

УДК 616-07:[616-002.5+616-071+616-076]+616.2

# Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы)

**О.В. Борисова, А.В. Мордык**

Омский государственный медицинский университет

## Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mycobacteriosis (literature review)

**O. Borisova, A. Mordyk**

Omsk State Medical University

© О.В. Борисова, А.В. Мордык, 2019 г.

### Резюме

В условиях снижения заболеваемости туберкулезом, одновременного увеличения количества больных с ВИЧ-инфекцией и с ВИЧ-ассоциированной патологией, включающей туберкулез, совершенствования молекулярно-генетической и бактериологической диагностики чаще стали встречаться заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями. Цель работы: проанализировать имеющиеся данные литературы по проблеме микобактериозов, заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями. **Результаты работы.** При анализе данных литературы уточнено, что больной микобактериозом не представляет опасности для окружающих, так как нетуберкулезные микобактерии относятся к условно-патогенной микрофлоре и заболевание не передается от человека к человеку. Врачи-фтизиатры диагностируют эти заболевания в связи с возможностями бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений и владеют информацией о них, при этом врачи практического здравоохранения, как и население в целом, мало информированы о проблеме. Трудности диагностики и высокая естественная резистентность нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам приводят к развитию хронических деструктивных поражений легких. Возможны разнообразные внелегочные поражения при микобактериозах. Микобактериозы могут

развиваться как у иммунокомпрометированных больных, так и у пациентов без факторов риска. Выделены группы риска и изучены атипичные проявления микобактериозов, в том числе при сочетанном поражении. Существуют современные методы диагностики микобактериозов, доступные в противотуберкулезных учреждениях. Лечение микобактериоза эффективно только с учетом чувствительности нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным препаратам и антибиотикам широкого спектра действия. **Заключение.** Представленная в обзоре литературы информация расширит знания врачей различных специальностей по вопросам эпидемиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения микобактериозов.

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз, эпидемиология, дифференциальная диагностика, диагностика, лечение

### Summary

In the context of reducing the incidence of tuberculosis, a simultaneous increase in the number of patients with HIV infection and HIV-associated pathology, including tuberculosis, the improvement of molecular genetic and bacteriological diagnostics, diseases caused by non-tuberculosis mycobacteria have become more frequent. The purpose of the work is to analyze the available literature data on the problem of mycobacteriosis, diseases caused

by non-tuberculous mycobacteria. **Results.** When analyzing the literature data, it is clarified that a patient with mycobacteriosis does not pose a danger to others, since non-tuberculous mycobacteria belong to conditionally pathogenic flora and the disease is not transmitted from person to person. TB physicians diagnose these diseases in connection with the capabilities of bacteriological laboratories of tuberculosis institutions, and have information about them, while the doctors of practical health care, like the general population, are not well informed about the problem. The difficulties of diagnosis and the high natural resistance of non-tuberculous mycobacteria to antibacterial drugs lead to the development of chronic destructive pulmonary lesions. There are a variety of extrapulmonary lesions in mycobacteriosis. Mycobacterioses can develop both in immunocompromised patients and in patients

without risk factors. High-risk groups have been identified and atypical manifestations of mycobacteriosis have been studied, including with combined lesions. There are modern methods of diagnosis of mycobacteriosis, available in TB facilities. Treatment of mycobacteriosis is effective only taking into account the sensitivity of non-tuberculous mycobacteria to anti-tuberculosis drugs and broad-spectrum antibiotics. **Conclusion.** The information presented in the literature review will expand the knowledge of doctors of various specialties on the issues of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mycobacteriosis.

**Keywords:** non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, epidemiology, differential diagnostics, diagnostics, treatment

## Введение

В последние годы отмечается стойкое снижение заболеваемости туберкулезом, однако улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу сопровождается ростом числа больных ВИЧ-инфекцией и разнообразной ВИЧ-ассоциированной патологией, включающей как туберкулез, так и другие проявления микобактериальных инфекций [1, 2]. Микобактериозы — заболевания, вызываемые потенциально (или условно) патогенными, нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). Отличие НТМБ состоит в более быстром росте на питательных средах, в способности к пигментообразованию, активности некоторых ферментов. Общеизвестно, что больной микобактериозом не представляет опасности для окружающих, и это заболевание не передается от человека к человеку [3]. Врачам-фтизиатрам, которые обычно первыми диагностируют микобактериозы в связи с возможностями бактериологической диагностики микобактериальных инфекций исключительно в лабораториях противотуберкулезных учреждений, достаточно хорошо знакомы эти заболевания, но врачи практического здравоохранения, как и население в целом, мало информированы о проблеме. Решено проанализировать источники литературы о распространенности нетуберкулезной микобактериальной инфекции, сделать выводы об эффективности и возможностях ее бактериологической диагностики, изучить клинические проявления заболевания.

## Эпидемиология микобактериозов

Первые сведения о появлении атипичных микобактерий появились в 30-х годах XX в., когда из

мокроты, суставной жидкости, гноя, лимфатических узлов больных были выделены быстрорастущие микобактерии, которые не были патогенными для морских свинок и не всегда образовывали пигмент [3, 4]. В 1954 г. А. Timpe и Е. Runyon собрали довольно большую коллекцию нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделенных из патологического материала от разных пациентов, обобщили имеющиеся по проблеме и опубликовали статью «Отношение атипичных кислотоустойчивых бактерий к заболеваниям человека» [5]. В настоящее время отмечают повсеместный рост заболеваемости микобактериозами. Это связывают с увеличением количества больных с заболеваниями иммунной системы, хроническими неинфекционными заболеваниями легких и возросшим числом исследований на нетуберкулезные микобактерии, улучшением качества их диагностики [3].

В настоящее время происходит постоянное совершенствование методов диагностики микобактериозов, углубленное изучение свойств нетуберкулезных микобактерий. К новым патогенам относятся *Mycobacterium chimaera* и лекарственно-устойчивый подвид *Mycobacterium abscessus*. Новые диагностические инструменты включают ДНК-зонды, секвенирование генов и матричную лазерную десорбционную ионизацию. Для диагностики заболевания предпочтение отдают молекулярным методам [6].

Проблема микобактериозов органов дыхания пока еще не полностью осознана российскими фтизиатрами и пульмонологами. Существует мнение, что значительное число больных микобактериозами продолжают считаться больными туберкулезом, причем туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [7].

Распространенность микобактериозов в странах с различным экономическим состоянием имеет особенности, связанные с организацией работы лабораторной службы, а также с учетом и выявлением НТМБ [8].

В ряде исследований, проведенных в последнее время, отмечено увеличение заболеваемости микобактериозами, связанное с неинфекционной иммуносупрессией на фоне системной глюкокортикоидной, цитостатической, противоопухолевой терапии, широким распространением вторичных и первичных иммунодефицитов [9].

