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2011. – Vol. 17, №3. – P. 343–349.

204. Sin, S. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis / S. Sin, S.Y. Yun, J.M. Kim [et al.] // *Respir Res.* – 2019. – Vol. 20. – P. 271. – doi: 10.1186/s12931-019-1243-3.

205. Smirnova, T. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures / T. Smirnova, V. Ustinova, S. Andreevskaya [et al.] // *Tuberculosis.* – 2021. – Vol. 130. – P. 102124. – doi: 10.1016/j.tube.2021.102124.

206. Somoskovi, A. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification / A. Somoskovi, M. Salfinger // *Clin Lab Med.* – 2014. – Vol. 34, №2. – P. 271–295.

207. Sonnenberg, P. Risk factors for pulmonary disease due to culture-positive *M. tuberculosis* or nontuberculous mycobacteria in South African gold miners / P. Sonnenberg, J. Murray, J.R. Glynn [et al.] // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol. 15. – P. 291–296.

208. Sorlozano, A. Comparative evaluation of three culture methods for the isolation of mycobacteria from clinical samples / A. Sorlozano, I. Soria, J. Roman [et al.] // *J Microbiol Biotechnol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1259–1264.

209. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society // *Eur Respir J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1–121.

210. Stout, J.E. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria / J.E. Stout, W.J. Koh, W.W. Yew // *Int J Infect Dis.* – 2016. – Vol. 45. – P. 123–134. – doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006.

211. Sugihara, E. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection / E. Sugihara, N. Hirota, T. Niizeki [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2003. – Vol. 9, №4. – P. 328–332.

212. Szymanski, E.P. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: a multisystem, multigenic disease / E.P. Szymanski, J.M. Leung, C.J. Fowler [et al.] //

Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 192. – P. 618–628. – doi: 10.1164/rccm.201502-0387OC.

213. Tabata, E. Bronchoscopy as a useful examination for determining surgical treatment indications in refractory Mycobacterium avium complex lung disease patients with bilateral lesions / E. Tabata, A. Sekine, E. Hagiwara [et al.] // Intern Med. – 2019. – Vol. 58, №7. – P. 973–978.

214. Takenaka, S. Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases / S. Takenaka, T. Ogura, H. Oshima [et al.] // Mod Rheumatol. – 2019. – Vol. 30, №3. – P. 558–563. – doi: 10.1080/14397595.2019.1619220.

215. Telenti, A. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis / A. Telenti, F. Marchesi, M. Balz [et al.] // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol. 31, №2. – P. 175–178.

216. Thomson, R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections / R.M. Thomson; NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory // Emerg Infect Dis. – 2010. – Vol. 16, №10. – P. 1576–1583. – doi: 10.3201/eid1610.091201.

217. Thornton, C.S. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health / C.S. Thornton, M. Mellett, J. Jarand [et al.] // Eur Respir Rev. – 2021. – Vol. 30, №160. – P. 200299. – doi: 10.1183/16000617.0299-2020.

218. Timpe, A. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease / A. Timpe, E.H. Runyon // J Lab Clin Med. – 1954. – Vol. 44. – P. 202–209.

219. To, K. General overview of nontuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus / K. To, R. Cao, A. Yegiazaryan [et al.] // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9. – P. 2541.

220. Tran, T. A paucity of knowledge regarding nontuberculous mycobacterial lipids compared to the tubercle bacillus / T. Tran, A.J. Bonham, E.D. Chan [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2019. – Vol. 115. – P. 96–107. – doi: 10.1016/j.tube.2019.02.008.

221. Tsai, H.W. Cough physiology in elderly women with nontuberculous mycobacterial lung infections / H.W. Tsai, K. Fennelly, K. Wheeler-Hegland [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2017. – Vol. 122. – P. 1262–1266. – doi: 10.1152/jappphysiol.00939.2016.

222. Tsukamura, M. Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium* complex / M. Tsukamura // *Chest.* – 1991. – Vol. 99, №3. – P. 667–669. – doi: 10.1378/chest.99.3.667.

223. Tveiten, H. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections / H. Tveiten, A.B. Brantsæter, A.T. Mengshoel // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2018. – Vol. 138, №19. – P. – doi: 10.4045/tidsskr.18.0077.

224. Ustinova, V.V. New assay to diagnose and differentiate between *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria / V.V. Ustinova, T.G. Smirnova, D.G. Sochivko [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* – 2019. – Vol. 114. – P. 17–23. – doi: 10.1016/j.tube.2018.10.004.

