На правах рукописи

Гунтупова Лидия Доржиевна

Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение

14.01.25 – Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Борисов Сергей Евгеньевич**

доктор биологических наук **Макарова Марина Витальевна**

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой фтизиатрии

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой туберкулеза

Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_10_»_ноября_2020 г. в 13^{00} часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан «____»_____2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность работы

Являющиеся возбудителями микобактериозов нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) входят в число самых обильно представленных родов почвенных бактерий, являются естественными обитателями природных водоемов, колонизируют системы распределения воды, паразитируют в организме животных, птиц и рыб, обнаружены в пищевых продуктах [R.C. Good, 1980; C. Argueta, 2000; J.O. Falkinham, 2013].

Интерес к проблеме дифференциации нетуберкулезных микобактериальных инфекций и туберкулёза возник ещё в 30-х годах XX столетия, когда появились сообщения о микобактериях, не относящихся к *Mycobacterium tuberculosis complex*, но вызывающих заболевания у человека (L. Negre, 1931; A. Branch, 1932). В настоящее время открыто около 190 видов НТМБ, более 60 из которых могут явиться этиологическим агентом респираторной инфекции [Д. Вейсфеллер, 1975; L. David, 2004; C.L. Daley, 2010; E. Tortoli, 2014].

С начала 80-х годов XX столетия вызываемые НТМБ заболевания – микобактериозы (МБ) – считают новой патологией. Большинство стран, обладающих развитыми системами здравоохранения, с начала XXI века отмечают неуклонный рост МБ с поражением практически всех органов и систем [J.O. Falkinham, 2002; W. Hoefsloot, 2013; D.R. Prevots, 2017]. Очевидность МБ как клинической проблемы продемонстрирована в период начала эпидемии ВИЧ-инфекции и высокой смертности от генерализованной оппортунистической инфекции, вызванной *M.avium* [G. Nichols, 2004; C.L. Daley, 2010]. Растущий интерес к МБ связан с обратной зависимостью роста МБ и туберкулеза (ТБ), а также совершенствованием методов микробиологической диагностики, развитием методов визуализации поражений, распространением клинического опыта и знаний [J.O. Falkinham, 2002; E. Tortoli, 2003; D.E. Griffith, 2007; J.L. Cook, 2010; C. Andrejak, 2010; J. Dai, 2011; M.M. Johnson, 2014].

Подавляющее большинство исследований свидетельствуют о том, что основные органы-мишени при МБ – это респираторная система [B. Kendall, 2013; B. Varghese, 2017; A.Y.H. Lim, 2018]. При этом отмечен рост заболеваемости и распространенности МБ среди пациентов, не страдающих ВИЧ-инфекцией [N.M. Shah, 2016; F.C. Ringshausen, 2016; H.J. Yoon, 2017; R.E. Ko, 2018; M.M. Jones, 2018; S. Okamori, 2018].

В России с середины прошлого столетия НТМБ рассматривали как возбудителей микобактериозов преимущественно у животных. В связи с совершенствованием видовой идентификации микобактерий и внедрением в медицинскую практику современных методов микробиологической диагностики, в последние годы отмечен растущий интерес к НТМБ, как клинической проблеме у человека. Так, диагностировали больных МБ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, на Северо-Западе страны, на Крайнем Севере, Архангельской

области, Республике Марий Эл, центральном регионе, бывшей союзной республике Белоруссии [Т.Ф. Оттен, 2005; Л.К. Суркова, 2011; Е.И. Шмелев, 2016; П.И. Елисеев, 2018; Л.В. Петрова, 2018]. Частота обнаружения клинически значимых НТМБ в Российской Федерации не известна ввиду отсутствия национальных регистров больных МБ, а сведения о больных на территории страны носят несистемный характер.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на неуклонный рост заболеваемости МБ в экономически развитых странах и единодушное мнение о преимущественной легочной локализации инфекции, среди экспертов отмечены разногласия:

Во-первых, имеет место значительная вариабельность некоторых эпидемиологических и клинических характеристик микобактериозов – распространение тех или иных видов НТМБ как возбудителей МБ существенно различается в странах мира; лекарственная чувствительность (ЛЧ) клинически значимых НТМБ одного вида в разных странах и континентах оказалась достаточно гетерогенной, что ставит под сомнение применение зарубежных рекомендаций по лечению больных;

Во-вторых, в связи с природной устойчивостью НТМБ ко многим антибактериальным препаратам, успешность консервативной терапии весьма спорная; есть информация о возможных различиях концентрации препарата *in vivo,* минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) для того или иного вида НТМБ и дозой, оказывающей терапевтическое действие.

Клинические рекомендации по диагностике МБ разработаны в ряде экономически развитых стран, это в первую очередь национальные руководства США [D.E. Griffith, 2007], Германии [N. Schoenfeld, 2016], Великобритании [C.S. Haworth, 2017]. Поскольку аналогичных клинических исследований на территории Российской Федерации и в столичном регионе не проводили, клиническая проблема микобактериозов очевидна. Отсутствуют отечественные инструктивная и нормативная база по МБ, не разработаны диагностические критерии МБ, не определены клинические, рентгенологические и иные особенности течения инфекции, не разработаны принципы лечения и наблюдения за пациентами в конкретных эпидемиологических, организационных и административных условиях. Оказание медицинской помощи больным микобактериозами в этих условиях представляет определенные трудности.

Цель исследования: совершенствование медицинской помощи населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями, в конкретных эпидемиологических, организационных и административных условиях.

Задачи исследования:

1. Изучить спектр нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания легких среди населения г. Москвы.
2. Провести комплексный анализ клинико-рентгенологических, морфологических и иммунологических проявлений заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями среди населения г. Москвы.
3. Провести анализ микробиологических характеристик НТМБ с определением их лекарственной чувствительности у больных микобактериозами органов дыхания.
4. Разработать принципы лечения больных с поражениями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями, среди населения г. Москвы.
5. Научно обосновать принципы наблюдения больных с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями.

Научная новизна

- Впервые определен спектр нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания легких, без иммуносупрессии среди населения г. Москвы.
- Впервые определены клиническо-рентгенологические, иммунологические проявления заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями среди населения г. Москвы.
- Впервые определена лекарственная чувствительность возбудителей микобактериозов органов дыхания у пациентов г. Москвы.
- Впервые разработаны принципы консервативной терапии и наблюдения за больными без иммуносупрессии с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями, среди населения г. Москвы.
- Впервые разработаны принципы хирургического лечения больных с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями

Теоретическая и практическая значимость работы

Адаптированы в отечественных условиях критерии нозологической диагностики микобактериозов органов дыхания, основанные на особенностях клинических, рентгенологических, лабораторных проявлений у пациентов г. Москвы.

Уточнен патогенез иммунного воспаления при микобактериальной инфекции, позволяющий детализировать группы риска, оптимизировать профилактику инфекции и предупредить прогрессирование микобактериального воспаления.

Сформулированы основные принципы лечения и наблюдения за больными без иммуносупрессии с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями, среди населения г. Москвы, позволяющие практикующему врачу определить показания к

проведению консервативной терапии и хирургическому вмешательству и выбору оптимальной схемы мониторинга больных.

Научно обоснованы организационные мероприятия, направленные на совершенствование диагностики, лечения и тактики ведения пациентов с заболеваниями, вызванными нетуберкулезными микобактериями в г. Москве, что позволяет передавать опыт субъектам Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Предметом исследования явилось изучение вопросов диагностики, лечения и наблюдения больных с заболеваниями органов дыхания, вызванными нетуберкулезными микобактериями.

Объект исследования: 165 больных микобактериозами органов дыхания.

Все лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для диагностики и мониторинга больных с заболеваниями, вызванными нетуберкулезными микобактериями, выполняли на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям по контролю качества, в условиях клинических и лабораторных подразделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили рекомендации Всемирной организации здравоохранения, российские нормативные документы (приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109, приказ Минздрава Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951), Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2015 г.), по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015 г.), рекомендации и руководства по микобактериозам ряда зарубежных организаций (Британское и Американское торакальные общества, Японское респираторное общество), многочисленные публикации российских и зарубежных авторов, включая монографии и систематические обзоры по изучаемым проблемам.

Для достижения поставленных задач в рамках диссертационной работы были проведены клинические исследования различного дизайна (поперечное исследование, проспективное продольное исследование, проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование с контролем, исследования отдельных случаев, серии случаев, случай-контроль) по общепринятой стандартной методологии. Статистический анализ проведен с помощью пакета статистических программ *SPSS for*

Windows, версия 19, *Epi Info* 7.2.1.0. Осуществляли оценку количественных и качественных параметров, сравнивали исследуемые группы с использованием параметрических и непараметрических методов. Проводили многофакторный анализ. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. Возбудителями микобактериозов органов дыхания в столичном регионе являются медленнорастущие НТМБ: *M.avium-intracellulare complex (MAC), M. kansasii* и *M.xenopi* и быстрорастущие: *M. fortuitum complex* и *M.chelonae complex.*
2. У пациентов с микобактериозами органов дыхания без иммуносупрессии в г. Москве имеют место полиморфные клинико-рентгенологические проявления при несхожих с мировым опытом видовых характеристиках возбудителей.
3. Для многокомпонентной антибактериальной терапии должны быть определены четкие показания, зависящие не только от бактериовыделения, но и, главным образом, от рентгенологических проявлений в сочетании с клинической симптоматикой.
4. Хирургические методы являются важным компонентом диагностических мероприятий, значимым этапом комплексного лечения больных МБ. Подходы для хирургического вмешательства при микобактериозах аналогичны таковым при туберкулезе, как в плане определения показаний к оперативному вмешательству, так и его техники.
5. Тактика ведения больных с микобактериальной инфекцией, в основном, наблюдательная: системная этиотропная терапия показана при прогрессировании рентгенологических изменений в виде появления/увеличения полости/ей деструкции в сочетании с бактериовыделением и появлением и/или персистированием клинической симптоматики; во всех остальных случаях терапия должна быть ограничена коротким курсом антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с симптоматической и патогенетической терапией.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена статистически значимым количеством наблюдений (165 больных микобактериозами органов дыхания), использованием адекватных поставленной цели и задачам исследования, методов медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Московской Ассамблее «Здоровье столицы» (г. Москва, 2010, 2016, 2020 гг.), IX и XI съездах фтизиатров России (г. Москва, 2011 г.; г. Владикавказ, 2019 г.), на совещании «Туберкулез и ВИЧ-инфекция. Вопросы эпидемиологического надзора, организации, проведения и оценки эффективности

противоэпидемических мероприятий» (г. Суздаль, 2011 г.), ежегодных конференциях European Respiratory Society (2011, 2013) и World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) (2011, 2012), III, IV Ежегодных конференциях московских фтизиатров (2015, 2016), IV, V Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 2015, 2016), на Конгрессе Российской ассоциации радиологов (г. Москва, 2015 г.), заседаниях Московского отделения Российского респираторного общества (2015, 2018 гг.), на IV Международном конгрессе «Кардиоторакальная радиология» (г. Санкт- Петербург, 2016 г.), на XIV научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (г. Москва, 2016 г.), IX научно-практической конференции “Актуальные вопросы респираторной медицины» (г. Москва, 2017), образовательных школах московского фтизиатра (2017, 2018, 2019), IX ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2017), научно-практической конференции «Лабораторные чтения. Урал 2018 г. Лабораторная медицина и социально-значимые инфекции, альянс науки и практики» (г. Челябинск, 2018), заседании кафедры внутренних и профессиональных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва, 2019), научно-практической конференции «Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи и перспективы ее совершенствования» (г. Улан-Удэ, 2019), интернет-семинаре на научно-образовательном сайте «Интернист» (2019).

Диссертационная работа соответствует плану научно-исследовательских работ (НИР) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», комплексная тема: 19 «Создание новой медико-экономической модели организации противотуберкулезной помощи населению в городе Москве» (НИОКР № 01201457857 от 01.01.14 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности: 14.01.25 – пульмонология (пункты 1, 2, 3, 4, 5).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в повседневной работе в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (филиалах и

подразделениях ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 36 печатных работ, в том числе 12 статей в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, главы в 1 монографии и в руководстве Российского респираторного общества (2017 г.).

Объем и структура и диссертации. Диссертация изложена на 309 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, а также двух приложений. Работа иллюстрирована 60 таблицами, 85 рисунками и 12 фотографиями. Библиография содержит 359 источников (43 отечественных и 316 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.

Проведены продольное, активное, динамическое, ретроспективное и проспективное исследования, включающие исследования отдельных случаев, случай-контроль и когортное, 165 пациентов с установленным диагнозом микобактериоза органов дыхания на базе МНПЦ борьбы с туберкулезом, госпитализированных и амбулаторно наблюдаемых в 2004-2018 гг. В работе использованы общепринятые методы обследования больных пульмонологического профиля.

Специальный отбор больных не проводили, зачисление в группу исследования осуществляли «сплошным» методом, по мере поступления больных в клинику и установления диагноза «микобактериоз» на основании клинико-рентгенологического, иммунологического, микробиологического и у части больных – морфологического исследования. Этиологическая роль НТМБ в заболевании легких установлена в соответствии с критериями ATS/IDSA (2007 г.), BTS (2017 г.) [D.E. Griffith, 2007; C.S. Haworth, 2017]. Следует отметить отсутствие больных со значимой иммуносупрессией (ВИЧ-инфекция, медикаментозная иммуносупрессия) с целью исключения погрешностей в оценке клинико-рентгенологических проявлений, эффективности лечения и течения микобактериального воспаления.

Среди диагностированных больных большинство составили женщины (100 чел. – 60,6%), мужчин было меньше (65 чел. – 39,4%). Средний возраст начала МБ среди мужчин 48,6 ± 1,9 (95% ДИ 44,7 – 52,3%), женщин 49,9 ± 1,7 года (95% ДИ 46,5 – 53,7%). Самому

молодому пациенту на начало заболевания было 18 лет, возраст самого пожилого пациента составил 83 года, причем максимум заболевания у мужчин приходится на трудоспособный возраст 41-50 лет, в то время как у женщин пик инфекции зарегистрирован в возрасте 61-70 лет.

Наличие вредных профессиональных факторов отмечено у 66 чел. (40,0%), курение – у 60 чел. (36,4%). Контакт с больными ТБ установлен у 32 (19,4%) больных. Аллергологический анамнез был отягощен у 62 (37,6%) пациентов. Перенесенные пневмонии в анамнезе отметили 28 чел. (17%), хронический бронхит – 17 (10,3%), туберкулез – 14 (8,5%), врожденную патологию легких (кистозная гипоплазия) – 6 (3,6%), бронхиальную астму – 5 (3,0%), бронхоэктатическую болезнь – 4 (2,4%) пациента. Сочетание заболеваний органов дыхания выявили у 29 (17,6%) больных. У двух (1,2%) пациентов в анамнезе саркоидоз органов дыхания, один (0,6%) больной перенес оперативное вмешательство по поводу дважды случившихся спонтанных пневмотораксов.