К сожалению, в Российской Федерации практически отсутствуют статистические данные о распространении микобактериозов, не принята современная клиническая классификация, нет данных о видовой структуре НТМБ, особенностях эпидемиологии. Значительной проблемой является отсутствие нормативных документов, регламентирующих основные этапы проведения лабораторной диагностики данной группы заболеваний [10]. Тем не менее в отечественной литературе все чаще стали публиковаться данные о генерализованных формах микобактериозов с летальными исходами [11–14].

Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, сложности проведения преаналитического этапа, неоднозначность методов микроскопического исследования и культивирования, внедрение в практику принципиально новых методов идентификации требуют разработки нормативных документов, регламентирующих алгоритмы лабораторной диагностики и идентификации этиологически значимых НТМБ. Особенно остро этот вопрос стоит в связи со значительным повышением заболеваемости ВИЧ-инфекцией и увеличением количества пациентов с выраженными иммунодефицитами [15].

В Испании систематическая отчетность о легочных инфекциях с нетуберкулезными микобактериями не является обязательной. Ретроспективно были проанализированы случаи заболевания за январь 1994 — декабрь 2014 г. в Каталонии. За 21 год распространенность заболевания возросла, чаще заболевание диагностировали у мужчин. Также они выявили, что распространенность *M. avium* и *M. abscessus* увеличивается, а распространенность *M. kansasii* уменьшается [16].

## Клинические проявления микобактериозов

Диагноз микобактериоза основывается на сочетании клинических признаков, микробиологических, гистопатологических данных и результатов рентгенографии. По данным многочисленных исследований, поражение легких НТМБ обычно встречается у лиц с предшествующей легочной патологией — при хронической

обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктазах, пневмокониозе, туберкулезе. Симптомы заболеваний легких, вызванных НТМБ, многообразны и неспецифичны. Нередко у пациентов наблюдаются кашель, одышка, недомогание, лихорадка, кровохарканье, боль в груди и снижение массы тела. Оценка их часто затруднена симптомами, обусловленными сопутствующими легочными заболеваниями. Трудности диагностики микобактериоза легких обусловлены и сходством клинико-рентгенологической картины с туберкулезом. Главный критерий при постановке диагноза микобактериоза — выделение культуры микобактерии и ее идентификация [17].

Ретроспективный анализ медицинской документации 6240 пациентов, обратившихся за консультацией в ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу туберкулеза органов дыхания или других хронических бронхолегочных заболеваний в 2011–2014 гг., показал, что у 156 (2,5%) пациентов в мокроте выявлялись НТМБ. При этом у 93/156 (59,6%) в соответствии с критериями Американского торакального общества был установлен диагноз микобактериоза легких и назначено этиотропное лечение [18].

*Mycobacterium kansasii* является нетуберкулезным микобактериальным патогеном, способным вызвать тяжелое заболевание легких. Из семи признанных в настоящее время генотипов *M. kansasii* (I–VII) генотипы I и II наиболее распространены и ассоциированы с заболеваниями человека, тогда как остальные пять (III–VII) генотипов имеют преимущественно экологическое происхождение и считаются непатогенными [19].

*Mycobacterium celatum* относят к медленно растущим нетуберкулезным микобактериям, которые являются редкой причиной инфекции у людей. В статье норвежских ученых приведен случай легочной инфекции *M. celatum* у иммунокомпетентного 68-летнего мужчины с клиническими признаками, похожими на туберкулез. У пациента первоначально развились сердцебиение, обострение усталости, ночная потливость, одышка, продуктивный кашель и потеря веса. Компьютерная ангиография грудной клетки выявила в правой верхней доле эмболию легочной артерии и обширную полость распада. Два отдельных образца мокроты оказались положительными для кислотостойких бактерий, а культуры, обнаруженные в мокроте, оказались *M. celatum*. Пациент хорошо отреагировал на лечение кларитромицином, ципрофлоксацином и этамбутолом [20].

Ретроспективное исследование проведено в период с января 2009 по декабрь 2016 г. для определения случаев микобактериальной инфекции легочной или внелегочной локализации. В исследование включены 85 пациентов. Легочные случаи преобладали 83/85 (98%). Почти все пациенты (98%; 83/85) имели

сопутствующую патологию. Среди 75 (88,24%) пациентов, завершивших наблюдение, 59 (69,41%), 10 (11,76%) и 6 (7%) вылечились, пережили рецидив и умерли соответственно [21].

Легочные инфекции являются не единственными последствиями инфицирования НТМБ, поскольку они могут также поражать кожу и мягкие ткани, вызывать лимфаденит (преимущественно у детей младшего возраста) и диссеминированное заболевание у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или пациентов с сильно ослабленной иммунной системой. Микобактериозы встречаются у лиц без каких-либо известных факторов риска [22].

В последние годы микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями, все чаще регистрируются у ВИЧ-позитивных лиц. Это обусловлено увеличением числа пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Сложность в диагностике обусловлена схожестью течения микобактериозов с туберкулезом. Традиционным считается представление о том, что дифференциальная диагностика микобактериоза и туберкулеза основывается только на выделении нетуберкулезных микобактерий из материала больного. При этом принято считать, что клинических отличий туберкулеза и микобактериоза нет. Частыми симптомами как туберкулеза, так и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией являются кашель, лихорадка, снижение массы тела и лимфаденопатия [23]. Ряд авторов указывают на более частое, чем при туберкулезе, вовлечение в патологический процесс органов брюшной полости [24, 25]. Трудности дифференциальной диагностики заключаются в том, что при этих заболеваниях происходит выделение кислотоустойчивых бактерий, неотличимых при используемых методах окраски [26, 27]. В ряде работ по морфологии микобактериоза авторы описывают преимущественно внутриклеточное расположение нетуберкулезных микобактерий, что может быть косвенным признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом [27].

В ходе исследования, проведенного А.В. Пантелеевым и соавт., выявлены различия в клинической картине туберкулеза и микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Микобактериоз чаще регистрируется у социально-сохранных лиц с выраженной иммуносупрессией, заразившихся ВИЧ половым путем, при отсутствии данных о контакте с больными. Среди больных ВИЧ/туберкулез преобладают социально-дезадаптированные лица, активно употребляющие наркотики, имеющие анамнестические данные о контакте с больным туберкулезом и пребывании в местах лишения свободы. Микобактериоз реализуется как позднее вторичное заболевание при достоверно более низком уровне CD4-лимфоцитов. Социально-сохранные лица, заразившиеся ВИЧ половым путем,

более тщательно наблюдают за состоянием собственного здоровья, имеют меньше факторов риска контакта с больным туберкулезом и, как результат, достигают более выраженной иммуносупрессии, когда реализуются «поздние» оппортунистические заболевания. Симптомы интоксикации и характер начала заболевания не отличаются [28].

