



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Микобактериозы органов дыхания

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: А.31

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2022**

Разработчик клинической рекомендации:

- Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество
- Московское общество фтизиатров

Утверждены
Российским респираторным обществом

Согласованы
Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
— _____ 20__ г.

Оглавление

Оглавление	1
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	18
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	19
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	23
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	31
2.1 Жалобы, анамнез	32
2.2 Физикальное обследование	34
2.3 Лабораторные диагностические исследования	35
2.4 Инструментальные диагностические исследования	36
2.5 Другие диагностические исследования.....	36
2.6 Дифференциальная диагностика БА	44
2.7 Обострения	58
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	61
3.1 Лечение стабильной	Ошибка! Закладка не определена.
3.2 Лечение обострений	Ошибка! Закладка не определена.
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	95
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	96
6. Организация оказания медицинской помощи	98

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	99
Критерии оценки качества медицинской помощи	100
Список литературы.....	101
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	118
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	120
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	122
Приложение А3.1 Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации	122
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	123
Приложение В. Информация для пациента	124
Приложение Г1-Г15 Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	127

Список сокращений

- ATS – American Thoracic Society (англ.), Американское торакальное общество
- BCG – Bacillus Calmette—Guérin (франц.), бацилла Кальмета-Герена
- 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
- MABC – Mycobacterium abscessus complex*
- MAC – Mycobacterium avium complex*
- MAI – Mycobacterium avium intracellulare*
- БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- КК – критическая концентрация лекарственного препарата
- КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБ – микобактериоз
- МБТ – Mycobacterium tuberculosis complex*
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация
- НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

Термины и определения

Микобактериоз (МБ) – инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Термин «микобактериоз» впервые предложили Е.Н. Runyon и J.M. Grange в 1971 году.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – это кислотоустойчивые микобактерии, не относящиеся к *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ), микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в экологических резервуарах [49, 83, 84, 95], у различных домашних и диких животных, в почве и т.д. Отдельные виды НТМБ отличаются друг от друга и МБТ по морфологическим свойствам. НТМБ относят к сапрофитным и потенциально-патогенным видам. Они относительно контагиозны, слабопатогенны для лабораторных животных.

Патогенность характеризует потенциальную способность микроорганизма вызывать инфекционный процесс, является видовым признаком микробов, развившимся в процессе эволюции и закрепленным генетически. Этот признак важен в таксономическом отношении, так как позволяет разделить микроорганизмы на облигатно (строго) патогенные, условно-патогенные и сапрофитные. Подразделение это условно и имеет нечёткие границы.

Облигатно патогенные (болезнетворные) (pathogenic, от греч. *pathos* — страдание и *genes* — порождающий, рождающийся) микроорганизмы, способные вызывать инфекционную болезнь.

Потенциально патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, как правило, лишены болезнетворных свойств, не вызывают инфекционных заболеваний у здорового человека, способны инициировать воспаление после пассивного переноса во внутреннюю среду организма (например, при нарушении целостности анатомических барьеров). Важные условия их развития – массивность инфицирования и нарушение сопротивляемости организма.

Непатогенные (сапрофитные от лат. *sapros* — мертвый) микроорганизмы, широко распространенные в объектах внешней среды (почва, вода, предметы, покровы человека и животных или растений) и питающиеся мертвыми органическими веществами; микроорганизмы нормальной микрофлоры организма, не вызывающие заболевания, а часто и помогающие организму (лактобактерии, бифидумбактерии, энтерококки, кишечная палочка и др.). Однако при определенных состояниях некоторые бактерии, считающиеся неболезнетворными, могут стать патогенными.

Клинически значимые НТМБ – вызывающие инфекционное заболевание у человека.

Быстрорастущие НТМБ характеризуются быстрым видимым ростом (до 7—10 дней) на питательной среде.

Медленнорастущие НТМБ характеризуются видимым ростом на питательной среде более 3 недель.

Контагиозность (от лат. *contagiosus* заразительный, заразный) – свойство инфекционных болезней передаваться от больных людей или животных здоровым восприимчивым людям (животным). Обусловлена эволюционно сформировавшимся механизмом передачи инфекции.

Колонизация – это присутствие и размножение микроорганизмов в различных отделах организма человека без клинических и иммунологических проявлений. Колонизация является нормальным процессом в течение жизни человека [127].

Гранулема – морфологический субстрат гранулематозного воспаления, возникающий в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток. Для микобактериального гранулематозного воспаления характерны эпителиоидные клетки (или макрофаги), гигантские клетки (клетки инородных тел, клетки Пирогова-Лангханса) с формированием эпителиоидноклеточной или гигантоклеточной гранулёмы.

Казеозный некроз (от лат. *caseosus* «творожистый» и греч. *nekrosis* «омертвление») – разновидность коагуляционного некроза, выделенного в особую группу из-за своего внешнего вида: мёртвая некротическая ткань выглядит как мягкая, творожистой консистенции масса. Казеозный некроз характерен для гранулематозного воспаления инфекционной природы (туберкулез, микобактериоз, сифилис, некоторые виды микоза, гистоплазмоз, криптококкоз, кокцидиоидомикоз).

Иммунокомпromетированные пациенты – лица с первичными (наследственные или приобретённые во внутриутробном периоде) и вторичными (развившиеся в поздний постнатальный период дефекты иммунной системы на фоне исходно нормальной реактивности организма, вследствие длительного неблагоприятного воздействия экологических, инфекционных факторов, отравления, приема лекарственных препаратов с иммуносупрессивным действием, хронических психоэмоциональных перегрузок, недоедания, травм, оперативного вмешательства, СПИДа) иммунодефицитными состояниями.

Заболееваемость – число впервые в жизни зарегистрированных случаев заболевания за год на 100 тыс. населения. Один из основных медико-статистических показателей в

эпидемиологии, характеризующий частоту возникновения новых случаев болезни в течение календарного года.

Распространенность – число зарегистрированных заболеваний, как вновь возникших, так и ранее существовавших, по поводу которых были первичные обращения в календарном году на 100 тыс. населения. Один из основных медико-статистических показателей в эпидемиологии, демонстрирующий долю населения с данным заболеванием в определенный момент времени.

Проба Манту - внутрикожная проба, выявляющая наличие специфического иммунного ответа (гиперчувствительность замедленного типа) на введение туберкулина (экстракт микобактерий *M. tuberculosis*, *M. bovis* или *M. avium*). Наиболее распространен туберкулин ППД (PPD от англ. *purified protein derivative*). Основанные на PPD пробы относительно неспецифичны, поскольку многие его протеины можно обнаружить у различных видов микобактерий.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) внутрикожная проба, выявляющая наличие специфического иммунного ответа на введение рекомбинантного белка, содержащего 2 антигена – CFP10 и ESAT-6. Рекомбинантный белок CFP10–ESAT-6 присутствует в вирулентных штаммах МБТ и отсутствует в вакцинном штамме BCG и большинстве НТМБ (кроме *M.kansasii*, *M.marinum*, *M.szulgai*).

IGRA – тесты – иммунологические тесты *in vitro*, позволяющие выявить секрецию цитокина интерферона- γ (*Interferon –Gamma Release Assays* или IGRA) мононуклеарными клетками периферической крови в результате их взаимодействия со специфическими белками микобактерий туберкулеза. В России с 2012 г. (рег. УД. № ФСЗ 2012/648) зарегистрирована T-SPOT.TB тест-система, основанная на определении INF- γ Т-лимфоцитами, стимулированными двумя антигенами *M.tuberculosis* (ESAT-6, CFP10) [76, 173]. Тест-система QuantiFERON-TB Gold основана на оценке продукции INF- γ после стимуляции сенсibilизированных Т-клеток смесью специфических пептидов (ESAT-6, CFP10 и TB7.7) [24, 76, 193]. Тест-система QuantiFERON-TB Gold зарегистрирована в РФ в 2010 г. (рег. КРД № 5393 от 02.02.2010 приказом Росздравнадзора от 04.03.2010 № 1682-Пр/10), но с 2016 г. регистрацию не продлили. QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) Cellestis, Victoria, Australia) содержит 2 антигена (ESAT-6, CFP10), не зарегистрирована в России.

Идентификация – комплекс диагностических лабораторных методик, позволяющих определить видовую принадлежность возбудителя.

Критическая концентрация лекарственного препарата (КК) – это величина, с помощью которой возможно разделение микобактерий культуральными методами на

чувствительные и устойчивые [21]. В отношении туберкулеза КК препарата подавляет рост более 95% от всех чувствительных штаммов и не влияет на рост более 95% от всех устойчивых штаммов *M.tuberculosis* [201].

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) – это минимальная концентрация тестируемого препарата, которая привела к подавлению роста культуры.

Лекарственная чувствительность (ЛЧ) – восприимчивость микроорганизмов к содержанию в питательной среде лекарственных препаратов.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) – это природная или приобретенная способность микроорганизмов к сохранению жизнедеятельности при воздействии на него лекарственных препаратов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Микобактериоз (МБ) – инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления.

Термин «микобактериоз» впервые предложили Е.Н. Runyon и J.M. Grange в 1971 году.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причины развития МБ. НТМБ – это условно-патогенные бактерии, поэтому большое значение в возникновении заболевания имеют снижение резистентности макроорганизма, его генетическая предрасположенность [228, 277].

Среди возможных причин развития МБ рассматривают следующие:

- инфицирование человека большой дозой НТМБ;
- продолжительная колонизация НТМБ бронхолегочной системы, вызывающая заболевание при определенных условиях;
- снижение локального и/или общего иммунитета.

Пути заражения. Заражение НТМБ происходит из окружающей среды аэрогенным, контактным при повреждении кожных покровов, а также пищевым и водным путями. Передача микроорганизмов от человека к человеку нехарактерна, но не исключена.

Патогенез МБ. В патогенезе МБ, как и туберкулеза, определенное значение принадлежит как экзогенной инфекции, так и эндогенной реинфекции. Говорить о преобладающей роли тех или иных механизмов патогенеза МБ не представляется возможным из-за отсутствия специальных исследований по этой проблеме. Клинические наблюдения показывают, что эндогенный путь при МБ органов дыхания характеризуется оживлением инфекционного процесса в легких или внутригрудных лимфатических узлах.

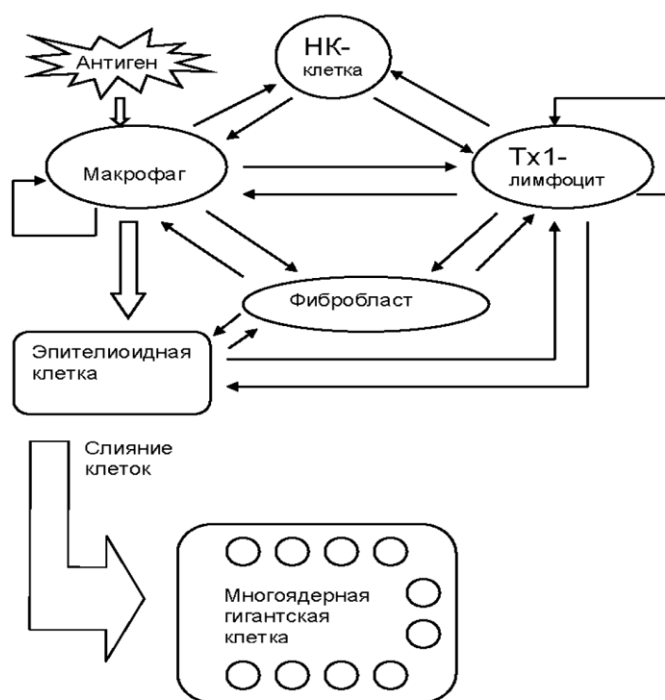
НТМБ, попадающие в организм здорового человека, элиминируются из респираторного тракта благодаря защитным механизмам. Защитные механизмы хозяина на клеточном уровне осуществляют Т-хелперы первого типа, синтезирующие провоспалительные цитокины (в первую очередь интерферон- γ и фактор некроза опухоли- α), которые через соответствующие рецепторы активируют макрофаги и индуцируют

внутриклеточную гибель микобактерий [92]. Внутриклеточное пребывание микобактерий необходимо для индукции гиперчувствительности замедленного типа, иммунного ответа по клеточному типу. При этом НТМБ могут быть спорадически обнаружены в диагностическом материале и это расценивается как «заселение» (колонизация) организма.

Лишь у небольшого числа пациентов за колонизацией респираторного тракта НТМБ следует болезнь. У лиц, имеющих общий или местный дефект иммунитета, происходит размножение НТМБ в респираторном тракте или пораженном участке легкого [92]. НТМБ оседают в нижних дыхательных путях и альвеолах, где возникает очаг первичного поражения. Патогенные штаммы НТМБ индуцируют апоптоз макрофагов и нарушают тем самым процесс слияния фагосом с лизосомами, что необходимо для уничтожения фагоцитированных микобактерий. Часть микобактерий проникает в лимфатические сосуды и попадает в регионарные лимфатические узлы. В дальнейшем происходит гематогенное обсеменение легкого из первичного очага поражения или лимфатических узлов. В пораженных участках образуются гранулемы. В тяжело протекающих случаях фагоцитоз носит незавершенный характер, бактериемия выражена, а в органах определяются макрофаги, заполненные нетуберкулезными микобактериями, напоминающими лепрозные клетки [171, 185, 198].

Морфология микобактериозов. Основным субстратом МБ является воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранул с многоядерными макрофагами и фиброзными изменениями различной степени выраженности. Возможно наличие кавернозных полостей – пневмониогенных или бронхогенных, при этом часто наблюдается сеть тонкостенных сосудов в стенке каверн, что не характерно для каверн при туберкулезе. В зоне микобактериального воспаления встречаются продуктивные васкулиты, при поражении респираторного тракта характерно развитие микобактериального эндобронхита, сходного с туберкулезным. В целом, морфологическая картина поражения органов дыхания при микобактериозах представляется более «однородной» в сравнении с таковой при туберкулезе [7] (см. рис. 1).

Рисунок 1. Клеточный состав и патогенетическая схема формирования гранулемы (И.П. Соловьева, 2005 г.) [25].



Факторы риска развития микобактериозов

В развитии МБ существенную роль играют медицинские и биологические факторы риска: снижение общего и местного иммунитета макроорганизма; количество, время экспозиции и степень патогенности микроорганизма.

D.R.Prevots и Т.К.Marras выделили основные причины развития МБ у человека: аномалии костной системы, наличие аутоиммунного заболевания, медикаментозная иммуносупрессия, наследственная генетическая предрасположенность, климатические условия проживания [202].

Подавление иммунного ответа организма вследствие иммуносупрессии на фоне ВИЧ-инфекции, медикаментозной иммуносупрессии (системная глюкокортикостероидная и цитостатическая терапия, например, при трансплантациях; лечение генно-инженерными биологическими препаратами) считают одним из важнейших факторов риска развития МБ [55, 58, 71, 95, 109, 126, 164, 183, 227, 232, 257]. Как правило, МБ на фоне иммуносупрессии характеризует полиорганность поражения и высокая смертность (около 30-40% всех случаев заболевания) без антибактериальной терапии как от микобактериоза, так и иной оппортунистической инфекции, в отличие от ограниченной микобактериальной инфекции (изолированное поражение легких, кожи и т. д.) [38, 62].

Отмечена предрасположенность к МБ у лиц с хроническим поражением легочной ткани: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, легочный фиброз,

пневмокониоз, перенесенный туберкулез, муковисцидоз и т.д. [55, 102, 135, 144, 206, 210, 214, 218, 255].

К факторам риска относится работа в условиях вредного производства (высокая запыленность рабочей зоны при добыче угля, слюды, торфа и других полезных ископаемых), приводящая к профессиональным заболеваниям легких. Например, по данным Т.Ф. Оттен у большинства из наблюдаемых 138 больных МБ развился на фоне заболеваний бронхолегочной системы, общесоматической патологии или вследствие производственно-профессиональных вредностей, приведших к нарушению местного и общего иммунитета.

Нередко НТМБ выступают в ассоциации с патогенными грибами, иной микробной флорой. Так, Nafeez с соавторами описали больных МБ легких, вызванных *M.malmoense* (3 чел.) и МАС (1 чел.), на фоне хронического некротического легочного аспергиллеза [106]. У 374 (2,75%) из 13 593 пациентов европейских стран (Швеция, Великобритания, Франция) в 2,36 раза чаще наблюдали микобактериальную инфекцию (95% ДИ: 1,85; 3,08) при сочетании с аспергиллезом ($p < 0,0001$) [255].

Заболеемость МБ органов дыхания возрастает у лиц пожилого возраста, в первую очередь, в связи со старением населения земного шара [169, 210, 272]. Пожилой возраст является не только фактором риска развития МБ, существует сильная взаимосвязь между возрастом и смертностью от МБ [110, 177]. М. Mirsaeidi и соавт. представили обобщенные данные по распространенности МБ органов дыхания среди пожилых людей в некоторых странах мира (см. табл. 1) [176].

Таблица 1. Распространенность микобактериозов органов дыхания среди пожилых людей в мире [58, 141, 142, 154, 180, 203, 240].

Авторы	Годы исследования	Страна	Показатель на 100 тыс. населения
T.K. Marras	1999-2000	США	16.6
K.L. Winthrop	2005-2006	США	8.6
D.R. Prevots	2004-2006	США	5.5
K.L. Winthrop	2000-2008	США	4.1
J.E. Moore	1995-2006	Англия, Уэльс и Северная Ирландия	2.9
C.C. Lai	2000-2008	Тайвань	7.9
R.M. Thomson	1999-2005	Австралия	3.3

Имеют место и гендерные различия: исследователи США на основании регистров от 11 штатов с 1998-2005 гг. отметили рост легочных МБ за счет пациентов женского пола и

пожилого возраста [44, 176]. D.E.Griffith и соавт. за этот же период также констатировали высокую заболеваемость МБ среди женщин старше 70 лет в сравнении с мужчинами [95]. Показатель же смертности от МБ оказался выше у мужчин старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями, но, опять же, самым сильным предиктором пятилетней смертности явился преклонный возраст пациента [38].

M.Kartalija и соавт. выдвинули версию о предрасположенности людей определенного морфотипа к данному заболеванию среди 103 пациентов с МБ в сравнении с 101 чел. контрольной группы, аналогичных по полу, возрасту и расовой принадлежности. Больные с МБ – это относительно здоровые женщины с низким индексом массы тела и отсутствием жировых отложений, патологией костной системы в виде сколиоза и воронкообразной грудной клетки, снижением уровня цитокинов IFN- γ и IL-10 в крови [138].

Еще одним фактором риска является недостаток витамина Д. У пациентов с МБ органов дыхания отмечено выраженное снижение витамина Д в периферической крови. Авитаминоз Д ассоциируется с данной инфекцией, хотя причинно-следственная связь не изучена [91, 132].

Группы риска, не исследованные в отношении развития МБ, – это пациенты с внелегочной локализацией воспаления, пациенты с ВИЧ-инфекцией, а также дети до года [109].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

С момента первых сообщений о микобактериях, не относящихся к *Mycobacterium tuberculosis complex*, но вызывающих заболевания у человека, – 30-х годов XX века до наших дней – сведения о возбудителях и заболеваниях, вызываемых ими, пополнялись и уточнялись вследствие усовершенствования лабораторных методов выделения и идентификации этиологического агента, роста иммунокомпрометированных пациентов, накопления знаний о МБ [3, 17, 65, 69, 83, 95, 166, 241, 243].

Исследователи практически всех стран и континентов диагностируют МБ **различной локализации** [115, 117]. В США заболеваемость микобактериозами в 2009 г. составила 12,6 на 100 тыс. населения, из которых 83% составили легочные МБ и 17% – поражения внелегочной локализации (кожа, периферические лимфатические узлы, центральная нервная система) [135]. В Бразилии в 2003-2013 гг. диагностировали 100 пациентов с МБ. Наиболее распространенными видами НТМБ были *Mycobacterium avium complex* (MAC) в 35% случаев, *M. kansasii* в 17% и *M. abscessus* в 12% наблюдений [55].

Немецкие ученые, констатируя растущую распространенность и значение нетуберкулезных МБ в мире, выпустили рекомендации (2016 г.) с обобщающими аспектами эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, клинических проявлений, диагностики и лечения инфекции с наиболее распространенными возбудителями в *Германии* [216]. Достаточно подробное исследование по МБ органов дыхания опубликовано в 2017 г. *Британским торакальным обществом* [109].

Ретроспективное исследование МБ во *французском регионе Бордо* в период с 2002-2013 гг. позволило на примере 170 пациентов выделить основные локализации инфекции, вызванные 16 видами НТМБ: преобладали изолированные легочные поражения (54,1%), далее следовали инфекции кожи и мягких тканей (22,9%), полиорганные поражения (10,6%), лимфадениты (7,7%), костные и суставные инфекции (2,9%) и иные редкие локализации (1,8%) [45]. В 2014-2016 гг. в *Саудовской Аравии* идентифицировали 34 вида возбудителей МБ преимущественно среди пожилых (более 60 лет) пациентов мужского пола с поражением легких [253]. В *Корее* путем масштабного наблюдения пациентов с диагностированной инфекцией по критериям ATS/IDSA с 2001-2015 гг. определены эпидемиологические, клинические характеристики МБ органов дыхания [147].

В *южноафриканском* городском округе Йоханнесбург наблюдали пациентов с МБ с 2008–2012 гг., преобладали поражения легких с наиболее частыми возбудителями *M.kansasii* и *M.intracellulare*, а в *Австралии* за этот же период также преобладали легочные инфекции, но возбудители преимущественно *MAC* (71%) [117].

Данные, основанные на популяционных исследованиях, зафиксировали всемирное **увеличение распространенности** нетуберкулезных микобактериальных инфекций с 2000 г. [83, 202, 275]. В США в конце XX века заболеваемость МБ среди пациентов, не страдающих ВИЧ-инфекцией, достигла 17,7 на 100 тыс. населения и продолжает расти в XXI веке [46, 54, 203]. Если на начало 2009 г. американские ученые отметили распространенность МБ 12,6, то в 2012 г. этот показатель увеличился до 41,1 на 100 тыс. пациенто-лет [135]. В Великобритании заболеваемость МБ выросла с 4,0 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 6,1 в 2012 г. за счет патологии легких у пациентов 60 и более лет, вызванной *M.avium intracellulare* (43% от всех случаев МБ), *M.malmoense* и *M.kansasii* [180, 219]. В Швейцарии с конца XX века также отмечен рост МБ [168]. Заболеваемость МБ населения Дании за 1997-2008 гг. увеличилась с 0,58 до 1,5 на 100 тыс., причем наиболее значительно за период с 2003-2008 гг. [38]. В Нидерландах также отмечен рост МБ за 1999-2004 гг. преимущественно за счет поражения легких, вызванных *MAC* [246]. Немецкие исследователи зарегистрировали рост распространенности МБ легких с 2,3 до 3,3 на 100 тыс. населения в период с 2009-2014 гг. [210]. На Тайване в 2000-2008 гг. рост МБ отмечен

с 2,7 до 10,2 на 100 тыс. чел. [154]. В Австралии с 1999-2005 гг. число больных МБ органов дыхания увеличилось с 2,2 до 3,2 на 100 тыс. населения [240]. Распространенность инфекции в Корее увеличилась с 2009 (9,4 на 100 тыс. населения) до 2016 гг. (36,1 на 100 тыс. населения) [147, 282]. В Китае распространенность МБ увеличилась от 3,0% в 2008 году до 8,5% в 2012 году ($p < 0,001$) [275]. В Японии отметили более высокую в сравнении с другими экономически развитыми странами распространенность (66 на 100 тыс. в 2005 и 14,7 на 100 тыс. – в 2014 гг.) МБ [191, 192].

Распространение клинически значимых видов НТМБ в мире и России.

Клинически значимый вид *MAC* преобладает в Северной Америке и Восточной Азии, тогда как в регионах Европы более распространены *M.kansasii*, *M.xenopi* и *M.malmoense* [202]. На настоящий момент *MAC* и *M.kansasii* являются самыми распространенными видами НТМБ, вызывающими заболевания у человека во многих странах мира [33, 82, 94, 95, 121, 147, 167, 174, 243, 258]. По наблюдениям с 1978-1989 гг. А.Д. Evans и соавт. (Великобритания) *MAC* и *M.avium intracellulare (MAI)* составляют почти половину всех микобактериальных инфекций. Далее по распространенности идут *M.kansasii*, *M.gordoniae*, *M.chelonae*, *M.fortuitum* и *M.abscessus* [82, 153, 195, 248]. Р. Blanc и соавт. отметили наиболее распространенных возбудителей МБ во французском регионе Бордо с 2002-2013 гг. – *M.avium* (31,8%) и *M.intracellulare* (20%), реже *M.marinum* (13,5%), *M.kansasii* (10,6%), *M.xenopi* (9,4%), быстрорастущие микобактерии (9,4%), остальные медленно растущие микобактерии лишь в 5,3% случаев [45]. В Австралии по наблюдениям 1999-2005 гг. *M.intracellulare* явились основным этиологическим агентом МБ преимущественно среди пожилых женщин, причем клинико-рентгенологические проявления изменились от характерных полостных форм у курящих мужчин среднего возраста до очаговых изменений у пожилых женщин [240]. В Китае распространенность МБ увеличилась с 2008-2012 гг. за счет *M.kansasii* (45,0%), *M.intracellulare* (20,8%) и *M.chelonae / abscessus* (14,9%) [275]. В 130 лечебных учреждениях Японии у 67,4% (368 чел.) больных диагностировали МБ, вызванные *M.avium* (преимущественно относительно молодые женщины), у 32,6% - *M.intracellulare*. Даже в пределах страны отмечено преобладание разных возбудителей МБ в зависимости от географического положения, климатических условий: распространение МБ, вызванных *MAI*, выше в регионах Сикоку и Кюсю, а вызванных *M.avium* – в других [237]. На Окинаве - единственной префектуре Японии, классифицированной как субтропический регион, - с 2009-2015 гг. наиболее распространены *M.abscessus complex (MABC)* и *MAI* [146]. *M.malmoense*, как возбудитель МБ органов дыхания, фигурирует в США, Англии, Швеции, Нидерландах, г.Санкт-

Петербурге и Ленинградской области [18, 118]. По мнению ряда авторов, такие виды, как *M.gordoniae* и *M.simiae* крайне редко могут стать этиологическим фактором МБ и их обнаружение обычно трактуют как колонизацию. Наблюдения английских исследователей, напротив, свидетельствуют о росте заболеваемости за счет *M.gordoniae* с одного случая в 1995 г. до 153 в 2006 г. [180].

Распространение микобактериозов органов дыхания в мире и России.

Практически все исследователи в мире, за редким исключением, признают, что основные органы мишени при МБ – это респираторная система [70, 121, 141, 151, 162, 196, 242, 253]. Американские специалисты отмечают наиболее частое поражение легких в сравнении с другими локализациями, а среди самого распространенного возбудителя МБ легких – *MAC*, затем *M.kansasii* [85, 121, 135]. Далее следуют другие возбудители, вызывающие воспаление в легких - *M.abscessus*, *M.fortuitum*, *M.szulgai*, *M.simiae*, *M.xenopi*, *M.malmoense*, *M.celatum*, *M.shimodii* [247]. В Канаде, Соединенном Королевстве, странах юга Европы *M.xenopi* является второй после *MAC* причиной заболевания легких, в то время как в Скандинавии и северных районах Европы второй после *MAC* является *M.malmoense* [114, 116]. Среди возбудителей МБ органов дыхания, выявленных во Франции, также лидирующее положение занимали *MAC*, далее *M.xenopi*, *M.kansasii*, быстрорастущие *M.abscessus*. В Париже *M.xenopi*, как этиологический агент МБ легких, встречали чаще *MAC* [70]. В Иране, напротив, наиболее распространенный вид *M.simiae* (47,3%), затем – *M.chelonae* (14,5%), *M.kansasii* (14,5%), *M.abscessus* (10,9%) и *MAC* (9,1%) [226]. По наблюдениям 2014-2016 гг. в Саудовской Аравии наиболее частая локализация инфекции – это органы дыхания, а основные возбудители *M.simiae* (22,6%), *M.fortuitum* (18,1%) и *M.abscessus* (17,8%) [252].

С середины прошлого столетия в России НТМБ рассматривали преимущественно как возбудителей МБ у животных. Ввиду совершенствования видовой идентификации микобактерий и внедрения в рутинную практику современных методов микробиологической диагностики, в последние годы отмечен растущий интерес к НТМБ, как клинической проблеме у человека. Так, в бывшей союзной республике Российской Федерации Белоруссии за 2009 год диагностировали 5 пациентов с МБ органов дыхания. Возбудителями инфекции явились *M.fortuitum* (3 чел.), *M.kansasii* и *MAC* (по 1 чел.) [26]. Т.Ф.Оттен и А.В.Васильев с 1981-1990 гг. диагностировали 138 больных МБ легких на северо-западе России. *M.xenopi* явилась второй после *MAC* причиной заболевания легких, затем по частоте заболевание было вызвано *M.fortuitum* и *M.kansasii*. Авторы определили характерных возбудителей МБ в изучаемом регионе: преобладание *MAC* в Санкт-

Петербурге и Ленинградской области, *M.xenopi* – на Северо-Западе страны, *M.kansasii* – на Крайнем Севере [19]. В Архангельской области с 2010-2017 гг. диагностированы МБ органов дыхания 39 больным с преимущественными возбудителями *M.avium* и *M.intracellulare*. Заболеваемость составила 0,41 на 100 тыс. населения [9]. В республике Марий Эл с 2015-2016 гг. основными возбудителями МБ органов дыхания у 22 пациентов были *M.intracellulare* (77,3%), *M.avium* (18,2%) и *M.kansasii* (4,5%) [20].

В г. Москве среди 165 пациентов с диагностированными МБ органов дыхания с 2008-2017 гг. основными возбудителями явились медленно растущие НТМБ (*MAC* – 44,8%, *M.kansasii* – 22,4% и *M.xenopi* – 13,3%), далее по распространенности быстрорастущие (*M.chelonae complex* – 16,4%, *M.fortuitum complex* – 7,9%) [16].

Частота обнаружения клинически значимых НТМБ в целом по Российской Федерации не известна ввиду отсутствия отчетности и регистров по больным микобактериозами.

Контагиозность микобактериальных инфекций

Важным отличием НТМБ от комплекса *M.tuberculosis* считалось то, что они практически не передаются от человека к человеку [83, 273]. Объясняли этот факт отсутствием у НТМБ корд-фактора, являющегося основным фактором вирулентности микроорганизма. Но в последние годы появились подтверждения контагиозности МБ [51, 52, 53, 158, 165, 199]. Есть мнение о потенциальном заражении НТМБ пациентов с изменениями архитектоники легких (выраженные аномалии легочных сосудов, деформация бронхиального дерева, кистозные/буллезные изменения, бронхоэктазы, пневмофиброз, цирроз) при посещении лечебных учреждений [52, 88].

Вопрос контагиозности микобактериозов в настоящее время спорный.

Описаны различные пути распространения микобактериальной инфекции в больничных условиях: операции на сердце, связанные с пластической хирургией, увлажнители воздуха, кондиционеры, неполноценная дезинфекция, распространение микобактерий в водных системах больниц и, наконец, прямая и косвенная передача возбудителя от пациента к пациенту [51, 52, 233].