Микробиологическое исследование является ключевым в диагностике данной нозологии. Установить микобактериозы позволило обнаружение НТМБ в различном диагностическом материале. Культивировали и типировали до вида НТМБ (от 3 до 14 раз) только в мокроте у 70 (42,4%) больных. Обнаружили возбудителя МБ только в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) – у 19 (11,5%), только в операционном материале – у 15 (9,1%) человек. Одновременно НТМБ были обнаружены в мокроте и БАЛЖ – у 50 (30,3%) человек, в мокроте и операционном материале – у 8 (4,8%), у 3 (1,8%) – выделены возбудители МБ в БАЛЖ и операционном материале. Во всех трех видах диагностического материала одновременно возбудители МБ не были обнаружены ни у одного из пациентов.

Диагностические методы при установлении нозологии «микобактериоз» включали: клинические, лабораторные, лучевой визуализации, иммунологические, функциональной диагностики, инструментальные, хирургические.

С целью выделения и идентификации культуры НТМБ в централизованной микробиологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом использовали алгоритм, включающий: 1) культивирование диагностического материала на жидкой и плотной питательных средах; 2) идентификацию выделенной культуры микобактерий микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими («*Биочип IMS*» и тест-система *GenoType CM/AS*, Hain Lifescience, Германия) методами; 3) постановку теста на лекарственную чувствительность [М.В. Макарова, 2010].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ *SPSS for Windows*, версия 19, *Epi Info* 7.2.1.0. Определяли количественные и

качественные показатели, 95% вероятность доверительного интервала значения генерального параметра, отношение шансов (*odds ratio*), оценивали параметрическими и непараметрическими методами межгрупповой анализ данных, для анализа и систематизации антибактериальной терапии больных с микобактериозами проводили кластерный анализ по методу К-средних. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самый частый возбудитель микобактериозов органов дыхания в мире – *MAC*, затем *M.kansasii, M.abscessus, M.fortuitum, M.szulgai, M.simiae, M.xenopi, M.malmoense, M.celatum, M.shimodii* [N. Ho, 2016; M.M. Jones, 2018; B. Varghese, 2018]. В столичном регионе у подавляющего большинства больных (138 чел., 83,6%) **возбудителями явились медленнорастущие НТМБ**: у 74 чел. (44,8%) – *M.avium-intracellulare complex (MAC),* 37 (22,4%) – *M. kansasii,* 22 (13,3%) – *M.xenopi*, по 2 (1,2%) – *M. gordonae* и *M. szulgai*, у 1 (0,6%) обнаружена *M.malmoense.* У 27 чел. (16,4%) обнаружены **быстрорастущие НТМБ**: у 13 чел. (7,9%) – *M. fortuitum complex,* у 14 (8,5%) – *M.chelonae complex* (рис. 1).

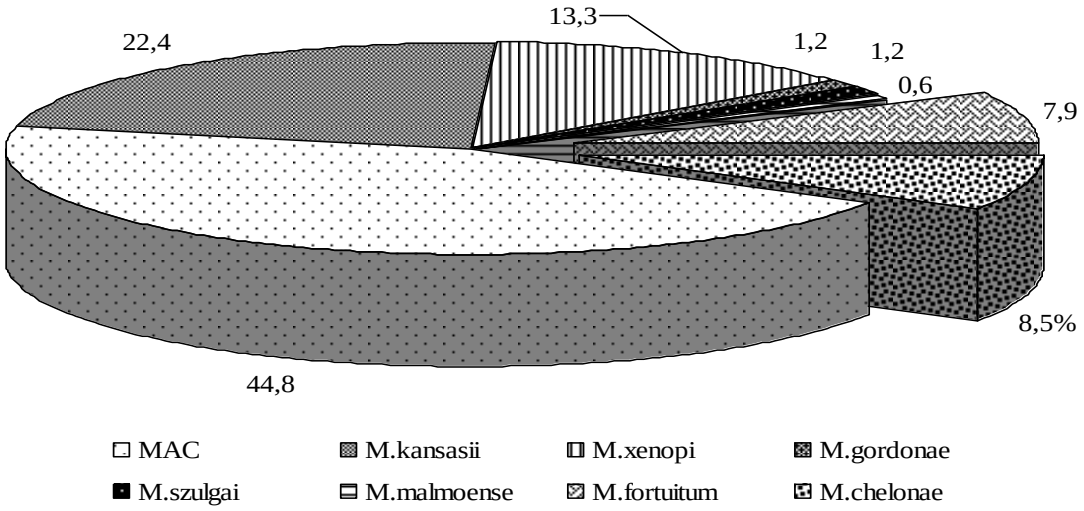


Рис. 1 – Возбудители микобактериозов органов дыхания (%)

Сроки от клинического дебюта МБ до установления диагноза были самые различные – от месяца до нескольких лет, что не противоречило зарубежному опыту. Эти сроки значимо различались в зависимости от возбудителя: более длительные от 1 до 5 лет у 36,5% при *MAC* инфекции и диагностированные в срок от одного до 12 месяцев при МБ, вызванных *M.kansasii, M.xenopi* и *M.fortuitum complex* (91,8%, 81,8% и 84,6% случаев, p = 0,05 по критерию χ^2) (рис. 2).

В ходе исследования подробно изучены клинические, рентгенологические, эндоскопические, морфологические **проявления микобактериозов системы органов**

дыхания. Клинико-рентгенологические проявления у больных МБ были полиморфны и неспецифичны, не отличались от аналогичных данных других стран и континентов.

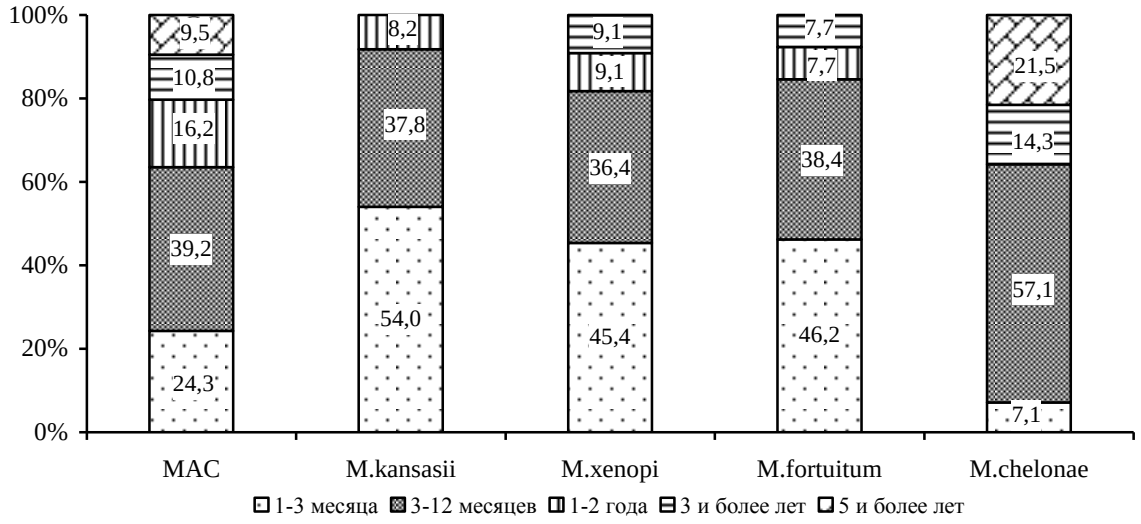


Рис. 2 – Сроки установления диагноза микобактериоза органов дыхания в зависимости от возбудителя

В клинической картине у больных МБ преобладали жалобы, объединенные по характеру в две группы: респираторные и интоксикационные.

При более тщательном расспросе и сборе анамнеза в стационаре большинство пациентов предъявляли **жалобы респираторного характера**, не зависящие от вида НТМБ: наличие кашля отметили 52 чел. (70,3%) с *MAC*, 9 чел. (64,3%) – *M.chelonae,* 22 (59,5%) – *M.kansasii,* 13 (59,1%) – *M.xenopi* и 7 (53,8%) – *M.fortuitum*-инфекцией больных (p = 0,29 по критерию χ^2). Количество отделяемой при кашле мокроты (p = 0,86 по критерию χ^2) и ее характер (p = 0,54 по критерию χ^2) не зависели от вида возбудителя. Наличие одышки чаще всего наблюдали у пациентов с *M.xenopi* МБ (37%), *M.fortuitum complex* (30,8%), *MAC* и *M.kansasii* (по 27%), гораздо реже – у больных с *M.chelonae*-инфекцией (14,3%) (p = 0,95 по критерию χ^2). Не отмечено значимых различий по наличию болевого синдрома (p = 0,49 по критерию χ^2), хотя больные МБ, вызванными быстрорастущими *M.fortuitum complex,* предъявляли жалобы на боли в грудной клетке чаще (30,8% случаев), в отличие от пациентов с медленнорастущими возбудителями (*MAC* – 14,9%, *M.kansasii* – 21,6%, *M.xenopi* – 13,6%) и быстрорастущими *M.chelonae complex* (7,1%).

Из **интоксикационных жалоб** наличие лихорадки (от 28,6% при *M.xenopi* до 59,1% при *M.chelonae complex*), степень ее продолжительности (в течение недели от 2,7% до 9,1% при *M.kansasii* и *M.xenopi* возбудителях; более недели и в том числе периодическая от 20,3% при *MAC* до 45,5% при *M.xenopi*) и выраженности (малая субфебрильная от 16,2% при *M.kansasii* до 40,9% при *M.xenopi;* большая субфебрильная от 2,7% при *MAC* до 7,7% при *M.fortuitum complex;* фебрильная от 2,7% при *MAC* до 13,6% при *M.xenopi)* также не

различались у больных МОД в зависимости от видовой принадлежности возбудителя (p = 0,88 по критерию χ^2). Пациенты с микобактериальным воспалением предъявляли жалобы на снижение массы тела, но различия также были не значимы (от 14,3% при *M.chelonae complex* до 27,3% при *M.xenopi*, p = 0,98 по критерию χ^2). Очень редко больные отмечали сердцебиения, которые не зависели от вида НТМБ (от 2,7% при *M.kansasii* до 17,6% при *MAC*, p = 0,61 по критерию χ^2). Различные психоэмоциональные нарушения, как проявления интоксикации, имели место при МБ, но эти симптомы наблюдали также крайне редко вне зависимости от возбудителя (от 16,2% при *M.kansasii* до 21,6% при *MAC*, p = 0,59 по критерию χ^2).

В то же время отмечены **значимые различия некоторых клинических характеристик микобактериозов** органов дыхания в зависимости от видовой принадлежности возбудителя заболевания.

При заболеваниях, вызванных *MAC, M. fortuitum complex* и *M.chelonae complex,* преобладали женщины (82,4%, 69,2% и 71,4% соответственно), а *M.kansasii* и *M.xenopi*-инфекцией страдали преимущественно пациенты мужского пола (62,2%, 81,8%, p<0,001 по критерию χ^2) (рис. 3). Шанс наличия хронической легочной патологии при микобактериозах в анамнезе у женщин в 2,1 раза выше, чем у мужчин (95% ДИ 1,1 – 4,0) (табл. 1).

Средний возраст 54,3 года на момент диагностирования инфекции наблюдали при *MAC*-инфекции, причем более 64,9% больных были старше 51 года; при МБ, вызванных *M.kansasii* и *M.xenopi,* пациентов отличал более молодой возраст – в среднем 40,4 и 49,5 лет (p = 0,009 по критерию χ^2).

Определили различия по наличию кровохарканья: при медленнорастущих НТМБ *MAC, M.kansasii* и *M.xenopi* жалобы на кровохарканье предъявляли лишь 14,9%, 16,2% и 18,2% пациентов соответственно; а при быстрорастущих НТМБ *M.chelonae complex* кровохарканье отметили у 35,7% больных (p = 0,04 по критерию χ^2).

При исследовании некоторых **маркеров активности воспалительной реакции** у пациентов с МБ следует отметить практически нормальные средние показатели гемограммы и периферической крови. Тем не менее имели место различия лабораторных показателей активности воспаления у больных при разных возбудителях: при *M.xenopi* отметили склонность к лейкоцитозу, в отличие от *MAC* ($8{,}7\pm0{,}5\times10^9$/л и $6{,}8\pm0{,}4\times10^9$/л при p = 0,004 по критерию Манна-Уитни), но при *MAC*-инфекции у пациентов наблюдали чаще палочкоядерный сдвиг влево, в отличие от *M.chelonae complex* (1,6±0,1% и 1,0±0,0%, p < 0,001 по критерию Манна-Уитни) и ускоренное СОЭ в отличие от *M.xenopi* (19±1,6 мм/час и 14,3±1,5 мм/час, p = 0,02 по критерию Манна-Уитни).

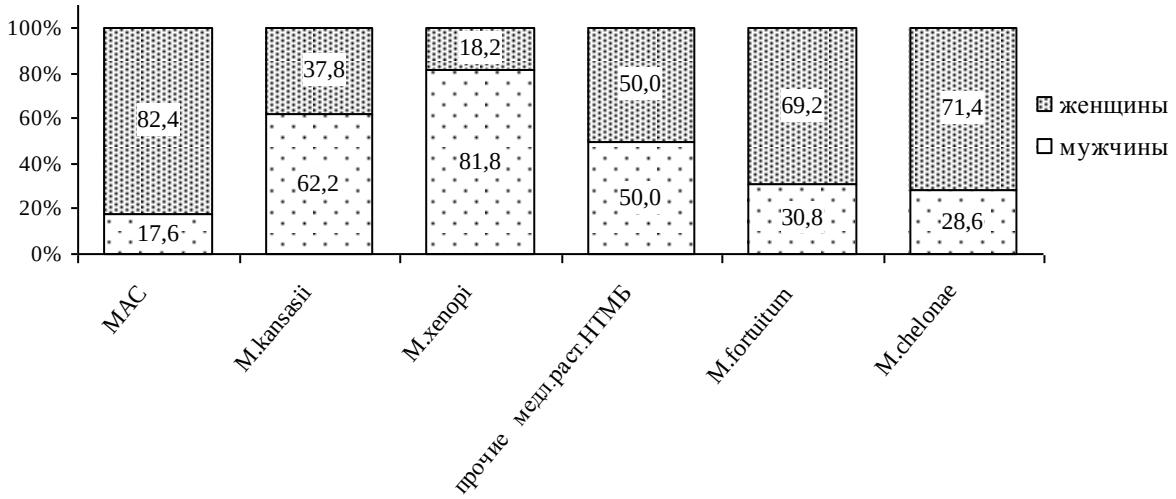


Рис. 3 – Распределение больных микобактериозами органов дыхания по полу в зависимости от возбудителя

Таблица 1 – Пол и заболевания легких в анамнезе у больных микобактериозами органов дыхания

Пол больного	Заболевания легких в анамнезе		Всего
	нет	есть	
Мужчины	30 46,2%	35* 53,8%	65 100%
Женщины	29 29,0%	71* 71,0%	100 100%
Всего	126 76,4%	39 23,6%	165 100%

*p = 0,024 по критерию χ^2

Рентгенологические проявления МБ легких, как и клинические, неспецифичные и характеризуются выраженным полиморфизмом с наличием полостных образований, очаговых и инфильтративных изменений на фоне фиброза, кальцинатов и в целом подобны проявлениям при туберкулезе.

