

## ГЛАВА 2. МИКОБАКТЕРИОЗЫ

С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова

## CHAPTER 2. MYCOBACTERIOSIS

Sergey E. Borisov, Lidiya D. Guntupova

Микобактериозы – инфекционные заболевания, вызываемые нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Термин «микобактериоз» впервые предложили *E.H. Runyon* и *J.M. Grange* в 1971 г. НТМБ – это не относящиеся к *Mycobacterium tuberculosis complex* и комплексу *Mycobacterium leprae* кислотоустойчивые микобактерии окружающей среды, встречающиеся повсеместно в естественных экологических резервуарах (почве, воде), в быту человека, паразитирующие у различных домашних и диких животных и т. д. [1, 2]. Несмотря на сходство морфологических и культуральных свойств с МБТ, НТМБ являются самостоятельными видами, считаются потенциально патогенными для человека и слабопатогенными для лабораторных животных сапрофитами. Поскольку у НТМБ отсутствует определяющий вирулентность корд-фактор, считали невозможным передачу инфекции от человека человеку, но в последние годы появились сообщения о контагиозности микобактериозов (МБ) [3–5]. В ходе эволюции НТМБ выработали различные механизмы преодоления неблагоприятных факторов внешней среды: строение клеточной стенки (устойчивость к органическим и неорганическим кислотам, щелочам, многим окислителям, спиртам, ацетону, ряду антисептических и дегидратирующих веществ), морфологическую пластичность (образование L-форм, dormantных клеток). Обширные метаболические возможности позволяют инактивировать агенты, разрушающие клеточную оболочку с помощью экстрахромосомных включений (например, плазмид), и определяют устойчивость НТМБ к антибиотикам и ядовитым токсинам.

Первые сообщения о НТМБ, вызывающих заболевания у человека, появились в 1930-е гг. В 1954 г. *A. Timpe* и *E.H. Runyon* опубликовали статью об этиологической роли НТМБ в заболевании человека и животных [6]. К 2020 г. было известно > 190 видов и подвидов НТМБ, вызывающих заболевания у человека, а в настоящее время в «Справочнике прокариотов» по номенклатуре LPSN представлено > 250 видов и подвидов [7].

### Классификация

Общепринятой клинической классификации МБ не существует. Зарубежные авторы ограничиваются кодами Международной классификации болезней (МКБ) с указанием локализации процесса и вида возбудителя, иногда уточняя ведущий рентгенологический синдром легочного поражения, или генерализацию процесса. В России предлагали использовать классификацию, аналогичную принятой для туберкулеза (VIII Всесоюзный съезд фтизиатров, 1973). При этом в диагнозе рекомендовали указывать форму и фазу процесса, название возбудителя, сведения о лекарственной устойчивости, осложнениях и сопутствующих заболеваниях.

Согласно классификации НТМБ *E.H. Runyon*, основанной на культуральных свойствах (по способности образования пигмента микроорганизмами) микобактерий и утвержденной в 1957 г. на Международной конференции по туберкулезу в Стамбуле [6], их подразделяют на 4 группы – первые 3 группы медленно растущие, последняя – быстрорастущие:

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

Эту группировку используют большинство микробиологов и эпидемиологов, но она не может быть признана научной, поскольку не отражает генетической близости различных микобактерий, а также их патогенности для человека и животных. Не нашла широкого применения классификация *E. Wolinsky* (1979), согласно которой выделены 5 групп НТМБ в зависимости от патогенности для человека [8].

До настоящего времени актуальна классификация патогенных для человека НТМБ, основанная на скорости их роста на питательных средах. Исследование генома показало, что у медленнорастущих ограничен синтез белка и замедлен процесс роста за счет одной копии генов *5S*, *16S* и *23S* рРНК, в отличие от 2 копий соответствующих генов у быстрорастущих НТМБ. С другой стороны, 1 копия генов позволяет быстро накопить мутации, приводящие к устойчивости к антибиотикам, и повысить возможности адаптации к стрессорным факторам окружающей среды [2, 9, 10]. Таким образом, отражая культуральные свойства возбудителей, деление НТМБ на медленнорастущие и быстрорастущие позволяет показать различия вызываемых заболеваний по клинико-лабораторным характеристикам, рентгенологическим особенностям, а следовательно, более дифференцированно подойти к МБ с клинической точки зрения (табл. 1).