Известна природная видовая устойчивость НТМБ к действию хлора, различным антисептикам и способность к выживанию в экстремальных для них условиях путем синтеза защитной пленки [205]. Вспышки МБ в медицинских учреждениях, возможно, связаны с этим свойством НТМБ. В США за 20 лет выделили 40 культур (0,64%) НТМБ у реципиентов после трансплантации кроветворных стволовых клеток. У 15 реципиентов развился МБ легких в среднем через 61 день от переливания крови [90]. По наблюдениям

McCracken, H.Ye и соавт. возбудителем МБ явились быстрорастущие *M.chelonae* и *M.fortuitum*, обнаруженные при длительном применении внутривенных катетеров [170, 280]. У 374 (2,75%) из 13 593 пациентов европейских стран (Швеция, Великобритания, Франция) в 2,5 раза чаще наблюдали микобактериальную инфекцию (95% ДИ: 1,79; 3,60) у инфицированных условно патогенными внутрибольничными штаммами грам-отрицательных микроорганизмов *Stenotrophomonas maltophilia*, чем у не инфицированных ($p<0,0001$) [255]. Анализ генома *M.abscessus* у пациентов с МБ органов дыхания в Великобритании позволил выявить заражение от человека к человеку при неоднократном пребывании больных в лечебном учреждении. Механизм передачи не выяснен, по мнению авторов возбудитель демонстрирует повышенную вирулентность в моделях на мышах, а МБ у человека, вызванный *M.abscessus*, характеризуется неблагоприятным течением и исходом [53].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В международную статистическую систему учета болезней и проблем десятого пересмотра (МКБ-10), утвержденную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), микобактериозы включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00-B99) под буквенно-цифровым кодом A31. [15]:

A31.0. Легочная инфекция, вызванная *Mycobacterium*

Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:

- *avium*
- *intracellulare* [Battey bacillus]
- *kansasii*

A31.1 Кожная инфекция, вызванная *Mycobacterium*

Язва Бурули

Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:

- *marinum*
- *ulcerans*

A31.8 Другие инфекции, вызванные *Mycobacterium*

A31.9 Инфекция, вызванная *Mycobacterium*, неуточненная

Атипичная микобактериальная инфекция БДУ (без дополнительных уточнений, означающий "неуточненный" или "неустановленный").

Микобактериоз БДУ.

Кодирование диагноза микобактериоза по МКБ-11

В июне 2018 года ВОЗ опубликовала окончательную версию Международной статистической системы учета болезней и проблем одиннадцатого пересмотра (МКБ-11), утвержденную на Всемирной Ассамблее здравоохранения в мае 2019 года, которая вступила в силу с 1 января 2022 года. В МКБ-11 микобактериозы включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (1A00-1K6Z)», «Заболевания, вызванные микобактериями», подкласс «Инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (1B51)». В отличие от МКБ 10-го пересмотра, в новой версии расширены наиболее часто встречающиеся локализации микобактериозов, но без уточнения вида возбудителя:

1B51.0 Легочная инфекция, вызванная нетуберкулезной микобактерией

1B51.1 Нетуберкулезный микобактериальный лимфаденит

1B51.2. Кожная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.3 Распространенная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.4 Желудочно-кишечная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.Y Нетуберкулезная микобактериальная инфекция другой уточненной локализации

1B51.Z Нетуберкулезная микобактериальная инфекция неуточненной локализации

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация

Общепринятой клинической классификации МБ не существует. Зарубежные авторы ограничиваются кодами МКБ и указанием локализации процесса и вида возбудителя, иногда указывая ведущий рентгенологический синдром легочного поражения или указывая генерализацию процесса.

Классификация нетуберкулезных микобактерий

Согласно классификации Е.Н. Runyon, основанной на культуральных свойствах (по способности образования пигмента микроорганизмами) микобактерий и утвержденной в 1959 г. на Международной конференции по туберкулезу в г. Стамбуле [241], НТМБ подразделяют на 4 группы – первые три группы медленнорастущие, четвертая группа быстрорастущие:

- фотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент после экспозиции на свету. Потенциально патогенные для человека *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*;
- скотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент желто-оранжевого цвета в темноте. Это самая большая группа среди НТМБ (60-70%). Потенциально патогенные для человека *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*;
- нехромогенные, не образующие пигмента микроорганизмы. Потенциально патогенные для человека *M. avium complex*, *M. ulcerans*, *M. haemophilum*;
- потенциально патогенные для человека *M. fortuitum*, *M. abscessus*.

Эта группировка по мнению J.G. Weiszfeiler (1975 г.) не может быть признана научной классификацией, поскольку она не отражает генетической близости различных микобактерий, а также их патогенности для человека и животных. Вместе с тем группировка Е. Н. Рунуон представляет известные удобства, поэтому большинство микробиологов и эпидемиологов использовали ее длительное время. В последние десятилетия классификация Рунуон постепенно утрачивает свое значение в связи с разработкой современных методов идентификации НТМБ (молекулярно-генетических, высокоэффективной жидкостной хроматографии), а выявление новых видов микобактерий вызывает затруднения в регистрации их согласно данной классификации.

Характеристика НТМБ в зависимости от патогенности для человека дана Е. Wolinsky [274], выделившим 5 следующих групп:

- туберкулезные микобактерии млекопитающих (группа туберкулеза) — *M. tuberculosis*, *M. bovis* (включая микобактерии БЦЖ), *M. africanum*;
- *M. leprae*;
- медленнорастущие, потенциально патогенные — *M. avium* (комплекс *M. avium* — *intracellulars*), *M. scrofulaceum* (эти два возбудителя образуют комплекс *MAIS*), *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. simiae*;
- быстрорастущие, потенциально патогенные — *M. fortuitum* и *M. chelonae* (образуют комплекс *fortuitum*);
- непатогенные, быстрорастущие и обнаруженные в тканях человека — *M. gordonae*, *M. gastri*, *M. terrae* (комплекс *M. terrae*, *M. nonchromogenicum*, *M. trivialae*), *M. flavescens*. Непатогенные, быстрорастущие *M. smegmatis*, *M. vaccae*, *M. parafortuitum* (комплекс).

В клинических целях чаще всего используют упрощенную классификацию патогенных для человека НТМБ, в основу которой положены скорость роста на питательных средах (табл. 2) [71].

Таблица 2. Быстрорастущие и медленно растущие НТМБ, являющиеся возбудителями заболеваний легких (по С.Л.Дэли, Д.Е.Гриффит, 2010).

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

Эта классификация проста и удобна для врача клинициста, поскольку отражая культуральные свойства возбудителей инфекции, позволяет выделить различия МБ по клинико-лабораторным характеристикам, рентгенологическим особенностям, а, следовательно, более дифференцированно подойти к определению тактики лечения, объему терапии и прогнозу в зависимости от возбудителя.

В России имелись предложения по использованию классификации, аналогичной принятой для туберкулеза (VIII Всесоюзный съезд фтизиатров, 1973 г.), для формулирования диагноза микобактериоза. При этом в диагнозе рекомендовали указывать

форму и фазу процесса, название возбудителя, сведения о лекарственной устойчивости, осложнениях и сопутствующих заболеваниях.

Таким образом, по аналогии с туберкулезом, при микобактериозе формирование диагноза возможно на основе:

- клинической формы микобактериоза;
- характеристики микобактериального воспаления;
- осложнений микобактериоза;
- остаточных изменений после излеченного микобактериоза.

Основные клинические формы микобактериоза:

Микобактериоз органов дыхания;

Микобактериоз внутригрудных лимфатических узлов;

Диссеминированный микобактериоз легких;

Очаговый микобактериоз легких;

Инфильтративный микобактериоз легких;

Кавернозный микобактериоз легких;

Фиброзно-кавернозный микобактериоз легких;

Микобактериоз плевры (в том числе эмпиема);

Микобактериоз трахеи, бронхов, верхних дыхательных путей;

Генерализованный микобактериоз;

Микобактериоз других органов и систем;

Микобактериоз, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией.

Характеристика микобактериального воспаления.

Локализация и распространенность указываются в легких по долям и сегментам; по локализации поражения в других органах и системах;

Фазы процесса: инфильтрация, распад, обсеменение; рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление;

Вид нетуберкулезных микобактерий, устойчивость к антибактериальным препаратам.

Осложнения микобактериоза.

Кровохарканье, легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи.

Остаточные изменения после излеченного микобактериоза.

Органы дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты, плевральные сращения, пневмосклероз, цирроз, состояние после хирургического вмешательства и др.

Рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление, состояние после оперативных вмешательств.

Примеры формулировок диагноза:

а. Инфильтративный микобактериоз верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, *МАС+* с чувствительностью к кларитромицину, моксифлоксацину и линезолиду. Свершившееся кровохарканье от 01.01.2022. ДН 0-1 степени.

б. Хронически текущий микобактериоз ВГЛУ, осложненный нодуло-бронхиальным свищем нижнедолевых бронхов слева, лимфогенной диссеминацией в S₆ левого легкого, левосторонним экссудативным плевритом в фазе рассасывания и кальцинации ВГЛУ, рубцевания бронхоnodулярного свища, рассасывания диссеминации и плеврита. НТМБ *M.kansasii*±. Остаточные изменения в виде рубцового стеноза 2 степени верхнедолевых бронхов слева. ДН 0.

в. Очаговый микобактериоз легких в фазе рассасывания и уплотнения, *M.fortuitum*-. ДН 0. Бронхоэктазы нижней доли левого легкого с формированием цирроза.

г. Диссеминированный туберкулез легких в ассоциации с микобактериозом (ДНК МБТ+ однократно; *МАС+* многократно).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы МБ органов дыхания обычно неотличимы от таковых при туберкулезе.

Начало заболевания у пациентов чаще может быть бессимптомное, подострое и постепенное. Острое начало малохарактерно для МБ. Проявления микобактериальной инфекции напоминают симптомы вегетативной дисфункции (слабость, потливость, повышенная утомляемость, боли в области сердца) и носят постепенный или подострый характер. Между первым проявлением заболевания и периодом более выраженной симптоматики может быть улучшение состояния и стихание симптомов. Возможен длительный продромальный период, составляющий от одного до 72 месяцев, а у некоторых больных более 10 лет [274].

Клинические проявления МБ органов дыхания варьируют от полного отсутствия симптоматики до респираторных и общих интоксикационных жалоб разной степени выраженности. Часто, несмотря на кажущееся отсутствие клинической симптоматики при выявлении МБ, при более тщательном сборе анамнеза пациенты предъявляют жалобы респираторного и интоксикационного характера. В клинической картине МБ, так же как

при туберкулезе, выделяют синдром воспалительной интоксикации (недомогание, слабость, лихорадка, ночная потливость, потеря аппетита со снижением массы тела) и бронхолегочные проявления (длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой, иногда со скудной слизистой или слизисто-гноющей мокротой, умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке). Выраженность клинических проявлений МБ органов дыхания зависит от распространенности поражения легких. При этом МБ часто сопровождают симптомы, ассоциированные с предшествовавшими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмоконйоз, злокачественное образование легкого и т.д.). У части пациентов жалобы действительно отсутствуют [литерат].

При объективном осмотре больного и аускультации легких характерны жесткое дыхание, иногда выслушивают ослабленное дыхание в сочетании с сухими и разнокалиберными влажными хрипами. Перкуторный коробочный звук отмечен при наличии эмфиземы, притупление легочного звука в очень редких случаях. Иногда выявляют увеличение периферических лимфоузлов, преимущественно за счет над- и подключичных, подмышечных групп. Деформация ногтей и ногтевых фаланг, как клиническое проявление хронической дыхательной недостаточности с гипоксией тканей и органов, редкий симптом [литерат].

Маркеры острофазовых белков воспаления - ускоренная СОЭ до 40 мм/час отмечена достаточно часто, реже лейкоцитоз (от 10,5 до 14,7·10⁹), палочкоядерный сдвиг в единичных случаях [литерат].

Функция внешнего дыхания у большинства больных МБ органов дыхания в пределах вариантов нормы, хотя иногда имеют место нарушения по рестриктивному и обструктивному типам [литерат].

Эндоскопическая картина мало отличается от таковой при неспецифическом воспалении: атрофия слизистой оболочки трахеи и бронхов может быть как ограниченная, так и диффузная, эндобронхит со слизистым или гнойным секретом, отмечено усиление сосудистого рисунка. Микобактериальное воспаление слизистой оболочки бронхов аналогично туберкулезному эндоскопически проявляется в виде сужения просвета бронхов с рубцовой деформацией стенок, инфильтратоподобным поражением стенки и/или пигментными пятнами на слизистой оболочке, остаточными изменениями перенесенных лимфобронхиальных свищей.

Большинство пациентов МБ с обнаруженными медленно растущими НТМБ имеют в анамнезе хронические воспалительные заболевания легких. Астения, потеря массы тела,

хронический малопродуктивный кашель и одышка - наиболее распространенные клинические симптомы заболевания [70].

Характерные симптомы МБ, вызванного быстрорастущими микобактериями, связаны, как правило с перенесенным туберкулезом, сопутствующими муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической респираторной инфекцией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и возникают в возрасте до 50 лет. Течение воспаления медленно-прогрессирующее. Молниеносное и быстро прогрессирующее заболевание может возникнуть в сочетании с гастроэзофагеальными расстройствами [267].

Существенными рентгенологическими проявлениями микобактериального воспаления являются преимущественно верхнедолевая локализация патологических изменений, выраженный полиморфизм с наличием фиброза, кальцинированных зон, полостных образований, очагов отсева в соседних и отдаленных сегментах (сила рекомендаций D, уровень доказательств 3).

Роль микобактериальной респираторной инфекции в изменении архитектоники и ремоделировании легочной паренхимы не определена [176]. Наличие и прогрессирование фиброза, легочной гипертензии и других осложнений, возможно, связано с сопутствующей хронической патологией органов дыхания. Как правило, у пациентов с полостной формой наблюдали прогрессирование болезни с обсеменением окружающей легочной ткани, а пациенты с очаговой формой отличались более «доброкачественным» торпидным течением [95].

При отсутствии клинических и рентгенологических различий следует морфологическая верификация с визуализацией гранулематозного воспаления и поиском культуры НТМБ в диагностическом материале, обнаружение которой определяет диагноз (сила рекомендаций А, уровень доказательств 1)

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ МАС

Вид *Mycobacterium avium complex* – возбудитель МБ относится к медленно растущим кислотоустойчивым микобактериям. Заболевания легких, вызванные нетуберкулезными микобактериями вида *Mycobacterium avium complex* (МАС), наиболее распространены в мире. МАС являются самым частым возбудителем МБ респираторной системы в Соединенных Штатах Америки, в районах Канады, Соединенного Королевства, странах юга Европы, во Франции, на северо-западе России, в Москве и Московской области [6, 11, 19, 70, 85, 114, 115, 121]. Клиническое распознавание МБ, вызванного МАС, связано не только сходной со сходной клинико-рентгенологической и морфологической картиной при туберкулезе [102, 107, 230, 236], но и длительностью и трудностями видовой идентификации микобактерий. Согласно систематики Национального центра

биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information), в состав *Mycobacterium avium complex* в настоящее время включены:

- *Mycobacterium arosiense*
- *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium bouchedurhonense*
- *Mycobacterium chimaera*
- *Mycobacterium colombiense*
- *Mycobacterium indicus pranii*
- *Mycobacterium intracellulare*
- *Mycobacterium mantenii*
- *Mycobacterium marseillense*
- *Mycobacterium paraintracellulare*
- *Mycobacterium timonense*
- *Mycobacterium vulneris*
- *Mycobacterium yongonense*

Наиболее частые виды *MAC*, вызывающие поражение органов дыхания – это *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*.

Начало заболевания, жалобы. При МБ, вызванных *MAC*, отмечено чаще подострое начало заболевания. Бессимптомное начало при МБ, вызванном *MAC*, также не редкость, хотя при ретроспективном опросе пациенты отмечали разной степени выраженности респираторные жалобы. Как правило, пациентов выявляют при обращении за медицинской помощью с жалобами общего и респираторного характера, реже при медицинском осмотре по поводу иного заболевания. Большинство пациентов проходят наблюдение и лечение по поводу предполагаемых туберкулеза, неспецифических заболеваний легких. Отмечены случаи установления МБ через год и более 5 лет от появления жалоб и/или рентгенологических проявлений. Пациенты предъявляют различные интоксикационные жалобы, их беспокоит кашель, отделение мокроты, лихорадка преимущественно до субфебрильных цифр, психоэмоциональные расстройства. Реже отмечена одышка при физической нагрузке, снижение массы тела, сердцебиения и нарушения ритма, боли в грудной клетке и кровохарканье.

Объективный статус. При объективном осмотре не отмечено значительных и выраженных отклонений от нормы. Нечасто отмечена деформация грудной клетки, увеличение периферических лимфатических узлов над- и подключичной групп. Редко имеют место клинические проявления хронической дыхательной недостаточности в виде цианоза, деформации ногтевых фаланг по типу «часовых стеклышек» и пальцев рук по типу

«барабанных палочек». У пациентов с МБ изменен перкуторный звук, аускультативно можно выслушать патологическое дыхание – чаще жесткое и ослабленное с наличием влажных и сухих хрипов. Показатели гемограммы и периферической крови обычно в пределах вариантов нормы, хотя у отдельных больных может быть повышение маркеров воспаления (лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы, СОЭ). Нарушений функции мочевыделительного аппарата у больных МБ, вызванными МАС, не обнаружено, но наблюдаемая незначимая пиурия практически у всех пациентов, а микрогематурия и транзиторная протеинурия отмечена у части больных.

Иммунологические пробы с использованием 2 ТЕ ППД мало информативны [47]. Пробы с видоспецифичными белками-антигенами (CFP10 и ESAT-6) более информативны: проба с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтест), квантифероновый тест с использованием набора «QuantiFERON-TB Gold» отрицательные у большинства, а положительные – у незначительной части пациентов с МБ.

Рентгенологическая картина. Рентгенологическими проявлениями МБ, вызванных медленно растущими МАС, являются множественные уплотнения и/или бронхоэктазы, полостные образования с фиброзными стенками и одиночные очаговые тени [125]. При компьютерном исследовании высокого разрешения рентгенологическая картина при МАС-воспалении сходна с уплотнениями, сопровождающими бронхоэктатическую болезнь [244]. Чаще очаговые изменения в легких двусторонние, расположенные несимметрично; односторонняя локализация очагов отмечена реже, как и двусторонняя симметричная диссеминация. У пожилых некурящих женщин МБ, вызванные МАС, рентгенологически могут проявляться двусторонними очаговыми и интерстициальными изменениями легочной паренхимы [107, 179, 196, 204]. Нередкими рентгенологическими проявлениями МАС-инфекции возможны фокусные изменения: чаще односторонние, реже двусторонние инфильтративные зоны микобактериального воспаления [63]. Полости при МАС-инфекции с фиброзными стенками, расположены апикально, иногда полостные образования достигают гигантских размеров чаще у курящих и злоупотребляющих алкоголем мужчин [107, 125, 196]. Чаще полости односторонние, иногда полостные изменения отмечены в обоих легких. В количественном отношении может быть одиночная или две полости, иногда визуализируют множественные полости с фиброзными, неравномерно утолщенными стенками. В отличие от Т.Е. Hartman и соавт., у больных МБ в России локализация полостей разнообразная, а размеры преимущественно небольшие [23, 107, 196]. При отсутствии лечения эта форма МБ, как правило, прогрессирует в течение 1-2 лет. Также отмечено сочетание полостных изменений с инфильтративными участками воспаления в окружающей легочной ткани, частые интерстициальные изменения легочной

паренхимы, реже усиление и деформация легочного рисунка [107, 179, 196, 204]. Достаточно часто имеют место плевральные сращения преимущественно с вовлечением в воспалительный процесс плевральных листов множественной локализации. У большинства пациентов наблюдали бронхоэктатическую трансформацию бронхиального дерева, реже буллезную и/или кистозную, нередко с зонами гиповентиляции от одного-двух сегментов до доли легкого.

Проявления дыхательной недостаточности. Значительных и резких нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с МБ, вызванными *MAC*, не установлено. Отмечены умеренные рестриктивные и обструктивные нарушения респираторной функции, обусловленные как основным заболеванием, так и сопутствующей хронической неспецифической инфекцией бронхиального дерева, которая имела место у большинства пациентов.

Бронхоскопическое обследование. Эндоскопическое обследование бронхиального дерева больных МБ выявило разнообразные изменения: атрофические изменения слизистой оболочки респираторного тракта у большинства больных, реже проявления катарального, слизисто-гнойного и гнойного бронхита. Выявлены такие проявления микобактериального воспалительного процесса, как инфильтрация слизистой оболочки и рубцовые изменения, деформация, пигментация, сужение просвета бронхов. В отличие от воспаления, вызванного *Mycobacterium tuberculosis complex*, у больных *MAC*-инфекцией не отмечено формирование свищей в бронхиальном дереве ввиду отсутствия поражения внутригрудных лимфатических узлов. При цитологическом исследовании браш-биоптата стенки бронхов или смыва из бронхов можно определить элементы эпителиоидноклеточной гранулемы. В осадке бронхоальвеолярной лаважной жидкости можно обнаружить кислотоустойчивые микобактерии люминесцентной бактериоскопией, а культуральным методом идентифицировать *MAC*, нередко в ассоциации с неспецифической флорой и гораздо реже – с грибковой колонизацией.

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *M.KANSASII*

M.kansasii вызывают хронические заболевания легких, напоминающие по клинорентгенологической картине классический туберкулез, с преимущественным вовлечением верхних отделов легких и деструктивным характером воспаления.

У подавляющего большинства больных с МБ, вызванными *M.kansasii*, рентгенологическая картина идентична инфильтративному туберкулезу в фазе распада и обсеменения [41]. У другой части пациентов рентгенологическая картина заметно отличается. Иногда это полиморфные, сливающиеся очаги с наличием нескольких полостей

распада с неравномерно утолщенными стенками. Возможна лимфогенная диссеминация с развитием плеврита, поражением бронхов и формированием сливающихся участков уплотнения легочной ткани, сходных с легочным компонентом первичного туберкулезного комплекса при поражении внутригрудных лимфатических узлов. Нередко визуализировали немногочисленные мелкие и среднего размера очаги на фоне ячеистой деформации легочного рисунка в обоих легких, умеренных плевральных наслоений и двусторонней эмфиземы [4].

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *M.XENOPHILUS*

Клиника. У части пациентов с инфекцией *M.xenophilus* заболевание носит хронический, медленно прогрессирующий характер с респираторными симптомами и обширными рентгенологическими изменениями на протяжении многих лет (иногда до 19 лет). У других отмечено подострое начало с ограниченным поражением легочной паренхимы [229]. Рентгенологически при *M.xenophilus* отмечают полиморфную диссеминацию на фоне грубой деформации легочного рисунка и выраженных пневмосклеротических изменений (смещение корней легких, средостения, уменьшение в объеме долей легких, буллезная эмфизема) с наличием толстостенных полостей. Иногда наблюдали одиночные полости в уменьшенной доле легкого без очагов и инфильтрации с обсеменением окружающей легочной ткани, редко – одиночный фокус с просветлением в центре [23, 56].

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *M.FORTUITUM*

M. fortuitum наиболее распространенный возбудитель из быстрорастущих НТМБ. Микобактерия вызывает генерализованные диссеминированные процессы, заболевания легких, кожные и послеоперационные инфекции.

Клинико-рентгенологические проявления. Одним из многочисленных факторов риска при МБ, вызванных *M.fortuitum*, могут явиться хроническое воздействие желудочно-кишечного содержимого на трахеобронхиальное дерево вследствие гастро-эзофагеального рефлюкса [192]. Рентгенологически отмечают полиморфную диссеминацию, в т.ч. с однородными фокусами среднего размера; реже односторонние множественные полиморфные полости с бронхоэктазами при выраженных плевральных наслоениях; одиночные однородные фокусы; полости неправильной формы с тонкими стенками на фоне ячеистой деформации легочного рисунка.

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *M.CHELONAE*

В случае МБ, вызванных *M.chelonae*, рентгенологическая картина представлена преимущественно очагами и фокусами в верхних отделах легких. Характерно распространенное поражение легких в виде мелко- и среднеочаговой диссеминации часто на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка и распространенных бронхоэктатических изменений [16, 111]. Деструкция отмечена только в 15% случаев, а множественные полости распада являются редким проявлением [104].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

За основу критериев установления диагноза микобактериозов взято руководство Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2007 г., а также рекомендации Британского торакального общества (BTS) 2017 г. (см. табл. 3).

Таблица 3. Критерии диагностики микобактериозов легких (по An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, 2007) [95]

Клинические критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие симптомов заболевания легких • Наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при компьютерной томографии высокого разрешения мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами • Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Два или более положительных посева мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата следует повторить исследование на кислотоустойчивые микобактерии и посев) <li style="text-align: center;">или • По меньшей мере один положительный посев на НТМБ бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов <li style="text-align: center;">или • Гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые микобактерии) при положительном посеве на НТМБ, или по меньшей мере один положительный посев мокроты, или посев БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМБ

Диагностика микобактериозов включает этапы:

- Установление диагноза «микобактериоз» с помощью клинических, рентгенологических, микробиологических методов, включая инструментальные (инвазивные) и хирургические методы получения диагностического материала;
- Определение спектра лекарственной чувствительности культивированных НТМБ.

Диагностические методы при установлении диагноза «микобактериоз» должны включать:

- Клинические методы
- Лабораторные методы
- Методы лучевой визуализации
- Другие методы визуализации
- Микробиологические методы
- Иммунологические методы
- Молекулярно-генетические методы
- Методы функциональной диагностики
- Инструментальные методы диагностики
- Хирургические методы диагностики.

Основное клиническое обследование больного позволяет оценить объективный статус больного, наличие и степень органной недостаточности, сопутствующей патологии в целях определения рациональной тактики ведения пациента.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Диагностику МБ у взрослых рекомендуется основывать на оценке клинических симптомов, рентгенологических проявлений, морфологического подтверждения гранулематозного воспаления в сочетании с обязательным обнаружением в диагностическом материале типированных до вида НТМБ при исключении других причин выявленных изменений [95].

Комментарии: При обнаружении в мокроте учитывать не менее двух разных проб с типированием в них одного и того же вида НТМБ. Однократное обнаружение НТМБ в мокроте с типированием до вида следует рассматривать как колонизация респираторного тракта. Однократное обнаружение НТМБ с типированием до вида в бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов достаточно для установления диагноза микобактериоза.

2.1 Жалобы, анамнез

Жалобы пациентов с микобактериозом органов дыхания.

Неспецифические:

- недомогание
- слабость
- снижение активности и/или работоспособности
- лихорадка
- потливость
- снижение или отсутствие аппетита
- снижение массы тела

Специфические:

- сухой кашель или с отделением мокроты более двух недель
- кровохарканье
- одышка
- боль в грудной клетке

Патогномоничные: нет

Сбор сведений об истории жизни, болезни и сопутствующей патологии.

- Сбор данных анамнеза жизни о психическом, физическом и социальном статусе больного, физическое и психическое развитие больного в детстве и юности, настоящие условия жизни и питания, вредные привычки, место работы и стаж, наличие или отсутствие профессиональной вредности, перенесенные заболевания, травмы или операции, склонность к аллергическим реакциям, наследственность, а также акушерский анамнез у женщин.

- Наличие или отсутствие контакта с больным туберкулезом.

- Наличие в анамнезе туберкулеза, клиническая форма, наличие или отсутствие бактериовыделения, уточнение метода идентификации (люминесцентная микроскопия или культивирование на питательных средах), давность заболевания, сроки лечения, объем терапии.

- Уточнение момента возникновения жалоб и их изменение с течением времени.

- Сбор данных о начале и характере течения болезни.

- Сбор сведений о сопутствующей патологии и объеме терапии (в том числе с иммуносупрессивным действием) с заключением соответствующих специалистов.

- Установление возможных причин возникновения МБ, уточнение методов предпринятого лечения (или самолечения).

Клинические методы

Методы клинического обследования больного являются незаменимым инструментом в процессе установления диагноза. Владение техникой клинической диагностики больного и умение интерпретировать полученные при этом данные позволяют правильно ориентировать врача на пути установления МБ. Клинические методы исследования общедоступны и не требуют никаких специальных инструментов, что делает их еще более ценными в различных ситуациях, когда дополнительные (аппаратные и лабораторные методы обследования) являются недоступными.

Методы клинической диагностики позволяют изучить наличие и степень выраженности неспецифических, специфических жалоб, симптомов и синдромов, характерных для МБ. Клиническое обследование больного позволяет собрать сведения об истории настоящей болезни и сопутствующей патологии, оценить объективный статус больного, локализацию воспалительного процесса, наличие и степень органной недостаточности.

2.2 Физикальное обследование

Осмотр больного – общий и специальный.

Общий осмотр: оценка общего состояния больного, положение тела, общий вид (*habitus*), осанка, цвет кожи, выражение лица, рост, вес тела, походка. Оценка физического развития, определение индекса массы тела, термометрия. Осмотр головы, лица, шеи, туловища, конечностей, определение состояния подкожной жировой ткани, костно-мышечной системы, лимфатических узлов. Последовательная пальпация кожных покровов, мышц и костей, грудной клетки, брюшной полости, зон скопления лимфатических узлов, определение места расположения различных органов (как при их нормальной локализации, так и в случае их смещения), консистенции и эластичности тканей организма, характера движения органов, локальной температуры, болезненных участков, места локализации травмы, наличия патологических образований в различных частях тела, свищевых отверстий на поверхности тела, увеличенных периферических лимфатических узлов.

Специальный осмотр. Осмотр ногтевых фаланг и ногтевых пластин позволяет выявить клинические проявления хронической дыхательной недостаточности. Перкуссия грудной клетки позволяет определить высоту звука простукиваемой области: при перкуссии над легочной тканью (ткань с низкой плотностью) возникают низкие звуки, а при простукивании сердца (плотные ткани) – высокие. Барабанный звук при перкуссии легких свидетельствует о скоплении воздуха в плевральной полости при пневмотораксе. Аускультация определяет различные поражения легких и бронхов: патологическая аускультативная картина позволяет определить локализацию воспаления в легочной ткани

и/или бронхиальном дереве, характер хрипов позволяет предположить отношение к определенной нозологии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- Сбор жалоб и анамнеза рекомендуется всем пациентам. Позволяют сузить диагностический поиск до инфекционной патологии органов дыхания, выявив специфические жалобы, симптомы и синдромы, характерные для МБ.

2.2 Лабораторные диагностические исследования

Клинические анализы крови и мочи.

Биохимический анализ крови. Изменения биохимических показателей крови при заболеваниях легких стойкие и сохраняются длительное время (до 4 – 5 месяцев) после прекращения воспалительного процесса.

Определение общего белка (при туберкулезе, гнойных процессах, сопровождающихся выделением большого количества мокроты, а также при амилоидозе, которому свойственна высокая протеинурия, может уменьшаться).

Определение содержания мочевины и остаточного азота (диагностика амилоидоза внутренних органов при хроническом воспалении в легких).

Определение содержания билирубина, трансаминаз (аспаргиновой, аланиновой, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы).

Определение содержания сахара (диагностика и коррекция лечения при сопутствующем сахарном диабете).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендуется проведение развернутого общего (клинического) анализа крови всем пациентам при первичной диагностике и в динамике с целью оценки возможного воспаления.

Комментарий: частота исследования в динамике определяется индивидуально.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендовано исследование маркеров воспаления с целью определения степени активности микобактериального воспаления.

- Рекомендовано исследование стандартных показателей биохимического анализа крови с целью контроля их на этапе начала, в процессе длительной многокомпонентной антибактериальной терапии.

Комментарий: частота исследований в динамике определяется индивидуально.

2.3 Дополнительные лабораторные исследования

Соотношение количества альбуминов и глобулинов (острые и хронические воспалительные процессы в легких протекают на фоне уменьшения количества альбуминов и увеличения глобулинов; при хронических неспецифических заболеваниях легких преимущественно увеличивается содержание α 1-глобулинов, а при активном туберкулезном процессе α 2-глобулинов; уровень β -глобулинов резко возрастает при амилоидозе и хронических неспецифических заболеваниях легких; изменения содержания γ -глобулинов в крови менее закономерны, но могут свидетельствовать об активности воспаления).

Определение показателей острой фазы воспаления: С-реактивный белок, гаптоглобин, содержание сиаловых кислот.

Определение электролитного состава крови: калий, натрий, кальций, хлор (содержание хлоридов в сыворотке крови уменьшается при крупозной пневмонии).

Определение состояния гемостаза по данным коагулограммы и тромбоэластограммы.

Определение α 1-протеиназного ингибитора (диагностика наследственно-дегенеративных заболеваний легких).

Определение газового состава крови.

Определение парциального давления кислорода и углекислого газа, кислотность (рН) крови, насыщение кислородом гемоглобина в эритроцитах.

Общий анализ мокроты (определение общего количества; макроскопическое, химическое, микроскопическое и бактериоскопическое определение ее свойств).

Определение электролитов в секрете потовых желез (концентрация натрия и хлора в секрете потовых желез увеличивается при муковисцидозе).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Методы лучевой визуализации

Методы лучевой диагностики позволяют визуализировать характер и распространенность патологического процесса с целью диагностики, дифференциальной диагностики, определения показаний к этиотропной терапии и объему терапии, определения показаний к оперативному вмешательству при микобактериозах.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендовано обязательное проведение всем пациентам. Позволяет определить локализацию, характер патологии органов грудной клетки. Позволяет

определить этапы и объемы диагностических мероприятий. Рекомендовано исследование в динамике с целью контроля эффективности лечебной тактики, определения показаний к оперативному лечению.