Очаговые изменения были по локализации и распространенности односторонними, двусторонними симметричными, двусторонними несимметричными. Значимых различий по наличию и характеру (p = 0,20 по критерию χ^2), а также числу (p = 0,09 по критерию χ^2) очагов в зависимости от видовой принадлежности возбудителя МБ не отмечено, хотя имели место некоторые тенденции. Так, при *MAC*-МБ визуализировали преимущественно многочисленные двусторонние несимметричные очаговые изменения (51,4%), реже односторонние (28,4%), довольно редко – двусторонние симметричные (10,8%). *M.kansasii*– инфекцию характеризовали многочисленные двусторонние несимметричные очаги и односторонние практически в равных долях (40,5% и 37,8%). У пациентов с

медленнорастущими *M.xenopi* определяли немногочисленные односторонние очаговые тени (40,9%), реже – двусторонние несимметричные (36,4%). У больных с быстрорастущими *M.fortuitum complex* имели место очаги с двусторонним и несимметричным расположением (30,6%), а при *M.chelonae complex* воспалении рентгенологический симптом многочисленных очаговых изменений визуализировали гораздо чаще (92,9%), преимущественно двусторонние, несимметричные (50%) и реже – односторонние очаги (35,7%).

Фокусные тени, преимущественно односторонне расположенные, имели место у больных МБ, вызванных медленнорастущими *MAC* и *M.kansasii* (по 51,4%), реже визуализировали фокусы в легочной паренхиме пациентов с *M.xenopi* (22,7%), *M.fortuitum complex* (38,5%), *M.chelonae complex* (35,7%) (p = 0,34 по критерию χ^2). Одиночные фокусы определили у больных при *MAC* (35,1%) и *M.fortuitum complex* инфекции (30,8%), а вызванные *M.kansasii* (24,3%) и *M.chelonae complex* (21,4%) МБ характеризовали наличие 2-3 фокусов в легких (p = 0,17 по критерию χ^2). Продуктивный тип воспаления, характеризующийся преимущественно однородными инфильтративными зонами уплотнений в легких, характерен для всех возбудителей, за исключением *M.xenopi,* при котором у больных в легочной ткани чаще отмечены неоднородные фокусы (18,2%) (p = 0,42 по критерию χ^2).

Следует отметить некоторые **значимые рентгенологические закономерности** у больных МБ в зависимости от возбудителя инфекции.

При *M.kansasii* и *M.xenopi*-инфекциях чаще визуализировали **полости распада** (62,2% и 86,4% соответственно), преимущественно односторонне расположенные в единичном количестве, либо множественные с неравномерно утолщенными стенками (p < 0,001 по критерию χ^2) (рис. 4). У больных с *MAC, M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex*-инфекциями в легочной паренхиме чаще наблюдали инфильтративные изменения.

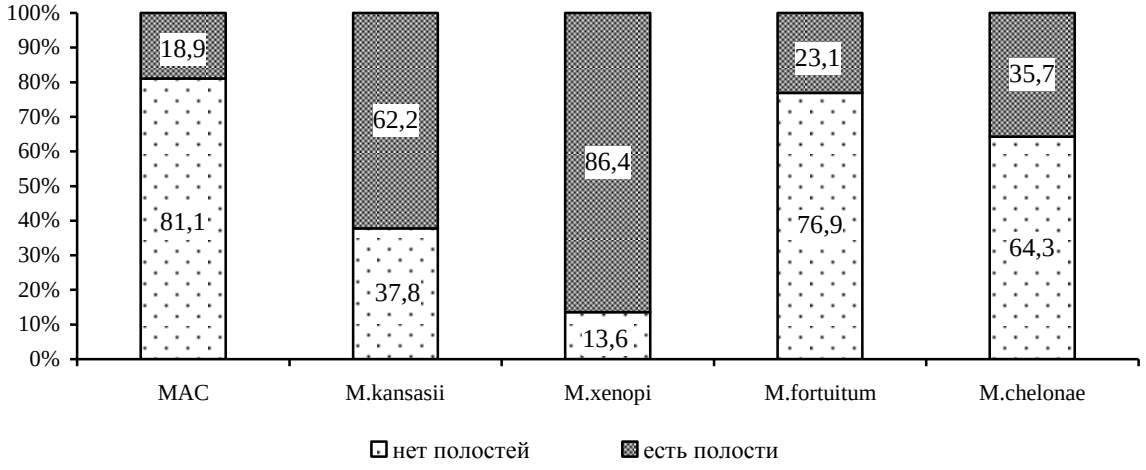


Рис. 4 – Полости деструкции у больных микобактериозами органов дыхания в зависимости от возбудителя

У пациентов с *M.xenopi* и *M.chelonae complex* МБ определили преимущественно одностороннее и реже двустороннее **уменьшение анатомических структур легких** (45,5%, 57,1% соответственно, p = 0,036 по критерию χ^2) **со смещением органов средостения** (p = 0,048 по критерию χ^2), что было следствием более выраженных пневмосклеротических процессов. Кроме этого, при *M.xenopi* у больных отмечена **деформация корней легких** (68,2%, p = 0,046 по критерию χ^2). А пациентов с *MAC*-инфекцией отличали наличие в легочной ткани **двусторонних бронхоэктазов** (62,2%, p = 0,001 по критерию χ^2) (рис. 5).

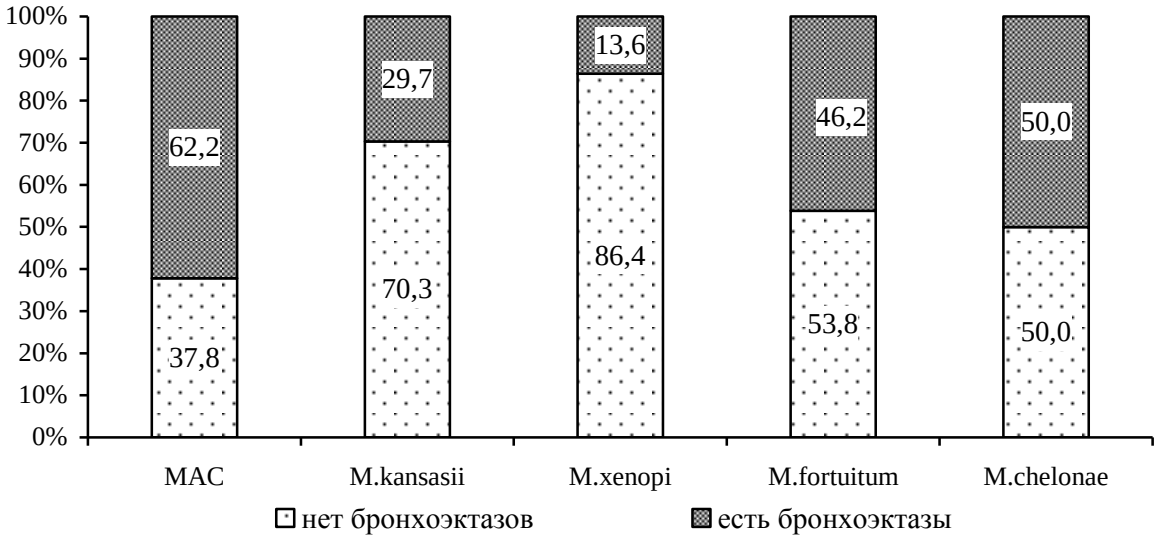


Рис. 5 – Бронхоэктазы у больных микобактериозами органов дыхания в зависимости от возбудителя

Без значимых различий в зависимости от вида НТМБ наблюдали редкое увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) одностороннее или двустороннее одной группы, двустороннее двух и более групп и двустороннее несимметричное (от 7,1% при *M.chelonae complex* до 14,9% при *MAC,* p = 0,57 по критерию χ^2), наличие кальцинатов во ВГЛУ и легочной ткани (от 23,0% при *MAC* до 35,7% при *M.chelonae complex,* p = 0,95 по критерию χ^2), изменения легочного рисунка – от редкого обеднения и исчезновения (5,4% при *M.kansasii*) до более частого усиления и деформации (от 38,5% при *M.fortuitum complex* до 21,4% при *M.chelonae complex,* p = 0,89 по критерию χ^2), смещение корней легких вверх как одностороннее, так и двустороннее (6,8% при *MAC* до 27,3% при *M.xenopi,* p = 0,89 по критерию χ^2). Достаточно часто визуализировали изменения междолевой плевры, либо прочих листков, иногда наблюдали плевральные сращения множественной локализации, без зависимости от вида НТМБ (от 42,9% при *M.chelonae complex* до 77,3% при *M.xenopi,* p = 0,30 по критерию χ^2). Наличие гидроторакса (2,7% при *MAC* до 7,7% при *M.kansasii,* p = 0,92 по критерию χ^2), как и пневмоторакса (от 1,4% при *MAC* до 4,5% при *M.xenopi,* p = 0,90 по критерию χ^2) при МБ наблюдали в единичных случаях. Буллезные изменения (от 7,1% при

M.fortuitum complex до 36,4% при *M.xenopi, p* = 0,94 по критерию χ^2), кистозную трансформацию (от 5,4% при *M.kansasii* до 10,8% при *MAC, p* = 0,97 по критерию χ^2), явления гиповентиляции (от 4,5% при *M.xenopi* до 28,6% при *M.fortuitum complex, p* = 0,81 по критерию χ^2) легочной ткани также визуализировали редко вне зависимости от возбудителей МБ.

Диагностическая фибробронхоскопия проведена 152 (92,1%) больным МБ органов дыхания (при *MAC* – 66 чел., *M.kansasii* – 37 чел., *M.xenopi* - 20 чел., *M.fortuitum complex* – 11 чел., *M.chelonae complex* возбудителе – 13 чел.). Результаты **эндоскопического исследования пациентов МБ** свидетельствовали о том, что для пациентов с быстрорастущими возбудителями (*M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex)* характерны **проявления активного микобактериального эндобронхита** в виде инфильтратоподобных поражений стенок бронхов (27,3% и 30,8%, *p* = 0,001 по критерию χ^2) (рис. 6), либо последствия микобактериального воспаления слизистой бронхов с сужением просвета бронхов (18,2% и 15,4%, *p* = 0,013 по критерию χ^2) в отличие от больных с медленнорастущими возбудителями. Эндоскопические **проявления неспецифического характера** (усиление рисунка слизистой оболочки бронхиального дерева) отмечены только у больных при медленнорастущих НТМБ: *MAC, M.kansasii* и *M.xenopi* (4,5%, 8,1% и 5% соответственно, *p* < 0,0001 по критерию χ^2).

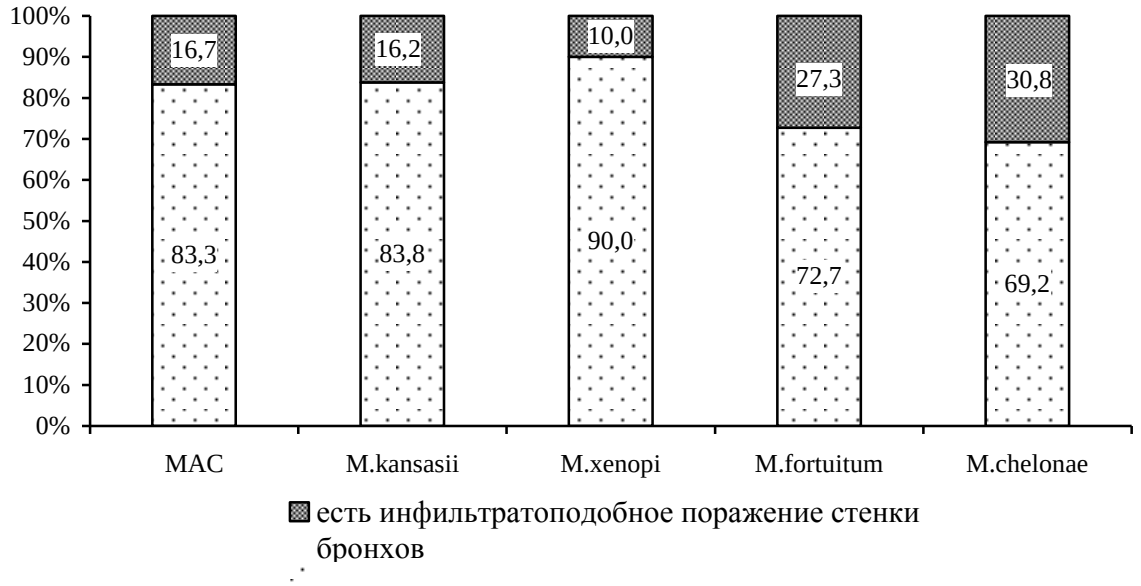


Рис. 6 – Инфильтратоподобные поражения стенки бронхов у больных микобактериозами органов дыхания в зависимости от возбудителя

Морфологические проявления микобактериального воспаления в легочной паренхиме и ткани лимфатических узлов (внутригрудных и периферических) изучены на операционном материале 61 больного (*MAC* – 16 чел., *M.kansasii* – 19 чел., *M.xenopi* – 15 чел., по одному чел. *M.gordonae* и *M.malmoense, M.fortuitum complex* – 4 чел., *M.chelonae complex* –

5 чел.).

Морфологическим субстратом МБ легких в большинстве случаев явилась воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем с многоядерными макрофагами и фиброзными изменениями различной степени выраженности, часто наблюдали сеть тонкостенных сосудов в стенке каверн, что не характерно для каверн при туберкулезе. В зоне микобактериального воспаления встречали продуктивные васкулиты, эндобронхиты, сходные с туберкулезными. В целом морфологическая картина поражения легких при МБ является более гомогенной в сравнении с таковой при туберкулезе (рис. 7).

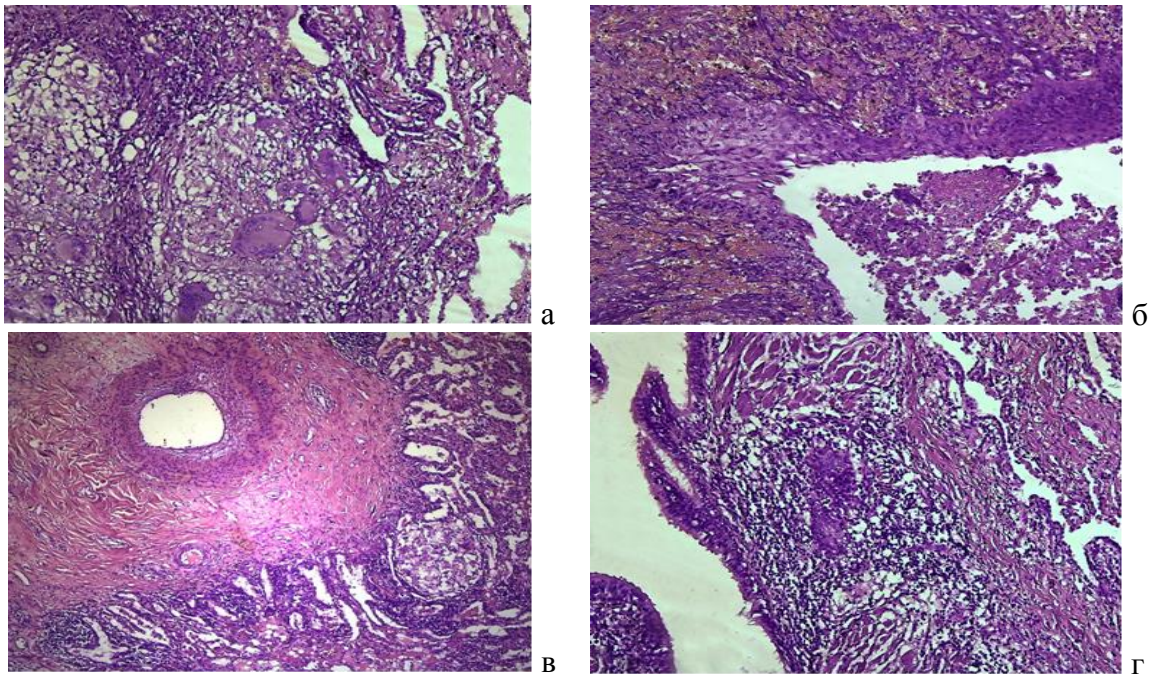


Рис. 7 – Морфологические проявления микобактериозов органов дыхания (окраска гематоксилин-эозином, × 100).