Клиническая симптоматика микобактериоза и туберкулеза различается с учетом наиболее частой локализации поражения: при микобактериозе, имеющем преимущественно абдоминальное вовлечение, возникают болевой абдоминальный и диарейный синдромы, тогда как при туберкулезе в большей степени проявляется респираторная симптоматика. Рентгенологическая картина при туберкулезе характеризуется большим, чем при микобактериозе, вовлечением в воспалительный процесс легочной паренхимы и плевральных оболочек. При микобактериозе характер изменений в органах грудной клетки ограничивается только вовлечением внутригрудных лимфатических узлов. Для микобактериоза не характерны выпот в плевральной полости и деструкции легочной ткани. Важным дифференциально-диагностическим симптомом при микобактериозе является выделение в мокроте кислотоустойчивых бактерий при отрицательном результате ПЦР на ДНК МБТ [28].

Кожные инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), встречаются нечасто. Возрастные группы пациентов различны [29]. Описан случай кожной инфекции, вызванной НТМБ у 65-летней женщины, в анамнезе которой говорится о жалобах на зуд кожи живота в течение 3 мес. При обследовании выявлены эритематозные воспалительные папулы, пустулы и корочки. Три недели спустя из биопсийного образца культивированы микобактерии. Иммуноген *Mycobacterium* был идентифицирован на основе результатов теста восприимчивости и анализа фермента ограничения полимеразной цепной реакции [30]. *Mycobacterium abscessus* все чаще обнаруживается при инфекциях мягких тканей и хронических заболеваниях легких, включая муковисцидоз [31].

Нетуберкулезные микобактерии могут являться причиной заболевания после трансплантации органов. Частота инфицирования выше у реципиентов легких, чем у реципиентов почки. *Mycobacterium abscessus* является проблемой у реципиентов легочной трансплантации из-за его лекарственной устойчивости и склонности к рецидиву даже после длительной терапии. *Mycobacterium chimaera* является новым патогеном, связанным с загрязнением кондиционеров, и, как описано, вызывает заболевание через несколько месяцев после кардиоторакальной хирургии [32].

Исследования, проведенные в промышленно развитых странах, показывают, что заболеваемость лим-

фаденитом, вызванным НТМБ, значительно снижается среди вакцинированных БЦЖ детей по сравнению с БЦЖ-непривитыми детьми [33]. После того как вакцинация детей БЦЖ в Финляндии снизилась, резко возросла их заболеваемость инфекциями, вызванными НТМБ. Поскольку нет никакой другой очевидной причины для этого, предположили, что БЦЖ защищает детей от заболевания микобактериозами [34].

Проведено исследование аутопсийного и операционно-биопсийного материала от 135 пациентов с НТМБ за десятилетний период — с 2007 по 2016 г. (Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, московская инфекционная клиническая больница № 2) для исследования морфологических особенностей микобактериозов. В группу 1 включили 31 случай НТМБ без ВИЧ-инфекции (материал 14 аутопсий и операционно-биопсийный материал от 17 человек). К группе 2 отнесены пациенты с ВИЧ-инфекцией с развитием в качестве вторичного заболевания нетуберкулезного микобактериоза (104 человека, в том числе секционный материал — 59 случаев, операционно-биопсийный — от 45 человек). При аутопсиях в обеих группах в каждом случае исследовали легкие, печень, почки, селезенку, надпочечники, поджелудочную железу, кишечник, головной мозг, миокард, лимфатические узлы. Авторы установили, что в исследуемых группах выявлены различия по полу, возрасту, видовому разнообразию нетуберкулезных микобактерий, а также по формам вызываемого микобактериоза [35].

Пациенты без ВИЧ-инфекции заболевали в возрасте 56,9 года, тогда как средний возраст заболевших микобактериозом на фоне ВИЧ-инфекции составил 35,1 года. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в 92,4% случаев выявлялись *M. avium*. В 1-й группе пациентов преобладали легочные формы поражения, во 2-й группе — генерализованные формы микобактериозов с вовлечением в процесс разных групп лимфатических узлов. У пациентов обеих групп в пораженных тканях и органах выявлялись кислотоустойчивые микобактерии в большом количестве, при микроскопическом исследовании преобладала макрофагальная клеточная реакция, иммуногистохимическое исследование с противотуберкулезными антителами давало положительный результат. У всех пациентов ПЦР-исследование на выявление ДНК МБТ дало отрицательный результат, у пациентов с микобактериозами на фоне ВИЧ-инфекции методом ПЦР выявляли ДНК *M. avium* [35].

### Диагностика микобактериозов

В последние годы отмечается рост числа штаммов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделяемых из диагностического материала, различающихся по

наличию пораженных органов, клиническим проявлениям заболевания, наличию или отсутствию иммуносупрессии пациентов. Выявление микобактерий из различных видов диагностического материала проводят с использованием люминесцентной микроскопии; культурального на плотных питательных средах Левенштейна–Иенсена и Финна II; культурального на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе Bact.ec MGIT 960; полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) («Синтол», Россия) [36].

Трудности распознавания микобактериозов обусловлены полиморфизмом их клинико-рентгенологической и морфологической картины, сходной как с туберкулезом, так и с хроническими воспалительными бронхолегочными заболеваниями. Это требует объединения усилий фтизиатров и пульмонологов по выявлению больных с возможным микобактериозом и проведения необходимых для подтверждения диагноза мероприятий. При этом следует пересмотреть отношение к микобактериозу как к заболеванию исключительно пациентов с выраженными нарушениями иммунного ответа и признать возможность его развития у лиц без явных нарушений иммунитета [37]. Диагностическими критериями микобактериоза легких следует считать: одновременное выявление клинических и рентгенологических симптомов (рентгенография грудной клетки и/или КТВР) патологии органов дыхания и положительной культуры НТМ из любого диагностического материала при исключении других заболеваний, в том числе туберкулеза; многократное выделение положительной культуры НТМ (>2) в динамике из мокроты и образцов бронхиального секрета и установление вида НТМ, относящихся к потенциально патогенным; многократное выделение положительных культур НТМ (>2) в течение 12 мес при наличии длительно протекающих респираторных заболеваний; однократное выделение НТМ из стерильных образцов и легочной ткани, полученных при оперативных вмешательствах или биопсии. Оптимальный комплекс культуральной диагностики НТМ должен включать использование двух разных по составу питательных сред (жидкой и плотной) с деконтаминацией образцов клинического материала NaLC-NaOH и использованием автоматизированной системы ВАСТЕС, что позволяет увеличить число положительных результатов выделения культуры НТМ [38].