**Таблица 1.** Быстро- и медленнорастущие нетуберкулезные микобактерии, являющиеся причиной заболевания легких (по С.Л. Daley, D.E. Griffith, 2010 [90])

Быстро-растущие 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>

## Эпидемиология

С момента первых сообщений о НТМБ и заболеваниях, вызываемых ими, в научно-медицинском сообществе пополняли и детализировали знания по мере совершенствования и модернизации лабораторных методов видовой идентификации, роста иммунокомпрометированных пациентов, накопления информации о МБ [4, 11–13]. Заболевания, вызванные НТМБ и протекающие с поражением практически всех органов и систем, распространены по всему миру [14]. Многочисленные популяционные исследования, проведенные в большинстве стран с развитыми системами здравоохранения, свидетельствуют о неуклонном росте нетуберкулез-

ных микобактериальных инфекций с начала XXI в. [15–18]. Большинство исследователей признают, что основной мишенью при МБ является респираторная система [19–22].

В США в конце XX в. заболеваемость МБ среди пациентов, не страдающих ВИЧ-инфекцией, достигала 17,7 : 100 000 пациентолет, к 2009 г. снизилась до 12,6 : 100 000, а в 2012 г. выросла до 41,1 на 100 000 пациентолет, из которых 83% составили поражения легочной и 17% – внелегочной локализации (кожа, периферические лимфатические узлы, центральная нервная система). Среди самых распространенных возбудителей МБ легких – *MAC*, *M. kansasii*, далее – *M. abscessus complex*, *M. fortuitum complex*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. shimodii* [23–25]. В Бразилии в 2003–2013 гг. у 100 пациентов с МБ наиболее распространенными возбудителями были *MAC*, *M. kansasii* и *M. abscessus complex* в 35, 17 и 12% наблюдений соответственно [26]. Ученые Германии, констатируя растущую распространенность и значение МБ в мире, выпустили рекомендации (2016) с обобщающими аспектами эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, клинических проявлений, диагностики и лечения инфекции. В период с 2009–2014 гг. в Германии регистрировали рост МБ легких с 2,3 до 3,3 : 100 000 населения [27, 28]. Эксперты Британского торакального общества (*British Thoracic Society – BTS*) опубликовали полное и подробное исследование по МБ органов дыхания, отметив рост заболеваемости с 4,0 : 100 000 населения в 2007 г. до 6,1 : 100 000 в 2012 г. за счет легочной локализации у пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, вызванной *MAC* (43% всех случаев МБ), *M. malmoense* и *M. kansasii* [29–31]. Ретроспективное исследование МБ во Франции 2002–2013 гг. среди 170 пациентов продемонстрировало преобладание изолированных легочных поражений (54,1%) над инфекциями кожи и мягких тканей (22,9%), полиорганными поражениями (10,6%), лимфаденитами (7,7%), костными суставными инфекциями (2,9%) и иными локализациями (1,8%). Среди 16 возбудителей МБ органов дыхания лидирующее положение занимали *MAC*, далее *M. xenopi*, *M. kansasii* и быстро-растущие *M. abscessus complex*. В Париже *M. xenopi* как этиологический агент МБ легких встречались чаще *MAC* [32, 33]. В Швейцарии также отмечен рост МБ с конца XX в. [34]. Заболеваемость МБ населения Дании в 1997–2008 гг. увеличилась с 0,58 до 1,5 : 100 000, причем наиболее значительно – за период 2003–2008 гг. [35]. В Нидерландах также зарегистрирован рост МБ в 1999–2004 гг., преимущественно за счет поражений легких, вызванных *MAC* [36]. В Иране наиболее распространенный вид возбудителя МБ органов дыхания – *M. simiae* (47,3%), затем следуют *M. chelonae complex* (14,5%), *M. kansasii* (14,5%), *M. abscessus complex* (10,9%) и *MAC* (9,1%) [37]. В 2014–2016 гг. в Саудовской Аравии идентифицированы 34 вида НТМБ с наиболее частой легочной локализацией; основные возбудители – *M. simiae*