Комментарий: частота исследования в динамике определяется индивидуально. В случае диагностического этапа определяется по показаниям. При установлении диагноза микобактериоза, как правило, каждые 2 месяца.

Рентгенологический метод. Рентгеноскопия; обзорная рентгенография в прямой и боковых проекциях, флюорография органов грудной клетки (в том числе цифровая рентгенография и флюорография).

Компьютерная томография органов грудной клетки (спиральная, высокоразрешающая, динамическая и экспираторная компьютерная томография).

Лучевая диагностика с контрастированием рентгеноконтрастным веществом: ангиопульмонография, позволяющая оценить кровотоки как во всем малом круге, так и в какой-то его части; бронхиальная артериография позволяет оценить сосудистое дерево, сопровождающее бронхи, выявить источник легочного кровотечения, найти аномалии развития сосудов в ткани легкого; верхняя каваграфия, позволяющая выявить сдавление верхней полой вены образованием легкого или средостения.

Лучевая диагностика с контрастированием воздухом: плеврография позволяет определить и изучить плевральныеращения, сумки и свищи; диагностический пневмоторакс для определения связи имеющегося в легких образования с грудной стенкой; пневмомедиастинография для распознавания отдельных органов средостения и образований в них; пневмомедиастинотомография с целью распознавания кист и опухолей средостения; фистулография с целью исследования свищевых ходов, сформировавшихся между бронхами, грудной стенкой, плевральной полостью, при внутренних свищах, многокамерной эмпиеме плевры.

Сцинтиграфия с целью функциональной визуализации сосудов легких.

Другие методы визуализации

Ультразвуковое исследование плевры для обнаружения в ней выпота – экссудата, транссудата.

Чреспищеводное и чрезбронхиальное ультразвуковое исследование с введением датчика в пищевод и просвет бронха для проведения диагностической пункции патологических внутригрудных лимфоузлов под визуальным контролем.

Ультразвуковое исследование брюшной полости (с целью определения поражения органов брюшной полости, как осложнений инфекции органов дыхания, определения размеров внутрибрюшных лимфатических узлов).

Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки (при отсутствии лучевой нагрузки на организм визуализация опухолевого процесса, увеличенных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости).

Позитронно-эмиссионная томография путем трехмерного изображения позволяет визуализировать органы и ткани, обнаружить в них дефекты накопления, исключить поражения внелегочной локализации.

Методы функциональной диагностики

Методы функциональной диагностики не имеют значения для нозологической и/или этиологической диагностики, но важны при определении тактики ведения больных с микобактериозами.

Методы функциональной диагностики внешнего дыхания и сердечно-сосудистой систем имеют большое значение в комплексном обследовании больных, страдающих заболеваниями легких и бронхов:

Пикфлоуметрия

Спирография с пневмотахометрией, тест с бронхолитиком

Бодиплетизмография (общая плетизмография тела)

Исследование эластической отдачи (или растяжимости) легких

Определение диффузионной способности легких

Кардио-пульмонарное нагрузочное тестирование

Пульсоксиметрия

Электрокардиография

Эхокардиография

Катетеризация легочной артерии

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендовано обязательное проведение всем пациентам. Позволяют выявить наличие дыхательной и сердечной недостаточности нередко задолго до появления первых клинических симптомов; установить тип, характер и степень выраженности;

проследить динамику изменения функций аппарата внешнего дыхания и сердечной деятельности в процессе развития МБ и под влиянием лечения.

Комментарий: частота исследования в динамике определяется индивидуально.

Инструментальные методы диагностики

Направлены на получение визуальной картины изменений в пораженных органах, получение материала для морфологического и микробиологического исследования, а также для выявления клинически значимой патологии респираторной системы и иных органов и тканей

Фибробронхоскопия с осмотром слизистой оболочки трахеи и бронхов первого, второго и третьего порядков. По показаниям проводят браш-биопсию слизистой оболочки бронхов и трансбронхиальную биопсию легочной ткани. Взятие смывов на кислотоустойчивые микобактерии. Определение состояния сурфактантной системы легких из бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано обязательное проведение всем пациентам. Позволяет визуализировать эндоскопические проявления микобактериального воспаления слизистой оболочки трахеи и бронхов разного калибра. Позволяет установить диагноз МБ при обнаружении НТМБ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и промывных водах бронхов. Позволяет верифицировать гранулематозное воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева и ткани легкого путем биопсии патологического участка слизистой оболочки, трансбронхиальной биопсии из пораженного участка легочной паренхимы.

Комментарий: исследование проводят при первичной диагностике патологии органов дыхания. Повторное/контрольное исследование и частота исследования в динамике определяется по показаниям индивидуально.

Эндосонография (оценка состояния и биопсия лимфатических узлов средостения).

Плевральная пункция (определение характера и объема плевральной жидкости, взятие материала на кислотоустойчивые микобактерии, удаление жидкости из плевральной полости и последующее введение лекарственных веществ с лечебной целью).

Пункция полости перикарда (определение характера перикардальной жидкости, взятие материала на кислотоустойчивые микобактерии, удаление жидкости из перикардальной полости и последующее введение в нее лекарственных веществ с лечебной целью).

Пункция свищевого хода, отверстия (определение характера содержимого свищевого хода, взятие материала на кислотоустойчивые микобактерии, удаление содержимого из свищевого хода и последующее введение в него лекарственных веществ с лечебной целью).

Хирургические методы диагностики

Торакоскопия (оценка висцерального и париетального листков плевры, взятие биопсии плевры, краевая резекция легкого с гистологическим исследованием материала, биопсия всех доступных групп внутригрудных лимфатических узлов, разъединение плевральных спаек и т.д.).

Медиастиноскопия.

Торакотомия.

2.5 Иные диагностические исследования

Иммунологические методы

При диагностике микобактериозов обязательным является исследование на ВИЧ-инфекцию и степень иммунодефицита

Имуноферментный анализ в сочетании с электрофорезом (иммуноблоттинг) – диагностика ВИЧ-инфекции.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано обязательное проведение всем пациентам. Иммуносупрессия на фоне ВИЧ-инфекции, наряду с медикаментозной иммуносупрессией (системная глюкокортикостероидная, цитостатическая, генно-инженерная биологическая терапия) является одним из важнейших факторов риска развития МБ.

Комментарий: *исследование проводят при первичной диагностике патологии органов дыхания.*

Общая оценка иммунного статуса

Оценка клеточного иммунитета (количество Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови, бласттрансформация Т-лимфоцитов под действием Т-клеточных митогенов).

Оценка гуморального иммунитета (уровень иммуноглобулинов классов G, M, A, D, E в сыворотке крови, количества специфических антител, катаболизм иммуноглобулинов,

гиперчувствительность немедленного типа, показатель В-лимфоцитов в периферической крови, бласттрансформация В-лимфоцитов под действием В-клеточных митогенов).

Кожные пробы с 2 ТЕ туберкулина, аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA – тесты.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендовано проведение пациентам с целью исключения туберкулеза.

Косвенно позволяет заподозрить МБ.

Комментарий: *исследование проводят при первичной диагностике патологии органов дыхания. Вопросы диагностического значения кожных тестов с туберкулином и различными белковыми компонентами НТМБ остаются спорными [47]. Считается, что проба Манту с 2 ТЕ ППД не информативна при МБ. Однако если при характерных клинико-рентгенологических проявлениях и положительном результате микроскопии мокроты туберкулиновая проба дает отрицательный результат, то с большой степенью вероятности можно говорить о МБ. В связи с высокой распространенностью НТМБ в природе, сенсбилизация взрослого населения весьма высока одновременно к нескольким видам. Помимо этого, многие НТМБ обладают перекрестной реактивностью с *M. tuberculosis*. В частности, те антигены, которые используют в тестах оценки продукции интерферона- γ (ESAT-6, CFP10), содержатся и в *M.kansasii*, *M.marinum*, *M.szulgai* [149].*

Пробы со специфическими антигенами НТМБ

В России не зарегистрированы и не используют в практике иммунологические тесты для диагностики микобактериозов. В США применяют кожные пробы с PPD-B (очищенный протеин *M.intracellulare*), PPD-G (протеин *M.scrofulaceum*), ИФА тесты (антитела к *M. avium*, *M. marinum*) [256]. Ряд исследователей считают, что кожные пробы с соответствующими антигенами детям раннего возраста позволяют дифференцировать туберкулез и микобактериоз [113].

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗОВ

Микробиологические методы выделения и идентификации возбудителя наряду с наличием клинических и рентгенологических признаков, являются решающим диагностическим критерием установления микобактериоза легких

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано обязательное проведение всем пациентам. Позволяет установить диагноз МБ при обнаружении и типировании до вида НТМБ в диагностическом материале.

Комментарий: исследование проводят всем пациентам при подозрении на МБ. Повторное/контрольное исследование и частота исследования в динамике определяется по показаниям индивидуально.

Для выделения и идентификации НТМБ в России разработан алгоритм [9], включающий (1) культивирование диагностического материала в жидкой (Миддлбрук 7Н9 - М7Н9) в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Bactec 960) и на плотных (Левенштейна-Йенсена и Финн-II) питательных средах (2), идентификацию выделенных микобактерий молекулярно-генетическим (оценка полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы) и биохимическим методами и (3) субкультивирование на чашках с плотной агаровой средой 7Н11 для обнаружения «смешанных» микобактериальных популяций и контаминации в жидкой питательной среде и предварительной видовой идентификации микобактерий [113].

Микробиологические (культурально-морфологические и биохимические) методы идентификации НТМБ до вида обладают рядом ограничений, и в настоящее время рекомендуется заменить их молекулярно-биологическими методами идентификации.

Видовую идентификацию НТМБ возможно проводить и с помощью молекулярно-генетических методов:

- полимеразная цепная реакция в режиме реального времени;
- полимеразная цепная реакция в сочетании с гибридизационным анализом;
- полимеразная цепная реакция в сочетании с рестрикционным анализом;
- секвенирование [231].

В настоящее время в мировой и российской практике применяют молекулярно-генетические методы, преимущественно тест-системы «БИОЧИП IMS» (институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта) и GenoType CM/AS (HainLifescience, Германия), которые отличают простота и удобство использования. Данные тест-системы основаны на методе ПЦР в сочетании с рестрикционным и гибридизационным анализами на стрипах. В качестве генетической мишени для определения вида микобактерий в этих тест-системах используют видоспецифические последовательности межгенной области 16S-23S rRNA. GenoType CM позволяет идентифицировать 13 видов наиболее часто встречаемых НТМБ, GenoType AS - редкие виды.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- Позволяет оперативно установить диагноз МБ путем ускоренных современных высокочувствительных методов видовой идентификации обнаруженных НТМБ.

Комментарий: методики точной видовой идентификации НТМБ могут быть рекомендованы для хорошо оснащенных лабораторий с подготовленным персоналом.

Лекарственную чувствительность выделенных НТМБ до недавнего времени исследовали на жидких (ВАСТЕС MGIT-960) и плотных средах с использованием критических концентраций (КК), установленных для *M. tuberculosis*, так как для НТМБ оценочные критерии ЛЧ не были разработаны [14].

В настоящее время ЛЧ НТМБ определяют методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона с помощью тест-системы «Sensititre SloMyc» для медленнорастущих и «Sensititre RapMyc» для быстрорастущих НТМБ (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания). Штаммы НТМБ, выделенные в жидких и на плотных питательных средах, культивируют в бульонной среде при 37°C в полистироловых планшетах, в лунки которых внесены антибактериальные препараты в разных концентрациях. Оценивают чувствительность к АБП быстрорастущих микобактерий на 4 – 7 день, медленнорастущих – на 7 – 12 день. КК лекарственных препаратов для определения ЛЧ НТМБ не разработаны. В качестве оценочного критерия используют рекомендованные CLSI (2011 г.) значения МИК, указывающие на чувствительность/устойчивость к данному препарату, и соотносят с фармакокинетикой лекарственного средства [27, 64, 89].

Использование тест-системы «Sensititre» позволяет определить ЛЧ клинических изолятов НТМБ к большому числу антибактериальных препаратов, как противотуберкулезных, так и широкого спектра действия, показанных для лечения микобактериозов [27]. Кроме того, этот метод исследования является количественным, поскольку результаты, полученные с его помощью, дают представление о степени чувствительности/устойчивости изученного изолята НТМБ. ЛЧ медленнорастущих НТМБ проводят к нескольким концентрациям (6-11) 13-ти антибактериальных препаратов: амикацин (AMI) – 1,0-64,0 мкг/мл, доксициклин (DOX) – 0,12-16,0 мкг/мл, изониазид (INH) – 0,25-8,0 мкг/мл, кларитромицин (CLA) – 0,06-64,0 мкг/мл, линезолид (LZD) – 1,0-64,0 мкг/мл, моксифлоксацин (MXF) – 0,12-8,0 мкг/мл, рифабутин (RFB) – 0,25-8,0 мкг/мл, рифампицин (RIF) – 0,12-8,0 мкг/мл, стрептомицин (STR) – 0,5-64,0 мкг/мл, триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) – 0,12/2,4-8,0/152,0 мкг/мл, цiproфлоксацин (CIP) – 0,12-16,0 мкг/мл, этамбутол (EMB) – 0,5-16,0 мкг/мл, этионамид (ETH) – 0,3-20,0 мкг/мл. Быстрорастущих НТМБ – к 15-ти антибактериальным препаратам: амикацин (AMI) 1,0-64,0; амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2) 2,0-64,0; доксициклин (DOX) 0,12-16,0; имипенем (IMI) 2,0-64,0; кларитромицин (CLA) 0,06-16,0; линезолид (LZD) 1,0-32,0; миноциклин (MIN) 1,0-8,0; моксифлоксацин (MXF) 0,25-8,0; тигециклин (TGC) 0,015-4,0;

тобрамицин (ТОВ) 1,0-16,0; триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) 0,25/4,8-8,0/152,0; цефепим (СЕР) 1,0-32,0; цефоксицин (FOX) 4,0-128,0; цефтриаксон (АХО) 4,0-64,0; ципрофлоксацин (СІР) 0,12-4,0.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано проведение всем пациентам с подозрением и установленным диагнозом МБ. Позволяет определить чувствительность к антибактериальным препаратам с целью назначения индивидуальной этиотропной терапии.

Комментарий: *однократное обнаружение в мокроте НТМБ, типированной до вида, позволяет не определять ЛЧ к препаратам. Только при последующих обнаружениях этого же вида НТМБ в мокроте рекомендовано приступить к определению ЛЧ к антибактериальным препаратам. Однократное обнаружение и идентификация до вида НТМБ из анатомически закрытых от окружающей среды органов и систем указывает на возможный МБ. В этом случае рекомендовано приступить к определению ЛЧ к антибактериальным препаратам.*

Кроме этого, важно ориентироваться на вид НТМБ, распространенность данного вида в качестве этиологического агента МБ в данном регионе. По мнению ряда авторов, такие виды, как M.gordoniae, M.peregrinum и M.terrae complex, крайне редко могут стать этиологическим фактором МБ и их обнаружение обычно трактуют как колонизацию, или контаминацию.

2.6. Дифференциальная диагностика

В дифференциально-диагностическом ряду при установлении диагноза микобактериоз органов дыхания необходимо исключить следующие нозологии:

- Туберкулез
- Неспецифическая пневмония
- Хронические неспецифические заболевания легких
- Бронхоэктатическая болезнь
- Муковисцидоз
- Кисты легких
- Опухоли (доброкачественные, злокачественные)
- Диффузный, ограниченный пневмосклероз
- Микотическое поражение легких
- Саркоидоз
- Другие редкие гранулематозы
- Интерстициальные заболевания легких

- Изменения в легких при аутоиммунных заболеваниях
- Аномалии развития сосудов, патология сердца
- Другая патология

После выделения из диагностического материала и видовой идентификации НТМБ, необходимо исключить наличие у пациента ряда заболеваний, сходных по клиническим, рентгенологическим, морфологическим и иным проявлениям.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано проведение всем пациентам.

Комментарий: *поскольку НТМБ относят к сапрофитным и потенциально-патогенным видам микроорганизмов окружающей среды, они относительно контагиозны и слабопатогенны для лабораторных животных, не вызывают инфекционных заболеваний у здорового человека.*

2.5.4.1 Туберкулез.

Анамнез. Информация о наличии или отсутствии контакта с больным туберкулезом, перенесенный в анамнезе туберкулез позволяет заподозрить в первую очередь данную нозологию.

Иммунологические пробы. Пробы с туберкулином малоинформативны у взрослых ввиду частого инфицирования МБТ, а в старших возрастных группах нередко отмечено снижение чувствительности к туберкулину, вплоть до анергии. Положительные тесты с оценкой продукции интерферона- γ (ESAT-6, CFP10): алергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA – тесты обладают высокой специфичностью и чувствительностью и позволяют косвенно подтвердить наличие туберкулеза.

Рентгенологическая картина. При легочном процессе рентгенологическая картина переменна, но типичная локализация – это верхние отделы легких в виде неоднородной полиморфной диссеминации, асимметричных полиморфных очагов, фокусов и полостных изменений. В случае туберкулеза ВГЛУ рентгенологически в большинстве случаев (до 80%) отмечается одностороннее увеличение лишь одной из групп ВГЛУ, но возможно образование конгломератов неправильной формы, имеющих бугристые очертания.

Клиника. Туберкулез легких сопровождается выраженным полиморфизмом клинических проявлений, что присуще и микобактериозам.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. Выделение из мокроты микобактерий туберкулезного комплекса расценивается как подтверждение диагноза. При наличии свищевых ходов, сформировавшихся между бронхами и грудной стенкой, плевральной полостью, при внутренних свищах, многокамерной эмпиеме плевры,

исследование содержимого с обнаружением *M.tuberculosis complex* позволяют установить туберкулез. Ультразвуковое исследование плевры с определением характера плеврального выпота и обнаружением *M.tuberculosis complex* свидетельствует о туберкулезной этиологии воспаления

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано проведение всем пациентам.

Комментарий: *отсутствие МБТ при одновременном обнаружении НТМБ в диагностическом материале не является решающим критерием исключения туберкулеза. Напротив, обнаружение M.tuberculosis complex при наличии НТМБ, позволяет подтвердить туберкулез. Поскольку обнаружение НТМБ возможно рассматривать как колонизацию или контаминацию, важны вид и кратность выявления микобактерий.*

Однократное обнаружение M.tuberculosis complex/ДНК МБТ при многократном культивировании одного вида НТМБ позволяет диагностировать ТБ в ассоциации с МБ (например, МБ как оппортунистическая инфекция при СПИДе).

Эндоскопическая картина при туберкулезе ОД. При бронхоскопическом исследовании возможно визуализировать наличие активного туберкулеза бронхов, дренажного специфического эндобронхита. Косвенные признаки активного туберкулеза бронхов - выявление расширения шпор трахеи и долевых бронхов за счет гиперплазии прилежащего лимфатического узла, компрессионных стенозов. В месте давления лимфатического узла на стенку бронха иногда определяют свищи с грануляциями или без них, на слизистой оболочке бронхов достаточно часто обнаруживают рубчики, пигментные пятна, как исход туберкулезного воспаления. Нередко определяют остаточные изменения после клинического излечения специфического процесса: стенозы, деформации бронхов. Аналогичная эндоскопическая картина возможна при микобактериальном воспалении, вызванном НТМБ.

Для подтверждения туберкулеза в сложных случаях по показаниям применяют хирургическое вмешательство - торакоскопия, медиастиноскопия, торакотомия с целью оценки состояния висцерального и париетального листков плевры, биопсии плевры, краевой резекции легкого с гистологическим исследованием материала, биопсии всех доступных групп внутригрудных лимфатических узлов. Морфологически подтвержденное гранулематозное воспаление с казеозным некрозом в сочетании с обнаружением в диагностическом материале МБТ позволяют установить туберкулез.

2.5.4.2 Неспецифическая пневмония.

Клиника. При типичном течении неспецифические пневмонии легко могут быть отдифференцированы от микобактериоза за счет большей частоты и выраженности респираторных жалоб, стето-акустических изменений в легких. "Золотое правило" фтизиатров начала прошлого столетия, что при туберкулезе легких определяется скудная аускультативная симптоматика при наличии довольно обширных специфических поражений легких, а при пневмонии, даже ограниченной разнообразная стето-акустическая картина, применимо и к микобактериальной инфекции.

Рентгенологическая картина. Рентгенологически неспецифическое воспаление выделяется односторонним или резко несимметричным расположением очагов и фокусов, чаще немногочисленных.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. При эффективном лечении неспецифическими антибактериальными препаратами состояние пациента и лабораторные маркеры активности воспаления нормализуются, визуализируется регрессия воспалительных рентгенологических изменений в относительно короткие сроки в среднем от 7 до 21 дней. По мере инволюции процесса вместе с очагами постепенно исчезают и интерстициальные изменения. При МБ репаративные процессы, как правило, протекают медленно и редко заканчиваются восстановлением нормальной структуры легкого, в исходе часто отмечено отложение извести в зоне воспаления. Временные периоды занимают от одного-двух месяцев до года.

Сложности возникают при затяжном течении неспецифического воспаления в сочетании с характерной для микобактериального процесса локализацией. Большую роль в извращении классической картины пневмонии играет самостоятельное бессистемное антибактериальное лечение больных. Рентгенологически при этом наблюдается сочетание довольно свежих очаговых и/или интерстициальных изменений с пневмосклеротическими, что сближает картину поражения легких с таковой при микобактериозе.

2.5.4.3 Хронические неспецифические заболевания легких.

Клиника. Клинико-рентгенологические особенности хронических неспецифических заболеваний легких проявляются невыраженностью интоксикационных и респираторных жалоб, скудными стето-акустическими изменениями, стертой лабораторных изменений, что также присуще микобактериальной инфекции. Особенные затруднения возникают при сочетании этих заболеваний.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. В дифференциальной диагностике важную роль приобретают инструментальные методы обследования с выявлением гранулематозного воспаления пораженной ткани, что не характерно для

неспецифической инфекции. Эндоскопическое подтверждение микобактериального воспаления, или его исхода а также культивирование из патологического отделяемого и/или бронхоальвеолярной лаважной жидкости НТМБ расценивается как подтверждение МБ.

2.5.4.4 Бронхоэктатическая болезнь.

Анамнез, сбор жалоб. Врожденные бронхоэктазы сочетаются с другими пороками развития: синдром Зиверта-Картагенера – бронхоэктазы с обратным расположением внутренних органов и пансинуситом; синдром Турпина-Коста – бронхоэктазы с эктазией пищевода, пищеводно-трахеальной фистулой и позвоночно-реберными пороками развития. Приобретенные бронхоэктазы обусловлены любыми причинами, вызывающими повреждение легких: корь, коклюш, пневмония, бронхит, синусит, туберкулез, травма, аспирация. Вероятно, повреждение бронхов возникает у лиц с генетическими дефектами или предрасположенностью к патологии, так как подавляющее большинство бронхоэктазов формируется в детском и юношеском возрасте.

В диагностике бронхоэктатической болезни важно учесть указания в анамнезе на хронические с обострениями инфекционные заболевания нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), семейный анамнез со сведениями о факторах риска. Бронхоэктатическую болезнь отличают значительно большая длительность заболевания с характерными обострениями.

Клиника. Клиническая симптоматика при бронхоэктатической болезни меняется в зависимости от фазы (обострение, ремиссия) и стадии ее развития. Наряду с разнообразными жалобами респираторного и интоксикационного характера, пациентов беспокоит кашель с обильной гнойной мокротой, так называемый кашель «полным ртом» с отсутствием в ней кислотоустойчивых микобактерий.

Рентгенологическая картина. Чаще бронхоэктазы локализуются в нижних отделах легких преимущественно в нижних и средней долях и язычковых сегментах легких. Рентгенологическая картина представлена участками расширенных просветов бронхов в продольном и поперечном сечениях. Обтурация бронхоэктаза воспалительным содержимым, как правило представлена очаговыми изменениями, так называемым рентгенологическим симптомом «дерева в почках». Слияние очагов и распространение воспаления на окружающую легочную ткань рентгенологически может представлять участки инфильтрации с просветлениями за счет расширенных просветов бронхов. Нередко картина дополнена усиленным с деформацией легочным рисунком, наличием ателектаза в пораженных участках легких за счет длительной закупорки бронхов гнойной мокротой.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. Инструментальные методы обследования позволяют выявить эндоскопические проявления неспецифического воспаления, поступление гнойного содержимого из видимых бронхов, наличие бактериальной неспецифической флоры в диагностическом материале при культуральном исследовании.

Гранулематозное поражение легочной ткани, эндоскопические проявления микобактериального воспаления бронхиального дерева, а также культивирование из диагностического материала НТМБ расценивается как подтверждение диагноза МБ, либо сочетание инфекций.

2.5.4.5 Саркоидоз, редкие гранулематозы.

Несмотря на мультисистемный характер поражения при саркоидозе, наиболее частая локализация, как и при МБ – это органы дыхания.

Клиника. Клинические проявления саркоидоза аналогичны микобактериальной инфекции, хотя следует отметить часто скудную или слабо выраженную симптоматику наряду с отсутствием каких-либо проявлений заболевания.

Рентгенологическая картина. Саркоидоз легких рентгенологически представлен чаще многочисленными, симметричными, однородными, нечетко очерченными, средней интенсивности очаговыми изменениями с локализацией в средних и нижних отделах, либо равномерными очагами по всем легочным полям. Очаговые изменения при саркоидозе однородные, в отличие от полиморфных очагов разной давности, размеров и однородности при МБ.

При саркоидозном поражении с локализацией во ВГЛУ рентгенологическая картина представлена двусторонней гиперплазией лимфоузлов, чаще бронхопульмональной группы, реже - трахеобронхиальной и паратрахеальной, могут визуализироваться двусторонние отложения извести преимущественно по периферии лимфоузлов, формируя симптом «яичной скорлупы». Поражение ВГЛУ при МБ встречается достаточно редко, поражение чаще одностороннее, в воспаление вовлечены одна-две группы лимфатических узлов, в процессе излечения отмечено также отложение кальция, но чаще в виде глыбок неправильной формы.

Относительные критерии диагноза. Морфологическое подтверждение саркоидоза позволяет визуализировать наличие в пораженной ткани гранул без казеозного некроза, отсутствие кислотоустойчивых микобактерий при окраске исследуемой ткани по Цилю-Нильсену.

Сходство гранулематозов теряется ко времени их инволюции: саркоидозные гранулемы заживают либо путем правильного, очень характерного концентрического фиброзирования, либо превращаясь в не менее характерные гомогенные гиалиновые тела.

При обнаружении в центре гранулем скоплений полиморфноядерных нейтрофилов, формирующих микроабсцессы, в первую очередь следует предполагать более редкий гранулематоз инфекционной природы – йерсиниоз.

2.5.4.6 Муковисцидоз.

Муковисцидоз - наследственное заболевание, наряду с другими симптомами, характеризующееся гнойным воспалением респираторной системы, закупоркой ветвей бронхиального дерева ввиду нарушения выработки белка.

Клиника. У больного выделяется густая слизь, которая закупоривает кишечные железы, выводной проток поджелудочной железы и бронхи. При наличии ряда признаков диагноз муковисцидоза не вызывает сомнений: гнойное заболевание лёгких неясной этиологии, симптом "барабанных палочек", панкреатит, синдром дистальной интестинальной обструкции, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, признаки цирроза печени и портальной гипертензии, отставание в росте, задержка полового развития, стерильность с азооспермией у лиц мужского пола, снижение фертильности у лиц женского пола.

Нередки случаи присоединения микобактериального воспаления, как осложнения муковисцидоза. При ассоциации с МБ, у больных муковисцидозом отмечены ярко выраженные клинические проявления с признаками дыхательной недостаточности.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. Диагноз муковисцидоза ставится по данным анамнеза, клиники, положительных результатов потовых тестов, данных ДНК-диагностики.

2.5.4.7 Кисты легких.

Кисты подразделяются на паразитарные и непаразитарные. Последние в свою очередь делятся на врожденные (истинные) и приобретенные (ложные).

Клиника истинных кист. Причиной развития истинных кист являются дефекты развития воздухоносных путей в эмбриональном периоде. Пациенты с врожденными кистозными изменениями не предъявляют жалоб, течение заболевания бессимптомное или малосимптомное со скудными физикальными данными.

Рентгенологическая картина истинных кист. При рентгенологическом обследовании кольцевидные тени кист имеют небольшую толщину, гладкие очертания, они

резко ограничены от окружающей паренхимы и расположены в неизменной ткани легкого в отличие от каверн при МБ.

В мокроте больных с кистами отсутствуют НТМБ, хотя также не исключена колонизация кист НТМБ с развитием микобактериального воспаления.

Истинные кисты чаще солитарные, закрытые (не сообщающиеся с трахеобронхиальным деревом), обычно содержат прозрачную стерильную жидкость слизистого характера, желтоватого цвета и при гистологическом исследовании имеют эпителиальную или соединительнотканную выстилку, в стенке кисты обнаруживаются элементы бронхов — хрящевые пластинки, гладкие мышечные волокна.

Ложные кисты чаще сопровождаются клинической симптоматикой, изменениями в крови, характерными для воспалительного процесса, рентгенологически на фоне легочной ткани с признаками воспаления определяются чаще множественные различного размера округлые воздушные полости без или с уровнями жидкости со склеротически измененной окружающей легочной тканью.

Примером ложных кист являются эхинококковые кисты – рентгенологически обнаруживают округлое образование с более плотной тенью в центре, чем на периферии, иногда при обызвествлении оболочек они видны более отчетливо. Для эхинококка более характерна эозинофилия, хотя отсутствие повышенного содержания эозинофилов не противоречит диагнозу эхинококкоза.

Критерии дифференциальной диагностики эхинококковой кисты с МБ. Положительная реакция Касони в сомнительных случаях подтверждает наличие эхинококка, а в мокроте при эхинококкозе можно обнаружить мембраны, сколексы и крючки паразита.

2.5.4.8 Опухоли (доброкачественные, злокачественные).

Клиника при наличии периферического образования в легких. Физикальное обследование при доброкачественной опухоли обычно не выявляет никаких изменений.

Злокачественное образование, в отличие от МБ, может сопровождаться клиническими синдромами интоксикации, дыхательной недостаточности, выраженными респираторными жалобами. В гемограмме нередко обнаруживают анемию, снижение содержания общего белка с диспротеинемией, что не характерно для МБ.

Рентгенологическая картина периферического образования в легких. Размеры доброкачественного образования варьируют в широких пределах (от нескольких миллиметров до десятка сантиметров), контуры выявленной тени ровные или слегка волнистые, отмечена неоднородность структуры с наличием обызвествлений в центре,

структура мягкотканная с типичной локализацией в периферических отделах легких (субплевральная локализация), характерно отсутствие каких-либо реактивных изменений ткани легкого вблизи опухоли. При компьютерной томографии можно измерить плотность образования, что позволит сделать заключение в пользу доброкачественной опухоли при наличии жировой и хрящевой тканей. При сосудистой доброкачественной опухоли отсутствуют клинические проявления и характерные рентгенологические признаки. Чаще всего при рентгенографии легких выявляют округлую тень с четкими контурами, а окончательно диагноз устанавливают лишь после компьютерной томографии с контрастированием сосудов.

При злокачественном образовании округлая тень более интенсивная, очертания ее менее резкие, границы чаще волнистые, бугристые, тяжистые; иногда определяют так называемую вырезку — углубление в области вхождения в опухоль сосудисто-бронхиального пучка. В отличие от МБ по типу «туберкулемы», в которой можно увидеть плотные обызвествленные включения, тень опухоли однородная или многоузловая.

Критерии диагностики злокачественной опухоли. При невозможности получения диагностического материала из образования, расположенного в дистальных отделах легких, с целью морфологического подтверждения диагноза ценные данные можно получить при цитологическом исследовании мокроты на опухолевые клетки (у больных периферическим раком клетки опухоли обнаруживают при многократных исследованиях).