За последнее время идентификация НТМБ, проводимая в лабораториях противотуберкулезной службы разных стран, вышла на качественно новый уровень. Прежде всего это связано с появлением новейших высокоспецифичных и высокоточных методов диагностики, среди которых молекулярно-генетические методы сделали наибольший скачок, в особенности

по сравнению с ранее используемыми в лабораторной диагностике микобактериозов биохимическими тестами и по сравнению с методом высокопроизводительной жидкостной хроматографии миколовых кислот (HPLC) [39]. Наибольшее распространение в лабораторных исследованиях, проводимых медицинскими учреждениями, получили методы линейного анализа ДНК-зондами (LIPA), предназначенными для проведения амплификации ДНК и последующей гибридизацией на нейлоновых мембранах, так называемых ДНК-стрипах с маркерными олигонуклеотидными зондами. Предложенные диагностические наборы позволяют идентифицировать часто встречающиеся и клинически значимые виды НТМБ. Данный метод позволяет исследовать культуру, выросшую как на плотной, так и на жидкой питательной среде, максимальное время получения результата — от нескольких часов до 2 сут. В более специализированных лабораториях научного профиля используется молекулярно-генетическая идентификация микобактерий по гену *16S* рРНК, который обладает высокой консервативностью: отличия в последовательности даже на 1% (и более) обычно позволяют говорить о видовом различии образцов [40, 41].

С 2015 по 2016 г. в республике Марий Эл было выделено 85 культур НТМБ от 65 пациентов. При этом 15 (23,1%) пациентов имели верифицированный диагноз туберкулеза и проходили лечение от туберкулеза. У 5 из них НТМБ выявили одновременно с МБТ, а у остальных 10 после прекращения выделения МБТ обнаружили НТМБ на фоне остаточных посттуберкулезных изменений. Отмечено, что медленнорастущие виды НТМБ преобладали (78,5% случаев) и были представлены семью видами (*M. intracellulare*, *M. avium*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. celatum*). Быстрорастущие НТМБ встречались значительно реже (16,9% случаев) и были представлены пятью видами (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. phlei*, *M. abscessus*, *M. smegmatis*). Преобладающим видом НТМБ в случае их неоднократного выделения у пациентов и подозрения на диагноз микобактериоза оказались культуры вида *M. intracellulare*. В случаях однократного выделения НТМБ от пациента преобладающим видом был *M. gordonae*, что могло быть расценено как носительство либо контаминация [41].

В результате исследования с использованием GenoTypeMycobacterium CM /AS 1 204 диагностических образцов, выделенных от 727 больных, выявлено 17 видов НТМ. Точная видовая принадлежность установлена в 696/727 (95,74%) случаях, а остальные зарегистрированы как принадлежащие к роду *Mycobacterium*. Преобладали медленнорастущие НТМ (564/727, 77,58%), а наиболее распространенным видом был *M. avium* (210/727; 28,89%). Также с

высокой частотой встречались (в порядке убывания) *M. gordonae* (99/727; 13,62%), *M. intracellulare* (68/727; 9,35%), *M. lentiflavum* и *M. fortuitum* (по 66/727; 9,08%), *M. abscessus* (49/727; 6,74%), *M. kansasii* (48/727; 6,60%), *M. xenopi* (29/727; 3,99%) [42].

Почти все выявленные виды НТМБ, кроме *M. scrofulaceum*, с разной частотой встречались в Московском регионе, что, очевидно, связано с большим числом проанализированных случаев по сравнению с остальными регионами. Распределение видов НТМБ в ЦФО, европейской части ПФО и г. Калининграде сходно с европейским: MAC 33–39%, *M. gordonae* — 10–20% и *M. fortuitum* — 5–13%. В Сыктывкаре и Перми получено сходное распределение видов НТМ, которое характеризуется высокой частотой встречаемости *M. fortuitum* и низкой частотой встречаемости *M. avium*. НТМБ, выделенные в г. Ханты-Мансийске, также характеризовались редкой встречаемостью *M. avium*, а преобладающим видом был *M. gordonae* [43].

Показана возможность одновременного выявления МБТ и НТМБ в одной пробирке как из культур, так и из диагностического материала, методом ПЦР в режиме реального времени. Подобранные праймеры и зонды позволяют выявлять ДНК 18 видов НТМБ (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. gastri*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*). Результаты показали 100% специфичность и чувствительность ПЦР при работе с культурами микобактерий, а также 100% специфичность и 69,70% чувствительность при анализе диагностического материала, содержащего НТМБ [43].

Биочипы на основе гидрогеля успешно применяются во многих лабораториях учреждений противотуберкулезной службы РФ для анализа устойчивости туберкулеза к рифампицину/изониазиду и фторхинолонам и генотипирования микобактерий туберкулезного комплекса. Совокупность молекулярно-генетических тест-систем позволит проводить комплексный анализ материала, поступающего от больных, в рамках единой диагностической платформы биочипов в условиях клинической лаборатории [44].

Оценена пригодность личинок *Galleria mellonella* в качестве модели *in vivo* для скрининга микобактерий. Личинки были инфицированы быстрорастущими микобактериями, включая штаммы *M. fortuitum*, *M. marinum* и *M. aurum*. Анализировалась внутренняя бактериальная нагрузка и воздействие амикацина, ципрофлоксацина, этамбутола, изониазида и рифампицина на выживаемость личинок в течение 144 ч. Выживаемость личинок снижалась после инфицирования *M. fortuitum* и *M. marinum* дозозависимым способом, но оставалась незатронутой *M. aurum*. Эффективность монотерапии

антибиотиками зависела от дозы лекарства. Комбинации антибиотиков показали более высокую выживаемость инфицированных личинок, чем монотерапия антибиотиками. Эти данные демонстрируют потенциал использования модели личинок восковой моли для изучения быстрорастущих микобактерий, а также в качестве дешевой, эффективной системы для первоначального скрининга новых методов лечения [45].

Несмотря на то что НТМБ принадлежат к роду *Mycobacterium*, многие из них имеют существенные отличия от микобактерий туберкулезного комплекса по чувствительности к антимикробным препаратам. Большинство видов НТМБ имеют природную устойчивость как к противотуберкулезным препаратам, так и к препаратам других групп. Всего существует несколько методов определения антибиотикорезистентности у микобактерий. Большинство из них основаны на культивировании микобактерий на плотных или жидких питательных средах с добавлением антимикробных препаратов разных концентраций. Осуществляются эти методы в виде прямого и непрямого посева. При прямом методе обычно используются две питательные среды, на которые производят посев. Клинический материал, подготовленный соответствующим образом, засевают на питательные среды, содержащие и не содержащие определенные концентрации антибактериальных препаратов. При непрямом методе на питательные среды, которые содержат и не содержат определенные концентрации лекарственных препаратов, засеваются суспензия чистой культуры микобактерий, выращенной на искусственных средах. В международной практике также используют следующие методы определения чувствительности к антимикробным препаратам: метод пропорций на среде Левенштейна–Йенсена или на среде Миддлбрука 7Н10; метод абсолютных концентраций на плотной яичной среде Левенштейна–Йенсена; метод коэффициента резистентности; радиометрический метод Bactec R460 [46].