а) МБ, вызванный *M.chelonae complex* (П-ва В.Н., ж, 64 г).

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

б) МБ, вызванный *M. kansasii* (К-ов В.Б., м, 29 л).

Бронхоэктатическая каверна с дисплазией выстилающего эпителия, ангиоматозом грануляций, сетью капилляров; в просвете полости распадающаяся грануляционная ткань в большом количестве, гигантские клетки;

в) МБ, вызванный *M. kansasii* (К-аш В.Н., м, 30 л).

Васкулит с единичными гранулемами в периваскулярной ткани и в ткани легкого, лимфоцитарная инфильтрация, крупная эпителиоидно-гигантоклеточная гранулема;

г) МБ, вызванный *M.chelonae complex* (П-ва В.Н., ж, 64 г).

Микобактериальный гранулематозный эндобронхит, в подслизистом слое пучки гипертрофированных гладкомышечных волокон, в прилежащей ткани пневмосклероз.

У пациентки с ограниченным ***MAC* МБ** воспаление характеризовали очаги казеоза в тонкой фиброзной капсуле с лимфоцитарными инфильтратами во внутреннем слое. У другой больной с распространенным *MAC*-воспалением легких отметили хроническую каверну с трехслойной стенкой, организующийся казеозный эндобронхит, множественные организующиеся и организованные сливающиеся макрофагально-гигантоклеточные гранулемы, единичные сливающиеся гранулемы с участками некроза в центре и кислотоустойчивыми микобактериями в ткани, обширные участки грубого склероза и фиброза альвеолярных и междольковых перегородок, перекалибровку сосудов, очаговую лимфоидную инфильтрацию.

Микобактериальное воспаление, вызванное ***M. kansasii***, характеризовали двух- и трехслойные каверны, лишенные черт «специфичности»: множество гигантских клеток, являющихся многоядерными макрофагами; очаги казеоза с гранулематозно-фиброзным валом, лимфоцитарные скопления, фиброз. При генерализованном микобактериозе (с поражением органов дыхания, печени, селезенки, костного мозга) без видимой иммуносупрессии в ткани печени и костном мозге визуализировали милиарные некротические изменения без признаков организации.

При тканевом воспалении, вызванном ***M.xenopi***, отметили неправильной формы очаги казеификации, окруженные инфильтратами из эпителиоидно-гигантоклеточных грануляций.

Воспаление легочной ткани при ***M.fortuitum complex*** было выражено множественными «туберкулемами» в фазе неполного уплотнения, гиперплазией лимфоидной ткани в лимфатических узлах как реактивное состояние хронического микобактериального воспаления.

У больной с выделенной быстрорастущей культурой ***M.chelonae complex***, при гистологическом исследовании легочной ткани было обнаружено обилие очагов фиброза со скоплениями эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем (сходных с таковыми при саркоидозе), микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза, а также проявления микобактериального эндобронхита.

С целью **оценки иммунного статуса у больных МБ** обследована случайная выборка с фенотипированием лимфоцитов в сыворотке крови у 19 чел. и определением иммуноглобулинов в сыворотке крови у 22 чел. Состояние иммунной системы у данной группы больных было оценено как нормергическое, а иммунный ответ функционально сохраненным, учитывая нормальные средние показатели содержания иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов крови (табл. 2). Учитывая, что индекс соотношения (иммунорегуляторный индекс) это отношение $CD4^+$ (в состав которых входят Т-хелперы) к $CD8^+$ (в состав которых входят Т-цитотоксические), у больных *M.chelonae complex*-

инфекцией индекс снижен до 1,15 (при норме 1,5 – 3,0) и отмечено достоверное его различие с показателем при *MAC*-инфекции (2,19, p = 0,014 по t-критерию равенства средних) (табл. 2).

Таблица 2 – Среднее содержание иммунокомпетентных клеток у больных микобактериозами органов дыхания в зависимости от возбудителя

Лимфоциты	*MAC*	*M.kansassii*	*M. xenopi*	*M. chelonae complex*
В-лимфоциты, $\times 10^9$/л	0,19	0,21	0,16	0,25
NK-клетки, $\times 10^9$/л	0,24	0,38	0,33	0,20
Т-клетки, $\times 10^9$/л	1,18	1,39	0,87	1,57
Т-хелперы, $\times 10^9$/л	0,72	0,93	0,54	0,77
Т-цитотоксические, $\times 10^9$/л	0,40	0,44	0,25	0,69
Индекс соотношения	2,19*	2,16	2,41	1,15*

*p = 0,014 по t-критерию равенства средних

Средние показатели гуморального иммунитета достоверно различались при различных возбудителях микобактериального воспаления: при *MAC*-инфекции содержание IgM выше (195,6 мг/дл), чем при МБ, вызванном *M. fortuitum complex* (49,0 мг/дл, p = 0,014 по t-критерию равенства средних) и IgG выше (1406,4 мг/дл), чем при *M. chelonae complex*-инфекции (922,3 мг/дл, p = 0,013 по t-критерию равенства средних).

В целом, выделены некоторые характерные комплексы **клинико-рентгенологических проявлений** при наиболее часто встречающихся возбудителях МБ органов дыхания среди населения г. Москвы (табл. 3).

***MAC* МБ** отличали более длительные сроки диагностирования (36,5% в течение от 1 до 5 лет) преимущественно у лиц женского пола (82,4%) в возрасте от 51 года и старше (64,9%). Клиническая картина и объективные данные у этих пациентов неспецифичны, но отмечены лабораторные проявления активности воспаления (палочкоядерный сдвиг влево, ускоренное СОЭ). Рентгенологические изменения – преимущественно по типу инфильтративных на фоне двусторонних бронхоэктазов (62,2%). Эндоскопическое исследование свидетельствовало о том, что для пациентов характерны атрофические изменения слизистой оболочки бронхов (65,2%). Морфологическая картина гранулематозного воспаления в тканях респираторной системы визуализирована в 22,7%, а выделение культуры *MAC* из БАЛЖ отмечена в 33,3% случаев.

Для пациентов с ***M.kansasii*-инфекцией** были характерны иные клинические проявления: сроки диагностирования заболевания в пределах 1-3-6 месяцев (91,8%), преимущественное поражение лиц мужского пола (62,2%) молодого возраста (70,3% от 18 до 50 лет). Клиническая симптоматика, объективные данные неспецифичны, за исключением более частого кровохарканья (16,2%) у пациентов за счет визуализируемых полостей распада

(62,2%). Эндоскопическая картина чаще носила неспецифический характер, а возбудитель инфекции культивирован из БАЛЖ почти у половины больных (45,9%).

Отмечены некоторые характерные клинические проявления **МБ, вызванных *M.xenopi:*** острое и подострое начало инфекции (68,1%) позволило диагностировать пациентов с данным воспалением в более ранние сроки (63,6% – от менее одного до 6 мес.). МБ развивался преимущественно у лиц мужского пола (81,8%) трудоспособного возраста (40,8% от 41 до 50 лет). Клиническая симптоматика и объективные данные неспецифичны, но имеет место склонность к лейкоцитозу. В рентгенологической картине доминировали полостные изменения (86,4%) с уменьшением анатомических структур легких (45,5%), смещением органов средостения и деформацией корней легких (68,2%). Результаты эндоскопического исследования пациентов свидетельствовали о преимущественно неспецифическом характере воспаления в бронхиальном дереве (протяженная атрофия слизистой респираторного тракта и признаки бронхита в 65,0%).

Для ***M.fortuitum complex*** типичны сравнительно короткие сроки установления диагноза (46,2% в течение 3 мес., 38,4% – до 12 мес.), распространенность среди лиц женского пола (69,2%) различных возрастных групп. Клиническая симптоматика, объективные данные также полиморфны, но начало воспаления чаще подострое и бессимптомное (46,1% и 30,8%). Характерными рентгенологическими проявлениями при МБ, вызванных *M.fortuitum complex*, явились инфильтративные изменения в легочной паренхиме (53,8%), бронхоэктазы (46,2%) в сочетании с очагами (30,6%), фокусами (38,5%) и полостями распада (23,1%). Результаты эндоскопического исследования свидетельствовали о частом специфическом микобактериальном поражении бронхиального дерева (27,3%).

Не отмечено характерных клинико-лабораторных проявлений у больных **МБ, вызванных *M.chelonae complex***, на начало заболевания. Можно выделить некоторые рентгенологические закономерности: преимущественно очаговые изменения (92,9%) на фоне бронхоэктазов (50,0%) в легочной паренхиме с уменьшением анатомических структур легких (57,1%) и смещением органов средостения. Для *M.chelonae complex* МБ свойственны эндоскопические проявления микобактериального воспаления (30,8%), а проявления неспецифического характера не типичны.

Алгоритм диагностики микобактериозов органов дыхания, адаптированный в отечественных условиях, крайне необходимый в г. Москве и на территории Российской Федерации, внедрен в клиническую практику МНПЦ борьбы с туберкулезом и представлен в **Приложении 1**.

Таблица 3 – Клинические проявления микобактериозов органов дыхания в зависимости от возбудителя

Вид НТМБ	Медленнорастущие НТМБ			Быстрорастущие НТМБ	
	MAC	*M. kansasii*	*M. xenopi*	*M. fortuitum complex*	*M. chelonae complex*
Сроки установления диагноза	1-5 лет	1-3 месяца	1-3 месяца	1-3 месяца	3-12 месяцев
Пол	женщины	мужчины	мужчины	женщины	женщины
Возраст на начало заболевания	60 лет и старше	21-30 лет	41-50 лет	51-60 лет	все возрастные группы
Начало заболевания	подострое	постепенное, бессимптомное	острое подострое	подострое бессимптомное	подострое
Клинические проявления	неспецифичные	кровохарканье	неспецифичные	неспецифичные	неспецифичные
Маркеры воспаления	палочкоядерный сдвиг влево, ускоренное СОЭ	в пределах нормы	склонность к лейкоцитозу	в пределах нормы	в пределах нормы
Эндоскопическая картина	неспецифическое воспаление	неспецифическое воспаление	протяженная атрофия слизистой, неспецифическое воспаление	микобактериальное воспаление слизистой бронхов	микобактериальное воспаление слизистой бронхов
Рентгенологические изменения	инфильтраты на фоне двусторонних бронхоэктазов	полости распада	полости распада, уменьшение анатомических структур легких, смещение средостения, деформация корней легких.	инфильтраты, очаги, фокусы, полости распада	очаги, инфильтраты, уменьшение анатомических структур легких, смещение средостения

Анализ многочисленных публикаций зарубежных и отечественных исследователей и экспертов по МБ свидетельствует о наличии ряда сложностей этиотропного лечения, обусловленных вариабельностью ЛЧ НТМБ, объема терапии, сроков лечения, критериев излечения.

Назначение антимикробных препаратов больным МБ на начальном этапе проводили эмпирически. Этиотропную терапию получали подавляющее большинство пациентов (155 чел. – 93,9%). Чаще всего, с учетом характерной клинико-рентгенологической картины и подозрении на туберкулезное воспаление, назначали так называемые I/III режимы химиотерапии, рекомендуемые во фтизиатрической практике.

Так, 129 пациентов получали противотуберкулезные препараты (ПТП) основного ряда. 36 чел. вследствие нежелательных реакций получали антибактериальные препараты широкого спектра действия.

72 пациента получали противотуберкулезные препараты резервного ряда. Не принимали препараты резервного ряда 93 пациента, но при этом данная группа больных получала антимикробные препараты широкого спектра действия.

После обнаружения в диагностическом материале НТМБ и их идентификации, проводили коррекцию этиотропной терапии больных МБ с упором на фторхинолоны и антибиотики широкого спектра. 119 пациентов получали фторхинолоны в сочетании с антибактериальными препаратами широкого спектра действия, 46 чел. принимали последние без фторхинолонов.

После получения результатов исследования ЛЧ НТМБ, этиотропная терапия была строго индивидуальная. Поскольку отмечена самая разнообразная ЛЧ НТМБ, схемы антибактериальной терапии были весьма вариабельные и многочисленные.

10 (6,1%) пациентов получали только симптоматическую и патогенетическую терапию с учетом клинического благополучия и минимального поражения легочной паренхимы по данным рентгенологического обследования.

С целью систематизации этиотропной терапии у больных МБ было проведено детальное **исследование ЛЧ НТМБ у 165 наблюдаемых больных**. Среди 165 пациентов с диагностированным МБ ЛЧ НТМБ с помощью тест-системы «Sensititre» была определена у 126, в том числе одновременно с определением на жидких (BACTEC MGIT-960) и плотных средах (Левенштейна-Йенсена) – у 62 чел. У 34 больных определили ЛЧ возбудителя только на жидких и плотных средах с использованием критических концентраций, установленных для *M.tuberculosis*. ЛЧ выявленных НТМБ не удалось определить у 5 больных МБ ввиду их низкой способности к росту на питательных средах и невозможности получения субкультуры для постановки теста (рис. 8).