При этом необходимо учитывать, что обнаружение НТМБ не всегда подтверждает диагноз МБ, поскольку их выделение с мокротой может быть связано с расплавлением старого очага в распадающейся раковой опухоли, колонизацией НТМБ.

Клиника при диссеминации вторичного генеза. Легочная диссеминация вторичного генеза — это, как правило, метастазы опухолей желудка и кишечника, почек, щитовидной железы, а также рак легкого с внутрилегочным метастазированием и бронхиолоальвеолярный рак. Злокачественные диссеминации могут длительно протекать с крайне скудными проявлениями (особенно при гематогенном метастазировании), но в целом для них характерна выраженная клиническая симптоматика, причем прогрессивно нарастающая. Наибольшие затруднения возникают при медленно прогрессирующих гематогенных метастатических поражениях и бронхиолоальвеолярном раке легких.

Рентгенологическая картина при диссеминации вторичного генеза. Выяснение локализации первичной опухоли у больных с подозрением на злокачественную диссеминацию имеет важное, но не абсолютное значение, поскольку первичная опухоль может долго не определяться доступными методами. Поэтому при подозрениях на

метастатический процесс следует активнее переходить к инструментальному и биопсийному обследованию легких.

Критерии диагностики диссеминации вторичного генеза. С целью морфологического подтверждения диагноза показана диагностическая фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией участка патологической легочной ткани, хирургическое вмешательство с резекцией участка легкого. При наличии противопоказаний есть возможность цитологического анализа мокроты на опухолевые клетки при многократных исследованиях.

Обнаружение кислотоустойчивых микобактерий в мокроте может быть связано с колонизацией НТМБ.

Одностороннее или резко асимметричное увеличение лимфоузлов корня легкого достаточно ясно указывают на возможную опухолевую природу заболевания и диагноз, как правило, быстро устанавливается после бронхоскопического обследования. Бронхоскопическую картину рака легкого определяют его форма и характер роста. При эндофитной форме в просветах бронхов определяют различные опухолевые образования. Перибронхиальные изменения характеризуют выпячивания стенки бронха в той или иной степени, ее ригидность, смещение стенок бронха, разрыхленность слизистой оболочки. Возможно сужение бронха за счет перибронхиального роста опухоли. Слизистая оболочка часто теряет складчатость, определяется локальная застойная гиперемия, возникают ограничения подвижности бронхов.

Изолированный МБ лимфатических узлов средостения встречается редко, также как и туберкулез ВГЛУ у взрослых.

2.5.4.9 Диффузный, ограниченный пневмосклероз.

Пневмосклероз – патологический процесс замещения лёгочной ткани на соединительную с нарушением дыхательной функции. Обычно клиницисты не рассматривают данный патологический процесс как самостоятельную нозологическую форму, так как пневмосклероз лёгких является исходом различных типов воспаления, либо развивается вследствие неблагоприятного воздействия эндогенных факторов.

Клиника. Начальные этапы развития болезни протекают практически бессимптомно. Первым признаком функциональных изменений в легких является одышка непостоянная и заметная при тяжелых или умеренных физических нагрузках. Второй немаловажный симптом сухой кашель в утренние часы после сна. Со временем эти симптомы нарастают: одышка появляется при спокойной ходьбе и привычных физических нагрузках, а кашель становится постоянным спутником. Основные симптомы

пневмосклероза – это признаки тех патологий, на фоне которых он развился. Как правило при ограниченном пневмосклерозе симптомы отсутствуют, а диффузный пневмосклероз сопровождается клинической симптоматикой.

В отличие от МБ, при пневмосклерозе отсутствуют симптомы инфекционного поражения респираторного тракта: лихорадка, отделение гнойной мокроты, интоксикация.

2.5.4.10 Микотическое поражение легких.

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность инвазивных (глубоких) микозов у различных категорий больных. Основными возбудителями инвазивных микозов являются *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*.

Клиника. Инвазивные кандидоз, аспергиллез и криптококкоз отличают тяжесть клинических проявлений и высокая летальность. Клинические признаки микозов часто неспецифичны, особенно у иммунокомпрометированных пациентов.

Анамнез. Важное значение в диагностике глубоких микозов принадлежит определению факторов риска, которые имеют существенное значение и при микобактериальной инфекции: длительное пребывание в отделениях интенсивной терапии, распространенная поверхностная колонизация *Candida*, применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов и/или иных иммуносупрессоров, длительное (более 5 дней) использование центрального венозного катетера, тяжесть состояния больного, перфорация или хирургическое лечение желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, полное парентеральное питание, искусственная вентиляция легких, гемодиализ, повторные гемотрансфузии, сахарный диабет, выраженная нейтропения и т.д.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. Для диагностики микоза рекомендованы повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) 2 раза в день в течение не менее 3 дней; посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера; прямая микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации; прямая микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала с использованием специальных окрасок (PAS, по Грококотту); обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

2.5.4.11 Интерстициальные заболевания легких.

Заболевания, объединяемые понятием «интерстициальные болезни легких», характеризуются прогрессирующим различными темпами пневмофиброзом и дыхательной недостаточностью.

Анамнез. В ряде случаев заболевание удастся связать с воздействием каких-либо факторов (при экзогенных аллергических и при токсических альвеолитах), а в ряде – этиология поражения легких остается неизвестной (при идиопатическом фиброзирующем альвеолите – синдроме Хаммена-Рича). К интерстициальному фиброзу легких относят легочные синдромы, возникающие при диффузных заболеваниях соединительной ткани, при хроническом активном гепатите. Морфологические изменения при различных интерстициальных заболеваниях легких сходны, а на завершающей стадии фиброза их морфологическая картина практически идентична.

Клиника. Основной особенностью течения интерстициальных болезней легких является постепенное нарастание проявлений дыхательной недостаточности, выраженные стето-акустические изменения в легких, нарушения легочной вентиляции (по рестриктивному типу) и диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану («альвеоло-капиллярный блок»).

Рентгенологическая картина. При дифференциальной диагностике МБ и интерстициальных заболеваний легких следует иметь в виду характерную для последних мономорфность рентгенологической картины в начальных стадиях (причем могут присутствовать только изменения легочного рисунка, а очаги в легочной ткани отсутствуют) и развитие грубого фиброза легочной ткани при длительном течении заболевания, выраженные проявления дыхательной недостаточности и, в большинстве случаев, малую эффективность любых методов лечения.

Клиника гистиоцитоза (гистиоцитоз из клеток Лангерганса) протекает довольно однотипно, преимущественно с респираторными жалобами. Отличительной чертой является в целом благоприятное течение. Из внелегочных поражений при гистиоцитозе Х наиболее характерно поражение плоских костей и центральной нервной системы, проявляющееся чаще всего несхарным диабетом.

Рентгенологическая картина гистиоцитоза. В рентгенологической картине преобладают симметричные и мономорфные, мелкие и/или средние, невысокой и средней интенсивности очаги. Весьма характерна для гистиоцитоза ячеистая деформация легочного рисунка, а развитие диффузного пневмосклероза и буллезной дистрофии легочной ткани приводит к возникновению спонтанных, нередко рецидивирующих пневмотораксов частота которых доходит до 35%.

Пневмокониозы – заболевания легких вследствие воздействия промышленной пыли, проявляющиеся хроническим и диффузным пневмонитом. Достаточно широко распространены в России.

Клиника пневмокониозов. Клинические и рентгенологические проявления сходны с микобактериозами.

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. Эндоскопически при пылевых бронхитах, пневмокониозах отмечают диффузные двусторонние поражения бронхиального дерева, причем уже в начальных стадиях заболевания наблюдают атрофические изменения слизистой оболочки и бронхиальных желез, импрегнацию пыли в подслизистый слой (проявляющуюся как «татуировка» слизистой оболочки трахеи и бронхов), часто формируется деформация бронхиального дерева и кистозно-стенозные устья бронхов. Для пылевого бронхита более характерна гиперсекреция, обусловленная нарушением элиминации слизи из бронхов.

Гранулематозное поражение легочной ткани, эндоскопические проявления микобактериального воспаления бронхиального дерева, а также культивирование из диагностического материала НТМБ позволяет диагностировать микобактериоз, либо сочетание заболеваний.

2.5.4.12 Изменения при аутоиммунных заболеваниях.

В основе поражения легких при системных аутоиммунных заболеваниях лежат расстройства механизмов иммунорегуляции и гиперреактивность организма. Хотя патологию легких обычно диагностируют у пациентов с установленным заболеванием, иногда легочные проявления становятся дебютом аутоиммунного процесса.

Анамнез. Системные аутоиммунные заболевания с легочными проявлениями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, полимиозит/дерматомиозит, болезнь Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа–Строса, синдром Гудпасчера, болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит).

Течение заболевания. Неуклонно прогрессирующее течение, полиорганность поражения, выраженные лабораторные изменения показателей, быстрая инвалидизация больного при отсутствии в патологическом материале идентифицированных нетуберкулезных микобактерий свидетельствуют в пользу системной патологии.

Тем не менее, нередко случаи сочетания с микобактериальным воспалением органов дыхания и иных органов при неоднократном культивировании одного вида НТМБ.

2.5.4.13 Аномалии развития сосудов, патология сердца.

Артериовенозные аномалии легочных сосудов проявляются сообщением между легочными артериями и венами, имеющими в большинстве случаев врожденный генез.

Клиника артериовенозных аномалий легочных сосудов. Клинические проявления зависят от размера артериовенозной аномалии. Как правило единичные образования менее 2 см в диаметре не сопровождаются какой-либо симптоматикой. Наиболее часто симптомы болезни отмечают при множественных диффузных мальформациях: характерны такие симптомы, как боли в грудной клетке, кашель, мигренозная головная боль, звон в ушах, головокружение, диплопия, расстройство речи, синкопе. Многие из этих симптомов связаны с гипоксемией, полицитемией и цереброваскулярными нарушениями. В тяжелых случаях болезнь проявляется выраженным цианозом, застойной сердечной и острой дыхательной недостаточностью. Одышка наиболее типична у больных с большими и множественными артериовенозными фистулами и почти у всех больных сочетается с утолщением концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». Кровохарканье наблюдают довольно часто, но даже обильное редко заканчивается фатально. При сочетании артериовенозных аномалий с наследственной геморрагической телеангиэктазией могут быть носовые кровотечения, возникающие при незначительной травме слизистых оболочек носа. Также наблюдают кровотечения из телеангиэктазов кожи и желудочно-кишечного тракта.

2.5.4.14 Тромбоэмболия легочной артерии.

В редких случаях дифференциальный диагноз проводят между МБ и тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии со стабильной гемодинамикой (и с последующим развитием инфаркт-пневмонии).

Анамнез при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Обычно при ТЭЛА в анамнезе имеются указания на предшествующие операции (особенно ортопедические и онкологические), иммобилизацию или длительный постельный режим, тромбоз глубоких вен голени, ожирение, лечение эстрогенами или предшествующие эпизоды ТЭЛА мелких ветвей. Около 90% ТЭЛА возникает вследствие тромбоза вен малого таза и глубоких вен голени. Физикальные проявления при этом неспецифичны, ЭКГ нередко не изменяется, рентгенологические проявления в легочной паренхиме отсутствуют.

Рентгенологическая картина. Лучевые методы визуализации важны при наличии треугольного затемнения, или клиновидной тени с острым концом к корню легкого, либо высокого стояния диафрагмы на стороне поражения. Менее информативными являются

уменьшение одного из сегментов (чаще заднебазального), взбухание конуса легочной артерии, односторонний плевральный выпот (редко).

Критерии дифференциальной диагностики с МБ. Резко повышают точность диагностики ТЭЛА ангиопульмонография и вентиляционно-перфузионное сканирование легких, при котором обнаруживают участки ишемии («холодные» зоны).

2.7 Обострения, рецидивы МБ

Обострения у больных микобактериозами органов дыхания.

В зарубежных рекомендациях по микобактериозам не освещается вопрос обострений.

При МБ совершенно очевидным и решающим нозологическим критерием является бактериовыделение.

Респираторная симптоматика и рентгенологические проявления при сохраняющемся бактериовыделении возможны при обострении хронического неспецифического воспаления бронхиального дерева, легочной паренхимы с одной стороны (в случае сочетания с МБ) и активной фазы микобактериоза - с другой.

Очевидность обострения, либо закономерного хронического течения неспецифического воспаления респираторного тракта (при наличии такового в анамнезе) без сомнения подтверждается купированием клинических проявлений воспаления, обратным развитием рентгенологических изменений и нормализации состояния и самочувствия больного при сохраняющемся бактериовыделении после успешного короткого курса антибиотиков широкого спектра действия.

При затихании клинической симптоматики и регрессе рентгенологических проявлений не всегда удается добиться негативации мокроты. Сохранение бактериовыделения при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений позволяет также диагностировать микобактериальную инфекцию.

Однако бактериовыделение не является ключевым признаком ухудшения/прогрессирования микобактериального воспаления. Вероятно основной критерий диагностики обострения микобактериоза должен включать характеристики бактериовыделения: кратность и продолжительность обнаружения микобактерий, кратность и длительность негативации диагностического материала у больных с клинико-рентгенологическим затиханием воспаления. Поскольку данные параметры

бактериовыделения не оговорены в зарубежных рекомендациях, диагностировать обострение, либо наличие данной стадии весьма затруднительно.

Возможно, дальнейшие знания в этой области позволят определить критерии обострения, либо исключить эту стадию в течении микобактериоза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется оценка клинических, рентгенологических проявлений в сочетании с бактериовыделением.

Комментарий: диагностика обострения МБ определяется индивидуально.

Рецидивы у больных микобактериозами органов дыхания.

Понятия «рецидив» и «реинфекция» при МБ эксперты ATS/IDSA разграничили с учетом микробиологического критерия, а в основе деления рекомендовали генотипические различия возбудителей МБ [130]. Поскольку определить генотипические характеристики НТМБ не всегда возможно, проблему «рецидива» и «реинфекции» разрешить затруднительно.

В рутинной клинической практике установление «рецидива» МБ при возобновлении стойкого бактериовыделения возможно в сочетании с проявлениями воспаления:

- клинические проявления (появление/увеличение жалоб, объективный статус больного);
- лабораторные проявления (биохимические маркеры активности инфекции);
- рентгенологические проявления (появление/прогрессирование рентгенологических изменений);
- функциональные проявления (появление/прогрессирование органной недостаточности - дыхательной, сердечно-сосудистой, других органов и систем).

Совокупность клинико-рентгенологических проявлений инфекции в сочетании с возобновлением многократного культивирования аналогичного возбудителя в диагностическом материале после излечения и окончания антибактериальной терапии позволяет интерпретировать состояние как «рецидив» МБ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется совокупная оценка клинических проявлений, лабораторных показателей, рентгенологической картины, бактериовыделения с определением вида НТМБ. 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) позволяет установить рецидив МБ.

Комментарий: при рецидиве МБ показана многокомпонентная этиотропная терапия. По показаниям консервативное лечение может быть дополнено хирургическим вмешательством.

Наблюдение больных микобактериозами органов дыхания.

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, туберкулезной инфекцией [17, 24, 29, 30, 31, 41, 315].

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.

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 обуславливало необходимость длительного, практически пожизненного наблюдения больных.

С учетом многолетнего наблюдения больных МОД в г. Москве, разработан алгоритм ведения пациентов с данной нозологией (Приложение 2). Алгоритм включает оценку:

- объективного статуса пациента;
- органной недостаточности;
- распространенности микобактериального воспаления;
- развития нежелательных реакций;
- тяжести и риска обострения сопутствующей патологии;
- длительности и массивности бактериовыделения;
- наличия деструктивного процесса;
- объективного статуса больного после оперативного вмешательства.

Тактика ведения пациента и длительность наблюдения, согласно Приложения 2, зависит от вышеперечисленных критериев и охватывает следующие лечебные мероприятия:

- показания к этиотропной терапии, сроки;
- показания к симптоматической и патогенетической терапии;
- профилактика обострений сопутствующих заболеваний;
- купирование дыхательной недостаточности, кардиотропная терапия, купирование явлений иной органной недостаточности;
- консультация торакального хирурга с целью определения сроков и показаний к оперативному вмешательству;
- купирование послеоперационных осложнений, послеоперационная реабилитация.

Алгоритм ведения больных МБ, представленный в Приложении 2, не имеет аналогов в отечественной медицине и успешно внедрен в клиническую практику МНПЦ борьбы с туберкулезом.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение МБ достаточно сложное, обусловлено длительной терапией, многокомпонентные схемы этиотропных препаратов нередко плохо переносятся из-за побочных эффектов и являются весьма дорогостоящими [43, 157, 161]. При торпидном течении процесса с минимальными клиническими проявлениями проводимая терапия приносит больше риска, нежели сама болезнь. На сегодняшний день практически не

исследована фармакокинетика многокомпонентной терапии в организме больного, концентрация препарата *in vivo*, возможно, не совпадает с МИК для того или иного вида НТМБ и дозой, оказывающей терапевтическое действие [30, 34, 143, 159, 172, 218, 230, 259, 272]. В связи с природной устойчивостью НТМБ ко многим антибактериальным препаратам, консервативная терапия не всегда приводит к успешному результату даже при многомесячных курсах лечения (например, при МБ, вызванном *M. avium complex*, рекомендуется применение 7 АБП в течение 18 месяцев) [172, 257, 258]. В таком случае оперативное лечение больных МБ актуально и перспективно как для излечения больного, так и для предотвращения рецидивов и осложнений заболевания. Это обуславливает применение хирургических методов лечения [5, 133, 152, 178, 208, 220, 224].

Консервативное лечение

Этиотропное лечение

Определяя тактику ведения пациента с диагностированным МБ, решение в пользу многокомпонентной антибактериальной терапии должно быть всесторонне взвешено между рисками прогрессирования заболевания и токсического воздействия лекарственных препаратов на организм

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендовано определение индивидуальных показаний к антибактериальной терапии. Выбор терапевтического режима и объема антибактериальных лекарственных средств зависит от поставленной цели в отношении каждого конкретного пациента (излечение, снижение активности инфекции, стабилизация воспаления и т.д.).

Комментарий: *многокомпонентная антимикробная терапия, включающая парентеральное введение лекарств, показана для больных МБ с распространенными полостными изменениями и выраженной клинической симптоматикой инфекции респираторного тракта. Менее агрессивная терапия показана пациентам с торпидным течением болезни, локальными рентгенологическими проявлениями. Достаточны симптоматическая терапия и патогенетические средства, направленные на минимизацию клинических проявлений, при отсутствии полостных изменений, либо отсутствии прогрессирования имеющихся [109].*

Пожилой возраст пациента, коморбидный фон, нежелательные реакции на антибиотики также являются критериями в пользу терапии без использования антимикробных средств при МБ. Для этой группы пациентов характерно преимущественно хроническое течение микобактериального воспаления. Это позволяет ограничить объем терапии до симптоматической и патогенетической, систематических реабилитационных

программ с целью поддержания жизненно важных функций организма на стабильном уровне.

Так, в Великобритании проведено первое исследование в масштабах страны по пациентам с диагностированным МБ органов дыхания с 2006-2016 гг. Около 85% принимали антимикобактериальную терапию, в результате заболеваемость МБ снизилась с 12,5 до 7,40 на 100 тыс. человеко-лет [39, 109]. Испанцы L.M.Carro и соавт. рекомендуют перед назначением этиотропной терапии МБ учитывать такие факторы, как возраст, сопутствующие заболевания и т.д. По их мнению длительный срок лечения антимикробными препаратами с потенциальными побочными эффектами во многих случаях позволяет получить лишь незначительный положительный эффект от терапии [57].

При наличии показаний к этиотропной терапии встает закономерный вопрос о выборе определенной комбинации препаратов с учетом ЛЧ НТМБ, объеме лекарственных средств, совместимости их *in vivo*, сроках и критериях завершения лечения. Несмотря на наличие стандартных схем лечения МБ, рекомендуемых ATS и IDSA (2007 г.), предпочтителен индивидуальный режим приема антибактериальных препаратов с учетом ЛЧ и ЛУ выделенного возбудителя.

Таким образом, антибактериальная терапия преимущественно проходит по индивидуальному режиму, с учетом лекарственной чувствительности выделенных НТМБ у каждого конкретного пациента.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

- Рекомендовано определение лекарственной чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам у каждого конкретного больного.

Комментарий: *учитывая длительные сроки получения результатов лекарственной чувствительности к антибактериальным препаратам, возможно назначение препаратов согласно рекомендаций зарубежных экспертов по известным возбудителям, либо эмпирически с последующей коррекцией в зависимости от эффективности проводимой этиотропной терапии, спектра индивидуальной чувствительности НТМБ.*

Группы антибактериальных средств этиотропной терапии микобактериозов органов дыхания [30, 31, 32, 34, 60, 78, 95, 108, 109, 120, 131, 143, 200, 209, 217, 265, 268].

По данным многочисленных исследований, несмотря на природную устойчивость НТМБ к противотуберкулезным препаратам традиционно для лечения МБ используют лекарственные средства, применяемые во фтизиатрии.

Из основных противотуберкулезных препаратов:

- изониазид
- рифампицин

- рифабутин
- этамбутол

Из резервных противотуберкулезных препаратов:

- аминогликозиды
- капреомицин
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)
- протионамид, этионамид
- циклосерин, теризидон
- аминосалициловая кислота

В этиотропной терапии МБ используют антибактериальные препараты, широко применяемые в общетерапевтической практике и пульмонологии. Перечень антибиотиков широкого спектра действия утвержден протоколом Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [64]:

- линезолид
- амоксициллин
- имипенем
- кларитромицин
- миноциклин
- тигециклин
- тобрамицин
- цефалоспорины
- триметоприм
- доксициклин

Антимикробные средства с эндобронхиальной доставкой – метод выбора при многокомпонентной этиотропной терапии и/или развитии нежелательных реакций на препараты [1, 156]:

- диоксидин
- метронидазол
- мирамистин
- фурацилин

Изониазид – гидразид изоникотиновой кислоты. Фтивазид, метаизид - производные гидразида изоникотиновой кислоты. Механизм действия изониазида связан с угнетением синтеза миколоевой кислоты в клеточной стенке микобактерий. Действует бактерицидно

внутри- и внеклеточно на микобактерии в стадии размножения и бактериостатически на покоящиеся. При приеме внутрь быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, широко распределяется во всех тканях и жидкостях организма, связывание с белками плазмы очень низкое. Метаболизируется в печени, выводится с мочой, небольшое количество с калом.

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы ансамицинов (рифамицинов), образуемых лучистым грибом *Streptomyces mediterranei*. Оказывает бактерицидное действие внутри- и внеклеточно, особенно активно на быстроразмножающихся возбудителей путем подавления синтеза РНК бактерий, ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы возбудителя. Препарат хорошо всасывается в пищеварительном тракте, проникает во многие жидкости и ткани: в легкие (в том числе в плевральную жидкость), каверны (полости в легком), мокроту, отделяемое из носа, слюну, костную ткань, печень и почки, спинномозговую жидкость через гематоэнцефалический барьер (только при менингите). Наибольшая концентрация препарата достигается в печени, почках.

Рифабутин - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы ансамицинов (рифамицинов), спиропиперидильное производное рифамицина S, высоколипофильное соединение. Оказывает бактерицидное действие внутри- и внеклеточно путем селективного подавления синтеза РНК бактерий, ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы возбудителя. Активен в отношении комплекса *M.avium*, *M.xenopi*, *M.fortuitum* и др. НТМБ (в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом с количеством CD4-лимфоцитов 200/мкл и ниже) с целью лечения (в составе комплексной терапии) и профилактики (монотерапия). ССЫЛКА

Этамбутол - синтетическое антибактериальное средство с бактериостатическим действием. Эффективен в отношении *M.tuberculosis*, *M.kansasii*, *M.avium*, *M.xenopi*. Этамбутол быстро всасывается из пищеварительного тракта, связывается с белками плазмы, проникает через плаценту, метаболизируется в печени до производных дикарбоксиловой кислоты. Основное вещество проникает внутрь интенсивно делящихся микобактерий, расположенных вне- и внутриклеточно, ингибирует синтез РНК, нарушает течение клеточного метаболизма, вызывая гибель и прекращение размножения микроорганизмов. В течение 24 ч более половины дозы лекарства выделяется с мочой в неизменном виде, а 8-15% - в виде неактивных метаболитов, 20-22% - выделяется с калом в неизменном виде.

Аминогликозиды.

Канамицин - антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, продуцируемый *Streptomyces kanamyceticus* с бактерицидным действием. Основное вещество проникает внутрь клетки микроорганизма и связывается со специальными белками-рецепторами, повреждает клеточную мембрану микроорганизма, блокируя выработку протеинов, нарушая формирование комплекса матричной и транспортной РНК. Проникает во все ткани организма с хорошим кровоснабжением, где накапливается внутриклеточно: легкие, печень, миокард, селезенка, почки, более низкие концентрации – в мышцах, жировой ткани и костях. В норме не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), однако при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости достигает 30-60% от таковой в плазме. У новорожденных более высокие концентрации в спинномозговой жидкости, чем у взрослых, проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости. Выводится почками, с калом.

Амикацин - полусинтетический антибиотик группы аминогликозидов III поколения (получен из канамицина А) широкого спектра действия, противотуберкулезный препарат с бактерицидным действием. Активно проникая через клеточную мембрану бактерий, необратимо связывается с 30S субъединицей бактериальных рибосом, нарушает образование комплекса с матричной (информационной) РНК. В результате происходит ошибочное считывание информации с РНК, образуются неполноценные белки, полирибосомы распадаются и теряют способность синтезировать белок, что приводит к гибели микробной клетки. Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Легко проходит гистогематические барьеры, проникает в ткань легких, печени, миокарда, селезенки, в костную ткань, в корковый слой почек, ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек — в большей степени, в низких концентрациях определяется в желчи, бронхиальном секрете, мышечной и жировой тканях. Распределяется во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, лимфу, плевральный, перикардальный и перитонеальный экссудат, синовиальную жидкость, жидкость абсцессов. Не метаболизируется, выводится с мочой в неизменном виде, в небольших количествах с желчью.

Тобрамицин - антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, продукт жизнедеятельности актиномицета *Streptomyces tenebrarius*. В низких концентрациях обладает бактериостатическим действием, в высоких – бактерицидным. При высокой концентрации лекарство нарушает функцию цитоплазматической мембраны, приводящей к гибели микробов. При низкой концентрации блокирует нормальные процессы синтеза субъединицы рибосомы и нарушает синтез белковых молекул

микроорганизма. Почти не связывается с белками плазмы крови, не накапливается. Обнаруживают в мокроте, содержимом абсцесса, синовиальной жидкости, не преодолевает ГЭБ, однако проникает через плаценту. Не метаболизируется, выводится через почки.

Капреомицин - полипептидный антибиотик, выделенный из *Streptomyces capreolus*, состоящий из комплекса 4-х микробиологически активных компонентов капреомицинов IA, IB, PA и PB. Оказывает бактериостатическое действие на различные штаммы *M.tuberculosis*, локализующихся вне- и внутри клетки путем ингибирования синтеза белка в бактериальной клетке. Не всасывается в желудочно-кишечном тракте, после парентерального введения максимальная концентрация отмечена в плазме крови, проникает через плацентарный барьер но не проникает через ГЭБ. Выводится почками (в течение 12 часов примерно 50–60% введенной дозы) в неизменном виде, с желчью.

Фторхинолоны – группа антибактериальных препаратов синтетического происхождения широкого спектра действия путем фторирования (добавления атомов фтора) молекулы хинолонов – оксолиновой, налидиксовой, пипемидовой кислот. Фторхинолоны 2-го поколения – офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин; 3-го поколения – левофлоксацин, спарфлоксацин, гемифлоксацин; 4-го поколения – моксифлоксацин. Бактерицидный эффект к *M.tuberculosis* и НТМБ происходит за счет ингибирования двух жизненно важных ферментов микробной клетки - ДНК-гиразы и топоизомеразы-4, нарушения синтеза ДНК и влияния на РНК бактерий, приводящих к гибели микроорганизмов; дестабилизации мембран и других жизненно важных процессов бактериальных клеток. Фторхинолоны быстро и хорошо всасываются в ЖКТ, легко проникают во все органы и ткани, создавая в них высокие концентрации, проходят гематоплацентарный барьер, в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма почками в неизменном виде и создают высокие концентрации в моче.

Тиоамиды.

Протионамид – синтетический противотуберкулезный препарат с бактериостатическим действием, тиоамид α -пропилизоникотиновой кислоты. Блокирует синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки *M.tuberculosis*, в высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки, усиливает фагоцитоз в очаге специфического воспаления. Активен, особенно в кислой среде, в отношении *M.tuberculosis*, расположенных вне- и внутриклеточно, *M.leprae* и некоторых НТМБ. Быстро всасывается из ЖКТ, легко проникает в здоровые и патологически измененные ткани (туберкулезные очаги, в т.ч. инкапсулированные, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, спинномозговую жидкость при

менингите), через плацентарный барьер. Метаболизируется в печени, частично превращается в сульфоксид, обладающий туберкулостатической активностью. Выводится почками, до 15–20% экскретируется в неизменном виде.

Этионамид – синтетический противотуберкулезный препарат с бактериостатическим действием, тиаамид α -этилизоникотиновой кислоты. Подавляет синтез пептидов и миколевых кислот микобактерий. Более активен в кислой среде на вне- и внутриклеточно расположенные *M.tuberculosis*, в высоких концентрациях действует на *M.leprae* и некоторые НТМБ (*M.avium*).

Циклосерин (теризидон) - антибиотик широкого спектра действия с бактериостатическим и бактерицидным действием в зависимости от концентрации в очаге воспаления и чувствительности микроорганизмов. Ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки бактерий на ранних этапах: L-аланинрацемазы (превращает L-аланил в D-аланин) и D-аланил-D-аланинсинтетазы (обеспечивает включение D-аланина в пентапептид, необходимый для формирования пептидогликанов). Активен в отношении *M.tuberculosis*, некоторых НТМБ (*M.avium-intracellulare*, *M.xenopi*). Абсорбция после перорального приема 70-90%, практически не связывается с белками плазмы. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, включая спинномозговую жидкость, грудное молоко, желчь, мокроту, лимфатическую ткань, легкие, асцитическую и синовиальную жидкости, плевральный выпот, проходит через плаценту. Метаболизируется до 35% введенной дозы, выводится в неизменном виде с мочой, небольшие количества с каловыми массами.

Теризидон - содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него.

Аминосалициловая кислота - противотуберкулезное средство, натриевая соль аминсалициловой кислоты с бактериостатическим действием в отношении активно размножающихся *M.tuberculosis*, расположенных внеклеточно. Конкурирует с парааминобензойной кислотой за активный центр фермента, который превращает парааминобензойную кислоту в дигидрофолиевую кислоту, тем самым угнетая образование фолиевой кислоты в клетке микроорганизма, подавляет образование компонента микобактериальной стенки (микобактин), снижается захват железа и угнетается жизнедеятельность микроорганизма. Быстро образует в кислой среде токсичный неактивный метаболит, 50 - 60% связывается с белками, легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в тканях. Метаболизируется в печени, частично в желудке. В спинномозговую жидкость препарат проникает только при

воспалении мозговых оболочек. Экскретируется с мочой, выводится посредством клубочковой фильтрации.

Линезолид – синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам с бактерицидным и бактериостатическим эффектом в зависимости от возбудителя. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях за счет связывания с бактериальными рибосомами и предотвращения образования функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. При приеме внутрь быстро и интенсивно всасывается из ЖКТ, биодоступность около 100%, в плазме связывается с белками на 31%. Метаболизируется до основного метаболита гидроксиэтилглицина и аминоксуксина, которые экскретируются почками, частично кишечником.

Амоксициллин - антибиотик группы полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия с бактерицидным действием. Механизм действия основан на ингибировании транспептидазы, нарушении синтеза пептидогликана (опорный белок клеточной стенки) в период деления и роста, что приводит к гибели и растворению клетки. При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ, не разрушается в кислой среде желудка, связывание с белками плазмы составляет около 20%. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма: в перитонеальной жидкости, моче, содержимом кожных волдырей, плевральном выпоте, ткани легких, слизистой оболочке кишечника, женских половых органах, жидкости среднего уха, желчном пузыре и желчи (при нормальной функции печени), в высоких концентрациях в печени, тканях плода, легко проходит гистогематические барьеры, кроме неизмененного ГЭБ. Выводится в неизмененном виде с мочой и калом.