Лабораторная идентификация НТМБ является основополагающей для определения тактики лечения пациентов с микобактериозами, так как у медленно- и быстрорастущих микобактерий имеются выраженные различия в природной и приобретенной устойчивости к антимикробным препаратам [47].

## Лечение микобактериозов

Лечение микобактериоза является сложной задачей вследствие природной устойчивости НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов [48, 49]. Появление современных молекулярных методов позволило совершенствовать диагностику микобактериоза и привлечь внимание научной общественности к

проблеме. Для эффективного лечения микобактериоза необходимо назначение индивидуальной схемы терапии, основанной на определении лекарственной чувствительности возбудителя [50].

Этиотропное лечение вызванных НТМБ заболеваний легких должно быть основано на индивидуально сформированном режиме, учитывающем их лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда, а также к максимально доступному набору препаратов так называемого широкого спектра действия, набор которых находится пока на стадии изучения и систематизации [51].

В РФ до сих пор не существует единых стандартов определения лекарственной чувствительности НТМБ. Часто чувствительность НТМБ определяют по аналогии с микобактериями туберкулеза методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и методом пропорций в системе Bactec MG IT960 [52, 53]. Однако применение этих методов малоинформативно, учитывая природную устойчивость НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов, поэтому необходимо дополнительное определение устойчивости к антибиотикам широкого спектра действия.

Мировые лидеры, эксперты в области изучения микобактериозов и специалисты по данной проблеме отмечают острую необходимость в проведении многоцентровых исследований, накоплении более основательной клинической базы, в результате чего могут быть разработаны рекомендации по лечению с высоким уровнем доказательности, а также пересмотрены текущие рекомендации ATS с учетом данных, полученных за последнее десятилетие. В качестве наиболее перспективных препаратов, которые, возможно, помогут увеличить количество излеченных пациентов и снизить процент рецидивов, в настоящее время наиболее активно рассматриваются и исследуются липосомальные ингаляционные формы амикацина, бедаквилин и клофазимин [54–56].

Документом, регламентирующим постановку тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) для НТМБ, является рекомендация Института по клиническому и лабораторному стандартам США [57], в которых для определения чувствительности НТМБ рекомендуется использовать микрометод серийных разведений в жидкой питательной среде, позволяющий определить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) используемых препаратов [58, 59]. Определение лекарственной чувствительности микрометодом серийных разведений в жидкой питательной среде показало, что большинство исследованных штаммов медленно растущих НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. В то

же время такие препараты, как этамбутол, изониазид, стрептомицин, подавляли рост исследованных штаммов в высоких концентрациях, превышающих критическую [60].

Имеются рекомендации по лечению микобактериоза легких ингаляционной терапией амикацином, однако данные о безопасности и клинической эффективности этой терапии ограничены. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 77 пациентов с микобактериозом легких, вызванным комплексом *Mycobacterium abscessus complex* или комплексом *M. avium*, которым начали ингаляционную терапию амикацином в период с февраля 2015 по июнь 2016 г. Вдыхание амикацина может улучшить течение болезни у некоторых пациентов с микобактериозом легких [61].

Получены данные, что для большинства быстрорастущих НТМБ показатели минимальных ингибирующих концентраций цефтриаксона, цефепима, цефокситина были максимальны, что позволяет предположить неэффективность этих препаратов для лечения микобактериозов. Амикацин, линезолид, моксифлоксацин, цiproфлоксацин имеют низкие МИК для подавления роста быстрорастущих НТМБ, а кларитромицин, линезолид, амикацин, моксифлоксацин — низкие МИК для медленнорастущих НТМБ, что делает эти препараты эффективными [62].

Можно отметить, что пациенты с микобактериозом, вызванным *Mycobacterium abscessus*, трудно поддаются лечению, и стандартная терапия не установ-

лена [63]. Признана эффективность хирургического лечения микобактериозов легких. Хирургическая резекция была возможным лечением микобактериоза легких и показала благоприятные исходы, тем не менее регистрируются единичные случаи смерти пациентов [64]. Подходы хирургического вмешательства при туберкулезе и микобактериозах легких одинаковы в плане как определения показаний к оперативному вмешательству, так и техники выполнения операции [65]. В случаях нетуберкулезных микобактериальных лимфаденитов хирургическое вмешательство является методом выбора и тесно связано с благоприятным прогнозом [66].

## Заключение

В настоящее время микобактериозы являются актуальной проблемой всего медицинского сообщества. Необходимо помнить о сходстве клинических проявлений с туберкулезом, чтобы вовремя заподозрить болезнь, выбрать правильную тактику ведения пациента и назначить необходимое лечение. При условии верно подобранной и своевременно назначенной терапии прогноз при микобактериозах благоприятный, происходит полное выздоровление. Соблюдение гигиены, ведение здорового образа жизни, укрепление иммунитета и регулярные профилактические осмотры помогут не только избежать заболевания, но и предупредить рецидивы у пациентов, перенесших микобактериоз.

## Список литературы

1. Нечаева О.Б., Бирагова О.К. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения 2013; 33 (5): 11. [Nechayeva O.B., Biragova O.K. Tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation. Social Aspects of Health of the Population 2013; 33 (5): 11 (In Russ.)].
2. Татаринцева М.П., Пузырёва Л.В., Мордык А.В., Руднева С.Н. Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период. Сибирское медицинское обозрение 2018; 38 (4): 87–92. [Tatarinceva M.P., Puzryyova L.V., Mor-dyk A.V., Rudneva S.N. Analysis of the incidence of tuberculosis in the Omsk region over a 15-year period. Siberian medical review 2018; 38 (4): 87–92. doi: 10.20333/2500136-2018-4-38-45 (In Russ.)].
3. Azadi D., Motallebirad T., Ghaffari K., Shojaei H. Mycobacteriosis and Tuberculosis: Laboratory Diagnosis. The Open Microbiology 2018; (12): 41–58. doi: 10.1007/s11908-018-0611-3 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785215> (дата обращения: 03.06.2018).
4. Зиминова В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19 (4): 276–282. [Zimina V.N., Degtyareva S.Ju., Beloborodova E.N., Kulabuhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacterioses: current state of the problem. Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.)].
5. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. J. Lab. Clin. Med. 1954; (2): 202–209. doi: 10.1093/clinids/3.5.1098.
6. Misch E.A., Saddler C., Davis J.M. Skin and Soft Tissue Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria. Current Infectious Disease Reports 2018; (6). doi: 10.1007/s11908-018-0611-3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556857>. (дата обращения: 03.06.2018).
7. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis need for earlier identification of nontuberculous mycobacteria. Am. J. Med. Sci. 2009; 337 (3): 182–184. doi: 10.1128/9781555817138.ch8.
8. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д. Микобактериозы: особенности эпидемиологии и лабораторной диагностики. Аспирантский вестник Поволжья 2016; (5): 204–208. [Ljamin A.V., Ismatullin D.D. Mycobacterioses: features of epidemiology and laboratory diagnosis. Post-graduate Bulletin of the Volga region 2016; (5): 204–208 (In Russ.)].
9. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ФГУЗ Московский научно-исследовательский



- институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ, 2007; 26. [Majorova A.A. Identification of non-tuberculous mycobacteria and selection of the optimal combination of methods for their species differentiation: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Moscow: FGUZ Moscow research Institute of epidemiology and Microbiology G.N. Gabrichevsky Rosptotrebнадзора RF, 2007; 26 (In Russ.).]
10. Бердников, Р.Б., Гринберг Л.М., Евсеев А.Ю. Летальный случай генерализованного микобактериоза у больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких 2016; 94 (4): 57–62. [Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Evseev A.J. Lethal case of generalized mycobacteriosis in a patient with end-stage HIV infection. Tuberculosis and lung diseases 2016; 94 (4): 57–62 (In Russ.).]
  11. Майская М.Ю., Оттен Т.Ф., Ариэль Б.М. Формы легочного и генерализованного микобактериоза при ВИЧ-инфекции в морфологическом освещении. Туберкулез и социально-значимые заболевания 2014; (1–2): 21–25. [Majskaja M.Ju., Otten T.F., Arijel' B.M. Lethal case of generalized mycobacteriosis in a patient with end-stage HIV infection. Tuberculosis and socially significant diseases 2014; (1–2): 21–25 (In Russ.).]
  12. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н. Первый случай посмертной диагностики генерализованного нетуберкулезного микобактериоза у больной на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области. Вестник современной клинической медицины 2016; 9 (5): 88–93. [Mihajlovskij A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepеха L.N. The first case of post-mortem diagnosis of generalized non-tuberculous mycobacteriosis in a patient at a late stage of HIV infection in the Orenburg region. Bulletin of modern clinical medicine 2016; 9 (5): 88–93 (In Russ.).]
  13. Оттен Т.Ф., Фоменкова Н.В., Майская М.Ю. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. Туберкулез и болезни легких 2015; (8): 57–62. [Otten T.F., Fomenkova N.V., Majskaja M.Ju. Generalized mycobacteriosis in a patient with HIV infection at the AIDS stage. Tuberculosis and lung diseases 2015; (8): 57–62 (In Russ.).]
  14. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; (1): 800. [Chuchalin A.G. Respiratory medicine. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2007; (1): 800 (In Russ.).]
  15. Лямин А.В., Жестков А.В., Исмагуллин Д.Д., Ковалев А.М. Лабораторная диагностика микобактериозов. Вестник современной клинической медицины 2017; 10 (1): 29–35. [Ljamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M. Laboratory diagnosis of mycobacteriosis. Bulletin of modern clinical medicine 2017; 10 (1): 29–35 (In Russ.).]
  16. Santin M., Barrabeig I., Malchair P., Gonzalez-Luquero L., Benitez M.A., Sabria J., Palau-Benavent M., Canete C., Lloret-Queraltó J.A., Grijota-Camino M.D., Dorca J., Alcaide F. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994–2014. Emerging Infectious Diseases 2018; 24 (6): 1091–1094. doi: 10.3201/eid2406.172095 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29774836>.
  17. Лаушкина Ж.А., Ольховик О.И. Случаи диагностики микобактериоза легких у больного диссеминированным туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2018; (1): 47–50. [Laushkina Zh.A., Ol'hovik O.I. Cases of diagnosis of mycobacteriosis of the lungs in a patient with disseminated tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2018; (1): 47–50 (In Russ.).]
  18. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. Туберкулез и болезни легких 2016; (9): 39–43. [Jergeshov A.Je., Shmelev E.I., Koyvlevskaja M.N., Karpina N.L., Larionova E.E., Chernousova L.N. Mycobacterioses in the practice of pulmonologists and phthisiatricians. Tuberculosis and lung diseases 2016; (9): 39–43 (In Russ.).]
  19. Murugaiyan J., Lewin A., Kamal E., Bakuła Z., VanIngen J., Ulmann V., Unzaga Baranano M.J., Humięcka J., Sařianowska A., Roesler U.H., Jagielski T. MALDI Spectra Database for Rapid Discrimination and Subtyping of Mycobacterium kansasii. Frontiers in microbiology 2018; (9): 587. doi: 10.3389/fmicb.2018.00587. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29670585> (дата обращения: 02.06.2018).
  20. Chavarria M., Lutwick L., Dickinson B.L. TB or not TB? Mycobacterium celatum mimicking Mycobacterium tuberculosis: A case of mistaken identity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464177> (дата обращения: 02.06.2018).
  21. 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. ID Cases 2018; (11): 83–87. doi: 10.1016/j.idcr.2018.01.015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476412>.
  22. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M., Movassaghi M., Garsen J., Kazempour Dizagie M., Mirsaedi M., Adcock I.M. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections? Iran journal of allergy, asthma and immunology 2018; 17 (2): 100–109. doi: 10.4172/2161-1068.1000e114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757583>.
  23. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимица В.Н., Альварес Фигероа М.В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями Мус. Avium complex. Клиническая и экспериментальная морфология 2015; 3 (1): 11–21. [Zjuza Ju.R., Parhomenko Ju.G., Zimina V.N., Al'vares Figeroa M.V. Morphological verification of HIV-associated mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria Мус. Avium complex. Clinical and experimental morphology 2015; 3 (1): 11–21 (In Russ.).]
  24. Benson C.A. Disease due to the Mycobacterium avium complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. Clinical Infectious Diseases 1994; 18 (3): 218–222. doi: 10.1093/clind/18.supplement\_3.s218.
  25. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huiitt G., Iademarco M. F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J.Jr, Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; (175): 367–416. doi: 10.1164/ajrccm.176.4.419.
  26. Ratanasuwan W., Techasathit W., Huenarom V. Infection due to nontuberculous Mycobacterium other than MAC in AIDS patients at Siriraj Hospital during 1998–2000: saprophyte vs pathogen. Journal Medicine Association of Thailand 2002; (85): 886–893.
  27. Suwanagool S., Kolladarungkri T., Leelarasamee A. et al. Prolonged fever due to Mycobacterium avium complex (MAC) disease in advanced HIV infection: a public health concern. Journal Medicine Association of Thailand 1998; 11 (81): 893–905.
  28. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христуев А.С., Драчева М.С., Соколова О.С., Зонина А.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2017; (10): 47–54. [Panteliev A.M., Nikulina O.V., Hristusev A.S., Dracheva M.S., Sokolova O.S., Zonina A.V. Differential diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with HIV infection. Tuberculosis and lung diseases 2017; (10): 47–54 (In Russ.).]
  29. Sander M.A., Isaac-Renton J.L., Tyrrell G.J. Cutaneous Non-tuberculous Mycobacterial Infections in Alberta, Canada: An Epidemiologic Study and Review. Journal of cutaneous