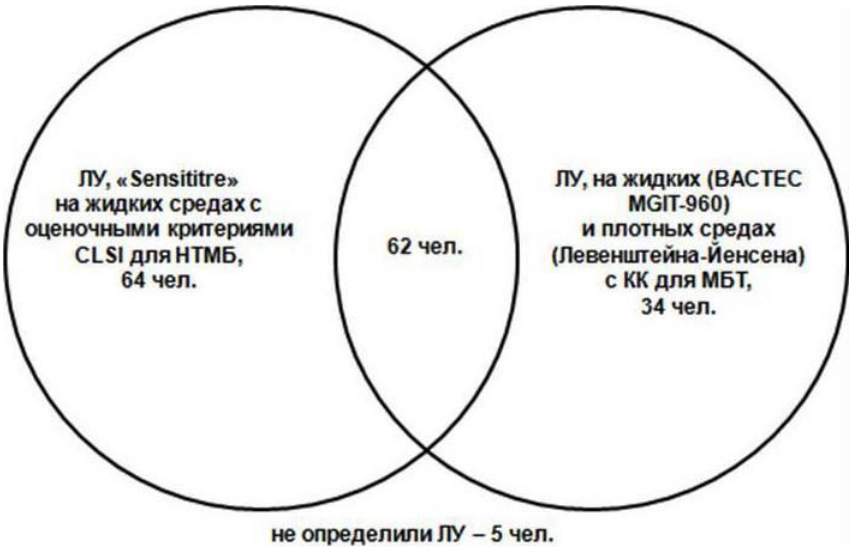


Рис. 8 – Определение лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозами органов дыхания

Методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона с помощью тест-системы «Sensititre SloMyco» для медленнорастущих и «Sensititre RapMyco» для быстрорастущих НТМБ (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания) установлена высокая степень ЛУ к АБП широкого спектра действия. Так, наиболее часто ЛУ НТМБ всех видов наблюдали к доксициклину (98,8%; 95% ДИ 96,5–100,0%), цефтриаксону (89,5%; 95% ДИ 74,7–100,0%), триметоприму (86,2%; 95% ДИ 78,9–93,6%), амоксициллину (84,2%; 95% ДИ 72,2–96,2%), миноциклину (84,2%; 95% ДИ 66,7–100,0%). Реже НТМБ были устойчивы к моксифлоксацину, тигециклину и амикацину (40,4%, 50% и 57,5% соответственно) (табл. 4). Тест-система «Sensititre» позволила определить высокую степень ЛУ быстрорастущих НТМБ и медленнорастущих *M.xenopi*. У быстрорастущих НТМБ определена ЛУ к 10, 11, 12 и всем 15 препаратам из исследованной панели АБП. *M.xenopi* оказались устойчивы к АБП во всех случаях преимущественно к одному и четырем препаратам. При *MAC*-инфекции выявлена ЛУ возбудителя к 5-8 лекарственным средствам – у 29 чел. (74,4%) и лишь у одного больного не обнаружена ЛУ к препаратам при ЛЧ к кларитромицину и моксифлоксацину. *M.kansasii* продемонстрировала ЛУ у 21 чел. (95,5%), преимущественно к 2 и 3 АБП. Анализ результатов изучения ЛЧ возбудителей МБ с помощью **тест-системы «Sensititre» позволил выделить 58 сочетаний препаратов у наиболее часто встречающихся НТМБ, к которым установлена ЛУ**, выделенных из разного диагностического материала у больных микобактериозами.

При исследовании лекарственной чувствительности НТМБ, выделенных от больных МБ, к противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов установлена ЛУ к изониазиду (87,3%; 95% ДИ 79,5–95,2%), ПАСК (84,7%; 95% ДИ 75,4–94,1%) и

стрептомицину (77,5%; 95% ДИ 67,6–87,4%). Реже отмечена ЛУ НТМБ к фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), циклосерину и протионамиду (табл. 5).

Таблица 4 – Лекарственная устойчивость нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам широкого спектра действия у больных микобактериозами органов дыхания с помощью тест-системы «Sensititre SloMyco» для медленнорастущих и «Sensititre RapMyco» для быстрорастущих НТМБ

АБП	Исследованы НТМБ из мокроты на ЛЧ, абс.	ЛУ из них		95% ДИ, %
		абс.	%	
амикацин	87	50	57,5	46,9 – 68,0
амоксициллин	38	32	84,2	72,2 – 96,2
доксициклин	85	84	98,8	96,5 – 100,0
имипенем	22	14	63,6	42,4 – 84,9
кларитромицин	91	26	28,6	19,2 – 38,0
линезолид	87	43	49,4	38,8 – 60,1
миноциклин	19	16	84,2	66,7 – 100,0
моксифлоксацин	89	36	40,4	30,1 – 50,8
тигециклин	20	10	50,0	26,7 – 73,3
тобрамицин	22	15	68,2	47,6 – 88,8
триметоприм	87	75	86,2	78,9 – 93,6
цефтриаксон	19	17	89,5	74,7 – 100,0
ципрофлоксацин	89	68	76,4	67,5 – 85,4

При изучении **ЛЧ в жидкой питательной среде** Миддлбрук 7Н9 (М7Н9) в автоматизированной системе *BACTEC™ MGIT™ 960* (*Bactec 960)* установлена тотальная устойчивость возбудителей ко всем ПТП основного ряда при МБ, вызванных *MAC, M.kansasii* и *M.fortuitum complex,* практически полную при *M.chelonae complex*-инфекциях (6 чел. – 85,7%). Лишь *M.xenopi* продемонстрировали частичную устойчивость к ПТП основного ряда (5 чел. – 45,5%). Наиболее часто из медленнорастущих НТМБ, выделенных из мокроты, ЛУ демонстрировали *MAC* – тотальная устойчивость в 29,2% случаев, устойчивость к 4 АБП (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) – в 50%. *M.kansasii* были устойчивы к 3 АБП в 36,8% (изониазид, стрептомицин в сочетании с этамбутолом или пиразинамидом), а чаще отмечена их устойчивость к изониазиду и стрептомицину в 42,1% случаев. *M.xenopi* оказались устойчивы в 18,2% случаев к 4 АБП и по 9,1% (по одному случаю) только к изониазиду, только к рифампицину, к сочетанию их с этамбутолом. Из быстрорастущих возбудителей МБ в 87,5% случаев ЛУ *M.fortuitum complex* отмечена к 4 АБП (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин), а в 12,5% – ко всем пяти ПТП основного ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин и пиразинамид). Сходную ЛУ в мокроте продемонстрировали *M.chelonae complex*: в 57,1% – к 4 АБП, в 28,6% – тотальную ЛУ.

Отмечено 13 вариантов сочетания ЛУ к противотуберкулезным препаратам основного ряда возбудителей МБ, выделенных из мокроты, аналогичные варианты ЛУ отмечены у возбудителей, выделенных из БАЛЖ и операционного материала.

Таблица 5 – Лекарственная устойчивость нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов у больных микобактериозами органов дыхания на жидких и плотных питательных средах

АБП	Исследованы НТМБ из мокроты на ЛЧ, абс.	ЛУ из них		95% ДИ, %
		абс.	%	
изониазид	71	62	87,3	79,5 – 95,2
рифампицин	70	40	57,1	45,4 – 68,9
этамбутол	70	43	61,4	49,8 – 73,0
пиразинамид	22	16	72,7	53,0 – 92,4
стрептомицин	71	55	77,5	67,6 – 87,4
протионамид	62	31	50,0	37,3 – 62,7
канамицин	61	37	60,7	48,2 – 73,2
капреомицин	61	33	54,1	41,3 – 66,9
циклосерин	61	24	39,3	26,8 – 51,9
ПАСК	59	50	84,7	75,4 – 94,1
офлоксацин	63	29	46,0	33,5 – 58,6
ципрофлоксацин	55	14	25,5	13,7 – 37,2
левофлоксацин	55	23	41,8	28,5 – 55,2
моксифлоксацин	54	10	18,5	7,9 – 29,1

У всех видов НТМБ определена устойчивость **на плотных** (Левенштейна-Йенсена и Финн-II) **питательных средах** к различным комбинациям препаратов, за исключением *M.xenopi* (4 чел.). У части пациентов с МБ, вызванными медленнорастущими *MAC* и быстрорастущими НТМБ, отмечена устойчивость возбудителей ко всем ПТП резервного ряда. Так, при *MAC*-инфекции определили ЛУ возбудителей, выделенных из мокроты у 21 больного, у 19 – отметили различные варианты ЛУ к препаратам резервного ряда. В 12-ти вариантах отмечена ЛУ к капреомицину с преимущественным сочетанием с ПАСК. 11 комбинаций включали ЛУ к ПАСК в сочетании с офлоксацином и левофлоксацином. *M.kansasii* продемонстрировали ЛУ к ПАСК в различных комбинациях у 17 из 19 пациентов. ЛУ только к ПАСК отмечена у 6 пациентов, у 5 чел. – в сочетании с канамицином. *M.xenopi* оказались наиболее чувствительными к противотуберкулезным препаратам резервного ряда. У 3 больных выделили *M.xenopi,* устойчивые к ПАСК с различными сочетаниями, у одного – к циклосерину и офлоксацину. Быстрорастущие НТМБ *M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex* продемонстрировали ЛУ ко всем препаратам резервного ряда в 3 случаях. У 5 больных *M.fortuitum*-МБ наблюдали ЛУ возбудителя к протионамиду, канамицину,

капреомицину, циклосерину и ПАСК. В отношении **ЛУ НТМБ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, наблюдали самые разнообразные комбинации лекарственных средств – 38 сочетаний.**

Таким образом, эмпирическое использование комбинированных схем антибактериальных препаратов нецелесообразно вследствие вариабельности спектров ЛУ НТМБ даже одного вида и сомнительной эффективности лечения.

На основании данных о ЛЧ и ЛУ НТМБ к антибактериальным препаратам, проведена статистическая обработка методом кластерного анализа (рис. 9).

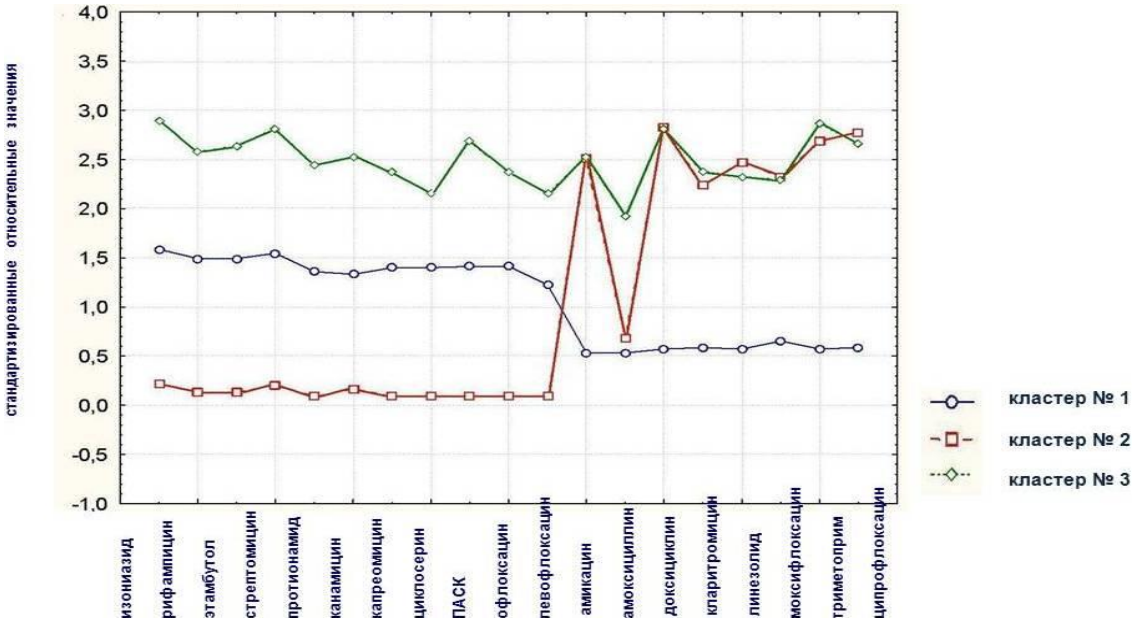


Рис. 9 – Распределение больных микобактериозами органов дыхания по кластерам в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителей

С помощью этого метода **систематизировали комбинации АБП по ЛЧ НТМБ. Предположительная схема химиотерапии пациентов** в зависимости от кластеров включает антибактериальные препараты, представленные в таблице 6. В кластер № 1 вошли пациенты с чувствительностью возбудителя к этамбутолу, канамицину, капреомицину, фторхинолонам, а также рифампицину, протионамиду и циклосерину. Кластер № 2 представлен больными МБ, возбудители которых чувствительны к антибиотикам широкого спектра действия – кларитромицину, моксофлоксацину, линезолиду и амикацину. В отношении остальных антимикробных препаратов у пациентов кластера № 2 чаще имела место ЛУ НТМБ. В кластере № 3 больные с чувствительностью возбудителей к фторхинолонам, циклосерину, кларитромицину, протионамиду, рифампицину, капреомицину и линезолиду.

Таблица 6 – Антибактериальные препараты по кластерам на основании лекарственной чувствительности возбудителей (в порядке убывания частоты) у больных микобактериозами органов дыхания

Кластеры	Кластер № 1	Кластер № 2	Кластер № 3
АБП	Этамбутол Канамицин Капреомицин Фторхинолон Рифампицин Протионамид Циклосерин	Кларитромицин Моксифлоксацин Линезолид Амикацин	Фторхинолон Циклосерин Кларитромицин Протионамид Рифампицин Капреомицин Линезолид

Больные с МБ органов дыхания, относящиеся к трем кластерам достоверно различаются по возрастному (p = 0,012 по критерию χ^2), половому признакам (p = 0,042 по критерию χ^2), клинико-рентгенологическим проявлениям ($p < 0,05$ по критерию χ^2):

- 1-ая группа пациентов (кластер № 1, 38,2% чел.) – мужчины, возраст до 50 лет, без контакта с больным туберкулезом, без заболеваний ОД, без клинических и лабораторных проявлений, преимущественно с неоднородными фокусными изменениями в легких, очагами.
- 2-ая группа пациентов (кластер № 2, 31,5%) – преимущественно женщины, контактировавшие с больным туберкулезом, с хроническими заболеваниями ОД, с респираторными и интоксикационными жалобами, лабораторными проявлениями активности, однородными фокусными изменениями в легких.

3-ая группа пациентов (кластер № 3, 30,3%) – женщины, старше 50 лет, с жалобами на кашель с отделением мокроты и лихорадкой, перенесенным туберкулезом в анамнезе с исходом в кальцинаты, деформацию корней легких и характерные посттуберкулезные эндоскопические изменения (пигментные пятна на слизистой оболочке бронхов).

Больные МБ, вызванными *MAC*, преимущественно вошли в кластеры № 1 и № 2. Пациенты с *M. kansasii*-инфекцией практически равномерно распределились по всем кластерам. *M. xenopi*-МБ сосредоточен больше в кластере № 1. Быстрорастущие *M. fortuitum complex* и *M. chelonae complex* преимущественно вошли в кластер № 3. Тем не менее, следует отметить, что принадлежность пациентов к кластерам достоверно не зависит от вида возбудителя МОД (p = 0,136 по критерию χ^2) (табл. 7).

В условиях широкого разброса ЛУ НТМБ, частого развития нежелательных реакций на многокомпонентные комбинации АБП, **хирургическое лечение** стало неотъемлемым этапом комплексной терапии больных МБ. С диагностической целью и для повышения эффективности лечения больных, 61 чел. (37,0%) выполнены оперативные вмешательства в стационаре МНПЦ борьбы с туберкулезом (в 2004-2016 гг.). У 52 (85,2%) оперированных больных культивировали медленнорастущие НТМБ (*MAC* – 16 чел., *M.kansasii* – 19 чел.,

M.xenopi – 15 чел., по 1 чел. *M.gordonae* и *M.malmoense*), у 9 (14,8%) – быстрорастущие (*M.fortuitum complex* – 4 чел., *M.chelonae complex* – 5 чел.).