225. Valour, F. Interferon- $\gamma$  autoantibodies as predisposing factor for nontuberculous mycobacterial infection / F. Valour, T. Perpoint, A. Sénéchal [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2016. – Vol. 22, №6. – P. 1124–1126. – doi: 10.3201/eid2206.151860.

226. Van Ingen, J. Are phylogenetic position, virulence, drug susceptibility and in vivo response to treatment in mycobacteria interrelated? / J. Van Ingen, M.J. Boeree, D. Van Soolingen [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2012. – Vol. 12, №4. – P. 832–837. – doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.006.

227. Van Ingen, J. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands / J. van Ingen, S.A. Bendien, W.C. de Lange [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64, №6. – P. 502–506. – doi: 10.1136/thx.2008.110957.

228. Van Ingen, J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease / J. van Ingen // *Clin Chest Med.* – 2015. – Vol. 36, №1. – P. 43–54. – doi: 10.1016/j.ccm.2014.11.005.

229. Varley, C.D. Disseminated nontuberculous mycobacteria in HIV-infected patients, Oregon, USA, 2007–2012 / C.D. Varley, J.H. Ku, E. Henkle [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2017. – Vol. 23. – P. 533–535. – doi: 10.3201/eid2303.161708.

230. Wakamatsu, K. Patients with MAC lung disease have a low visceral fat area and low nutrient intake / K. Wakamatsu, N. Nagata, S. Maki [et al.] // *Pulm Med.* – 2015. – Vol. – P. 218253. – doi: 10.1155/2015/218253.

231. Wallace, R.J. Jr. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis / R.J. Wallace Jr, Y. Zhang, B.A. Brown [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1235–1244.

232. Wallace, R.J. Jr. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis / R.J. Wallace Jr, Y. Zhang, B.A. Brown-Elliott [et al.] // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P. 266–273.

233. Wassilew, N. Pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria / N. Wassilew, H. Hoffmann, C. Andrejak [et al.] // *Respiration.* – 2016. – Vol. 91, №5. – P. 386–402. – doi: 10.1159/000445906.

234. Wickremasinghe, M. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis / M. Wickremasinghe, L.J. Ozerovitch, G. Davies [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 1045–1051.

235. Winthrop, K.L. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K.L. Winthrop, E. Chang, S. Yamashita [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1556–1561.

236. Winthrop, K.L. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease / K.L. Winthrop, E. McNelley, B. Kendall [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182, №7. – P. 977–982. – doi: 10.1164/rccm.201003-0503OC.

237. Winthrop, K.L. The reliability of diagnostic coding and laboratory data to identify tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease among rheumatoid arthritis patients using anti-tumor necrosis factor therapy / K.L. Winthrop, R. Baxter, L.

Liu [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2011. – Vol. 20. – P. 229–235. – doi: 10.1002/pds.2049.

238. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2023. – ISBN 978–92–4–008385–1.

239. Wu, U.I. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections / U.I. Wu, S.M. Holland // *Lancet Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 968–980.

240. Xie, Y. Glucocorticoid-induced exacerbation of mycobacterial infection is associated with a reduced phagocytic capacity of macrophages / Y. Xie, J. Xie, A.H. Meijer [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 618569. – doi: 10.3389/fimmu.2021.618569.

241. Xu, J. Prevalence and risk factors of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in the Zhejiang Province of China / J. Xu, P. Li, S. Zheng [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2019. – Vol. 147. – P. e269. – doi: 10.1017/S0950268819001626.

242. Xu, J.-F. Nontuberculous mycobacteria lung infection in bronchiectasis in China: prevalence and clinical characteristics / J.-F. Xu, X.-B. Ji, L.-C. Fan // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol. – P. D109.

243. Yin, H. Clinical characteristics of patients with bronchiectasis with nontuberculous mycobacterial disease in mainland China: a single center cross-sectional study / H. Yin, X. Gu, Y. Wang [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 1216. – doi: 10.1186/s12879-021-06917-8.

244. Zhou, Y. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006–2021: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, W. Mu, J. Zhang [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, №8. – P. e055672. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-055672.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А



Рисунок А.1 – Алгоритм диагностики МЛ, разработанный в ФГБНУ «ЦНИИТ»

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Рисунок Б.1 – Алгоритм диагностики МЛ, вызванного *M.avium* complex

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Рисунок В.1 – Алгоритм диагностики МЛ, вызванного *M.kansasii*