- medicine and surgery 2018; 1203475418776945. doi: 10.1177/1203475418776945. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772918> (дата обращения: 03.06.2018).
30. Garcia-Zamora E., Sanz-Robles H., Elosua-Gonzalez M., Rodriguez-Vasquez X., Lopez-Esteban J.L. Cutaneous infection due to *Mycobacterium immunogenium*: an European case report and review of the literature. *Dermatology online journal* 2017; 23 (10). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469779> (дата обращения: 30.05.2018).
  31. Malcolm K.C., Saceres S.M., Pohl K., Poch K.R., Bernut A., Kremer L., Bratton D.L., Herrmann J.L., Nick J.A. Neutrophil killing of *Mycobacterium abscessus* by intra- and extracellular mechanisms. *Public Library of Science* 2018; 13 (4). P. e0196120. doi: 10.1371/journal.pone. 0196120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29672589> (дата обращения: 30.05.2018).
  32. Rao M., Silveira F.P. Non-tuberculous *Mycobacterium* Infections in Thoracic Transplant Candidates and Recipients. *Current infectious diseases reports* 2018; 20 (6): 14. doi: 10.1007/s11908-018-0619-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754381> (дата обращения: 30.05.2018).
  33. Zimmermann P., Finn A., Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Non-Tuberculous *Mycobacterium* Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of infectious diseases*. 2018. doi: 10.1093/infdis/jiy207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635431> (дата обращения: 03.06.2018).
  34. Kontturi A., Soini H., Ollgren J., Salo E. Increase in Childhood Nontuberculous *Mycobacterium* Infections after BCG Coverage Drop — a Nationwide Population-Based Retrospective Study, Finland, 1995 to 2016. *Clinical infectious diseases* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy2241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584893> (дата обращения: 03.06.2018).
  35. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Клиническая и экспериментальная морфология 2017; 4 (24): 4–14. [Zuzja Ju.R., Kuzina M.G., Parhomenko Ju.G. Morphological features of mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria. *Clinical and experimental morphology* 2017; 4 (24): 4–14 (In Russ.)].
  36. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьева Ю.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в республике Марий Эл. Туберкулез и болезни легких 2018; (2): 41–46. [Petrova L.V., Melnikova E.I., Solov'eva Ju.A., Larionova E.E., Sevast'janova Je.V. Detection of non-tuberculous mycobacteria in the Republic of Mari El. *Tuberculosis and lung diseases* 2018; (2): 41–46 (In Russ.)].
  37. 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): 39–50 [Guntupova L.D., Borisov S.E., Solov'eva I.P., Makarova M.V., Hachatur'janc E.N. Mycobacterioses in phthisiopulmonology practice: literature review and personal experience. *Practical medicine* 2011; 3 (51): 39–50 (In Russ.)].
  38. Суркова Л.К., Скрягина Е.М., Залуцкая О.М., Борисенко Т.Д., Кралько В.Я. Микобактериозы легких: критерии диагностики в современных условиях. Смоленский медицинский альманах 2015; (3): 145–151 [Surkova L.K., Skrjagina E.M., Zaluckaja O.M., Borisenko T.D., Kral'ko V.Ja. Mycobacterioses of the lungs: diagnostic criteria in modern conditions. *Smolensk medical almanac* 2015; (3): 145–151 (In Russ.)].
  39. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. (ред.). Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. М.: Бином 2013; 752 [Labinskaja A.S., Kostjukova N.N. (red.) *Opportunistic infections: pathogens and etiological diagnosis*. Moscow: Izdatel'stvo «Binom» 2013; 752 (In Russ.)].
  40. McNabb A.D., Eisler K., Adlie M. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical source. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; (42): 3000–3011 doi: 10.1128/JCM.42.7.3000-3001.2004.
  41. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. *Journal of Clinical Microbiology Reviews* 2003; (2): 319–354. doi: 10.1128/cmr.16.2.319-354.2003.
  42. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андреевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов Genotype *Mycobacterium* CM/AS (HAINLIFESCENCE, Германия). Туберкулез и болезни легких 2017; (5): 54–59 [Smirnova T.G., Andreevskaja S.N., Larionova E.E., Andreevskaja I.Ju., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring vidovogo raznoobrazija netuberkuleznyh mikobakterij v rjade oblastej RF s ispol'zovaniem DNK-stripov Genotype *Mycobacterium* CM/AS (HAIN LIFESCENCE, Germanija). *Tuberculosis and lung diseases* 2017; (5): 54–59 (In Russ.)].
  43. Устинова В.В., Смирнова Т.Г., Варламова Д.А., Андреевская И.Ю., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Выявление и дифференциация нетуберкулезных микобактерий и микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени. Туберкулез и болезни легких 2016; (9): 80–87. [Ustinova V.V., Smirnova T.G., Varlamova D.A., Andreevskaja I.Ju., Larionova E.E., Chernousova L.N. Detection and differentiation of non-tuberculous mycobacteria and mycobacteria of the tuberculosis complex by real-time PCR. *Tuberculosis and lung diseases* 2016; (9): 80–87 (In Russ.)].
  44. Зименков Д.В., Кулагина Е.В., Антонова О.В., Краснова М.А., Журавлева В.Ю., Кузьмин А.В., Попов С.А., Заседателев А.С., Грядун Д.А. Идентификация и дифференциация туберкулезных и атипичных микобактерий на гидрогелевых почвах. Туберкулез и болезни легких 2015; (7): 52–53 [Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Krasnova M.A., Zhuravleva V.Ju., Kuz'min A.V., Popov S.A., Zasedatelev A.S., Grjadunov D.A. Identification and differentiation of tuberculous and atypical mycobacteria on hydrogel soils. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (7): 52–53 (In Russ.)].
  45. Entwistle F.M., Coote P.J. Evaluation of greater wax moth larvae, *Galleria mellonella*, as a novel in vivo model for non-tuberculosis *Mycobacterium* infections and antibiotic treatments. *Journal of medical microbiology* 2018; 64 (7): 585–597. doi: 10.1099/jmm.0.000696. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29458557> (дата обращения: 02.06.2018).
  46. Huitt G.A., Daley C.L. Nontuberculous mycobacteria. *Clinics in chest medicine* 2015; 36 (1): 125. doi: 10.1016/j.ccm.2014.11.006.
  47. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Ковалев А.М., Барышников Л.А., Ненякин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. Инфекция и иммунитет 2017; 7 (3): 285–291 [Ljamin A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenjakin S.S. Comparative analysis of methods of identification of non-tuberculosis mycobacteria isolated from clinical material. *Infection and immunity* 2017; 7 (3): 285–291 (In Russ.)].
  48. Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2006; 256 с. [Litvinov V.I., Makarova N.V., Krasnova M.A. *Non-tuberculosis mycobacteria*. Moscow: Izdatel'stvo MNPCBT, 2006; 256 (In Russ.)].
  49. Огген Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз СПб.: Медицинская пресса 2005; 224 [Oggen T.F., Vasil'ev A.V. *Mycobacteriosis*. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Medical press 2005; 224 (In Russ.)].
  50. Tabarsl P., Baghael R., Famia P. Nontuberculous *Mycobacterium* on patients who are suspected formuldrug-resistant tuberculo-