Таблица 7 – Распределение возбудителей у больных микобактериозами органов дыхания по кластерам

НТМБ	Кластер № 1	Кластер № 2	Кластер № 3	Всего
MAC	31	25	18	74
M. kansasii	14	11	12	37
M. xenopi	12	6	4	22
M. gordonae	1	1	0	2
M. szulgai	1	0	1	2
M. malmoense	1	0	0	1
Медленнорастущие	60	43	35	138
M. fortuitum complex	2	3	8	13
M. chelonae complex	1	6	7	14
Быстрорастущие	3	9	15	27
Всего	63	52	50	165

В случае МБ, не диагностированного до хирургического вмешательства, и подозрения на туберкулез операцию выполняли по стандартным показаниям для туберкулеза – формирование «фиброзно-кавернозного туберкулеза» или «туберкулемы». У 53 (86,9%) больных проведено оперативное лечение после курса полихимиотерапии, в том числе по поводу предполагаемых туберкулемы или фиброзно-кавернозного туберкулеза.

При выявлении округлого образования в легких, легочной диссеминации, аденопатии внутригрудных лимфатических узлов неясной этиологии морфологическая верификация с помощью хирургических методов была единственно верным тактическим мероприятием. Так, 8 (13,1%) пациентам с поражением внутригрудных лимфатических узлов и легочной паренхимы хирургическое вмешательство проведено с диагностической целью.

Объем оперативного вмешательства определяли распространенностью поражения, аналогично принципам, применяемым в торакальной хирургии туберкулеза. Сегментарных резекций произведено 37 (60,7%), в том числе с раздельной обработкой элементов корня сегмента – 8 (13,1%). Лобэктомий совершено 10 (16,4%), пневмонэктомий – 5 (8,2%), комбинированных резекций – 7 (11,5%), в одном случае (1,6%) произведена верхнезадняя экстраплевральная 7-реберная торакопластика с паллиативной целью ввиду распространенности процесса и сопутствующей патологии, в другом случае (1,6%) ограничились диагностической биопсией внутригрудных лимфатических узлов (табл. 8).

Таблица 8 – Объем оперативного лечения больных микобактериозами органов дыхания в зависимости от возбудителя (абс.)

Вид операции	Возбудители микобактериозов						
	Медленнорастущие НТМБ					Быстрорастущие НТМБ	
	MAC	*M. kansasii*	*M. xenopi*	*M. gordonae*	*M. malmoense*	*M. fortuitum complex*	*M. chelonae complex*
Сегментэктомия, бисегментэктомия	8	14	9	1	1	2	2
Лобэктомия	4	2	2				2
Комбинированная резекция	4	1	1				1
Пневмонэктомия			3			2	
Торакопластика		1					
Биопсия ВГЛУ		1					
Всего	16	19	15	1	1	4	5

В изучаемой группе отмечен один (1,6%) летальный исход вследствие острого инфаркта миокарда на 7-е сутки после произведенной лобэктомии (б-ой О., муж., 48 лет, МБ, вызванный *MAC*).

Осложнения зафиксированы у 8 (13,1%) больных: у 7 – ранние послеоперационные осложнения, у одного чел. – позднее через год после вмешательства. Из ранних осложнений в 4 (6,6%) наблюдениях сформировалась пострезекционная остаточная плевральная полость, ликвидированная дренированием, у одного больного (1,6%) отмечена длительная (10 суток) негерметичность легочной ткани, в одном случае (1,6%) наблюдали послеоперационное интраплевральное кровотечение, у одного развился серозный гиперсенситивный плеврит (с эозинофилией). У одного больного через 12 месяцев после пневмонэктомии сформировалась эмпиема остаточной плевральной полости, ликвидированная торакомиопластикой.

В послеоперационном периоде у 46 больных с верифицированными ранее МБ этиотропную терапию проводили по индивидуальному режиму. 15 (24,6%) пациентам в дооперационном периоде антимикробные препараты назначали эмпирически и только оперативное вмешательство позволило установить диагноз. После выделения из операционного материала и идентификации этиологического агента определяли лекарственную чувствительность НТМБ и проводили коррекцию лечения в каждом конкретном случае.

Реактиваций процесса в послеоперационном периоде не зафиксировали при наблюдении в течение от 1-13 лет.

Наряду с антибактериальной терапией пациентам с МБ назначали лекарственные средства, позволяющие воздействовать на неспецифический компонент микобактериального воспаления, купировать симптомы инфекции. Согласно механизмам развития МБ, **патогенетическое лечение** возможно условно разделить на несколько направлений:

- восстановление бронхиальной проходимости для нормализации дренажной функции респираторного тракта;
- эвакуация воспалительного содержимого бронхиального дерева с колонизирующей микобактериальной, неспецифической флорой;
- повышение местного/локального иммунитета;
- повышение общего иммунитета;
- купирование гранулематозного воспаления;
- предотвращение фиброзообразования и ремоделирования легочной ткани.

Для восстановления бронхиальной проходимости активно применяли лекарственные средства, расширяющие просветы бронхов, бронхиол: бронхорасширяющие препараты (β_2-адреномиметики короткого и пролонгированного действия, М-холинолитики, антихолинэргические средства короткого и пролонгированного действия, спазмолитики митропного действия, комбинированные препараты). Способ доставки был пероральным, парентеральным и ингаляционным (в том числе небулайзерная терапия). Преимущественное большинство пациентов получали данную терапию (129 чел., 78,2%).

Патогенетическая терапия МБ включала методы немедикаментозной терапии (71 чел., 43,0%): лечебную физкультуру, классический массаж и физиотерапевтические процедуры, применение которых начинали после снижения активности воспаления и нормализации температуры тела.

Несомненно, что целью лечения больных МБ должно быть улучшение качества жизни путем нормализации состояния, купирования симптомов инфекции, рентгенологического регресса микобактериального воспаления, негативации мокроты. При оценке эффективности лечения наблюдаемых больных была высказана необходимость комплексного подхода – оценка наличия и появления/прогрессирования жалоб, объективного статуса, маркеров активности воспалительного процесса, функционального статуса, рентгенологических и микробиологических проявлений, трудоспособности больного, определения качества жизни.

Таким образом, в **критерии эффективности лечения** настоящего исследования были включены следующие характеристики состояния больного МБ и клинические проявления инфекции:

- наличие/отсутствие жалоб;

- объективный статус;
- лабораторные показатели активности воспаления;
- динамика рентгенологических проявлений;
- наличие/отсутствие бактериовыделения.

Комплексное лечение позволило добиться положительной клинической и/или рентгенологической динамики процесса у большинства пациентов. 126 пациентов были пролечены с положительным эффектом по данным всех критериев эффективности (76,4%, 95% ДИ 69,1–82,6%), у 39 человек отмечено сохранение и/или прогрессирование воспаления хотя бы по одному критерию (23,6%, 95% ДИ 17,4–30,9%) (табл. 9).

Установлено, что эффективность лечения пациентов зависела от сроков установления правильного диагноза и начала лечения МБ: чем дольше были сроки ошибочного лечения при подозрении на туберкулез, тем менее эффективным лечение было в дальнейшем (все 7 чел., получавших ПТП менее месяца, пролечены эффективно; из 19 чел., принимавших ПТП более года пролечены неэффективно 8 (42,1%).

Таблица 9 – Результат лечения больных микобактериозами органов дыхания по критериям эффективности

Эффективность лечения	абс.; %	95% ДИ, %
По всем критериям	126; 76,4	69,1 – 82,6
По 1 критерию	18; 10,9	6,6 – 16,7
По 2 критериям	8; 4,8	2,1 – 9,3
По 3 критериям	8; 4,8	2,1 – 9,3
По 4 критериям	2; 1,2	0,2 – 4,3
По 5 критериям	3; 1,8	0,4 – 5,2
Нет эффекта хотя бы по одному критерию	39; 23,6	17,4 – 30,9

При отсутствии фоновой патологии респираторной системы достоверно чаще отмечен положительный эффект лечения, а наличие заболеваний органов дыхания в анамнезе у пациентов с МБ негативно влияло на результаты лечения (p = 0,002 по критерию χ^2) (табл. 10).

Шанс эффективного лечения у мужчин в 2,7 раза выше (95% ДИ 1,2–6,3), чем у женщин. Неэффективное лечение у женщин достоверно выше, чем у мужчин (30% против 13,8%, p = 0,017 по критерию χ^2). Объяснение этого факта связано, возможно, с частым сочетанием у женщин МБ с бронхоэктазами и хроническим бронхитом, препятствующих надежной санации респираторного тракта.

Таблица 10 – Заболевания легких в анамнезе и эффективность лечения больных микобактериозами органов дыхания

Заболевания	Всего, абс.	Эффективное лечение			Неэффективное лечение		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Туберкулез	14	13	92,9	78,1-100,0	1	7,1	-7,6-21,9
ХОБЛ, хронический бронхит	17	8	47,1	21,5-72,6	9	52,9	27,4-78,5
Пневмония	28	21	75,0	58,2-91,8	7	25,0	8,2-41,8
Бронхиальная астма	5	4	80,0	34,0-100,0	1	20,0	-26,0-66,0
Бронхоэктазы	4	2	50,0	-19,4-100,0	2	50,0	-19,4-100,0
Врожденная гипоплазия	6	6	100,0	100,0-100,0	0	0	0-0
Прочие	3	2	66,7	-19,9-100,0	1	33,3	-53,3-100,0
Сочетание заболеваний	29	17	58,6	39,9-77,3	12	41,4	22,7-60,1
Всего с заболеваниями*	106	73	68,9	59,9-77,8	33	31,1	22,2-40,1
Нет заболеваний*	59	53	89,8	82,0-97,7	6	10,2	2,3-18,0
Всего	165	126	76,4	69,8-82,9	39	23,6	17,1-30,2

* p = 0,002 по критерию χ^2

Мониторинг больных МОД был таков: в зависимости от клинических проявлений, распространенности процесса, бактериовыделения и органной недостаточности, рекомендован ежемесячный контроль при назначении антибактериальной терапии, затем каждые 2-3 месяца после завершения интенсивной системной терапии и каждые 6-12 месяцев пожизненно.

Контроль включал:

- оценку объективного статуса;
- лабораторные показатели гемограммы, периферической крови, анализ мочи;
- функциональное обследование для определения дыхательной, сердечной, иной недостаточности;
- микробиологический контроль с культивированием кислотоустойчивых микобактерий, неспецифической и грибковой флоры;
- рентгенологический контроль (предпочтительна мультиспиральная компьютерная томография);
- контроль сопутствующей патологии – обострение, прогрессирование или стабилизация с определением показаний к лечению/коррекции терапии специалистами.

Мониторинг больных микобактериозами позволил обосновать **выбор оптимальной тактики ведения больного**, осуществление программы лечения (по возможности – индивидуальной), кратность обследования и сроки наблюдения. Реализации этой задачи посвящено длительное ретроспективно-проспективное исследование с 2004 по 2018 гг. на базе МНПЦБТ. Результаты исследования позволили дополнить показания к этиотропной

терапии с оценкой клинико-лабораторных проявлений МБ, уточнить критерии эффективности лечения и обосновать увеличение сроков мониторирования пациентов, в сравнении с рекомендациями зарубежных исследователей [S.M. Akram, 2017; S. Hatakeyama, 2017; Y.S. Kwon, 2019].

В целом, в процессе многолетнего наблюдения пациентов с МБ можно проследить тенденцию к прогрессированию рентгенологических изменений (от 11,5% через год до 35,3% через 5 лет наблюдения), волнообразным изменениям лабораторных показателей воспалительной активности и нарастанию жалоб респираторного и интоксикационного характера. При этом клинико-лабораторная активность и прогрессирование рентгенологических проявлений МБ длительное время существенно не отражаются на состоянии больного, которое, как правило, остается удовлетворительным в течение нескольких лет (98,7% через год, 94,1% через 5 лет наблюдения) (рис. 10).

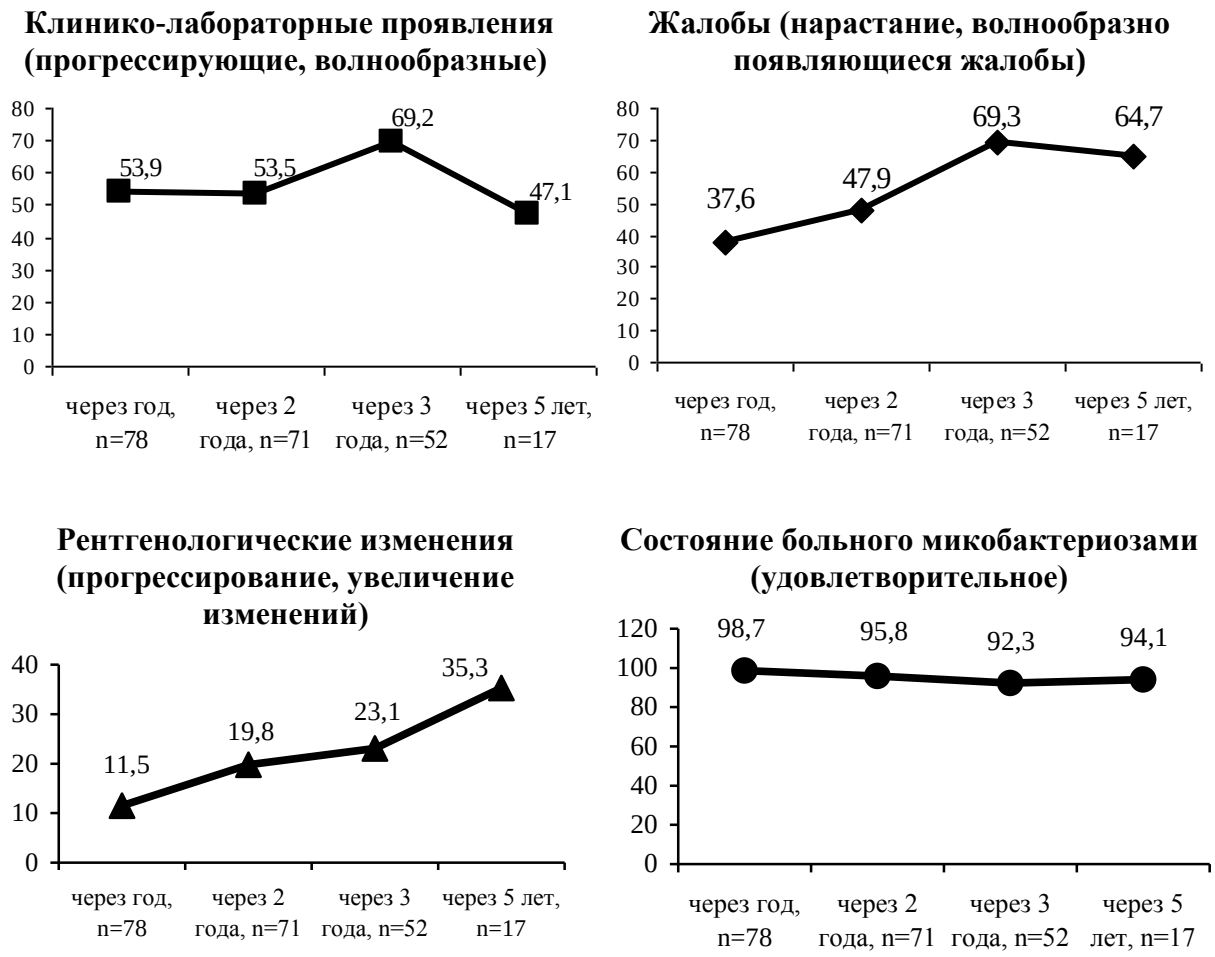


Рис. 10 – Течение микобактериозов органов дыхания (доля больных в %)

Важным отличием МБ от туберкулеза считали невозможность передачи от человека к человеку [J.O. Falkinham, 2002]. Несмотря на появление в последние годы сообщений о контагиозности МБ [J.M. Bryant, 2016], копирование фтизиатрических критериев при данной

нозологии нецелесообразно. По нашим наблюдениям бактериовыделение не являлось ключевым признаком клинико-рентгенологического ухудшения/прогрессирования микобактериального воспаления. При затихании клинической симптоматики и регрессе рентгенологических проявлений не всегда удается добиться негативации мокроты. Фтизиатрическое понятие «клиническое излечение», основанное на прекращении бактериовыделения, не применимо к пациентам с МБ.