Импипенем – бета-лактамы антибиотик широкого спектра действия, производное тиенамицина, группа карбапенемов. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий, клетка становится осмотически неустойчивой и погибает. Оказывает бактерицидное действие в отношении *M.fortuitum*, *M.smegmatis*. После введения биодоступность составляет 95%, связывание с белками плазмы - 20%. Быстро и широко распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма: в стекловидном теле глазного яблока, внутриглазной жидкости, ткани легкого, мокроте, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, желчи, ликворе, эндометрии, фаллопиевых трубах, миометрии, костной ткани, интерстициальной жидкости, коже, соединительной ткани. Метаболизируется и выводится почками.

Кларитромицин - полусинтетический антибиотик группы макролидов широкого спектра действия. Подавляет синтез белков в микробной клетке, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий. Действует в основном бактериостатически, а также бактерицидно в отношении *M.fortuitum*, *M.marinum*, *M.avium*, *M.chelonae*, *M.kansasii*. При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ, проникает в биологические жидкости и ткани организма, где достигает концентрации в 10 раз большей, чем в плазме, накапливается в терапевтических концентрациях в коже, легких, мягких тканях. Метаболизируется с образованием основного метаболита 14-гидрокларитромицина в печени. Выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также с калом.

Тетрациклины

Доксициклин - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы тетрациклинов. Активное вещество проникает внутрь клеток, подавляет синтез протеинов, нарушает связь транспортных аминоацил-РНК с 30S субъединицей рибосомальной мембраны в микробной клетке. После приема быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, связывается с белками плазмы, широко распределяясь в тканях и жидкостях организма: печени, почках, легких, селезенке, костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, плевральной и асцитической жидкостях, желчи, синовиальном экссудате, экссудате гайморовых и лобных пазух, жидкости десневых борозд, проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском молоке. Плохо проникает в спинномозговую жидкость. Метаболизируется в печени, выводится (40%) в неизмененном виде с калом за счет секреции желчи, мочой, подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции, выводится кишечником.

Миноциклин - полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов с выраженным бактериостатическим эффектом. Преодолевая билипидный слой в мембране бактерии путем пассивной диффузии через каналы, препарат обратимо ингибирует процессы синтеза белковых молекул микроорганизмов путем вступления в связь с 30S-субъединицей рибосом и блокирования синтеза РНК и белка и способствует подавлению роста и размножения бактерий. При приеме внутрь проникает во все органы и ткани, через плацентарный барьер, в грудное молоко, скапливается в зубах и костной ткани, селезенке, печени, опухолях. Не метаболизируется. Элиминация почками и кишечником.

Тигециклин - антибиотик группы глицилциклинов, структурно сходен с тетрациклинами. Обладает бактериостатическим действием. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счет связывания с 30S-субъединицей рибосом и блокирования проникновения молекул аминоацил-тРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи. При введении внутрь

биодоступность составляет 100%, связывается с белками и быстро распределяется в тканях с наибольшим количеством в костном мозге, слюнных и щитовидной железах, селезенке и почках. Данных о способности проникать через ГЭБ у людей нет. Не метаболизируется, выводится через кишечник и частично почками.

Цефалоспорины - β -лактамы полусинтетические антибиотики широкого спектра действия, производные 7-аминоцефалоспориновой кислоты. Бактерицидный эффект и механизм действия препаратов связан с повреждением клеточной стенки бактерий, находящихся в стадии размножения, путем подавления синтеза пептидогликанового слоя и высвобождения аутолитических ферментов, что приводит к их гибели. По спектру антимикробной активности и чувствительности к бета-лактамазам различают цефалоспорины I, II, III и IV поколений. К цефалоспорином I поколения (узкий спектр) относятся цефазолин, цефалотин, цефалексин и др.; цефалоспорины II поколения (действуют на грамположительные и некоторые грамотрицательные бактерии) — цефуроксим, цефотиам, цефаклор и др.; цефалоспорины III поколения (широкий спектр) — цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефтибутен и др.; IV поколение — цефепим, цефпиром. При приеме внутрь связываются с белками крови, но в разной степени, проникают в разные ткани неодинаково. Элиминируются через почки.

Триметоприм - антибактериальное средство, антагонист фолиевой кислоты. Нарушает восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую - активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки. Действует бактериостатически в отношении *M.tuberculosis*, *M.leprae*, НТМБ. Всасывается в ЖКТ быстро и почти полностью (90 - 100%), на 45% связывается с белками плазмы крови. Быстро распределяется в жидкостях и тканях организма, включая печень, почки, селезенку, слюну, мокроту и сперму, определяется в костном мозге, желчи, губчатом слое костей, спинномозговой жидкости, проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени (до неактивных метаболитов 10-20%), выводится почками, с желчью (4%).

Диоксидин – средство из группы синтетических антибактериальных бактерицидных препаратов, производное хиноксалина с широким спектром фармакологической активности. Механизм действия связан с повреждающим воздействием на стенки клеток микроорганизмов с подавлением их жизнедеятельности и гибели. При применении в качестве местного средства частично абсорбируется, при повторных введениях не кумулируется в организме. Активное вещество быстро и легко проникает во все ткани и внутренние органы, экскретируется почками.

Метронидазол – противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Нитрогруппа молекулы встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Кроме того, у некоторых видов анаэробов препарат обладает способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию, что ведет к гибели бактерий. В присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) действует синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов. Стимулирует репаративные процессы. Обладает высокой проникающей способностью, достигает бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы на 10-20%. В организме метаболизируется путем гидроксирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противомикробное действие. Выводится почками 60-80% (20% в неизменном виде), через кишечник - 6-15%.

Мирамистин препарат широкого спектра с антисептическим, антимикробным, выраженным бактерицидным действием на грамположительные, грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Обладает противогрибковым, противовирусным действием. При одновременном применении с антибиотиками отмечено усиление их противобактериальных и противогрибковых свойств. Стимулирует защитные реакции местно за счет активации поглотительной и переваривающей функции фагоцитов, потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа. Не повреждая грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетая краевую эпителизацию, активизирует процессы регенерации. Не всасывается через слизистые оболочки и кожу, активное вещество практически не попадает в системный кровоток.

Фурацилин производное нитрофурана, антибактериальное средство с выраженным антипаразитическим и противовоспалительным действием. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, некоторых простейших и вирусов. Дополняет терапевтический эффект антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Способствует деформации структуры белков (в том числе рибосомальных белков), нарушению течения обменных процессов и гибели микробной клетки, усилению фагоцитоза путем увеличения поглотительной способности макрофагической

(ретикулоэндотелиальной) системы. При местном применении всасывается в очень незначительных количествах, проникает через гистиоцитарные барьеры и равномерно распределяется в физиологических жидкостях и тканях организма. Метаболизируется путем восстановления нитрогруппы. Выведение продуктов обмена осуществляется почками и частично с желчью.

Данные зарубежной литературы по ЛЧ клинически значимых НТМБ и рекомендации по лечению МБ органов дыхания.

В различных странах и регионах данные о ЛЧ НТМБ к антибактериальным препаратам различна.

Если ранее ЛЧ НТМБ к антимикробным препаратам определяли качественным методом, основанным на КК, то в последнее десятилетие широко используют количественный метод с тестированием нескольких МИК лекарственного средства. Параметры МИК препаратов достаточно полно исследованы для *M.tuberculosis*. В отношении МИК препаратов для НТМБ информация недостаточная и неоднородная, не позволяющая унифицировать методики определения ЛЧ. Отсутствие корреляции между ЛЧ и эффективностью лечения при МБ свидетельствует о неравнозначной активности антимикробных препаратов *in vivo* и *in vitro*. Остается открытым вопрос концентрации лекарств при различных возбудителях МБ, отдельных медленно растущих и быстрорастущих НТМБ; оценка ЛЧ в случае комбинации лекарственных средств, в том числе *in vivo*.

ЛЧ и ЛУ клинически значимых МАС

Из спектра препаратов, применяемых при МАС-инфекции, наибольшую ЛЧ к возбудителю демонстрируют макролиды – препараты широкого спектра действия. Успешное применение в лечении МАС-инфекции антибиотиков этой группы позволило изучить достаточно хорошо их ЛЧ. МИК $\leq 4,0$ мкг/мл кларитромицина определен для чувствительных штаммов МАС, а резистентных – 32,0 мкг/мл [40]. При МИК 1-4 мкг/мл кларитромицин концентрируется в повышенных количествах в фагоцитах и тканях, включая легкие [80, 137, 260]. Штаммы МАС с МИК кларитромицина 32 мкг/мл и более имеют мутацию в макролидосвязывающей области (пептидилтрансфераза) гена 23S рРНК, которая обуславливает перекрестную резистентность между кларитромицином и азитромицином и, предположительно, всеми другими макролидами [136, 234]. Введение кларитромицина с МИК 32 мкг/мл в схему лечения безрезультатно и лишь усилит медикаментозную нагрузку на организм пациента [101]. При устойчивости к макролидам

рекомендовано определение чувствительности к более широкому спектру препаратов для подбора эффективной терапии [109]. В отношении других антибактериальных препаратов широкого спектра действия не отмечено их высокой чувствительности к *MAC* и высокой эффективности при подключении к химиотерапии.

ЛУ к *MAC* отмечена у большинства противотуберкулезных препаратов основного ряда, причем в 10-100 раз менее активная *in vitro* в отношении *MAC*, чем *M.tuberculosis* [30, 75, 79, 217]. Уменьшение активности возможно связано с липофильной клеточной стенкой *MAC*, которая препятствует проникновению препаратов. 55,1% – 66% штаммов *MAC* умеренно устойчивы и устойчивы к изониазиду, 59,5% – этамбутолу, 42,9% – рифампицину, 48,9% – стрептомицину, 28,5% – амикацину [113, 254].

Этиотропная терапия МБ, вызванных *MAC*

Лечение легочных МБ, вызванных *MAC*, весьма трудоемкая задача: если в начальном периоде лечения удастся добиться негитивации мокроты в сочетании с клинико-рентгенологическим эффектом, то в дальнейшем такой результат большая редкость [30, 34, 143, 217] за счет отсутствия антимикробных препаратов с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Так, при наблюдении пациентов после проведенного курса этиотропной терапии, стабилизация воспаления в долгосрочной перспективе отмечена была лишь у половины больных [79, 281]. Рекомендуемые в настоящее время режимы этиотропного лечения при *MAC*-инфекции не дают ожидаемого терапевтического эффекта также по причине отсутствия знаний по фармакокинетике и фармакодинамике препаратов и взаимодействию их между собой и организмом пациента *in vivo*, ЛЧ и концентрации антибиотиков у конкретного больного опять же *in vivo* в комплексной антибактериальной терапии [249].

Несмотря на наличие природной ЛУ *MAC* к противотуберкулезным препаратам, ряд исследователей рекомендуют использование этих лекарственных средств в схеме этиотропной терапии [184]. Ввиду частой непереносимости рифабутина, рекомендован прием рифампицина, хотя сравнительный анализ эффективности этих препаратов не проводили [98, 99, 238, 259, 260]. Есть мнение сочетания рифамицина и этамбутола с изониазидом, хотя не отмечена корреляция с эффективностью лечения при данной схеме. Наоборот, комбинация рифамицина, этамбутола и стрептомицина, показавших ЛЧ *in vitro*, не позволила получить ожидаемого клинического эффекта [148, 150]. При наличии ЛЧ, показано парентеральное введение амикацина или стрептомицина, прием фторхинолонов и клофазимина, хотя эффективность их при *MAC*-инфекции не установлена [86, 97, 98, 99, 148, 238, 259, 260]. Дозы, кратность и длительность терапии аминогликозидами зависят от

возраста, веса, функции почек и результатов аудиометрического исследования пациента. Исследования последних двух-трех десятилетий отметили эффективность при *MAC*-инфекции макролидов (кларитромицин и азитромицин), но не в качестве монотерапии [61, 73, 74, 259, 283]. Напротив, в многоцентровом исследовании других авторов продемонстрирована эффективность монотерапии кларитромицином и в комбинации препаратов как у негативных, так и ВИЧ-позитивных пациентов [72, 259]. Сочетание макролида с противотуберкулезными препаратами (рифамицин, этамбутол) по интермиттирующей схеме рекомендованы при очаговых поражениях *MAC*-инфекцией, присоединение аминогликозида советуют при полостной форме воспаления [139]. Купирование микобактериального воспаления позволяет предположить наличие корреляции ЛЧ *MAC* к кларитромицину *in vitro* и *in vivo* у больных с МБ [61, 72, 99, 259, 260]. Неясным остается механизм действия макролида при *MAC*-инфекции – этиотропное или патогенетическое (иммуномодулирующее) действие [211]. Также остаются открытыми вопросы сравнительной эффективности кларитромицина и азитромицина, объем двух- или трехкомпонентной терапии для предотвращения развития ЛУ, эффективность повторного лечения макролидами. Есть мнение взаимосвязи эффективности лечения с количеством применяемых чувствительных к *MAC in vitro* препаратов [122]. Однако корреляция эта невысокая, в том числе при длительном наблюдении [148, 150]. Рецидив *MAC*-инфекции после успешной химиотерапии, как правило, связан с длительностью интервала от диагностики до начала приема антибактериальных препаратов ($p=0,024$), распространенностью процесса ($p=0,033$) и сохранением бактериовыделения более 6 месяцев во время лечения ($p=0,017$) [175].

Таким образом, по мнению ведущих экспертов мира, в схему этиотропной терапии МБ, вызванных *MAC*, обязательно должны входить макролид, этамбутол, рифампицин [97, 98, 100, 109, 148, 155, 197, 234] (см. табл.4).

Таблица 4. Химиотерапия МБ, вызванных *MAC*.

АБП	Очаговая форма	Полостная форма	Рецидив
макролид	3 раза в неделю	ежедневно	ежедневно
этамбутол	3 раза в неделю	ежедневно	ежедневно
рифампицин рифабутин	3 раза в неделю R*	ежедневно R*	ежедневно R* или Rb**
аминогликозид	-	ежедневно амикацин (при ЛЧ)	стрептомицин или амикацин

* - рифампицин

** - рифабутин

В рекомендациях Британского торакального общества помимо микробиологических и рентгенологических критериев советуют переход на ежедневный прием при наличии выраженных клинических проявлений инфекции. Английские эксперты не рекомендуют монотерапию макролидом или в сочетании с фторхинолоном [109].

При планировании этиотропной терапии рекомендовано введение каждого антибиотика с интервалом 1-2 недели для оценки переносимости препарата и дозы. Предпочтителен однократный прием, но по показаниям суточная доза лекарственного средства может быть разделена на несколько приемов.

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M. kansasii*

Большинство штаммов *M.kansasii* чувствительны к изониазиду, этамбутолу, рифампицину, стрептомицину, этионамиду и кларитромицину в терапевтических дозах [68, 266]. *In vitro M.kansasii* чувствительны к кларитромицину, сульфаметоксазолу, амикацину, фторхинолонам и рифабутину, но клиническая эффективность этих препаратов не доказана [31, 87, 263]. ЛЧ к этамбутолу, изониазиду, этионамиду, кларитромицину и линезолиду отмечена другими исследователями. Вместе с тем эти штаммы показали устойчивость к доксициклину, рифампицину и ципрофлоксацину [112]. Эксперты Великобритании считают, что рифампицин является основным препаратом этиотропной терапии. При наличии устойчивости к нему рекомендовано исследование ЛЧ к более широкому спектру препаратов [109]. Есть информация об устойчивости части штаммов *M.kansasii* к изониазиду при МИК 0,2-1 мкг/мл и стрептомицину при МИК 2 мкг/мл. Согласно другой точки зрения *M.kansasii* устойчивы *in vitro* к кларитромицину [266], сульфаметоксазолу, амикацину [34], новым хинолонам [159], рифабутину. В отношении ПАСК, капреомицина и пиразинамида *M.kansasii* обычно также устойчивы. По другим наблюдениям *M.kansasii* резистентны также к доксициклину, ципрофлоксацину и этамбутолу [68, 276].

Этиотропная терапия МБ, вызванных *M.kansasii*

Ввиду близкого родства *M.kansasii* и МБТ, клинико-рентгенологическая картина с наличием полостей деструкции сходна для этого вида возбудителя МБ с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза. Вполне закономерен недостаточный эффект консервативной терапии [31, 87, 128, 200]. В литературе обсуждают, но остаются неясными сроки медикаментозного лечения инфекции. Предложены короткие (до 9, 12 месяцев) и более продолжительные (18 месяцев) курсы терапии [215]. 9-месячная терапия двумя

препаратами (этамбутол, рифампицин) успешно завершена была у 154 (99,4%) из 155 пациентов, но при последующем 5-летнем наблюдении отмечены 10% рецидивов у этих больных [129]. 12-месячная терапия 4-мя АБП с включением стрептомицина первые 3 месяца эффективна оказалась для 39 (97,5%) из 40 больных МБ [32]. При сравнении 12-ти и 18-месячной терапии тремя АБП (рифампин, изониазид и этамбутол первые 6 месяцев) лечение одинаково эффективно, но при дальнейшем наблюдении у одного пациента (7,1%) после 12-месячного лечения был отмечен рецидив микобактериального воспаления [215]. Трехкомпонентная терапия (рифампин, этамбутол, кларитромицин) 15 больным в течение 12 месяцев позволила купировать клинико-микробиологические проявления инфекции и зафиксировать отсутствие рецидива после 46 месяцев наблюдения [103]. Таким образом, наиболее оптимальные сроки лечения МБ, вызванных *M.kansasii*, составляют 12 месяцев [235].

Сходная ЛЧ МБТ и *M.kansasii* к противотуберкулезным препаратам основного ряда позволяет включать в схему лечения лекарственные средства, используемые при химиотерапии туберкулеза [50, 68, 119]. Давно отмечен недостаточный эффект комбинации препаратов без рифампицина [128]. Наоборот, включение рифампицина значительно повышает эффект консервативной терапии, позволяет снизить до минимума число рецидивов [31, 32, 109, 200]. Включение рифампицина в обязательном порядке в сочетании с этамбутолом, изониазидом или кларитромицином рекомендуют согласно другой точки зрения, но эффективность кларитромицина в данной схеме не установлена клиническими испытаниями [43]. При наличии ЛУ штаммов *M.kansasii* к рифампину, показаны этамбутол, изониазид, сульфаметоксазол в сочетании с аминогликозидом. Учитывая потенциальную токсичность аминогликозида, возможна замена на макролиды (кларитромицин) или фторхинолоны (моксифлоксацин) при ЛЧ к ним возбудителя [134]. Кроме этого, макролиды и фторхинолоны эффективны при рецидиве микобактериальной инфекции [103].

Рекомендации ATS (1997 г.) предлагали трехкомпонентную (изониазид, рифампин, этамбутол) этиотропную терапию легочных МБ, вызванных *M.kansasii*, в течение 18 месяцев с достижением клинико-рентгенологической стабилизации воспаления и негативацией мокроты [264]. В 2007 г. эксперты ATS/IDSA порекомендовали этот же объем терапии, но укороченным до 12 месяцев курсом (52). Исследователи Британского торакального общества (2017 г.) предлагают замену изониазида при ЛУ на макролид [109]. Комбинации антибактериальных препаратов определены для МБ, вызванных *M.kansasii* в табл. 5.

Таблица 5. Химиотерапия МБ, вызванных *M.kansasii*.

АБП	При ЛЧ к рифампицину	При ЛЧ к рифампицину*	При ЛУ к рифампицину, рецидив*	При ЛУ к рифампицину, рецидив*
изониазид	ежедневно	-	ежедневно	
этамбутол	ежедневно	3 раза в неделю	ежедневно	ежедневно
рифампицин	ежедневно	3 раза в неделю	-	
klaritromicin	-	3 раза в неделю	-	ежедневно
сульфаметоксазол	-	-	ежедневно	ежедневно
стрептомицин или амикацин	-	3 раза в неделю	ежедневно до 2-3 месяцев	ежедневно
моксифлоксацин				ежедневно

* - не менее 3 АБП из перечня при условии ЛЧ к *M.kansasii*.

В процессе курса лечения рекомендовано периодическое обследование пациента с целью определения эффективности терапии и исключения нежелательных реакций к антимикробным препаратам. При наличии тотальной устойчивости к антибактериальным препаратам и отсутствии противопоказаний рекомендовано хирургическое вмешательство для достижения излечения и предотвращения рецидивов.

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M.xenopi*

Информация о ЛЧ клинически значимых *M.xenopi* весьма противоречива. По некоторым сообщениям *M.xenopi* чувствительны к большинству противотуберкулезных препаратов первого ряда. Отмечена чувствительность *in vitro* *M.xenopi* к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, а также препаратам из группы макролидов (klaritromicin), но эффективность лечения не всегда коррелировала с результатами тестов [130, 229, 251]. По другим данным наблюдали переменную устойчивость к рифампину, этамбутолу, а также к klaritromicinu [36]. Отмечена устойчивость *M.xenopi* к аминогликозидам и этионамиду [42, 239].

Этиотропная терапия МБ, вызванных *M.xenopi*

Оптимальные схемы этиотропной терапии и длительность лечения данной легочной инфекции не определены. Многие исследователи считают показанием к этиотропной терапии наличие полостных изменений в легких при МБ, вызванных *M.xenopi*. Есть мнение об успешной комбинации этамбутола, рифампицина и изониазида как курсе первичной терапии и противорецидивном лечении, но снизить смертность эта схема не позволила [251]. Предложена была двухкомпонентная терапия рифампицином и этамбутолом в

стандартных дозировках [37]. Более позднее рандомизированное клиническое исследование во Франции не выявило преимущества эффективности схем с присоединением моксифлоксацина и/или кларитромицина [271]. Хотя по другим данным терапия рифамицином и этамбутолом в сочетании с макролидом (возможно добавление моксифлоксацина) в течение 12 месяцев после негитивации мокроты была признана эффективной [29, 250]. Практически единодушно мнение всех авторов относительно основного препарата при *M.хепорі* инфекции – это рифампицин [78, 95, 131, 209, 213].

При очаговой форме микобактериоза удастся добиться стабилизации процесса без антибактериальной терапии. Но вместе с тем есть информация о высокой смертности от инфекции *M.хепорі* и развитии рецидивов МБ в долгосрочной перспективе при отсутствии этиотропной терапии [37].

Рекомендованная Британским торакальным обществом (2017 г.) схема лечения МБ, вызванных *M.хепорі*, представлена в табл. 6 [109].

Таблица 6. Химиотерапия МБ, вызванных *M.хепорі*.

АБП	олигобациллярность, очаговые формы, клиническое благополучие	Постоянное и/или массивное бактериовыделение, полостные формы, выраженные клинические проявления
этамбутол	ежедневно	ежедневно
рифампицин	ежедневно	ежедневно
кларитромицин	ежедневно	ежедневно
моксифлоксацин или изониазид	ежедневно	ежедневно
амикацин	-	ежедневно до 3 месяцев

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M.fortuitum*

Из быстрорастущих возбудителей МБ *M.fortuitum*, *M.abscessus* и *M.chelonae* отмечена чувствительность к антимикробным средствам широкого спектра действия, при этом к противотуберкулезным препаратам данные виды устойчивы [48, 108, 261]. *M.fortuitum* чувствительны к макролидам, фторхинолонам, доксициклину, миноциклину и сульфаниламидам [261]. Есть информация о ЛЧ *M.fortuitum* к амикацину (100%), ципрофлоксацину и офлоксацину (100%), сульфаниламидам (100%), цефокситину (50%), имипенемам (100%), кларитромицину (80%) и доксициклину (50%) [186]. Вне всякого сомнения на сегодняшний день в мире перспективность препарата тигециклина в схеме

терапии при МБ, вызванных *M.fortuitum*. ЛЧ тигециклина *in vitro* отмечена многими исследователями США [263], Тайваня [123, 124], Турции [59], Кореи [145], Китая [194].

Согласно других исследований отмечена 100% устойчивость ко всем макролидам [160]. Ряд авторов показали ЛУ к кларитромицину в 47% [81]. Таким образом, существующие широкие различия ЛЧ изолятов *M.fortuitum* не позволяют систематизировать накопленные знания, что предполагает дальнейшее исследование в этой области.

Этиотропная терапия МБ, вызванных *M.fortuitum*

Стандартная схема антимикробной терапии при МБ, вызванных *M.fortuitum*, не определена [77]. Предложена комбинация не менее двух антибиотиков с учетом активности препаратов *in vitro* в течение 12 месяцев после негативации мокроты. Так, есть информация об успешной схеме с включением амикацина в сочетании с высокой дозой цефокситина до клинического улучшения в течение 6-12 месяцев. Отмечен положительный эффект химиотерапии с включением тигециклина. Но, поскольку, контрольные значения МИК для *M.fortuitum* CLSI и Европейским комитетом по антимикробной чувствительности (EUCAST) не определены, рекомендаций по лечению данного микобактериоза тигециклином нет [265]. Из группы карбапенемов наиболее эффективен при *M.fortuitum*-инфекции имипенем [108], а также пероральные пенемы (фаропенем и тебипенем), одобренные для клинического применения в Японии [120].

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M.chelonae*

ЛЧ или промежуточную чувствительность изолятов *M.chelonae in vitro* наблюдали к тобрамицину (100%), кларитромицину (100%), линезолиду (90%), имипенему (60%), амикацину (50%), клофазимину, доксициклину (25%) и ципрофлоксацину (20%) [35, 48, 262, 270]. Другие авторы также отметили ЛЧ к амикацину, тобрамицину и линезолиду. Ряд исследователей определили ЛЧ к амикацину, тобрамицину, линезолиду, а также кларитромицину, моксифлоксацину и имипенему. Ципрофлоксацин, триметоприм и миноциклин оказались устойчивы к *M.chelonae* [108]. Для *M.chelonae* тобрамицин более активен *in vitro*, чем амикацин. Карбопенемы являются препаратами выбора при ЛУ к цефалоспорином, но при этом следует помнить о нарушении функции почек, VIII пары черепно-мозговых нервов и угнетении лейкоцитарного ростка кроветворения [35].

Вместе с тем, большинство авторов отмечают устойчивость *M.chelonae* ко многим химиопрепаратам [67, 95, 105, 140, 188, 245]. Многие исследователи выявили ЛУ клинически значимых *M.chelonae* к цефалоспорином [35, 48, 262]. К цефалоспорином, а

также доксициклину, моксифлоксацину и имипенему обнаружена ЛУ по данным S.C.Yang и соавторов [279].

Этиотропная терапия МБ, вызванных *M.chelonae*

Инфекцию *M.chelonae* с поражением органов дыхания часто связывают с инфицированными инородными телами (имплантатами), длительным использованием катетеров [270]. Консервативное лечение МБ многие авторы предлагают после устранения причины инфекции: удаления инородных тел, катетеров. Оптимальный объем химиотерапии не определен. Большинство исследователей рекомендуют по аналогии с другими возбудителями лечение с учетом ЛЧ в течение 12 месяцев после негитивации мокроты. Есть наблюдения успешного излечения *M.chelonae* комбинацией макролида и амикацина. Другие авторы советуют схему, включающую макролид, аминогликозид и фторхинолон [35]. Часть авторов считает обязательное включение кларитромицина и антибиотика иной группы (при ЛЧ препаратов *in vitro*) не менее 12 месяцев после негитивации мокроты [60]. Наряду с этим есть успешное наблюдение монотерапии кларитромицином в течение 6 месяцев 12 пациентов с генерализованной инфекцией *M.chelonae* с поражением кожи. Отмечен один рецидив (8%) у больного с мутационной устойчивостью к кларитромицину [268]. Достаточно успешна этиотропная терапия микобактериозов, вызванных *M.chelonae*, с включением имипенема. Препарат считается более эффективным, чем меропенем [108].

ЛЧ и ЛУ клинически значимых НТМБ в России, г. Москве

В XX – начале XXI века сведения о НТМБ в России были весьма малочисленные и касались преимущественно микобактериозов у животных. Ввиду внедрения современных методов микробиологической диагностики и совершенствования видовой идентификации микобактерий в последнее десятилетие, отмечен растущий интерес к НТМБ, как этиологическому агенту инфекции у человека.

Так, в Северо-Западном регионе страны исследователи отметили чувствительность изолятов НТМБ *M.fortuitum*, *M.kansasii*, *M.xenopi* к левофлоксацину [15]. По данным А.А. Майоровой в Центральном и Приволжском федеральных округах России тотальной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам основного ряда обладали *M.chelonae*, частичной – МАС, *M.fortuitum* [13]. Возбудитель МБ МАС в г. Екатеринбург был устойчив ко всем противотуберкулезным препаратам [3]. А в Архангельске 36 из 39 (92,3%) больным микобактериозом легких назначали кларитромицин, чаще всего в комбинации с рифампицином и этамбутолом с учетом ЛЧ и эффектом лечения в 69% случаев [9]. В

Центральном регионе России при изучении ЛЧ клинически значимых изолятов МАС в 2/3 случаев установлена устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам, *M.kansasii* были устойчивы к изониазиду и ПАСК, а *M.xenopi* чувствительны к большинству противотуберкулезных препаратов основного и резервного рядов. Быстрорастущие возбудители МБ устойчивы практически ко всем препаратам, за исключением чувствительности к офлоксацину и левофлоксацину в 50% случаев [12].

При исследовании ЛЧ к антибактериальным препаратам наиболее часто встречающихся клинически значимых НТМБ в г. Москве наблюдали практически тотальную устойчивость к лекарственным средствам, что соответствует литературным источникам [8, 212].

Культура МАС продемонстрировала ЛУ к изониазиду (32,4%), рифампицину, этамбутолу и стрептомицину (по 28,4%), пипразинамиду (9,5%). Устойчивость одновременно к 4 противотуберкулезным препаратам основного ряда отмечена у 12 больных, к 5 – у 7 чел., у всех пациентов имела место ЛУ хотя бы к одному препарату. Из противотуберкулезных препаратов резервного ряда отмечена ЛУ к офлоксацину (23%), ПАСК и левофлоксацину (по 20,3%), капреомицину (17,6%), протионамиду (14,9%), канамицину (13,5%), ципрофлоксацину (9,5%), циклосерину (8,1%) и моксифлоксацину (5,4%). Устойчивость одновременно к 6 из 9 препаратов резервного ряда наблюдали у 5, к 7 – у 4 больных; у всех пациентов имела место ЛУ хотя бы к одному препарату.

При количественном методе микроразведений с помощью тест-системы «Sensititre» определили ЛУ к ципрофлоксацину и доксициклину (47,3%), амикацину (45,9%), триметоприму (44,6%), линезолиду (36,5%), моксифлоксацину (27%), кларитромицину (14,9%), амоксициллину (13,5%), тобрамицину и имипенему (по 1,4%). Из панели в 15 антимикробных препаратов к 5 определили ЛУ у 10 больных, к 6 – у 7 чел., к 7 – у 9, к 8 – у трех пациентов. ЛУ хотя бы к одному препарату отмечена у 39 больных и только у одного пациента возбудитель оказался чувствителен ко всем лекарственным средствам.

При *M.kansasii*-инфекции, как и при МАС, определили ЛУ у всех пациентов хотя бы к одному противотуберкулезному препарату основного ряда. Отмечена ЛУ к изониазиду (51,4%) и стрептомицину (45,9%), намного реже наблюдали ЛУ к пипразинамиду (16,2%), этамбутолу (13,5%) и рифампицину (2,7%). В отличие от МАС-инфекции, одновременная устойчивость ко многим препаратам основного ряда отмечена редко – к 4 и 5 АБП по одному пациенту, зато к двум препаратам у 8, к 3 – у 7 чел. Из противотуберкулезных препаратов резервного ряда следует выделить ПАСК и канамицин, к которым имела место ЛУ в 45,9% и 32,4% случаев соответственно, гораздо реже к протионамиду и капреомицину (по 10,8%), циклосерину (5,4%). *M.kansasii* продемонстрировали ЛУ чаще к одному АБП (8

чел.) и двум (6 чел.), а к 3 и 5 препаратам – гораздо реже (3 и 2 чел.). Тест-система «Sensititre» позволила определить ЛУ к триметоприму и доксициклину (по 51,4%), ципрофлоксацину (37,8%). Амикацин, амоксициллин, линезолид, моксифлоксацин и кларитромицин чаще активны в отношении *M.kansasii*. Из панели в 15 антимикробных препаратов чаще отмечена ЛУ одновременно к двум и трем АБП (6 и 9 больных) и значительно реже к комбинации 4, 5 и 7 препаратов. ЛУ хотя бы к одному препарату широкого спектра действия отмечена у 21 больного, у одного пациента возбудитель чувствителен ко всем лекарственным средствам.