- sis need for earlier identify cation of nontuberculous mycobacteria. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; (3): 162–184. PMID: 19301453.
51. 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): 8–14 [Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V., Hachatur'janc E.N. Mikobakteriozy organov dyhanija: jepidemiologija, mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty diagnostiki Jepidemiologija i infekcionnye bolezni 2012; (2): 8–14 (In Russ.)].
  52. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. ... канд. биол. наук. М., 2007; 26 [Majorova A.A. Identifikacija neguberkuleziyh mikobakterij i vybor optimal'noj kombinacii metodov dlja ih vidovoj differenciacii: Avgoref. ... kand. biol. nauk. Moscow, 2007; 26 (In Russ.)].
  53. Макарова М.В., Фрейман Г.Е. Изучение чувствительности нетуберкулезных микобактерий, выделенных на плотных и жидких питательных средах, к противотуберкулезным препаратам. Туберкулез и болезни легких. 2009; (8): 49–51 [Makarova M.V., Frejman G.E. To study the sensitivity of non-tuberculosis mycobacteria isolated on dense and liquid nutrient media to anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and lung disease* 2009; (8): 49–51 (In Russ.)].
  54. Olivier K.N., Griffith D.E., Eagle G. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 195 (6): 814–823. doi: 10.1164/rccm.201604-0700OC.
  55. Van Ingen J., Totten S.E., Helstrom N.K. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 56 (12). P. 6324–6327. doi: 10.1128/AAC.01505-12.
  56. Philley J.V., Wallace R.J., Benwill J.L. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2015; 148 (2): 499–506. doi: 10.1378/chest.14-2764.
  57. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved Standard. M24-A2.Vfscyne, PA: CLSL. 2011; 76.
  58. Макарова М.В., Краснова М.А., Хачатурьянц Е.Н. Чувствительность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным препаратам 2011; (7): 51–55 [Makarova M.V., Krasnova M.A., Hachatur'janc E.N. Sensitivity of non-tuberculosis mycobacteria to drugs 2011; (7): 51–55 (In Russ.)].
  59. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Тверь: ООО «Издательство Триада» 2015; 46 [Chernousova L.N., Sevast'janova Je.V., Larionova E.E. et al. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis. Tver: ООО «Izdatel'stvo Triada» 2015; 46 (In Russ.)].
  60. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий. Туберкулез и болезни легких 2016; (4): 43–50. [Andreevskaja S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaja I.Ju., Kiseleva E.A., Chernousova L.N. Drug sensitivity of slowly growing non-tuberculosis mycobacteria. *Tuberculosis and lung disease* 2016; (4): 43–50 (In Russ.)].
  61. Jhun B.W., Yang B., Moon S.M., Lee H., Park H.Y., Jeon K., Kwon O.J., Ahn J., Moon I.J., Shin S.J., Daley C.L., Koh W.J. Amikacin Inhalation as Salvage Therapy for Refractory Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; 62 (7): E00011-18. doi: 10.1138/AAC. E00011-18 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661870> (дата обращения: 03.06.2018).
  62. Альховик О.И., Петренко Т.И. Опыт применения метода определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде для выявления лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий. Туберкулез и болезни легких 2017; (8): 58–62. [Al'hovik O.I., Petrenko T.I. Experience of application of the method of determining the minimum inhibitory concentrations in a liquid nutrient medium for the detection of drug resistance of non-tuberculosis mycobacteria. *Tuberculosis and lung disease* 2017; (8): 58–62 (In Russ.)].
  63. Андреевская С.Н., Андреевская И.Ю., Киселева Е.А., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Анализ спектра устойчивости разных видов нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам. Туберкулез и болезни легких 2015 (5): 36–37, 39. [Andreevskaja S.N., Andreevskaja I.Ju., Kiseleva E.A., Larionova E.E., Chernousova L.N. Analysis of the spectrum of resistance of different types of non-tuberculosis mycobacteria to antibacterial drugs. *Tuberculosis and lung disease* 2015; (5): 36–37, 39 (In Russ.)].
  64. Kobayashi T., Tsuyuguchi K., Yoshida S., Kurahara Y., Ikegami N., Naito M., Sonobe S., Maekura T., Tsuji T., Minomo S., Inoue Y., Suzuki K. Mycobacterium abscessus subsp. abscessus Lung Disease: Drug Susceptibility Testing in Sputum Culture Negative Conversion. *International journal of microbiology* 2018; 7 (1): 69–75. doi: 10.4103/ijmy\_179\_17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516889> (дата обращения: 01.06.2018.)
  65. Sakane T., Matsuoka K., Kumata S., Watanabe R., Yamada T., Matsuoka T., Nagai S., Ueda M., Miyamoto Y. The outcomes of anatomical lung resection for nontuberculous mycobacterial lung disease. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29607168> (дата обращения: 01.06.2018).
  66. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древал П.А., Воробьев А.А., Исаева Ю.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. Туберкулез и болезни легких 2016; (5): 18–26. [Guntupova L.D., Borisov S.E., Dreval' P.A., Vorob'ev A.A., Isaeva Ju.D. Mycobacteriosis of the lungs: surgical aspects of diagnosis and treatment. *Tuberculosis and lung disease* 2016; (5): 18–26 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 01.12.2018 г.

### Сведения об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна — клинический ординатор кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета; 644000, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: borisovaov1992@mail.ru; ORCID 0000-0003-4567-1249;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета; 644000, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256.