По нашим наблюдениям, «абациллирование» при МБ в процессе лечения могло сопровождаться клиническим ухудшением и увеличением зоны воспаления рентгенологически. Закономерно вставал вопрос об обострении неспецифической респираторной инфекции или присоединении острого бактериального воспаления в легочной паренхиме и/или бронхиальном дереве. Ввиду отсутствия четких критериев «клинического излечения» при МБ, констатировать полное выздоровление было невозможно, что обусловливало необходимость длительного, практически пожизненного наблюдения больных.

В этих условиях нами был выработан наиболее приемлемый и учитывающий рекомендации ведущих зарубежных экспертов подход с оценкой риска ухудшения состояния больного, с одной стороны, и риска побочных действий лекарственных препаратов – с другой. С учетом эмпирически выработанного подхода, тактика многолетнего ведения больных, в основном, была избрана наблюдательная. Показано, что чаще всего необходимо сочетание патогенетической и симптоматической терапии (82,4% через 5 лет наблюдения). Для проведения этиотропного лечения должны быть определены четкие показания по аналогии с хроническими заболеваниями респираторного тракта [М.И. Перельман, 2007; А.Г. Чучалин, 2005].

Показаниями для системной длительной этиотропной терапии явились:

- прогрессирование рентгенологических изменений в виде появления/увеличения полости/ей деструкции (по нашим данным 35,3% через 5 лет наблюдения);
- в сочетании с бактериовыделением и появлением и/или персистированием клинической симптоматики (по нашим данным 53,9% через год; 69,2% – через 3; 47,1% – через 5 лет наблюдения).

Во всех остальных случаях терапию целесообразно ограничить коротким курсом антибиотиков широкого спектра действия (для купирования неспецифического острого или хронического воспаления) в сочетании с симптоматической и патогенетической терапией.

Под термином «рецидив» МБ нами было принято сохранение/возобновление бактериовыделения при прогрессировании рентгенологических изменений на фоне

сохранения и/или возобновления клинической симптоматики (по нашим данным 4,8% через год; 17,6% – через 5 лет наблюдения). При диагностировании так называемого «рецидива» МБ показана многокомпонентная этиотропная терапия в сочетании с симптоматическими и патогенетическими препаратами. По показаниям консервативное лечение может быть дополнено хирургическим вмешательством.

Поскольку течение микобактериальной инфекции наблюдали, как правило, волнообразное, с периодами так называемых «обострений» и «ремиссий», нами высказано предположение о хроническом характере воспаления, сходного и сочетанного с неспецифической респираторной инфекцией. Этиотропную терапию решили проводить при совокупности клинических, лабораторных, рентгенологических, микробиологических проявлений активности воспаления. Во всех остальных случаях, в особенности при отсутствии деструкции легочной паренхимы в сочетании с минимальными клиническими проявлениями, показана только симптоматическая терапия и патогенетические средства; профилактические и реабилитационные медицинские мероприятия, направленные на сохранение/поддержание качества жизни пациента. Диспансерное наблюдение больных МБ должно быть длительное, аналогично пациентам с диагностированным туберкулезом, в некоторых случаях пожизненное.

С учетом многолетнего наблюдения больных МБ органов дыхания, в г. Москве разработан **алгоритм ведения пациентов** с данной нозологией в **Приложении 2.** Алгоритм ведения больных МБ, представленный в Приложении 2, не имеет аналогов в отечественной медицине и успешно внедрен в клиническую практику МНПЦ борьбы с туберкулезом.

Проведенный анализ больных с микобактериальной инфекцией позволил определить условия диагностики и наблюдения пациентов с заболеваниями, вызванными НТМБ, при наличии:

- материально-технической базы и медицинского оснащения для диагностики больных микобактериозами;
- системы и опыта длительного наблюдения за больными;
- возможности проведения многомесячной антимикобактериальной терапии с использованием противотуберкулезных и антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- преемственности стационарного и амбулаторного этапов лечения.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что настоящее исследование позволило усовершенствовать медицинскую помощь населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями, в конкретных эпидемиологических, организационных и административных условиях.

ВЫВОДЫ

1. Видовой состав наиболее частых возбудителей микобактериозов органов дыхания у больных без иммуносупрессии в г. Москве был следующий: медленнорастущие – *M.avium-intracellulare complex* (44,8%), *M.kansasii* (22,4%) и *M.xenopi* (13,3%); быстрорастущие – *M.chelonae complex* (8,5%) и *M.fortuitum complex* (7,9%).
2. Имеют место некоторые рентгенологические закономерности при микобактериозах в зависимости от возбудителя инфекции: для пациентов с патологией, вызванной *M.kansasii* и *M.xenopi* более характерны полости распада (54,1%, 72,8%, $p < 0,001$), а по преимуществу инфильтративные и очаговые изменения отмечены при *MAC, M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex*-инфекциях (81,1%, 76,9%, 64,3%).
3. Для пациентов с быстрорастущими возбудителями микобактериозов (*M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex*) характерны бронхоскопические проявления активного микобактериального воспаления (27,3% и 30,8%, $p = 0,001$), а для больных с медленнорастущими (*MAC*, *M.kansasii* и *M.xenopi*) – изменения неспецифического характера (4,5%, 8,1% и 5%, $p < 0,0001$).
4. Морфологическим субстратом микобактериозов является воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем различной степени выраженности, с продуктивными васкулитами и эндобронхитами; их патоморфологическая картина более «однородная» в сравнении с туберкулезом.
5. Состояние иммунной системы при микобактериозах без иммуносупрессии – нормергическое, а иммунный ответ в целом – функционально сохранный. При *MAC*-инфекции иммунный ответ идет по пути прямого уничтожения возбудителя и формирования клеточного иммунного ответа, а в случае возбудителей *M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex* действуют, возможно, в большей степени гуморальные механизмы (отношение $CD4^+/CD8^+$ при *MAC* – 2,19, при *M.chelonae complex*-инфекции – снижен до 1,15, $p = 0,014$).
6. Анализ микробиологических характеристик НТМБ, выделенных из мокроты у больных микобактериозами органов дыхания, позволил определить высокую степень ЛУ: 58 сочетаний антибиотиков широкого спектра действия с помощью тест-системы «Sensititre», 13 вариантов сочетания противотуберкулезных препаратов основного ряда в жидкой питательной среде Миддлбрук 7H9 в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960, 38 сочетаний противотуберкулезных препаратов резервного ряда на плотных (Левенштейна-Йенсена и Финн-II) питательных средах. Аналогичные варианты ЛУ отмечены у возбудителей, выделенных из БАЛЖ и операционного материала.

7. Кластерный анализ позволил выделить 3 группы больных микобактериозами со значимыми различиями по возрастному, половому признакам, клинико-рентгенологическим проявлениям. Схема химиотерапии больных кластера № 1 (63 чел.) должна включать препараты: этамбутол, канамицин, капреомицин, фторхинолон, рифампицин, протионамид, циклосерин. Схема ХТ больных кластера № 2 (52 чел.): кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид, амикацин. Схема ХТ больных кластера № 3 (50 чел.): фторхинолон, циклосерин, кларитромицин, протионамид, рифампицин, капреомицин, линезолид.
8. Эффективность лечения больных зависит от сроков установления и начала лечения микобактериозов: раннее назначение оптимальной схемы химиотерапии повышает эффективность лечения (все 7 чел. с установленным диагнозом в течение менее месяца эффективно пролечены), длительный прием неэффективных антибактериальных препаратов снижает результативность лечения (из 19 чел. с установленным диагнозом в течение более года – 8; 42,1% пролечены неэффективно).
9. Эффективность лечения больных микобактериозами зависит от коморбидности (отсутствие патологии респираторной системы в анамнезе оказывало достоверно положительный эффект на лечение, p = 0,002), половой принадлежности (шанс эффективного лечения у мужчин в 2,7 раза выше (95% ДИ 1,2–6,3%), чем у женщин (30% против 13,8%, p = 0,017).
10. Хирургические методы явились важным компонентом диагностических мероприятий, а также неотъемлемым этапом комплексного лечения, применены у 61 чел. (37,0%). Подходы к хирургическим вмешательствам при микобактериозах аналогичны таковым при туберкулезе, как в плане определения показаний к оперативному вмешательству, так и его техники.
11. Хронический характер микобактериального воспаления с периодами обострений и ремиссий, сходный и сочетанный с неспецифической инфекцией респираторной системы, определяет длительное, в некоторых случаях пожизненное, диспансерное наблюдение больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

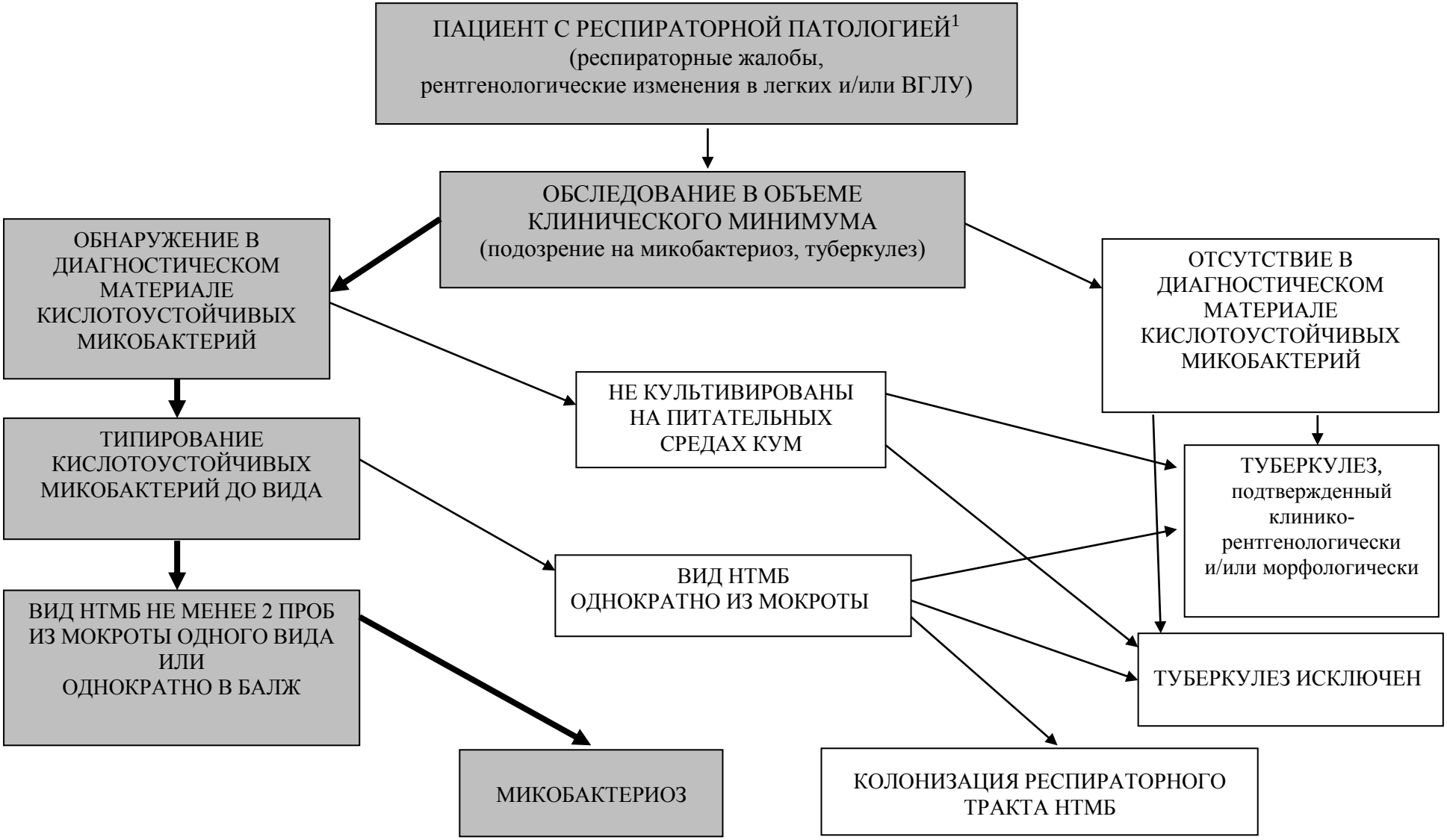
1. При наличии визуализируемых лучевыми методами изменений системы органов дыхания в сочетании с полиморфными клиническими проявлениями в дифференциально-диагностический ряд рекомендовано включать микобактериозы.
2. При подозрении на микобактериоз рекомендовано обязательное микробиологическое исследование диагностического материала на наличие кислотоустойчивых микобактерий (не менее двух порций) с типированием обнаруженных культур микроорганизмов до вида.
3. Лечение микобактериозов должно быть комплексным и включать этиотропную терапию, патогенетические и симптоматические лекарственные средства.
4. Этиотропная терапия пациентов с микобактериозами органов дыхания должна быть строго индивидуальной с учетом спектра ЛЧ возбудителя к антибактериальным препаратам от 6 до 12-18 месяцев. Показанием для многокомпонентной антибактериальной терапии являются:
   - рентгенологические проявления (наличие/прогрессирование деструкции)
   - наличие бактериовыделения
5. Показания к симптоматической и патогенетической терапии:
   - отсутствие деструкции легочной паренхимы
   - наличие/отсутствие клинических проявлений
   - наличие/отсутствие повышения лабораторных показателей воспаления
   - наличие/отсутствие бактериовыделения
6. Тактика (после первичного курса лечения) ведения больных микобактериозами органов дыхания без иммуносупрессии наблюдательная:
   - этиотропная антимикобактериальная терапия показана при появлении/увеличении деструкции в сочетании с бактериовыделением, рецидиве микобактериоза
   - симптоматическая, патогенетическая терапия показаны при отсутствии деструкции легочной паренхимы
7. При наличии:
   - неэффективности химиотерапии с сохранением полостных образований
   - необратимых морфологических изменениях в легких, бронхах, плевре, лимфатических узлах, вызванных нетуберкулезными микобактериями
   - осложнений микобактериоза, угрожающих жизни

   рекомендована консультация торакального хирурга с целью определения показаний к хирургическому лечению.