M.xenopi, третья по численности из клинически значимых медленнорастущих НТМБ, в отличие от *MAC* и *M.kansasii*, оказалась наиболее чувствительна к противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов. У половины пациентов возбудитель *M.xenopi* чувствителен ко многим и/или хотя бы к одному препарату, применяемых во фтизиатрии. ЛУ отмечена к изониазиду и рифампицину (по 18,2%), этамбутолу и офлоксацину (по 13,6%), пипразинамиду, стрептомицину, протионамиду, капреомицину и ПАСК (по 9,1%). Достаточно редко определена была ЛУ к канамицину, циклосерину и левофлоксацину (по 4,5%). Антибиотики широкого спектра действия не активны в отношении данного возбудителя. Отмечена ЛУ у всех пациентов хотя бы к одному из препаратов при количественном определении устойчивости. Самая высокая ЛУ отмечена к ципрофлоксацину и доксициклину (по 40,9%), триметоприму и амикацину (по 27,3%), линезолиду и моксифлоксацину (по 22,7%). Кларитромицин и амоксициллин устойчивы гораздо реже (по 9,1%).

Быстрорастущие НТМБ *M.fortuitum* и *M.chelonae*, как *MAC* и *M.kansasii*, проявили активность к противотуберкулезным и широкого спектра действия антимикробным препаратам. Данные возбудители устойчивы к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину (*M.fortuitum* по 61,5%, *M.chelonae* по 42,9%) отдельно, в комбинации к 4 и 5-ти препаратам. Отмечена ЛУ обоих возбудителей хотя бы к одному из перечисленных препаратов. Высокая ЛУ *M.fortuitum* и *M.chelonae* также к протионамиду, канамицину, капреомицину, циклосерину, ПАСКу и офлоксацину (по 61,5% и 42,9% соответственно). Реже отмечена ЛУ к фторхинолонам: ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину (*M.fortuitum* по 23,1%, *M.chelonae* по 28,6%-21,4%).

Сводные данные по ЛУ НТМБ, возбудителей микобактериоза органов дыхания в г. Москве, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Спектр ЛУ НТМБ, обнаруженных в мокроте, у больных МБ (n = 160).

НТМБ	Медленнорастущие НТМБ (абс., %)			Быстрорастущие НТМБ (абс., %)	
	<i>MAC</i>	<i>M.kansasii</i>	<i>M.xenopi</i>	<i>M.fortuitum</i>	<i>M.chelonae</i>

ЛУ	H 24 (32,4%) R 21 (28,4%) E 21 (28,4%) Z 7 (9,5%) S 21 (28,4%)	H 19 (51,4%) R 1 (2,7%) E 5 (13,5%) Z 6 (16,2%) S 17 (45,9%)	H 4 (18,2%) R 4 (18,2%) E 3 (13,6%) Z 2 (9,1%) S 2 (9,1%)	H 8 (61,5%) R 8 (61,5%) E 8 (61,5%) Z 1 (7,7%) S 8 (61,5%)	H 6 (42,9%) R 6 (42,9%) E 6 (42,9%) Z 2 (14,3%) S 6 (42,9%)
ЛУ	к 1 АБП – 1 к 2 АБП – 2 к 3 АБП – 2 к 4 АБП – 12 к 5 АБП – 7	к 1 АБП – 2 к 2 АБП – 8 к 3 АБП – 7 к 4 АБП – 1 к 5 АБП – 1	к 1 АБП – 2 к 3 АБП – 1 к 4 АБП – 2	к 4 АБП – 7 к 5 АБП – 1	к 4 АБП – 4 к 5 АБП – 2
ЛУ, всего	24	19	5	8	6
ЛЧ	0	0	6	0	1
ЛУ	Pt/Et 11 (14,9%) K 10 (13,5%) Cap 13 (17,6%) Cs 6 (8,1%) PAS 15 (20,3%) Ofl 17 (23,0%) Cipro 7 (9,5%) Levo 15 (20,3%) Moxi 4 (5,4%)	Pt/Et 4 (10,8%) K 12 (32,4%) Cap 4 (10,8%) Cs 2 (5,4%) PAS 17 (45,9%)	Pt/Et 2 (9,1%) K 1 (4,5%) Cap 2 (9,1%) Cs 1 (4,5%) PAS 2 (9,1%) Ofl 3 (13,6%) Levo 1 (4,5%)	Pt/Et 8 (61,5%) K 8 (61,5%) Cap 8 (61,5%) Cs 8 (61,5%) PAS 8 (61,5%) Ofl 3 (23,1%) Cipro 3 (23,1%) Levo 3 (23,1%) Moxi 3 (23,1%)	Pt/Et 6 (42,9%) K 6 (42,9%) Cap 6 (42,9%) Cs 6 (42,9%) PAS 7 (50%) Ofl 6 (42,9%) Cipro 4 (28,6%) Levo 4 (28,6%) Moxi 3 (21,4%)
ЛУ	к 1 АБП – 1 к 2 АБП – 2 к 3 АБП – 4 к 4 АБП – 2 к 5 АБП – 3 к 6 АБП – 5 к 7 АБП – 4	к 1 АБП – 8 к 2 АБП – 6 к 3 АБП – 3 к 5 АБП – 2	к 1 АБП – 1 к 2 АБП – 1 к 4 АБП – 1 к 5 АБП – 1	к 5 АБП – 5 к 9 АБП – 3	к 2 АБП – 1 к 5 АБП – 1 к 6 АБП – 1 к 8 АБП – 1 к 9 АБП – 3
ЛУ, всего	21	19	4	8	7
ЛЧ	0	0	5	0	0
ЛУ	Amic 34 (45,9%) Amox 10 (13,5%) Doxi 35 (47,3%) Imip 1 (1,4%) Clar 11 (14,9%) Lz 27 (36,5%) Moxi 20 (27%) Tobra 1 (1,4%) Trim 33 (44,6%) Cipro 35 (47,3%)	Amic 4 (10,8%) Amox 3 (8,1%) Doxi 19 (51,4%) Clar 1 (2,7%) Lz 3 (8,1%) Moxi 3 (8,1%) Trim 19 (51,4%) Cipro 14 (37,8%)	Amic 6 (27,3%) Amox 2 (9,1%) Doxi 9 (40,9%) Clar 2 (9,1%) Lz 5 (22,7%) Moxi 5 (22,7%) Trim 6 (27,3%) Cipro 9 (40,9%)	Amic 1 (7,7%) Amox 6 (46,2%) Doxi 7 (53,9%) Imip 7 (53,9%) Clar 6 (46,2%) Lz 5 (38,5%) Minoc 6 (46,2%) Moxi 1 (7,7%) Tigec 5 (38,5%) Tobra 8 (61,5%) Trim 7 (53,8%) Cefep 7 (53,9%) Cefox 6 (46,2%) Ceftr 7 (53,9%) Cipro 1 (7,7%)	Amic 3 (21,4%) Amox 10 (71,4%) Doxi 12 (85,7%) Imip 6 (42,9%) Clar 5 (35,7%) Lz 1 (7,1%) Minoc 10 (71,4%) Moxi 5 (35,7%) Tigec 5 (35,7%) Tobra 6 (42,9%) Trim 8 (57,1%) Cefep 10 (71,4%) Cefox 8 (57,1%) Ceftr 10 (71,4%) Cipro 7 (50%)
ЛУ, всего	к 1 АБП – 3 к 2 АБП – 1 к 3 АБП – 1 к 4 АБП – 5 к 5 АБП – 10 к 6 АБП – 7 к 7 АБП – 9 к 8 АБП – 3	к 1 АБП – 1 к 2 АБП – 6 к 3 АБП – 9 к 4 АБП – 1 к 5 АБП – 3 к 7 АБП – 1	к 1 АБП – 3 к 2 АБП – 1 к 4 АБП – 3 к 5 АБП – 1 к 7 АБП – 2 к 8 АБП – 1	к 5 АБП – 1 к 7 АБП – 1 к 8 АБП – 1 к 9 АБП – 1 к 12 АБП – 3 к 15 АБП – 1	к 6 АБП – 4 к 7 АБП – 1 к 9 АБП – 1 к 10 АБП – 2 к 11 АБП – 2 к 12 АБП – 2
ЛУ, всего	39	21	11	8	12
ЛЧ	1	1	0	0	0

В целом отмечено 13 вариантов сочетания ЛУ к противотуберкулезным препаратам основного ряда в жидкой питательной среде Миддлбрук 7Н9 (М7Н9) в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Bactec 960), 38 сочетаний – к противотуберкулезным препаратам резервного ряда на плотных (Левенштейна-Йенсена и Финн-П) питательных средах и 58 комбинаций – к антибиотикам широкого спектра действия с помощью тест-системы «Sensititre» из разного диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, операционный материал) у больных микобактериозами.

С учетом широкого разброса и вариабельности ЛУ, стандартизировать химиотерапию при микобактериозах крайне затруднительно. Рекомендации по лечению иностранных исследователей, экспертов ATS/IDSA могут быть неэффективны применительно к больным, диагностированным в России. В данной ситуации наиболее приемлемое решение – это индивидуальная терапия с учетом ЛУ возбудителя у каждого конкретного пациента. С целью систематизации антибактериальной терапии у пациентов с микобактериозами был использован метод кластерного анализа. В зависимости от ЛЧ и комбинаций антибактериальных препаратов, активных в отношении НТМБ, было выбрано оптимальное количество кластеров – 3 (табл. 8).

Таблица 8. Комбинации антибактериальных препаратов (в порядке убывания назначения) по кластерам 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 больными туберкулезом, без заболеваний органов дыхания, 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 больными туберкулезом, с хроническими заболеваниями органов

дыхания, 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).

Патогенетическая терапия

Согласно механизму развития микобактериоза органов дыхания, патогенетическое лечение можно условно разделить на несколько направлений:

1. Восстановление бронхиальной проходимости для нормализации дренажной функции респираторного тракта
2. Эвакуация воспалительного содержимого из бронхиального дерева с колонизирующей микобактериальной, неспецифической флорой
3. Повышение местного/локального иммунитета
4. Повышение общего иммунитета
5. Купирование гранулематозного воспаления
6. Предотвращение фиброобразования и ремоделирования легочной ткани.

1. Для восстановления бронхиальной проходимости показаны препараты, повышающие ОФВ1 и/или другие спирометрические показатели за счет расширения просветов бронхов и бронхиол: бронходилататоры [28, 93]. В арсенале бронхорасширяющих препаратов большой выбор средств:

- β 2-агонисты (β 2-адреномиметики короткодействующие и длительнодействующие)
- Антихолинэргические препараты короткодействующие и длительнодействующие
- Спазмолитики митропного действия
- Комбинированные препараты

Способ доставки может быть пероральным, парентеральным и ингаляционным (в том числе небулайзерная терапия).

2. Эвакуация воспалительного содержимого из бронхиального дерева достигается путем активизации продвижения трахеобронхиального секрета и восстановления работы реснитчатого эпителия бронхов:

- Прием мукоактивных препаратов (отхаркивающие, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики)
- При наличии, но невозможности эвакуации густого вязкого секрета эффективными являются лечебные санационные бронхоскопии с удалением из просвета бронхов гнойного содержимого и последующим введением мукоактивных препаратов, протеолитических ферментов и антимикробных растворов
- Прекращение курения играет немаловажную роль в нормализации проходимости бронхов за счет уменьшения гиперсекреции слизи, нормализации мукоцилиарного транспорта
- Активная санация инфекций уха, горла, носа позволяет предотвратить персистирование микробов в нижних дыхательных путях
- Сочетание медикаментозной терапии с дыхательной гимнастикой и дыхательными тренажерами позволяет добиться выраженного эффекта [95]
- Ключевую роль при первичном инфицировании НТМБ с развитием МБ, или эндогенной реактивации микобактериального воспаления играет дефект общего и/или местного иммунитета. Роль иммунотерапии у пациентов с МБ не установлена, но есть информация о приеме интерферона- γ у отдельных пациентов с дефицитом последнего [95].

3. Повышение местного/локального иммунитета, первого барьера иммунной защиты организма, реализуется за счет предотвращения проникновения микробов во внутреннюю среду макроорганизма, обезвреживания микробов непосредственно в месте проникновения:

- Прием препаратов, нормализующих мукоцилиарный транспорт, дренажную функцию ресничек респираторного эпителия, мукоактивные препараты: секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей [22]
- Прием препаратов, нормализующих/активирующих функцию альвеолярных макрофагов, В- и Т-систему лимфоцитов: иммуностимуляторы, обладающие неспецифическим иммуномодулирующим воздействием на местный/локальный иммунитет (животного, микробного, дрожжевого и синтетического происхождения)
- Устранение контакта с вредными факторами внешней среды (производственных и бытовых) также способствует восстановлению защитной функции слизистой оболочки респираторного тракта.

4. С патогенетической целью показаны препараты, повышающие общую реактивность организма: иммуностимуляторы, витамины, биогенные стимуляторы. Особенно показаны препараты при наличии клинической симптоматики и лабораторных показателях, свидетельствующих о снижении иммунитета у пациента (частые инфекционные заболевания, обострения хронических инфекций; лейкопения, лимфопения; снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета):

- Препараты со специфическим иммуномодулирующим действием - вакцины (пневмококковые, против гриппа, против гемофильной типа b инфекции, против синегнойной инфекции), специфические иммуноглобулины и сыворотки [10]

- Препараты неспецифические иммуностимуляторы: синтетические иммуностимуляторы (левамизол (декарис), леакадин, диуцифон), эндогенные иммуностимуляторы и их синтетические аналоги (препараты тимуса, красного костного мозга, селезенки и их синтетические аналоги - тималин, тимоген, тактивин (Т-активин), тимоптин, тимактид, тимостимулин, имунофан, миелопид, спленин); иммуноглобулины - человеческий поливалентный иммуноглобулин (интраглобин), интерфероны - человеческий иммунный интерферон-гамма, рекомбинантный интерферон гамма (гаммаферон, имукин), индукторы интерферона; интерлейкины - рекомбинантный интерлейкин-2 (альдеслейкин, пролейкин, ронколейкин), рекомбинантный интерлейкин 1-бета (беталейкин); иммуностимуляторы микробного происхождения и их синтетические аналоги - пирогенал, продигиозан, рибомунил, имудон, ликопад; препараты других фармакологических классов с иммуностимулирующей активностью - адаптогены и препараты растительного происхождения (дибазол, бемитил, препараты эхинацеи, элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой, тонзилгон), витамины (кислота аскорбиновая, токоферола ацетат, ретинола ацетат) [22]

- С целью пассивной иммунотерапии применяют препараты, устраняющие дефекты гуморального иммунитета: нативная свежезамороженная плазма

- Весьма важным является полноценное питание с достижением суточной потребности в белках, витаминах и микроэлементах для нормального функционирования и восполнения клеточного состава и субстратов иммунной системы.

5. Активность гранулематозного воспаления может быть обусловлена воспалительным и иммунным компонентами. При высокой активности воспаления с выраженными клиническими, лабораторными проявлениями показаны препараты, купирующие/уменьшающие степень воспалительной реакции:

- Кортикостероиды, вырабатываемые корой надпочечников (глюкокортикостероиды). Препараты коры надпочечников уменьшают активность ферментов, вызывающих деструкцию в клетках и тканях; подавляют медиаторы воспаления, уменьшая обмен жидкостями между здоровыми и пораженными клетками в результате чего воспаление не разрастается и не прогрессирует; не дают вырабатываться белкам липокортинам из арахидоновой кислоты — катализаторам воспалительного процесса;
- Нестероидные противовоспалительные препараты - ацетилсалициловая кислота (которая одновременно улучшает микроциркуляцию за счет антиагрегантных свойств), диклофенак, ибупрофен;
- Метиламид этилимидазолдикарбонат (этимизол) - негормональный противовоспалительный препарат, увеличивающий содержание глюкокортикоидов в крови;
- Инсулин, противовоспалительное действие которого проявляется в виде улучшения обменных процессов, положительного влияния на Т-лимфоцитарную систему и тканевую проницаемость; препарат обладает антигистаминным эффектом, способствует лучшей переносимости туберкулостатиков;
- Гепарин натрия (гепарин) помимо противовоспалительного, обладает десенсибилизирующим и дезинтоксикационным действиями;
- Пиримидиновые основания: диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) и пентоксил, которые стимулируют синтез нуклеиновых кислот и белков, улучшают функцию надпочечников, положительно влияют на фагоцитарную активность и кроветворение;
- Комплексные препараты витаминов, витамин Е (α -токоферол), являющийся регулятором перекисного окисления липидов и антиоксидантом; натрия тиосульфат обладающий антиоксидантным, противовоспалительным и десенсибилизирующим действиями;
- Натрия нуклеинат усиливает интенсивность обменных процессов, стимулирует факторы неспецифической реактивности и митотической активности;
- Сосудистые препараты: дипиридамола (курантил), пентоксифиллин (трентал) и т.д.: способствуют усилению кровоснабжения и микроциркуляции в легочной паренхиме за счет расширения коллатерального кровообращения и улучшают реологические свойства крови, что позволяет купировать все стадии воспаления.

6. Ввиду частого развития МБ на фоне хронического неспецифического воспаления респираторного тракта с изменением архитектоники легочной паренхимы и деформацией периферических воздухоносных путей с развитием стенозов и бронхоэктазий, создаются условия для персистирования микобактериальной инфекции. Предотвращение ремоделирования легочной ткани, фиброобразования осуществляют комплексом лечебных мероприятий:

- Исключение и прекращение контакта с вредными органическими и неорганическими компонентами внешней среды
- Кислородотерапия (оксигенотерапия). Коррекция гипоксемии стимулирует обменные процессы и ускоряет пополнение энергетических запасов организма, уменьшает легочную вазоконстрикцию и легочно-сосудистое сопротивление вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, приводящий к обратному развитию ремоделирования легочных сосудов (уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и синтеза протеинов матрикса), усилению бактерицидной активности нейтрофилов [163, 182, 189]
- Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие за счет нейтрализации (связывания) его SH-групп с окислительными радикалами; обладает противовоспалительным действием за счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани
- Пентоксифиллин сосудорасширяющее средство, одновременно обладающее иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Расширяя сосуды легких, улучшает оксигенацию крови, повышает тонус дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы)
- Спиринолактон (верошпирон) тормозит образование соединительной ткани в легких, а также в миокарде, печени

Кроме лекарственной терапии по поводу собственно МБ, пациенты старших возрастных групп получают коронаропротективные и антиаритмические средства, гипотензивные и мочегонные препараты, антациды и снотворные, сердечные гликозиды и т.д. Необходимо учитывать этот фактор для предотвращения ятрогении.

Патогенетическая терапия микобактериоза включает в себя и методы немедикаментозной терапии: лечебную физкультуру и физиотерапевтические процедуры, применение которых начинают после нормализации температуры тела.

Симптоматическая терапия.

При выраженных общих проявлениях инфекционного процесса назначают дезинтоксикационную терапию.

Для улучшения качества жизни больного при снижении показателей функции внешнего дыхания показана ингаляционная терапия селективными β_2 -агонистами и антихолинэргическими препаратами.

Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия (ИГКС) нецелесообразна ввиду риска обострения микобактериальной инфекции и ослабления местного/локального иммунитета. При выраженной дыхательной недостаточности на фоне сопутствующей ХОБЛ, бронхиальной астмы и других заболеваний, сопровождающихся одышкой, показаны преимущественно в малых дозах. По витальным показаниям в случае тяжелой дыхательной недостаточности и/или неэффективности комбинированных бронходилататоров ИГКС показаны в терапевтических дозах [28, 93].

Кислородотерапия с целью купирования симптомов гипоксии и достижения PaO_2 в пределах 55-65 мм рт. ст. и SaO_2 88-92%.

Лечение осложнений микобактериозов органов дыхания

Дыхательная недостаточность. Терапия должна быть комплексной, только тогда удастся добиться положительной динамики:

- Лечение основного заболевания за счет которого развивается ДН;
- Антимикробная терапия и подавление сопутствующего инфекционного процесса;
- Бронхолитики, коррекция ингаляционной бронхолитической терапии, переход на парентеральное введение, небулайзерную терапию. Стандартная ступенчатая терапия сопутствующих ХОБЛ, бронхиальной астмы;
- Мобилизация и удаление бронхиального секрета с целью восстановления бронхиальной проходимости;
- Кислородотерапия, по показаниям длительная кислородотерапия в течение 15 и более часов в сутки, включая ночные часы;
- Неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких по показаниям.

Легочно-сердечная недостаточность формируется при распространенном длительно протекающем микобактериозе органов дыхания, сопутствующих хронических заболеваниях легких. Легочная гипертензия (ЛГ) (повышение среднего давления в легочной артерии выше 25 мм рт.ст. по данным Допплер-эхокардиографии) ведет к снижению физических резервов пациента, повышению вероятности летального исхода

[207]. К патогенетическим методам лечения легочно-сердечной недостаточности относится использование средств, снижающих давление в легочной артерии и облегчающих таким образом работу правого желудочка:

- Оксигенотерапия; по показаниям длительная кислородотерапия. Отчетливое снижение легочной гипертензии наблюдается лишь в начале лечения, в дальнейшем этот процесс замедляется и стабилизируется. При отсутствии кислородотерапии наблюдается ежегодный прирост давления на 1,5-2,8 мм рт. ст.

- Тиазидовые диуретики (гидрохлоротиазид), калийсберегающие диуретики (спиронолактон)

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые не только снижают давление в легочной артерии, но и уменьшают влияние нейрогуморальных механизмов патогенеза сердечной недостаточности за счет воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: каптоприл

- Антагонисты рецепторов ангиотензина II: лозартан

- Антагонисты кальция: нифедипин-ретард, пролонгированные дигидропиридины III поколения (исрадипин, амлодипин)

- Вазодилататоры: молсидомин (корватон), пролонгированные нитраты (изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат), гидралазин, празозин

- Ингаляции оксида азота, при которых достигаются эффекты, свойственные эндотелий расслабляющему фактору

- Вазодилатирующий препарат бозентан, который блокирует выработку эндотелием пептидных гормонов эндотелинов, обладающих сосудосуживающим действием

- При транзиторной ЛГ эффективно ограничение физических нагрузок и целенаправленное лечение основного заболевания

- При декомпенсированной ЛГ ограничивают физическую нагрузку вплоть до назначения постельного режима, уменьшают потребление жидкости и соли.

Легочное кровохаркание и кровотечение. Воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов при микобактериозах, сопутствующих хроническом бронхите, бронхоэктазах способствуют деструкции кровеносных сосудов, что ведет к появлению кровохаркания и кровотечения. Лечение направлено на остановку легочного кровотечения, снятие боли в грудной клетке, уменьшение интенсивности кашля:

- При кровохаркании нужно обеспечить полный покой, успокоить больного

- Рекомендуется глотание кусочков льда, питье холодной воды маленькими порциями

- Медикаментозные средства применяют при кровохаркании и малом кровотечении: гемостатические препараты – менадиона натрия бисульфит (викасол), этамзилат, аprotинин (гордокс, контрикал), аминокaproновая кислота

- Метамизол натрия (анальгин) в сочетании с антигистаминными препаратами для купирования болевого синдрома. Наркотические анальгетики вводят только при интенсивной боли

- Противокашлевые препараты центрального действия, при непроходящем мучительном кашле в исключительных случаях тримеперидин (промедол)

Больные с кровохарканьем, а тем более с легочным кровотечением, нуждаются в немедленной госпитализации предпочтительно в специализированные пульмонологические отделения или торакальные хирургические отделения. В стационарных условиях показаны:

- Кальция хлорид или кальция глюконат для остановки кровотечения

- В случае упорного легочного кровотечения, переливание 50-250 мл одногруппной крови

- В современных кардиореспираторных центрах прибегают к эмболизации бронхиальных сосудов

- Искусственная вентиляция легких

- Оперативное лечение.

Спонтанный пневмоторакс (СП). Все больные с пневмотораксом должны быть экстренно госпитализированы торакальные хирургические стационары, а при невозможности - в экстренные хирургические с целью расправления легкого, прекращения поступления воздуха в плевральную полость и предотвращения рецидивов.

- При малом (апикальный, ограниченный) пневмотораксе без дыхательной недостаточности, когда риск плевральной пункции превышает ее лечебную ценность рекомендовано динамическое наблюдение, клинический и рентгенологический мониторинг, в сочетании с лечебно-охранительным режимом, обезболиванием, кислородотерапией и, по показаниям, профилактической антибактериальной терапией

- Плевральная пункция показана пациентам моложе 50 лет при первом эпизоде спонтанного пневмоторакса объемом 15 – 30% без выраженного диспноэ

- Дренирование плевральной полости показано при неэффективности плевральной пункции: при большом СП, при вторичном СП, у больных с дыхательной недостаточностью и у пациентов старше 50 лет

- Химический плевродез через плевральный дренаж используют при невозможности по каким-либо причинам выполнить радикальную операцию. Вводят в

плевральную полость вещества, приводящие к асептическому воспалению и образованию сращений между висцеральным и париетальным листками плевры и облитерации плевральной полости

- При продолжающемся сбросе воздуха и невозможности расправить легкое, одним из методов является бронхоскопия с установкой эндобронхиального клапана или обтуратора с целью герметизации дефекта и расправления легкого
- Оперативное вмешательство как следующий этап лечения.

Хирургическое лечение

Хирургические методы являются важным компонентом диагностических мероприятий при установлении микобактериозов. В 35,4% случаев только оперативное вмешательство позволило установить диагноз [5].

В связи с природной устойчивостью НТМБ не только к противотуберкулезным препаратам, но и ко многим антибактериальным препаратам широкого спектра действия, консервативная терапия не всегда приводит к успешному результату даже при многомесячных курсах лечения. Кроме того, наличие типичных для МБ бронхоэктатических изменений, участков пневмоцироза не позволяет надежно санировать легочную ткань [5, 133, 152, 178, 220, 224]. При неэффективности медикаментозных препаратов эксперты ATS/IDSA предлагают междисциплинарный подход к лечению МБ легких: сочетание режима многокомпонентной антибактериальной терапии и хирургического вмешательства [95]. Оперативное лечение больных МБ представляет существенный, иногда неотъемлемый этап комплексного лечения микобактериозов органов дыхания. Наилучшие результаты лечения МБ органов дыхания были достигнуты у пациентов, сочетающих консервативную медикаментозную терапию и хирургическое вмешательство [104, 109, 208, 269], даже в эпоху макролидов [187, 222, 225]. Отсутствие рецидивов МБ также отмечено чаще у пациентов после медикаментозной терапии в сочетании с хирургическим лечением [66, 181]. Целью оперативного лечения при МБ органов дыхания является предотвращение прогрессирования инфекции. Показания к операции включают непереносимость антибактериальных препаратов, массивное бактериовыделение, прогрессирование воспаления с образованием полостей распада, развитие резистентности к макролидам, развитие осложнений МБ (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т.д.) [95, 96, 190, 221]. Японские эксперты выделили несколько критериев оперативного лечения микобактериозов: 70-летний возраст, как максимальный при хирургическом вмешательстве, отсутствие сердечно-легочной декомпенсации, обязательную пред- и

послеоперационную химиотерапию [190]. Сроки химиотерапии варьируют от 3-6 до 75 месяцев с целью уменьшения и отграничения микобактериального воспаления и снижения бактериальной нагрузки [223]. Противопоказано хирургическое вмешательство при трансплантации легких в случае наличия активного микобактериоза у реципиента или донора. Впервые британскими экспертами при трансплантации рекомендована обязательная этиотропная терапия с целью излечения, либо снижения бактериовыделения [109].

Подходы хирургического вмешательства при туберкулезе и микобактериозах органов дыхания одинаковы как в плане определения показаний к оперативному вмешательству, так и техники выполнения операции. Объем хирургического вмешательства различен: от клиновидной резекции, сегментэктомии и лобэктомии до пневмонэктомии. Режим послеоперационной химиотерапии аналогичен лечению до вмешательства, но продолжительность остается спорной. Эксперты JST и ATS/IDSA рекомендуют продолжить химиотерапию в течение 12 месяцев, другие исследователи предлагают проведение лечения от 5, 7 - 62 месяцев (медиана 24 месяца) до полной негативации мокроты при наличии остаточных поражений в легких [223, 278]. Длительное лечение предполагает динамическое наблюдение с периодическим рентгенологическим, лабораторным контролем, исследованием мокроты с целью предупреждения реактивации МБ [269].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Реабилитация – это мультидисциплинарная программа индивидуальной помощи пациенту с диагностированным микобактериозом органов дыхания.

Целью восстановительного лечения и реабилитации больных микобактериозами органов дыхания является достижение стойкой ремиссии с восстановлением и/или улучшением функциональных показателей: нормализацией иммунологической реактивности, улучшением функции внешнего дыхания, повышением показателей общей и профессиональной работоспособности и восстановлением социального статуса пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем больным с микобактериозом после достижения терапевтического эффекта показаны медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение.

Комментарии: *Реабилитационные мероприятия начинают проводить при стихании активности процесса. Наличие бактериовыделения у больного не является противопоказанием для проведения лечебных процедур в общелечебной сети и санаторного лечения.*

Методы физической реабилитации при микобактериозе позволяют оказывать на пациента общетонизирующее, профилактическое и патогенетическое (лечебное) воздействия. При наличии воспаления респираторного тракта с отделением гнойной мокроты показаны диадинамические токи, КВЧ. Умеренное воспаление слизистой оболочки трахеобронхиального дерева без гнойного отделяемого возможно купировать присоединением к лечению электрофореза с калием йодидом, натрия тиосульфатом 3-5%, аминофиллином (эуфиллин), и т.д.; при аллергических состояниях с кальцием хлоридом.

Первичная и вторичная профилактика обострений сопутствующей хронической инфекции респираторного тракта позволяет продлить периоды ремиссий и избежать рецидивов микобактериозов [93].

Показана профилактика пневмококковой инфекции, сезонная вакцинация противогриппозная, вакцинация с целью профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Своевременное определение показаний к госпитализации предупреждает развитие осложнений инфекции. Санаторно-курортное лечение показано при легкой и среднетяжелой дыхательной недостаточности. В комплекс санаторного лечения включают: энтеральная оксигенотерапия (кислородные коктейли), галотерапия («соляные пещеры»), массаж грудной клетки (предпочтительно ручной классический), лечебная физкультура, иглорефлексотерапия, физиопроцедуры, прогулки по хвойному лесу. У пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами санаторное лечение существенно не влияет на отдаленные результаты.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика (от греч. *prophylaktikós*, предохранительный) – комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, устранение факторов риска их развития.

Профилактика МБ органов дыхания включает:

- диспансерное наблюдение пульмонологом (терапевтом, врачом общей практики) с целью предупреждения возникновения обострений хронических заболеваний легких;
- исключение работы в условиях вредного производства;
- наблюдение инфекциониста и своевременная терапия пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- при наличии аутоиммунного заболевания и медикаментозной иммуносупрессии – предупреждение присоединения микобактериальной инфекции;
- диспансерное наблюдение пациентов с аномалиями грудной клетки и наследственной генетической предрасположенностью;
- предупреждение инфекции у лиц пожилого возраста.

Диспансерное наблюдение больных микобактериозом должно быть длительное, аналогично пациентам с диагностированным туберкулезом. В зависимости от клинических проявлений, распространенности процесса, бактериовыделения и органной недостаточности, рекомендован ежемесячный контроль при проведении этиотропной терапии; затем каждые 2-3 месяца после завершения антибактериальной терапии, либо проведения симптоматической и патогенетической терапии; каждые 6-12 месяцев в период стойкой ремиссии, по показаниям пожизненное наблюдение.

Контроль включает оценку объективного статуса, показателей гемограммы, периферической крови, мочи; функциональное обследование для определения дыхательной, сердечной, иной недостаточности; оценку наличия/отсутствия бактериовыделения; рентгенологическое обследование (предпочтительна компьютерная томография органов грудной клетки); оценка течения сопутствующей патологии (обострение, прогрессирование или стабилизация).

Мониторинг состояния больного микобактериозом, оценка лечения.

Целью комплексного лечения больных МБ органов дыхания является улучшение качества жизни пациента путем нормализации состояния, купирование симптомов инфекции, рентгенологический регресс проявлений микобактериального воспаления, негативация мокроты.

Для оценки переносимости и эффективности, в первую очередь, многокомпонентной антибиотической терапии, необходимы ежедневный контроль состояния пациента, лабораторных показателей с частотой 1 неделя – 1 месяц, ежемесячный микробиологический контроль, рентгенологическое обследование по показаниям, или каждые 2-3 месяца при первичном курсе. Есть мнение проведения компьютерной

томографии до и после завершения лечения [109]. Микробиологический контроль рекомендован каждые 4-12 недель во время лечения и в течение ещё 12 месяцев после завершения терапии [109]. Достижение эффекта лечения предполагается при уменьшении/исчезновении клинической симптоматики в течение 3-6 месяцев и абациллировании в течение 12 месяцев от начала терапии [95, 260]. Существует точка зрения экспертов ATS/IDSA, мнение других исследователей оценки эффективности лечения при микобактериозах по микробиологическим параметрам – не менее трех отрицательных анализов мокроты после лечения в течение не менее 10 месяцев [72, 80, 95, 137]. Сохранение или нарастание клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений у пациентов рассматривается многими авторами как возможное проявление сопутствующей неспецифической респираторной инфекции [95].

Таким образом, нет единодушного мнения о критериях эффективности лечения при микобактериозах.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендована оценка объективного статуса, лабораторных показателей, рентгенологической картины, длительности и степени бактериовыделения у каждого конкретного больного с целью определения эффективности лечения микобактериоза.

Комментарий: *стихание клинических проявлений и регресс изменений в легких и бронхах при сохраняющемся бактериовыделении следует расценивать как эффективное лечение с колонизацией респираторного тракта НТМБ.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Диагностику микобактериоза осуществляет врач фтизиатр. Лечение, наблюдение больного с диагностированным микобактериозом проводит врач пульмонолог, также врач терапевт, врач терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач). По показаниям осуществляется консультация/проводится лечение врачами других специальностей.

Показания для госпитализации взрослых пациентов с МБ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) подозрение на развитие осложнений;
- 2) дальнейшее ухудшении состояния пациента на фоне начатого лечения;

Лечение в медицинской организации:

- 1) осмотр врача-терапевта и/или врача-пульмонолога не позднее 60 мин от момента поступления в стационар;

- 2) осмотр врача-анестезиолога-реаниматолога при тяжелом состоянии ($\text{SaO}_2 < 90\%$, среднее АД < 60 мм рт ст) не позднее 30 минут от момента поступления в стационар;
- 3) осмотр врача-эндоскописта, врача торакального хирурга при осложнении (кровохарканье, легочное кровотечение, пневмоторакс) не позднее 30 минут от момента поступления в стационар;
- 4) клинический анализ крови, лабораторные маркеры воспаления, клинический анализ мочи;
- 5) спирометрия с бронходилатационной пробой;
- 6) электрокардиография;
- 7) рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции;
- 8) Микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии;
- 9) терапия лекарственными антибактериальными препаратами парентеральным методом (внутривенно капельным и/или внутривенным способом);
- 10) терапия лекарственными дезинтоксикационными препаратами;
- 11) ингаляционная терапия бронхолитиками, муколитиками и мукокинетиками
- 12) терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (в зависимости от медицинских показаний);
- 13) ингаляторное введение кислорода (при SpO_2 менее 90%);
- 14) гемостатическая терапия;
- 15) курс санационных фибробронхоскопий;
- 16) дренирование плевральной полости при пневмотораксе;
- 17) оперативное вмешательство при легочном кровотечении, пневмотораксе.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) Купированы осложнения заболевания;
- 2) Достигнут контроль симптомов заболевания на момент выписки из стационара;

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Трудный для контроля микобактериоз

Перед рассмотрением диагноза тяжелый МБ необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы:

- Плохая переносимость лекарственных препаратов;
- Низкая приверженность лечению;

- Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение МБ;

Критерии оценки качества медицинской помощи

Код/коды по МКБ-10: А.31

№	Критерии качества	Оценка выполнения
Диагностика МБ		
1	Выполнено исследование маркеров воспаления (исследование С-реактивного белка, фибриногена, γ -глобулина)	Да/Нет
2	Выполнена спирометрия с бронходилатационным тестом (при отсутствии противопоказаний)	Да/Нет
3	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
4	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	Да/Нет
5	Выполнена микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии	Да/Нет
Лечение МБ		
1	Выполнено назначение антибактериальных препаратов с парентеральным методом введения	Да/Нет
2	Выполнен осмотр врача анестезиолога-реаниматолога при тяжелом течении ($SpO_2 < 90\%$, среднее АД < 60 мм рт ст) не позднее 30 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
3	Выполнен осмотр врача эндоскописта, торакального хирурга при подозрении осложнения МБ не позднее 30 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
4	Достигнута нормализация состояния пациента, регрессия рентгенологических изменений, купирование осложнений МБ	Да/Нет

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2013. – № 19. – С. 945–952.
2. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Евсеев А.Ю., Камаев Е.Ю., Кравченко М.А. Летальный случай генерализованного микобактериоза у больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – Том 94. – № 4. – 2016. – С. 57–62.
3. Вейсфеллер Д. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии: экспериментальные и теоретические исследования. Изд-во АН Венгрии, Будапешт. – 1975. – 335 с.
4. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Гришина Т.П., Кузьмин Д.Е., Зюзя Ю.Р. Случай микобактериоза органов дыхания, вызванный *M. kansasii* // Инфекционные болезни: новости мнения обучение. – 2016. – № 2 (15). – С. 65–72.
5. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древаль П.А., Воробьев А.А., Исаева Ю.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 18–26.
6. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 8–14.
7. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Гармаш Ю.Ю., Матвеева М.В. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких // Архив патологии. – 2011. – №5 (73). – С. 12–16.
8. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. – 2011. – № 3 (51). – С. 39–50.
9. Елисеев П.И., Марьяндышев А.О., Тарасова И.В., Хелдал А., Хиндеракер С.Г. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких // Туберкулез и болезни легких. – Том 96. – № 7. – 2018. – С. 61–62.
10. Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. – М.: Группа МДВ. – 2020. – 248 с.
11. Литвинов В.И., Дорожкова И.Р., Макарова М.В., Краснова М.А., Фрейман Г.Е. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий // Вестник РАМН. – 2010. – № 3. – С.7–11.
12. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии // М.: МНПЦБТ. – 2008. – 255 с.
13. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации // Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М. – 2007. – 26 с.
14. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2010. – 48 с.
15. МКБ-10 Международная статистическая классификация болезней. – 2003. – 924 с.
16. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ. – 2014. – 256 с.
17. Определитель бактерий Берджи. – 9-е изд. – В 2 т. – Пер. с англ. / Под редак. Дж. Хоулта, Н.Крига, П.Снита, Дж.Стейли, С.Уилльямса. – М.: Мир. – 1997. – 800 с.
18. Оттен Т.Ф. Микобактериоз легких: клинико-бактериологические критерии диагностики // БЦЖ о туб. – 1999. – № 3. – С. 17–19.
19. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз // СПб.: Мед.пресса. – 2005. – 224 с.

20. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьев Ю.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в республике Марий Эл // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Том 96. – № 2. – С. 41–46.
21. Поляков А.Е., Сафронова С.Г., Скотникова О.И. Определение множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* различными методами // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 6. – С. 40–42.
22. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – 2021. – 1456 с.
23. 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.
24. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией // ВОЗ. WHO/HTM/TB/2015.01. – 2015. – 40 с.
25. Соловьева И.П., Батыров Ф.А., Пономарев А.Б., Федоров Д.Н. Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний (Атлас. Для последиplomного обучения специалистов научных, лечебных и учебных медицинских учреждений) // М. – 2005. – 260 с.
26. Суркова Л.К., Сагальчик Е.Р., Борисенко Т.Д., Залуцкая О.М. Распространенность нетуберкулезных микобактерий, проблемы диагностики и лечения микобактериозов // Вести нац. акад. наук Белоруссии. – 2011. – № 2. – С. 12–18.
27. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза // М. – 2014. – 29 с.
28. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Клинические рекомендации Хроническая обструктивная болезнь легких // Москва. – 2018. – 89 с.
29. Adzic-Vukicevic T., Barac A., Blanka-Protic A., Laban-Lazovic M., Lukovic B., Skodric-Trifunovic V., Rubino S. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years' experience // Infection. – 2018. – Vol. 46. – № 3. – P. 357–363.
30. Ahn C.H., Ahn S.S., Anderson R.A., Murphy D.T., Mammo A. A four-drug regimen for initial treatment of cavitary disease caused by *Mycobacterium avium complex* // Am. Rev. Respir. Dis. – 1986. – Vol. 134. – P. 438–441.
31. Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.A., Ahn S., Hurst G.A. Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs // Rev. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 3. – P. 1028–1034.
32. Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S.I., Hurst G.A. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* // Am. Rev. Respir. Dis. – 1983. – Vol. 128. – P. 1048–1050.
33. Ahn C.H., McLarty I.W., Ahn S.S., Ahn S.I., Hurst G.A. Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare* // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 125. – P. 388–391. Abstract.
34. Ahn C.H., Wallace R.J.Jr., Steele L.C., Murphy D.T. Sulfonamide-containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii* // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 135. – P. 10–16.
35. Akram S.M., Bhimji S.S. *Mycobacterium Chelonae* // Source StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
36. Andréjak C., Lescure F.X., Douadi Y., Laurans G., Smail A., Duhaut P., Jounieaux V., Schmit J.L. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary infection: management and follow-up of 31 infected patients // J. Infect. – 2007. – Vol. 55(1). – P. 34–40.
37. Andrejak C., Lescure F.X., Pukenyte E., Douadi Y., Yazdanpanah Y. et al. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France // Thorax. – 2009. Vol. 64. – P. 659–665.

38. Andrejak C., Thomsen V.O., Johansen I.S. et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 514–521.
39. Axson E.L., Bloom C.I., Quint J.K. Nontuberculous mycobacterial disease managed within UK primary care, 2006-2016 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 37(9). – P. 1795–1803.
40. Babady N.E., Hall L., Abbenyi A.T., Eisberner J.J., Brown-Elliott B.A., Pratt C.J., McGlasson M.C., Beierle K.D., Wohlfiel S.L., Deml S.M., Wallace R.J. Jr, Wengenack N.L. Evaluation of *Mycobacterium avium* complex clarithromycin susceptibility testing using SLOMYCO Sensititre panels and JustOne strips // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48(5). – P. 1749–1752.
41. Bakula Z., Kościuch J., Safianowska A., Proboszcz M., Bielecki J., van Ingen J., Krenke R., Jagielski T. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 139. – P. 91–100.
42. Banks J., Hunter A.M., Campbell I.A., Jenkins P.A., Smith A.P. Pulmonary infection with *Mycobacterium xenopi*: review of treatment and response // *Thorax.* – 1984. – Vol. 39. – P. 376–382.
43. Basille D., Jounieaux V., Andréjak C. Treatment of Other Nontuberculous Mycobacteria // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 39(3). – P. 377–382.
44. Billinger M.E., Olivier K.N., Viboud C. et al. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005. – *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1562–1569.
45. Blanc P., Dutronc H., Peuchant O., Dauchy F-A., Cazanave C., Neau D., Wirth G., Pellegrin J.-L., Morlat P., Mercié P., Tunon-de-Lara J.-M., Doutre M.-S., Pélissier P., Dupon M. Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study // [PLoS One]. 2016. Dec 13. 11(12): e0168290. Published online 2016.
46. Bodle E.E., Cunningham J.A., Della-Latta P., Schluger N.W., Saiman L. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14(3). – P. 390–396.
47. Bottcher J., Gangl A. *Mycobacterium avium* ssp. *Paratuberculosis* – combined serological testing and classification of individual animals and herds // *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* – 2004. – Vol. 51. – P. 443 – 448.
48. Brown B.A., Wallace R.J.Jr., Onyi G.O., De Rosa V., Wallace R.J. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*-like organisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36. – P. 180–184.
49. Brown-Elliott B., Wallace R. Infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Principles and practice of infectious disease* / ed. G. Mandell. – 2005. – Vol. 2. – P. 2909–2916.
50. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace R.J. Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25(3). – P. 545–582.
51. Bryant J.M., Grogono D.M., Greaves D. et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 1551–1560.
52. Bryant J.M., Grogono D.M., Parkhill J. et al. Transmission of *Mycobacterium abscessus* in patients with cystic fibrosis – Authors’ reply // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – P. 504.
53. Bryant J.M., Grogono D.M., Rodriguez-Rincon D. et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium // *Science.* – 2016. – Vol. 354. – P. 751–757.

54. Butler W.C.J., Shutt K. Nontuberculous mycobacteria reported to the Public Health Laboratory Information System by state public health laboratories, United States, 1993–1996. Centers for Disease Control and Prevention. – 1999.
55. Carneiro M.D.S., Nunes L.S., David S.M.M., Dias C.F., Barth A.L., Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil // *J. Bras. Pneumol.* – 2018. – Vol. 44(2). – P. 106–111.
56. Carrillo M.C., Patsios D., Wagnetz U. et al. Comparison of the spectrum of radiologic and clinical manifestations of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium complex* and *Mycobacterium xenopi* // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2014. – Vol. 65(3). – P. 207–213.
57. Carro M.L., Barbero Herranz E., Nieto Royo R. Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias // *Med. Clin. (Barc).* – 2018. – Vol. 150(5). – P. 191–197.
58. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. 124–129.
59. Cavusoglu C., Gurpinar T., Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel // *New Microbiol.* – 2012. – Vol. 35(1). – P. 73–76.
60. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycobacterium chelonae* infections associated with facelifts: New Jersey, 2002–2003 // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2004. – Vol. 53. – P. 192–194.
61. Chaisson R.E., Benson C.A., Dube M.P., Heifets L.B., Korvick J.A., Elkin S., Smith T., Craft J.C., Sattler F.R. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium complex* disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS // *Ann. Intern. Med.* 1994. – Vol. 121. – P. 905–911.
62. Chou C.H., Chen H.Y., Chen C.Y., Huang C.T., Lai C.C., Hsueh P.R. Clinical features and outcomes of disseminated infections caused by non-tuberculous mycobacteria in a university hospital in Taiwan, 2004–2008 // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 43(1). – P. 8–14.
63. Chung J.H., Huitt G., Yagihashi K., Hobbs S.B., Faino A.V., Bolster B.D. Jr., Biederer J., Puderbach M., Lynch D.A. Proton Magnetic Resonance Imaging for Initial Assessment of Isolated *Mycobacterium avium Complex* Pneumonia // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13(1). – P. 49–57.
64. Clinical and laboratory standards Institute. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard-Second Edition M 24 – A2. – CLSI. – 2011.
65. Cook J.L. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 96. – P. 45–59.
66. Corpe R.F. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare* // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – Vol. 3. – P. 1064–1067.
67. Cowman S., Burns K., Benson S., Wilson R., Loebinger M.R. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria // *J. Infect.* – 2016. – Vol. 72(3). – P. 324–331.
68. da Silva Telles M.A., Chimara E., Ferrazoli L., Riley L.W. *Mycobacterium kansasii*: antibiotic susceptibility and PCR-restriction analysis of clinical isolates // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 54(Pt 10). – P. 975–979.
69. Dai J., Chen Y., Lauzardo M. Web-accessible database of hsp65 sequences from *Mycobacterium* reference strains // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49(6). – P. 2296–2303.
70. Dailloux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1211–1215.

71. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (6). – P. 665–671.
72. Dautzenberg B., Piperno D., Diot P., Truffot-Pernot C., Chavin J.P. Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS // Chest. – 1995. – Vol. 107. – P. 1035–1040.
73. Dautzenberg B., Saint T., Meyohas M.C. et al. Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome // Arch. Intern. Med. - 1993. – Vol. 153. – P. 368 – 372.
74. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S., et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with acquired immune deficiency syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 144. – P. 564–569.
75. Davidson P.T., Khanijo V., Gable M., Moulding T.S. Treatment of disease due to *Mycobacterium intracellulare* // Rev. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 3. – P. 1052–1059.
76. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta-analysis // Chest. – 2010. – Vol. 137(4). – P. 952–968.
77. Diel R., Ringshausen F., Richter E., Welker L., Schmitz J., Nienhaus A. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-*Mycobacterium Avium Complex* Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Chest. – 2017. – Vol. 152(1). – P. 120–142.
78. Dixmier A., Meynard J.L., Lalande V., Lebeau B., Chouaid C. Pulmonary infections with *Mycobacterium xenopi* in patients without HIV infection // Rev. Mal. Respir. – 2007. – Vol. 24. – P. 299–304.
79. Dutt A.K., Stead V.W. Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection // Am. J. Med. – 1979. – Vol. 67. – P. 449–453.
80. Eisenberg E., Barza M. Azithromycin and clarithromycin // Curr. Clin. Top. Infect. Dis. Chest. – 1994. – Vol. 14. – P. 52–79.
81. Esteban J., Martin-de-Hijas N.Z., Garcia-Almeida D., Bodas-Sanchez A., Gadea I., Fernandez-Roblas R. Prevalence of erm methylase genes in clinical isolates of non-pigmented, rapidly growing mycobacteria // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – P. 919–923.
82. Evans A.J., Crisp A.J., Hubbard R.B., Colville A., Evans S.A., Johnston I.D.A. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P.1243–1247. Abstract.
83. Falkinham J. Nontuberculous mycobacteria in the environment // Clin. Chest. Med.-2002. – Vol. 23. – P. 529–551.
84. Falkinham J., Norton C., Le Chevallier M. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and other mycobacteria in drinking water distribution systems // Appl. Environ. Microbiol. – 2001. – Vol. 67. – P. 1225–1231.
85. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. – 1996. – Rev. 9. – P. 177–215.
86. Field S.K., Cowie R.L. Treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare complex* lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 1482–1486.
87. Francis P.B., Jay S.J., Johanson W.G. Jr. Course of un-treated *Mycobacterium kansasii* disease // Am. Rev. Respir. Dis. – 1975. – Vol. 111. – P. 477–487.
88. Furukawa B.S., Flume P.A. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 39(3). – P. 383-391.
89. Gail L. Woods M.D. Brown-Elliott B.A., Conville P.S., Desmond E.P., Hall G.S., Lin G., Pfyffer G.E., Ridderhof J.C., Siddiqi S.H., Wallace R.J. Jr, Warren N.G., Witebsky F.G. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes.

- Approved Standard, M24A2E by Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2011. – Report №: M24-A2ISBN-10: 1-56238-746-4.
90. Gavia J.M., Garcia P.J., Garrido S.M. et al. Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 6(4). – P. 361–369.
 91. Gelder C.M., Hart K.W., Williams O.M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to *Mycobacterium malmoense* pulmonary disease // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 2099–2102.
 92. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // *Chest.* – 2008. – Vol. 133 (1). – P. 243 – 251.
 93. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. – 2020.
 94. Good R.C. From the Center for Disease Control. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1979 // *J. Infect. Dis.* – 1980. – Vol. 142. – P. 779–783. Abstract.
 95. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, N. 4. – P. 367–416.
 96. Griffith D.E. The talking *Mycobacterium abscessus* blues // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. 572–574.
 97. Griffith D.E., Brown B.A., Cegielski P., Murphy D.T., Wallace R.J. Jr. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium complex* // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 302. – P. 288–292.
 98. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Griffith B.E., Couch L.A., Wallace R.J. Jr. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium complex* lung disease // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1547–1553.
 99. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Murphy D.T., Wallace R.J. Jr. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium complex* lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23. – P. 983–989.
 100. Griffith D.E., Brown B.A., Murphy D.T., Girard W.M., Couch L.A., Wallace R.J. Jr. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium complex* lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. 121–126.
 101. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B., Zhang Y., Pan X., Girard W., Nelson K., Caccitolo J., Alvarez J., Shepherd S. et al. Clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium complex* lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 928–934.
 102. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Jr. Diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease. A process in evolution // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 16. – P. 235–249. Abstract.
 103. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1178–1182.
 104. Griffith D.E., Girard W.M., Wallace R.J. Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1271–1278.
 105. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacterial lung disease // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23(2). – P. 185–190.
 106. Hafeez I., Muers M.F., Murphy S.A. et al. Nontuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55(8). – P. 717–719.
 107. Hartman T.E., Swensen S.J., Williams D.E. *Mycobacterium avium-intracellulare complex*: evaluation with CT. *Radiology.* 1993;187:23-26. Abstract.

108. Hatakeyama S., Ohama Y., Okazaki M., Nukui Y., Moriya K. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 197.
109. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., Fisher A.J., Gorsuch T., Laurenson I.F., Leitch A., Loebinger M.R., Milburn H.J., Nightingale M., Ormerod P., Shingadia D., Smith D., Whitehead N., Wilson R., Floto R.A. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72. – Supp. ii1–ii64.
110. Hayashi M., Takayanagi N., Kanauchi T., Miyahara Y., Yanagisawa T., Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium complex* lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185(5). – P. 575–583.
111. Hazelton T.R., Newell J.D., Cook J.L. et al. CT finding in 14 patients with *Mycobacterium chelonae* pulmonary infection // *Amer. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175(2). – P. 413–416.
112. Heidarieh P., Mirsaedi M., Hashemzadeh M., Feizabadi M.M., Bostanabad S.Z., Nobar M.G., Hashemi Shahraki A. In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Nontuberculous Mycobacteria in Iran // *Microb. Drug Resist.* – 2016. – Vol. 22(2). – P. 172–178.
113. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. in Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25(3). – P. 283 – 295.
114. Henriques B., Hoffner S.E., Petrini B. et al. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: report of 221 cases // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18. – P. 596–600.
115. Henry M.T., Inamdar L., O'Riordain D., Schweiger M., Watson J.P. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response // *ERJ.* – 2004. – Vol. 23(5). – P. 741–746.
116. Ho N., Kurashima A., Morimoto K., Hoshino Y., Hasegawa N., Ato M., Mitarai S. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 1116–1117.
117. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P., Beylis N., Boeree M.J., Cacho J., Chihota V., Chimara E., Churchyard G., Cias R., Daza R., Daley C.L., Dekhuijzen P.N., Domingo D., Drobniowski F., Esteban J., Fauville-Dufaux M., Folkvardsen D.B., Gibbons N., Gómez-Mampaso E., Gonzalez R., Hoffmann H., Hsueh P.R., Indra A., Jagielski T., Jamieson F., Jankovic M., Jong E., Keane J., Koh W.J., Lange B., Leao S., Macedo R., Mannsåker T., Marras T.K., Maugein J., Milburn H.J., Mlinkó T., Morcillo N., Morimoto K., Papaventsis D., Palenque E., Paez-Peña M., Piersimoni C., Polanová M., Rastogi N., Richter E., Ruiz-Serrano M.J., Silva A., da Silva M.P., Simsek H., van Soolingen D., Szabó N., Thomson R., Tórtola Fernandez T., Tortoli E., Totten S.E., Tyrrell G., Vasankari T., Villar M., Walkiewicz R., Winthrop K.L., Wagner D. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42(6). – P. 1604–1613.
118. Hoefsloot W., van Ingen J., de Eange W.C., Dekhuijzen P.N., Boerce M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium malmoense* isolation in The Netherlands // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 926–931.
119. Hombach M., Somoskövi A., Hömke R., Ritter C., Böttger E.C. Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXiST // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2013. – Vol. 303(5). – P.270–276.
120. Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with beta-lactamase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58(11). – P. 7010–7014.
121. Horsburgh C.R. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. Respir. Infect.* – 1996. – Vol. 11. – P. 244–251. Abstract.
122. Horsburgh C.R. Jr, Mason U.G., Heifets L.B. III, Southwick K., Labrecque J., Iseman M.D. Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection

- correlates with results of in vitro susceptibility testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135. – P. 418–421.
123. Huang C.W., Chen J.H., Hu S.T., Huang W.C., Lee Y.C., Huang C.C. et al. Synergistic activities of tigecycline with clarithromycin or amikacin against rapidly growing mycobacteria in Taiwan // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2013. – Vol. 41(3). – P. 218–223.
 124. Huang Y.C., Liu M.F., Shen G.H., Lin C.F., Kao C.C., Liu P.Y. et al. Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2010. – Vol. 43(5). – P. 401–406.
 125. Ikeda M., Kobashi Y., Mouri K., Obase Y., Oka M. Clinical analysis of pulmonary *Mycobacterium avium complex* disease in Japan // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40. -Suppl. 56. – 2708s.
 126. Iseman M.D., Marras T.K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 999–1000.
 127. Jarvis W.R. The epidemiology of colonization, Infection Control and Nosocomial Colonization. – 1996. – Vol. 17. – P. 47-52.
 128. Jenkins D.E., Bahar D., Chofnas I. Pulmonary disease due to atypical mycobacteria: current concepts. Transactions 19th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis. – 1960. – P. 224–231.
 129. Jenkins P.A., Banks J., Campbell I.A., Smith A.P. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol // *Thorax J.* - 1994. – Vol. 49. P. 442 – 445
 130. Jenkins P.A., Campbell I.A. Research Committee of The British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 439–444.
 131. Jenkins P.A., Campbell I.A., Banks J., Gelder C.M., Prescott R.J., Smith A.P. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in the treatment of opportunist mycobacterial pulmonary diseases and an assessment of the value of immunotherapy with *M. vaccae*: a pragmatic, randomised trial by the British Thoracic Society // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 627–634.
 132. Jeon K., Kim S.Y., Jeong B.H. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculous mycobacterial lung disease: a case-control study // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18. – P. 983–988.
 133. Johnson M.M., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 210–219.
 134. Johnston J.C., Chiang L., Elwood K. *Mycobacterium kansasii* // *Microbiol. Spectr.* – 2017. – Vol. 5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0011-2016.
 135. Jones M.M., Winthrop K.L., Nelson S.D., Duvall S.L., Patterson O.V., Nechodom K.E., Findley K.E., Radonovich L.J. Jr, Samore M.H., Fennelly K.P. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration // *PLoS One.* 2018 Jun 13;13(6):e0197976. doi: 10.1371/journal.pone.0197976. eCollection 2018.
 136. Jost K.C., Dunbar D.F., Barth S.S., Headley V.L., Elliott L.B. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium complex* directly from smear-positive sputum specimens and BACTEC 12B cultures by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection and computer-driven pattern recognition models // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 1270–1277.
 137. Kanatani M.S., Guglielmo B.J. The new macrolides: azithromycin and clarithromycin // *West J. Med.* – 1994. Vol. 160. – P. 31–37.
 138. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Exhibit Unique Body and Immune Phenotypes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187(2). – P. 197–205.

139. Kasperbauer S.H., Daley C.L. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium complex* // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 29(5). – P. 569–576.
140. Kasperbauer S.H., De Groote M.A. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections // Clin. Chest Med. – 2015. – Vol. 36(1). – P. 67-78.
141. Kendall B., Winthrop K. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 87–94.
142. Khan K., Wang J., Marras T.K. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176(3). – P. 306–313.
143. Kim E.Y., Chi S.Y., Oh I.J. et al. Treatment outcome of combination therapy including clarithromycin for *Mycobacterium avium complex* // Pulmonary Disease Korean J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 26(1). – P. 54–59.
144. Kim R., Greenberg D., Ehrmantraut M. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome // J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178 (10). – P. 1066–1074.
145. Kim S.Y., Kim C.K., Bae I.K., Jeong S.H., Yim J.J., Jung J.Y. et al. The drug susceptibility profile and inducible resistance to macrolides of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* in Korea // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 81(2). – P. 107–111.
146. Kinjo T., Nei Y., Yamashiro S., Fujita J., Kishaba T. Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of *Mycobacterium abscessus complex* disease: A retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan // PLoS One. – 2017. Oct 23;12(10): e0186826. Published online 2017 Oct 23. doi: 10.1371/journal.pone.0186826.
147. Ko R.E., Moon S.M., Ahn S., Jhun B.W., Jeon K., Kwon O.J., Huh H.J., Ki C.S., Lee N.Y., Koh W.J. Changing Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases in a Tertiary Referral Hospital in Korea between 2001 and 2015 // J. Korean Med. Sci. – 2018. – Vol. 33(8):e65.
148. Kobashi Y., Matsushima T., Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium complex* disease // Respir. Med. – 2007. – P. 101. – P. 130–138.
149. Kobashi Y., Mouri K., Yagi S. et al. Clinical evaluation of the QuantiFERON-TB Gold test in patients with non-tuberculous mycobacterial disease // J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13 (11). – P. 1422–1426.
150. Kobashi Y., Yoshida K., Miyashita N., Niki Y., Oka M. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium complex* disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium complex* isolates // J. Infect. Chemother. – 2006. – Vol. 12. – P. 195–202.
151. Koh W., Kwon O., Lee K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases // J Korean Med Sci. – 2005. – Vol. 20 (6). – P. 913–925.
152. Koh W.J., Kim Y.H., Kwon O.J. Surgical Treatment of Pulmonary Diseases Due to Nontuberculous Mycobacteria // J Korean Med Sci. – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 397–401.
153. Koh W.J., Kwon O.J., Jeon K. et al. Clinical significance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea // Chest. – 2006. – Vol. 129. – P. 341–348.
154. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H., Hsu H.L., Liao C.H., Huang Y.T., Yang P.C., Luh K.T., Hsueh P.R. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008 // Emerging infectious diseases. – 2010. – Vol. 16(2). – P. 294–296.
155. Lam P.K., Griffith D.E., Aksamit T.R., Ruoss S.J., Garay S.M., Daley C.L., Catanzaro A. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium complex* lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 1283–1289.

156. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C., Devadason S.G., Dhand R., Diot P., Everard M.L., Horvath I., Navalesi P., Voshaar T., Chrystyn H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *European Respiratory J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1308–1417.
157. Leber A., Marras T.K. The cost of medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Ontario, Canada // *ERJ.* – 2011. – Vol. 37(5). – P. 1158–1165.
158. Levin M. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: a human mycobacterial susceptibility gene? // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 79–83.
159. Leysen D., Haemers A., Pattyn S.R. Mycobacteria and the new quinolones // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1989. – Vol. 33. – P. 1–5.
160. Li F., Li G.L., Pang H., Liu H.C., Xiao T., Li S.J., Luo Q., Jiang Y., Wang R.B., Wan K.L. Preliminary Study on Drug Susceptibility Profile and Resistance Mechanisms to Macrolides of Clinical Isolates of Non-tuberculous Mycobacteria from China // *Biomed Environ Sci.* – 2018. – Vol. 31(4). – P. 290–299.
161. Li W., Yazidi A., Pandya A.N., Hegde P., Tong W., Calado Nogueira de Moura V., North E.J., Sygusch J., Jackson M. MmpL3 as a Target for the Treatment of Drug-Resistant Nontuberculous Mycobacterial Infections // *Front. Microbiol.* – 2018. Jul 10;9:1547. doi: 10.3389/fmicb.2018.01547. eCollection 2018
162. Lim A.Y.H., Chotirmall S.H., Fok E.T.K., Verma A., De P.P., Goh S.K., Puah S.H., Goh D.E.L., Abisheganaden J.A. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 18(1):85. doi: 10.1186/s12890-018-0637-1.
163. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party // *Lancet.* – 1981. Vol. 1. – P. 681–686.
164. Malouf M.A., Glanville A.R. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1611–1616.
165. Mandler F. Mycobacteri e mycobacteriosi // *Riv. Med. trentina.* – 1990. – Vol. 28(1). – P. 11–20.
166. Masson A.M., Prissick F.H. Cervical lymphadenitis in children caused by chromogenic Mycobacteria // *Can. Med. Assoc. J.* – 1956. – Vol. 75(10). – P. 798–803.
167. Maugein J., Dailloux M., Carbonnelle B., Vincent V., Grosset J. Sentinel-site surveillance of *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26(6). – P. 1092–1096.
168. Mazza-Stalder J., Jatton-Ogay K., Nicod L. Non tuberculous mycobacteria pulmonary disease: what's new? // *Rev. Med. Suisse.* – 2009. – Vol. 5(226). – P. 2344–2346, 2348–2350. Abstract.
169. McCallum A.D., Watkin S.W., Faccenda J.F. Non-tuberculous mycobacterial infections in the Scottish Borders: identification, management and treatment outcomes--a retrospective review // *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh.* – 2011. – Vol. 41(4). – P. 294–303.
170. McCracken D., Flanagan P., Hill D. et al. Cluster of cases of *Mycobacterium chelonae* bacteraemia // *Europ. J. clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 19(1). – P. 43–46.
171. McGarvey J., Bermudez L.E. Pathogenesis of nontuberculous mycobacteria infections // *Clin. Chest Med.* – 2002. – Vol. 23(3). – P. 569–583.
172. McGrath E.E., Anderson P.B. The therapeutic approach to non-tuberculous mycobacterial infection of the lung // Department of Respiratory Medicine, Northern General Hospital, Sheffield, UK. – 2010. – Vol. 23 (5). – P. 389–396. Abstract.
173. Meier T., Eulenbruch H.P., Wrighton-Smith P., Enders G., Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 24(8). – P. 529–536.