8. Диспансерное наблюдение больных микобактериозами органов дыхания должно быть длительное, аналогично пациентам с диагностированным туберкулезом (не менее 24-36 месяцев). При стойком бактериовыделении и полиморбидности наблюдение должно быть пожизненное с периодичностью обследования каждые 6-12 месяцев или по показаниям.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

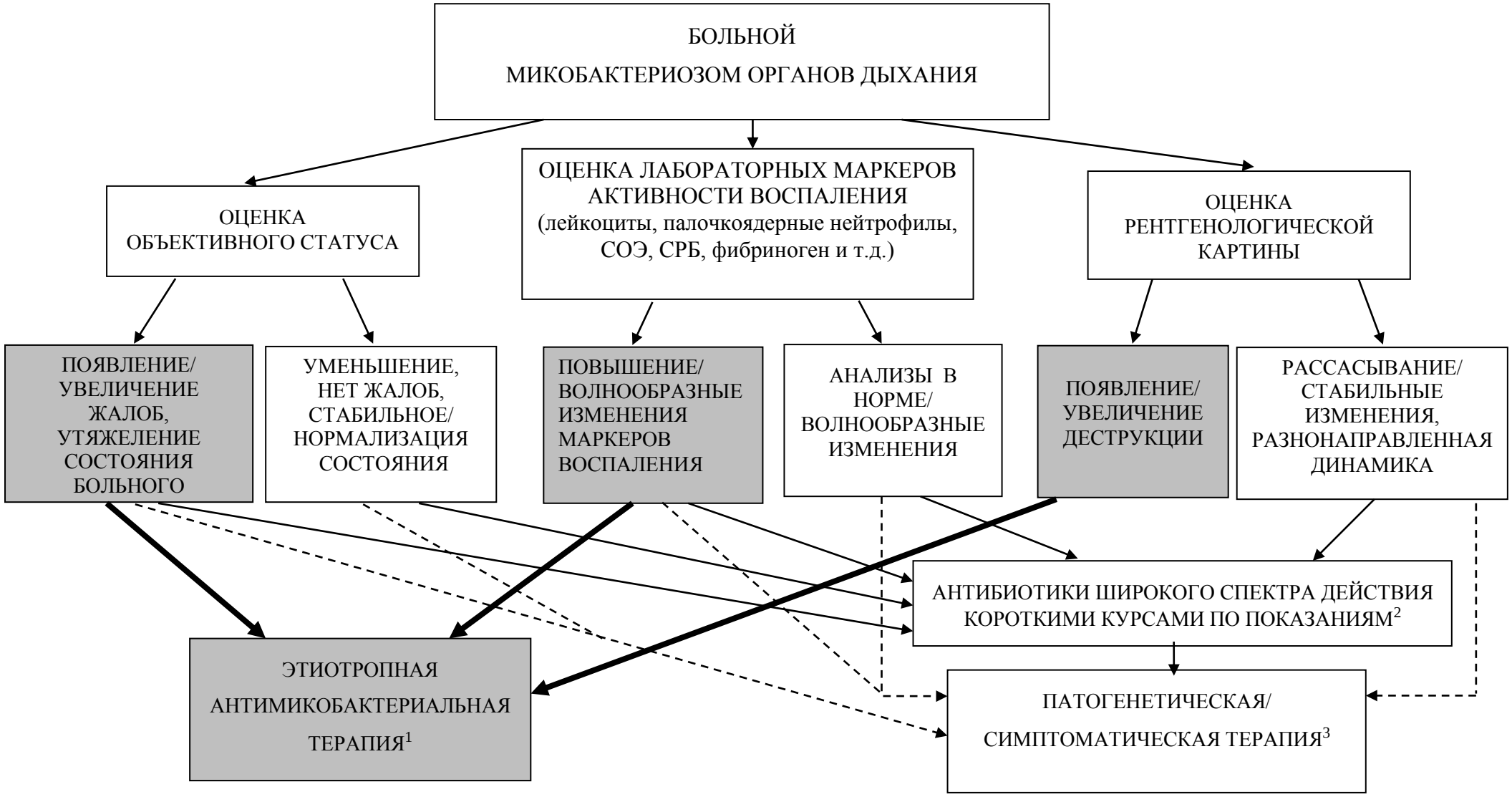
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МИКОБАКТЕРИОЗОВ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



[1] – при условии исключения заболеваний органов дыхания со схожими клинико-рентгенологическими проявлениями [130, 137].

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИКОБАКТЕРИОЗАМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



1 – с учетом вида возбудителя согласно Рекомендаций [130, 137], при получении результатов ЛЧ – индивидуальная схема;
2 – при пневмонии, бронхите, обострении хронической неспецифической респираторной инфекции;
3 – курсами по показаниям, рекомендации специалистов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы во фтизиатрической практике / Л.Д.Гунтупова, М.В.Макарова // Мат. IX Ассамблеи «Здоровье столицы». М., 2010. - С. 160-161.

2. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы во фтизиатрической клинике / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, Ю.Ю. Гармаш, М.В. Макарова // В сб. трудов МНПЦБТ, посв. 70-летию В.И. Литвинова.-М.: МНПЦБТ.-2011.- с. 222-236.

3. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц // Практическая медицина.- 2011.- № 3 (51).- С. 39-50.

4. Борисов, С.Е. Вызванные нетуберкулезными микобактериями заболевания легких у человека / С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова, М.В. Макарова, Ю.Ю. Гармаш // Мат. науч.-практ. конференции «От теории – к практике: вопросы современной ветеринарии, биотехнологии и медицины».- Саратов, 2011.- С. 42-47.

5. Гунтупова, Л.Д. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, Ю.Ю. Гармаш, М.В. Матвеева // Архив патологии.-2011.- №5 (73).- С. 12-16.

6. Гунтупова, Л.Д. Клинико-рентгенологические проявления поражений легких с повторным выделением нетуберкулезных микобактерий / Л.Д.Гунтупова, М.В.Макарова, С.Е.Борисов, Ю.Ю.Гармаш // Мат. науч.-практ. конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (21-23 октября 2010 г.) - С-Пб., 2011.- С. 324-325.

7. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии и вызываемая ими патология (микобактериозы) / В.И.Литвинов, С.Е.Борисов, М.В.Макарова, М.А.Краснова, Л.Д.Гунтупова // Мат. III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (28-30 марта 2011 г.), М. - 2011. - с.213.

8. Гунтупова, Л.Д. Клинико-рентгенологические и морфологические проявления заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями / Л.Д.Гунтупова, С.Е.Борисов, Ю.Ю.Гармаш, И.П.Соловьева // Сб. мат. XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 11-15 апреля 2011.- М.:ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2011. - с. 529.

9. Гунтупова, Л.Д. Заболевания легких, вызванные нетуберкулезными микобактериями: клиника и диагностика / Л.Д.Гунтупова, С.Е.Борисов, И.П.Соловьева, Ю.Ю.Гармаш, М.В.Макарова, Е.Н.Хачатурьянц // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- № 4.- С. 112-113.

10. Guntupova, L. Pulmonary diseases due to non-tuberculous mycobacteria in TB referral clinical center / L.Guntupova, S.Borisov, I.Solov'eva, M.Makarova, E.Khachaturiants // Eur. Respir. J. – 2011.- Vol. 38: Suppl. 283. - 501s. P. 2718.

11. Гунтупова, Л.Д. Формирование режимов этиотропного лечения микобактериозов легких / Л.Д.Гунтупова, С.Е.Борисов, М.В.Макарова, Е.Н.Хачатурьянц // Мат. науч.-практ. конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (21-23 октября 2010 г.) - С-Пб., 2011.- С.163-164.

12. Borisov, S. Nontuberculous mycobacterial lung diseases in TB referral clinical center / S.Borisov, L.Guntupova, I.Solovieva, Y.Garmash, M.Makarova, E.Khatchaturiantz // 42nd World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) Int. J. of Tuberc. Lung Dis.- 2011.- Vol.15.-№11.-Suppl.2. 42nd World Conf.On Lung Health of the Intern. Union Against TB and Lung Dis. Abstract Book 2011.-S. 362.

13. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2012.- № 2.- С. 8-14.

14. Гунтупова, Л.Д. Заболевания легких, вызванные нетуберкулезными микобактериями: клинико-рентгенологические критерии диагностики / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, Ю.Ю. Гармаш, М.В. Матвеева // Туберкулез и болезни легких.- 2012.- № 10.- С. 15-22.

15. Guntupova, L. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria / L.Guntupova, S.Borisov, A.Vorobiev, A.Dubrovsky // Lunch and guided poster rounds 6-10.- 06-JUL-2012 - 12:50-14:00.

16. Гунтупова, Л.Д. Хирургические методы в диагностике и лечении микобактериозов легких / Л.Д.Гунтупова, С.Е.Борисов, П.А.Древаль, А.А.Воробьев, Ю.Д.Исаева // Туберкулез и социально значимые заболевания.- 2013.- № 2.- С.73-74.

17. Макарова, М.В. Лекарственная чувствительность нетуберкулёзных микобактерий / М.В.Макарова, М.А.Краснова, Е.Н.Хачатурьянц, Л.Д.Гунтупова // Мат. V ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (25-27 марта 2013 г.). Инфекционные болезни. – М. – 2013. – т.11. – с.245.

18. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е. М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 256 с. Главы 5, 6, 8.

19. 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. 47 – 48.

20. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, П.А. Древаль, А.А. Воробьев, Ю.Д Исаева // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 5. – С. 18 – 26.

21. Гунтупова, Л.Д. Случай микобактериоза органов дыхания, вызванный *M. kansassii* / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, Т.П. Гришина, Д.Е. Кузьмин, Ю.Р. Зюзя // Инфекционные болезни новости мнения обучение. – 2016. - № 2 (15). – С. 65 – 72.

22. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы органов дыхания: диагностика, клиника, лечение / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов // Мат. науч.-практ. конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза в Восточной Сибири» - У-Удэ, 2016.- С.29-34.

23. Литвинов, В.И. Лекарственная чувствительность клинических изолятов *M. avium complex* / В.И. Литвинов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурянц, М.А. Краснова, Л.Д. Гунтупова // Туберкулез и социально значимые заболевания.- 2017. - № 1. – С. 19 – 26.

24. Респираторная медицина: руководство: в 3 т./под ред. А.Г. Чучалина.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Литерра, 2017.- Т.2. – 544 с.: ил. Раздел 9. 9.7 Микобактериозы.

25. Makarova, M.V. The spectrum of drug susceptibility of slow-growing nontuberculous mycobacteria (*MAC, M. kansasii, M. xenopi*) / M.Makarova, V.Litvinov, E.Khachaturiants, M.Krasnova, L.Guntupova // Eur.Resp. J. – 2017. Vol. 50. - PA714; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA714.

26. Makarova, M.V. Qualitatuve characteristic of drug susceptibility of mycobacteria of avium-intracellulare complex (MAC) / M.V.Makarova, E.N.Khachaturiants, M.A.Krasnova, L.D.Guntupova, V.I.Linvinov // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2017. – Vol. 21. - N.11 (Suppl. 2) – S451.

27. Litvinov, V. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system / Litvinov V., Makarova M., Galkina K., Khachaturiants E., Krasnova M., Guntupova L., Safonova S. // PLOS ONE. - September 17, 2018. – P 1-13.

28. Макарова, М.В. Изучение лекарственной чувствительности медленнорастущих микобактерий вида *M.xenopi* / М.В.Макарова, Е.Н.Хачатурьянц, М.А.Краснова, К.Ю.Галкина, Л.Д.Гунтупова, А.О.Чижова, В.И.Литвинов // Туберкулез и социально значимые заболевания.- 2018. - № 3. – С. 26-31.

29. Литвинов, В.И. Лекарственная чувствительность микобактерий комплекса *avium-intracellulare* (MAC) / В.И.Литвинов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц, Ю.Д. Михайлова, Г.Е. Фрейман, Л. Д. Гунтупова, А.О. Чижова // Туберкулез и социально значимые заболевания.- 2018. - № 4. – С. 14-19.

30. Макарова, М.В. Изучение лекарственной чувствительности микобактерий комплекса *fortuitum* / М.В. Макарова, С.Г. Сафонова, Ю.Д. Михайлова, Л.Д. Гунтупова, А.О. Чижова, В.И. Литвинов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 20-27.

31. Гунтупова, Л.Д. Микобактериальная инфекция при медикаментозной иммуносупрессии / Л.Д.Гунтупова, Ю.Р.Зюзя, К.С.Фролова, С.Е.Борисов, А.В.Филиппов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 1. – С. 63 – 64.

32. Makarova, M.V. Characterization of drug susceptibility of nontuberculous mycobacteria of *M.chelonae* and *M.fortuitum complexes* / M.Makarova, E.Khachaturiants, M.Krasnova, K.Galkina, J.Mikhailova, L.Guntupova, V.Litvinov // Eur. Resp. J. – 2018. – Vol. 52. – P. A53.

33. Макарова, М.В. Сравнительное изучение лекарственной чувствительности медленнорастущих микобактерий (*M. kansasii* и *M. xenopi*) / М.В. Макарова, Д.А. Кудлай, Е.Н. Хачатурьянц, Л.Д. Гунтупова, Ю.Д. Михайлова, Г.Е. Фрейман, В.И. Литвинов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С. 25-31.

34. Makarova, M.V. Characteristics of drug susceptibility of *M. abscessus* subsp. *abscessus* and *M.chelonae* / M.Makarova, D.Kudlay, J.Mikhailova, L.Guntupova, S.Saphonova, V.Litvinov // Eur. Resp. J. – 2019. – Vol. 54. - № S63. C. PA2926.

35. Гунтупова, Л.Д. Некоторые иммунологические параметры у больных микобактериозами органов дыхания / Л.Д. Гунтупова, Т.В. Ванеева, Н.В. Куликовская // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 3-9.

36. Литвинов, В.И. Микобактериозы органов дыхания / В.И. Литвинов, Л.Д. Гунтупова, М.И. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 32-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	антибактериальные препараты
БАЛЖ	бронхоальвеолярная лаважная жидкость
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
КК	критическая концентрация лекарственного препарата
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБ	микобактериоз
МБТ	микобактерии туберкулеза
НТМБ	нетуберкулезные микобактерии
ПТП	противотуберкулезные препараты
ТБ	туберкулез
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ATS	American Thoracic Society (англ.) Американское торакальное общество
BTS	British Thoracic Society (англ.) Британское торакальное общество
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (англ.) Институт клинических и лабораторных стандартов
IDSA	Infectious Diseases Society of America (англ.) Американское общество по инфекционным болезням
Ig A	иммуноглобулин A
Ig G	иммуноглобулин G
Ig M	иммуноглобулин M
MAC	*Mycobacterium avium complex*