174. Meissner G., Anz W. Sources of *Mycobacterium avium-complex* infection resulting in human disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1977. – Vol. 116. – P. 1057–1064. Abstract.
175. Min J., Park J., Lee Y.J. et al. Determinants of recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium complex* lung disease // *The Inter. J. of Tub. and Lung Disease.* – 2015. – Vol. 19 (10). – P. 1239–1245.
176. Mirsaeidi M., Farshidpour M., Ebrahimi G., Aliberti S., Falkinham J.O. Management of Nontuberculous Mycobacterial Infection in The Elderly // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25(4). – P. 356–363.
177. Mirsaeidi M., Machado R.F., Garcia J.G.N., Schraufnagel D.E. Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality in the United States, 1999–2010; A Population-Based Comparative Study // *PloS one.* – 2014.
178. Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A., Weyant M.J., Pomerantz M. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85(6). – P. 1887–1892.
179. Moore E.H. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance // *Radiology.* – 1993. – Vol. 187. – P. 777–782.
180. Moore J., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar I. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. Health Protection, Agency Centre for Infections, Respiratory Diseases Department - Tuberculosis Section // *BMC public health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 612.
181. Moran J.F., Alexander L.G., Stauh E.W., Young W.G., Sealy W.C. Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease // *Am. Thorac. Surg.* – 1983. Vol. 35. – P. 597–604.
182. Morrison D.A., Stovall J.R. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy // *Chest.* – 1992. – Vol. 102. – P. 542–550.
183. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M., Movassaghi M., Garssen J., Kazempour D.M, Mirsaeidi M, Adcock I.M. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections? // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 17(2). – P. 100–109.
184. *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up patients receiving standardized treatment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 67. – P. 628–634.
185. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation analysis of mycobacterial *rpoB* genes and rifampin resistance using recombinant *Mycobacterium smegmatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 2008–2013.
186. Nash K.A., Zhang Y., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Jr. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55(2). – P. 170–177.
187. Nelson K.G., Griffith D.E., Brown B.A., Wallace R.J. Jr. Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 66. – P. 325–330.
188. Nie W., Duan H., Huang H., Lu Y., Chu N. Species Identification and Clarithromycin Susceptibility Testing of 278 Clinical Nontuberculosis Mycobacteria Isolates // *Biomed. Res. Int.* – 2015. doi: 10.1155/2015/506598. Epub 2015 Jun 1.
189. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial // *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 93. – P. 391–398.
190. Nontuberculous Mycobacteriosis Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis; International Exchanging Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Guidelines for surgical therapy for pulmonary nontuberculous mycobacterial diseases // *Kekkaku.* – 2011. – Vol. 86. – P. 41–42.

191. Ogawa K., Sano C. Strategies for *Mycobacterium avium complex* infection control in Japan: how do they improve the present situation? // Kekkaku. – 2013. – Vol. 88(3). – P. 355–371.
192. Okamori S., Asakura T., Nishimura T., Tamizu E., Ishii M., Yoshida M., Fukano H., Hayashi Y., Fujita M., Hoshino Y., Betsuyaku T., Hasegawa N. Natural history of *Mycobacterium fortuitum* pulmonary infection presenting with migratory infiltrates: a case report with microbiological analysis // BMC Infect. Dis. – 2018. Vol. 18(1):1. doi: 10.1186/s12879-017-2892-9.
193. Pai M., Riley L.W., Colford J.M. Interferon-gamma assay in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4(12). – P. 761–776.
194. Pang H., Li G., Zhao X., Liu H., Wan K., Yu P. Drug Susceptibility Testing of 31 Antimicrobial Agents on Rapidly Growing Mycobacteria Isolates from China // Biomed. Res. Int. – 2015. doi: 10.1155/2015/419392. Epub 2015 Aug 13.
195. Park S., Suh G.Y., Chung M.P., et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102. – P. 437–442.
196. Patz E.F., Swensen S.J., Erasmus J. Pulmonary manifestations of nontuberculous mycobacteria // Radiol. Clin. North Am. – 1995. – Vol. 33. – P. 719–729.
197. Peloquin C.A., Berning S.E., Nitta A.T., Simone P.M., Goble M., Huitt G.A., Iseman M.D., Cook J.L., Curan-Everett D. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 1538–1544.
198. Pelosi A., Smith D., Brammananth R., Topolska A., Billman-Jacobe H., Nagley P. et al. Identification of a novel gene product that promotes survival of *Mycobacterium smegmatis* in macrophages // PLoS One. 2012; 7 (2): e31788.
199. Penny M.E., Cole R.B., Cray J. Two cases of *Mycobacterium kansasii* infection occurring in the same household // Tubercle. – 1982. – Vol. 63(2). – P. 129–131.
200. Pezzia W., Raleigh J.W., Bailey M.C., Toth E.A., Silverblatt J. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin // Rev. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 3. – P. 1035–1039.
201. Pfyffer G.E., Ridderhof J.C., Siddiqi S.H., Wallace R.J. Jr, Warren N.G., Witebsky F.G., Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Conville P.S., Desmond E.P., Hall G.S., Lin G. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae and other Aerobic Actinomycetes; Approved standard –Second Edition. M24-A2. // Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2011. – 76 p.
202. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest Med. – 2015. – Vol. 36(1). – P. 13–34.
203. Prevots D.R., Shaw P.A., Strickland D., Jackson L.A., Raebel M.A., Blosky M.A., Montes de Oca R., Shea Y.R., Seitz A.E., Holland S.M., Olivier K.N. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182(7). – P. 970–976.
204. Primack S.L., Logan P.M., Hartman T.E., Lee K.S., Muller N.L. Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*: a comparison of CT findings // Radiology. – 1995. – Vol. 194. – P. 413–417.
205. Primm T.P., Lucero C., Falkinham J.O. Impact on health of environmental mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Vol.17. – P. 98–106.
206. Qvist T., Gilljam M., Jönsson B. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia // Journal of cystic fibrosis. - 2015. – V. 14 (1). – P. 46–52.
207. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K., Colby T.V., Cordier J.-F., Flaherty K.R., Lasky J.A., Lynch D.A., Ryu J.H., Swigris J.J., Wells A.U., Ancochea J., Bouros D., Carvalho C., Costabel U., Ebina M., Hansell D.M., Johkoh T., Kim D.S.,

- King T.E.Jr., Kondoh Y., Myers J., Müller N.L., Nicholson A.G., Richeldi L., Selman M., Dudden R.F., Griss B.S., Protzko S.L., Schünemann H.J. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence -based guidelines for diagnosis and management // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183(6). – P. 788–824.
208. Reich J., Johnson R. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 1381 – 1385.
209. Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense* and *M. xenopi* in HIV-negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 167–172.
210. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A., Diel R., Hohmann D., Hickstein L., Welte T., Rademacher J. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 1102–1105.
211. Rubin B.K., Henke M.O. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 70S–78S.
212. Sakatani M., Nakajima Y. Treatment of non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis. National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591-8555, Japan. – 2006. – Vol. 81(1). – P. 35–50. Abstract.
213. Salliot C., Desplaces N., Boisrenoult P. et al. Arthritis due to *Mycobacterium xenopi*: a retrospective study of 7 cases in France // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 987–993.
214. Satana D., Erkose-Genc G., Tamay Z., Uzun M., Guler N., Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* – 2014. – P. 13–28.
215. Sauret J., Hernandez-Flix S., Castro E., Hernandez L., Ausina V., Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months' chemotherapy // *Tuber. Lung Dis.* – 1995. – Vol. 76. – P. 104–108.
216. Schoenfeld N., Haas W., Richter E., Bauer T., Boes L., Castell S., Hauer B., Magdorf K., Matthiessen W., Mauch H., Reuss A., Schenkel K., Ruesch-Gerdes S., Zabel P., Dalhoff K., Schaberg T., Loddenkemper R. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the Diagnosis and Treatment of Non-tuberculous Mycobacterioses // *Pneumologie.* – 2016. – Vol. 70(4). – P. 250–276.
217. Seibert A.F., Bass J.B. Four drug therapy of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium complex*. Annual Meeting of American Thoracic Society, May 14–17. Cincinnati, OH. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 139(S). – A399. Abstract.
218. Sexton P., Harrison A. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31 (6). – P. 1322–1333.
219. Shah N.M., Davidson J.A., Anderson L.F. et al. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012 // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 195.
220. Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 129(6). – P. 1258–1265.
221. Shiraishi Y. Surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 62(8). – P. 475–480.
222. Shiraishi Y., Fukushima K., Komatsu H., Kurashima A. Early pulmonary resection for localized *Mycobacterium avium complex* disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 66. – P. 183–186.

223. Shiraishi Y., Katsuragi N., Kita H., Hyogotani A., Saito M.H., Shimoda K. Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96. – P. 287–291.
224. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78(2). – P. 399–403.
225. Shiraishi Y., Nakajima Y., Takasuna K., Hanaoka T., Katsuragi N., Konno H. Surgery for *Mycobacterium avium complex* lung disease in the clarithromycin era // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21. – P. 314–318.
226. Shiva P.B., Tabarsi P., Marjani M., Masjedi M.R. Management and follow up of nontuberculosis mycobacteria pulmonary infection in 55 infected cases in Iran // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38(55). – P. 4378s.
227. Shteinberg M., Stein N., Adir Y., Ken-Dror S., Shitrit D., Bendayan D., Fuks L., Saliba W. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51(5):1702469. doi: 10.1183/13993003.02469-2017.
228. Skorberg K., Ruutu P., Tukiainen P. et al. Nontuberculous mycobacterial infection in HIV-negative patients receiving immunosuppressive therapy // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 14. – P. 755–763.
229. Smith M.J., Citron K.M. Clinical review of pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* // *Thorax.* – 1983. – Vol. 38(5). – P. 373–377.
230. Somoskovi A., Mester J., Hale Y.M., Parsons L.M., Salfinger M. Laboratory diagnosis of nontuberculous mycobacteria // *Clin. Chest Med.* – 2002. – Vol. 23. – P. 585–597.
231. Somoskovi A., Salfinger M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification // *Clin. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 34(2). – P. 271–295.
232. Song Y., Zhang L., Yang H., Liu G., Huang H., Wu J., Chen J. Nontuberculous mycobacterium infection in renal transplant recipients: a systematic review // *Infect. Dis. (Lond).* – 2018. – Vol. 50(6). – P. 409–416.
233. Sood G., Parrish N. Outbreaks of nontuberculous mycobacteria // *Current Opinion in Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 30(4). – P. 404–409.
234. Springer B., Stockman L., Teschner K., Roberts G.D., Böttger E.C. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 29.
235. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. – *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 210–218.
236. Sugihara E., Hirota N., Niizeki T. et al. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare complex (MC)* infection // *J. Infect. Chemother.* – 2003. – Vol. 9. – P. 328–332. Abstract.
237. Suzuki K., Kurashima A., Tatsuno K., Kadota J.I. Clinical significance and epidemiologic analyses of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung disease from post-marketing surveillance // *Respir. Investig.* – 2018. – Vol. 56(1). – P. 87–93.
238. Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K., Watanabe I., Matsumoto H., Niimi A., Suzuki K., Murayama T., Amitani R., Kuze F. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 866–872.
239. Thomas P., Liu F., Weiser W. Characteristics of *Mycobacterium xenopi* disease // *Bull Int. Union Tuberc. Lung Dis.* – 1988. – Vol. 63 (3). – P. 12–13.
240. Thomson R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16(10). – P. 1576–1583.

241. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease // J. Lab. Clin. Med. – 1954. – Vol. 44. – P. 202–209.
242. Tortoli E. Clinical manifestation of nontuberculous mycobacterial infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15 (10). – P. 906–910.
243. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 319–354. Abstract.
244. Tsuji T., Tanaka E., Hashimoto S., Hajiro T., Taguchi Y. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in diffuse panbronchiolitis // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40(56). – P. 1730s.
245. van Ingen J. Treatment of pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3(3). – P. 179–180.
246. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 502–506.
247. van Ingen J., Boeree M.J., de Lange W.C., de Haas P.E., Dekhuijzen P.N., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium szulgai* in The Netherlands // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 1200–1205.
248. van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R.P., Boeree M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolation in 95 patients // J. Infect. – 2009. – Vol. 59. – P. 324–331.
249. van Ingen J., Egelund E.F., Levin A., Totten S.E., Boeree M.J., Mouton J.W., Aarnoutse R.E., Heifets L.B., Peloquin C.A., Daley C.L. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease Treatment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186(6). – P. 559– 565.
250. van Ingen J., Ferro B.E., Hoefsloot W. et al: Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. – 2013. – Vol. 11. – P. 1065–1077.
251. Varadi R.G., Marras T. K. Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13(10). – P. 1210–1218.
252. Varghese B., Enani M., Shoukri M., Johani S., Al-Ghafli H., Al-Thawadi S., Al-Hajoj S. The first Saudi Arabian national inventory study revealed the upcoming challenges of highly diverse non-tuberculous mycobacterial diseases // PLoS Negl Trop Dis. 2018 May 25;12(5):e0006515. doi: 10.1371/journal.pntd.0006515. eCollection 2018 May.
253. Varghese B., Enani M.A., Al-Thawadi S., Johani S., Fernandez G.M., Al-Ghafli H., Al-Hajoj S. *Mycobacterium riyadhense* in Saudi Arabia // Emerg. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 23(10). – P. 1732–1734.
254. Venugopal D., Kumar S., Isa M., Bose M. Drug resistance profile of human *Mycobacterium avium* complex strains from India // Indian J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol 25(2). – P. 115–120.
255. Viviani L., Harrison M.J., Zolin A., Haworth C.S., Floto R.A. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF) // J. Cyst. Fibros. – 2016. – V. 15 (5). – P. 619–623.
256. Von Reyn C., Horsburgh C., Olivier K. et al. Skin test reaction to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2001. – Vol. 5. – P. 1122–1128.
257. Von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R., Ristola M.A., Waddell R.D., Tvaroha S.M. et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS // J. Infect. – 2002. – Vol. 44. – P. 166–170.
258. Von Rhein C.F., Waddell R.D., Eaton T. et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 12. – P. 3227–3230.

259. Wallace R.J. Jr., Brown B.A., Griffith D.E., Girard W.M., Murphy D.T., Onyi G.O., Steingrube V.A., Mazurek G.H. Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 1335–1341.
260. Wallace R.J. Jr., Brown B.A., Griffith D.E., Girard W.M., Murphy D.T. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P. 1766–1772.
261. Wallace R.J. Jr., Brown B.A., Onyi G. Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid // Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. – Vol. 35. – P. 773–775.
262. Wallace R.J. Jr., Brown B.A., Onyi G.O. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin // J. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 166. – P. 405–412.
263. Wallace R.J. Jr., Brown-Elliott B.A., Crist C.J., Mann L., Wilson R.W. Comparison of the *in vitro* activity of the glycylicycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46(10). – P. 3164–3167.
264. Wallace R.J. Jr., Cook J.L., Glassroth J., Griffith D.E., Olivier K.N., Gordin F. American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156. – P. S1–S25.
265. Wallace R.J. Jr., Dukart G., Brown-Elliott B.A., Griffith D.E., Scerpella E.G., Marshall B. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections // J. Antimicrob. Chemother. – 2014. – Vol. 69(7). – P. 1945–1953.
266. Wallace R.J. Jr., Dunbar D., Brown B.A., Onyi G., Dunlap R., Ahn C.H., Murphy D.T. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii* // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 18. – P. 736–743.
267. Wallace R.J. Jr., Swenson J.M., Silcox V.A., Bullen M.G. Treatment of non-pulmonary infections due to *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae* on the basis of *in vitro* susceptibilities // J. Infect. Dis. – 1985. – Vol. 152. – P. 500–514.
268. Wallace R.J. Jr., Tanner D., Brennan P.J., Brown B.A. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae* // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 119. – P. 482–486.
269. Wallace R.J. Jr., Zhang Y., Brown-Elliott B.A., Yakrus M.A., Wilson R.W., Mann L. et al. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 186. – P. 266–273.
270. Wallace R.J., Brown B.A., Onyi G.O. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin // J. Infect. Dis. – 1982. – Vol. 166. – P. 405–412.
271. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria // Respiration. – 2016. – Vol. 91(5). – P. 386–402.
272. Winthrop K. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: an epidemiologists view // Future Microbiol. – 2010. – Vol. 5(3). – P. 343–345.
273. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 15. – P. 1–12.
274. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases // Am. Rev. Respir. Dis. – 1979. – Vol. 119(1). – P. 107–159.

275. Wu J., Zhang Y., Li J., Lin S., Wang L., Jiang Y., Pan Q., Shen X. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study // *PLoS One*. – 2014. Oct 16;9(10):e109736. doi: 10.1371/journal.pone.0109736. eCollection 2014.
276. Wu T.S., Leu H.S., Chiu C.H., Lee M.H., Chiang P.C., Wu T.L., Chia J.H., Su L.H., Kuo A.J., Lai H.C. Clinical manifestations, antibiotic susceptibility and molecular analysis of *Mycobacterium kansasii* isolates from a university hospital in Taiwan // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64(3). – P. 511–514.
277. Wu U.I., Holland S.M. A genetic perspective on granulomatous diseases with an emphasis on mycobacterial infections // *Semin. Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38(2). – P. 199–212.
278. Yamada K., Sugiyama T., Yasuda A., Seki Y., Hasegawa M., Hayashi Y. et al. A study of relapse/recurrence cases after surgical treatment for patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis [in Japanese] // *Kekkaku*. – 2013. – Vol. 88. – P. 469–475.
279. Yang S.C., Hsueh P.R., Lai H.C., Teng L.J., Huang L.M., Chen J.M., Wang S.K., Shie D.C., Ho S.W., Luh K.T. High prevalence of antimicrobial resistance in rapidly growing mycobacteria in Taiwan // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. - 47(6). – P. 1958–1962.
280. Ye H., Zeng J., Qin W., Yang Z., Yang L., Wu Z., Du G. A totally implantable venous access port associated with bloodstream infection caused by *Mycobacterium fortuitum*: A case report. *Medicine (Baltimore)* // 2018. – Vol. 97(29). – P. e11493.
281. Yeager H. Jr., Raleigh J.W. Pulmonary disease due to *Mycobacterium intracellulare* // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1973. – Vol. 108. – P. 547–552.
282. Yoon H.J., Choi H.Y., Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 432.
283. Young L.S., Wiviott L., Wu M. et al. Azithromycin for treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare complex* infection in patients with AIDS // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 1107–1109.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и
пересмотру клинических рекомендаций**

1.	Гунтупова Лидия Доржиевна	д.м.н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, заведующий отделением легочного туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
2.	Французевич Лайне Яновна	врач-пульмонолог ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой, МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, ассистент кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ассистент кафедры внутренних болезней МГУ имени М.В. Ломоносова
3.	Акишина Юлия Павловна	Врач-рентгенолог ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
4.	Белевский Андрей Станиславович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФУВ РНИМУ им Н.И.Пирогова, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы
5.	Бобков Александр Петрович	врач-терапевт-исследователь, МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова
6.	Богородская Елена Михайловна	д.м.н., профессор, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России»
7.	Борисов Сергей Евгеньевич	д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
8.	Воробьев Андрей Александрович	к.м.н., заместитель главного врача по торакальной хирургии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
9.	Гармаш Юлия Юрьевна	к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Клиники №1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
10.	Зюзя Юлия Рашидовна	к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отдела ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ».
11.	Кравченко Наталья Юрьевна	Заведующая организационно-методическим отделом по аллергологии-иммунологии и пульмонологии Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Научно-методического центра и мониторинга и контроля болезней органов дыхания

		Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России
12.	Литвинов Виталий Ильич	д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
13.	Макарова Марина Витальевна	д.б.н., главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
14.	Хачатурьянц Елена Николаевна	врач-бактериолог микобактериологической лаб. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»

Конфликт интересов:

Члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач фтизиатр
2. Врач общей практики (семейный врач)
3. Врач пульмонолог
4. Врач терапевт
5. Врач терапевт участковый
6. Врач инфекционист
7. Врач рентгенолог
8. Врач микробиолог
9. Врач эндоскопист
10. Врач торакальный хирург
11. Врач патологоанатом
12. Врач по медицинской реабилитации

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

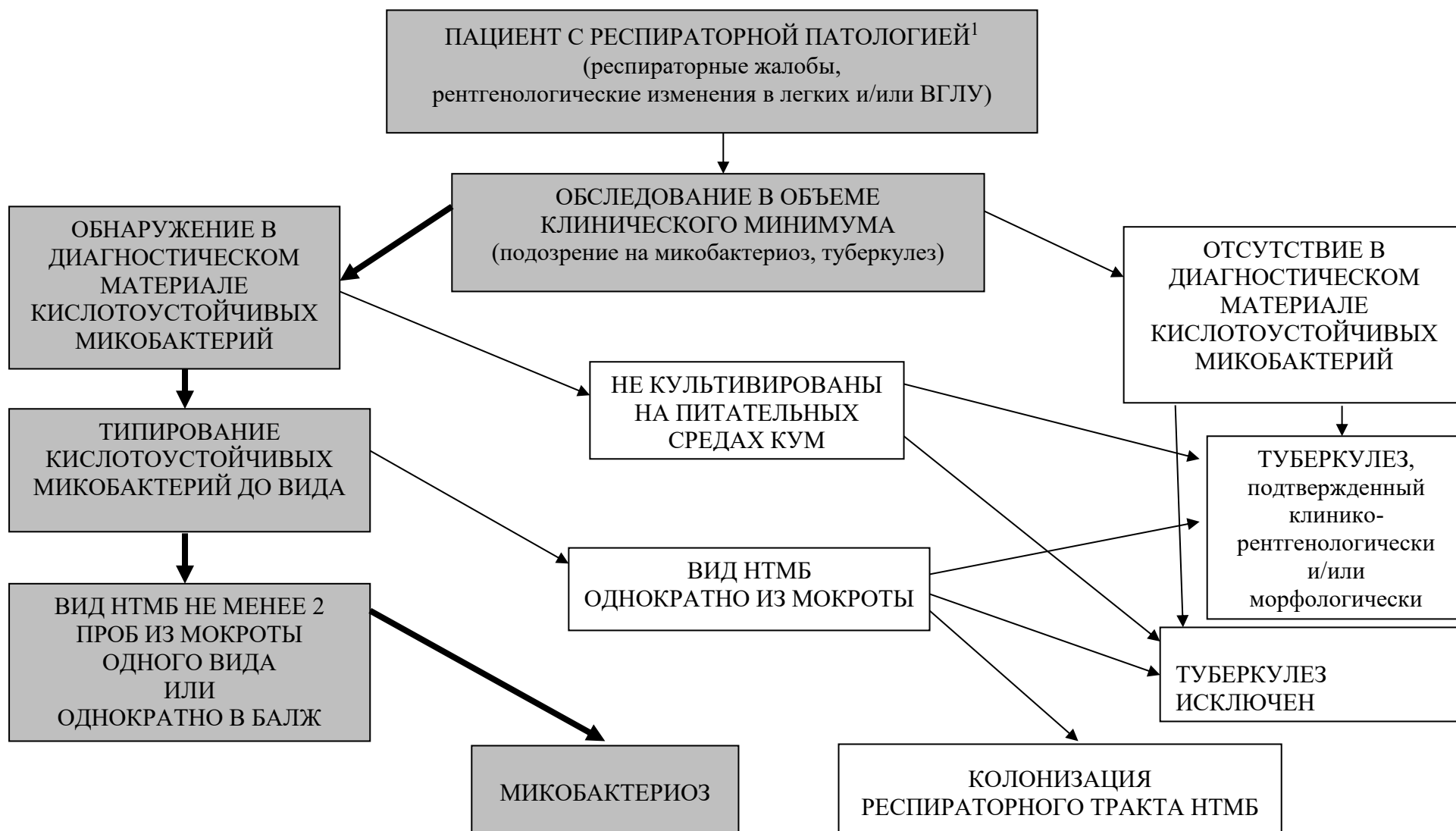
Приложение А3.1 Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
5. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
6. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
7. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
8. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
9. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных

бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

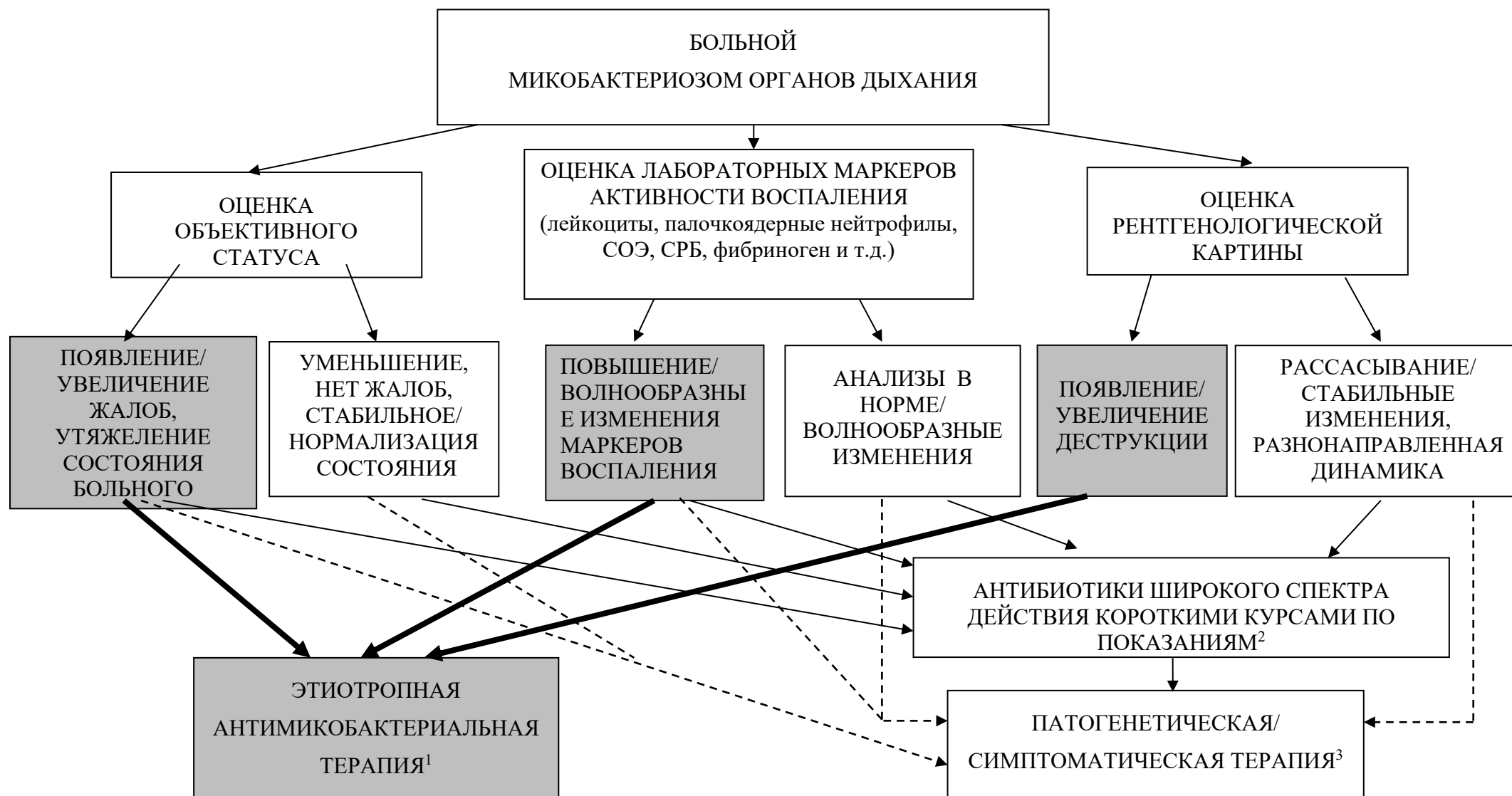
11. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
12. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>)
13. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – 2021. – 1456 с.
14. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией // ВОЗ. WHO/HTM/TB/2015.01. – 2015. – 40 с.
15. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза // М. – 2014. – 29 с.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МИКОБАКТЕРИОЗОВ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



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

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.

Приложение В. Информация для пациента

Микобактериоз (МБ) – инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями. Поскольку заражение чаще всего происходит аэрогенным путем, поражаются преимущественно органы дыхания - бронхи и легочная ткань.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – это микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в воде, пище, природных резервуарах, у различных домашних и диких животных, в почве и т.д. НТМБ относят к сапрофитным и потенциально-патогенным видам, которые лишены болезнетворных свойств и не вызывают заболеваний у здорового человека.

В группе риска развития микобактериоза пациенты:

- с врожденной или приобретенной патологией иммунитета;
- ВИЧ-инфекцией;
- получающие иммуносупрессивную терапию;
- имеющие хронические болезни легких, туберкулез;
- работающие в условиях вредного производства;
- пожилого возраста, женского пола;
- с низким индексом массы тела и отсутствием жировых отложений;
- патологией костной системы в виде сколиоза и воронкообразной грудной клетки.

Симптомы микобактериоза

- кашель (сухой, с отхождением мокроты)
- слабость, утомляемость
- одышка при нагрузке
- повышение температуры тела более 2-3 недель
- снижение веса

Врач диагностирует микобактериоз по рассказам пациента о своих ощущениях, на основании осмотра, а также ряда исследований. Важнейшими из них являются анализ мокроты на обнаружение НТМБ и компьютерная томография органов грудной клетки, позволяющая детально увидеть изменения в бронхах и легких. Для подтверждения диагноза врач рекомендует проведение бронхоскопии для осмотра бронхов изнутри, взятия смывов на микобактериоз и другие инфекции, проведения биопсии легкого через стенку бронха и исследование полученного маленького фрагмента ткани под микроскопом с целью обнаружить признаки конкретного заболевания.

Важны консультации специалистов, у которых пациент наблюдается с хроническими заболеваниями. Обострения (особенно частые и тяжелые) этих заболеваний, либо регулярный прием определенных препаратов могут явиться факторами снижения иммунитета. Также врач может направить пациента к врачу-иммунологу, который проведет иммунологическое обследование и поможет нормализовать функцию иммунной системы.

После установления диагноза врач назначает лечение. В отличие от других инфекций, при микобактериозе не всегда назначают антибиотики против обнаруженных микробов. Врач оценивает состояние пациента, рентгенологическую картину, после чего определяет план лечения. Иногда лечение включает лекарственные средства, расширяющие бронхи и разжижающие мокроту для облегчения эвакуации мокроты их бронхов. После такого лечения бронхи очищаются и воспаление проходит.

Иногда врач рекомендует антибиотики. Как правило, приходится принимать одновременно несколько разных антибиотиков. Так как лечение антибиотиками длительное, пациент должен настроиться на долгий прием лекарств. В это время нужно стараться не загружать желудок, печень, поджелудочную железу, желчный пузырь, кишечник пищей, которая без лекарств может вызвать воспаление этих органов. Если началось воспаление органов пищеварения, отменяют антибиотики, лечение временно прекращается, микробы за этот промежуток вырабатывают способы выживания.

При наличии других заболеваний важно уточнить у врача не нанесет ли вред одновременный прием всех лекарств.

Залогом успеха лечения микобактериоза является дисциплинированное соблюдение рекомендаций и назначений врача в полном объеме.

Приложение Г1-Г15 Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Тест по контролю над астмой (АСТ)

- Название на русском языке: **Тест по контролю над астмой**