(22,6%), *M. fortuitum complex* (18,1%) и *M. abscessus complex* (17,8%) были распространены преимущественно среди пожилых (> 60 лет) пациентов мужского пола [38, 39]. На Тайване в 2000–2008 гг. отмечен рост МБ с 2,7 до 10,2 : 100 000 населения [40]. В Корею масштабное наблюдение в 2001–2015 гг. выявило увеличение МБ с 9,4 : 100 000 в 2009 г. до 36,1 : 100 000 в 2016 г. [41, 42]. В Китае распространенность МБ с 2008 по 2012 г. увеличилась с 3,0 до 8,5% ( $p < 0,001$ ) [18]. В Японии отметили более высокую, по сравнению с другими экономически развитыми странами, распространенность МБ (33–65 : 100 000 в 2005 г.) и рост заболеваемости МБ с 5,7 (2007 г.) до 14,7 : 100 000 населения (2014 г.) [43–45]. У южноафриканских пациентов с МБ в течение ряда лет (2008–2012) наблюдали преобладание поражений органов дыхания с наиболее частыми возбудителями *M. kansasii* и *M. intracellulare*. В Австралии отметили рост больных МБ за период 1999–2005 гг. с 2,2 до 3,2 : 100 000 населения с преимущественно легочной локализацией и основным возбудителем *M. abscessus* (71%) [14, 46].

В России с середины прошлого столетия НТМБ рассматривали преимущественно как возбудителей МБ у животных. Совершенствование видовой идентификации микобактерий и внедрение в рутинную практику современных методов микробиологической диагностики позволили исследовать НТМБ как клиническую проблему у человека. В 1981–1990 гг. Т.Ф. Оттен и А.В. Васильев диагностировали 138 больных МБ легких с преобладанием возбудителей *M. abscessus* в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, *M. xenopi* – на северо-западе страны, *M. kansasii* – на Крайнем Севере [47]. В Белоруссии за 2009 г. диагностировали 5 пациентов с МБ органов дыхания, вызванных *M. fortuitum complex* (3 чел.), *M. kansasii* и *M. abscessus* (по 1 чел.) [48]. В Архангельской области в 2010–2017 гг. заболеваемость МБ органов дыхания составила 0,41 : 100 000 населения с возбудителями *M. avium* и *M. intracellulare* у 39 больных [49]. В Республике Марий Эл у 22 пациентов в 2015–2016 гг. основными возбудителями МБ органов дыхания были *M. intracellulare* (77,3%), *M. avium* (18,2%) и *M. kansasii* (4,5%) [50]. В исследовании Е.И. Шмелева и др. видовой состав НТМБ у 90 больных МБ представлен преимущественно медленно растущими *M. avium* (37,8%), *M. kansasii* (16,7%), *M. chelonae* (12,2%) и *M. intracellulare* (11,1%) [51]. В г. Москве и Московской области среди 165 больных МОД наиболее частыми возбудителями явились *M. abscessus*, *M. kansasii*, реже *M. xenopi*, *M. fortuitum complex* и *M. chelonae complex* [52, 127].

### Кодирование

В МКБ-10 МБ включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00–B99) под буквенно-цифровым кодом А31.

- А31.0. Легочная инфекция, вызванная *Mycobacterium*.

- Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:
  - *avium*;
  - *intracellulare* (*Battey bacillus*);
  - *kansasii*.
- А31.1. Кожная инфекция, вызванная *Mycobacterium*.
  - Язва Бурули.
  - Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:
    - *marinum*;
    - *ulcerans*.
- А31.8. Другие инфекции, вызванные *Mycobacterium*.
- А31.9. Инфекция, вызванная *Mycobacterium*, неуточненная.
- Атипичная микобактериальная инфекция БДУ (без дополнительных уточнений, т. е. неуточненная или неустановленная).
- Микобактериоз БДУ.

В МКБ-11, которая вступила в силу с 01.01.2022, МБ включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (1A00–1K6Z)», «Заболевания, вызванные микобактериями», подкласс «Инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (1B51)». В отличие от МКБ-10, 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.

### Патогенез

Заражение НТМБ происходит из окружающей среды аэрогенным, контактным (при повреждении кожных покровов), а также пищевым и водным путями. Микобактерии могут легко переноситься в составе аэрозолей из водной среды в воздушную (аэролизация): гидрофобные клетки микобактерий прикрепляются к пузырькам воздуха в толще воды, при разрывании пузырька формируются мельчайшие капли аэрозоля, которые легко проникают в альвеолы человека при дыхании [53, 54]. Передача микроорганизмов от человека к человеку нехарактерна, но не исключена.

НТМБ, попадающие в организм здорового человека, элиминируются из респираторного тракта благодаря защитным механизмам. Исследование иммунной системы и фенотипа макроорганизма

позволили выявить фундаментальные механизмы успешной защиты хозяев от НТМБ на клеточном и гуморальном уровнях:

- синтез провоспалительных цитокинов (интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-12, фактора некроза опухоли- $\alpha$ );
- эффективный фагоцитоз и внутриклеточную гибель микобактерий;
- адекватный гемопоэз моноцитов и лимфоцитов CD4+;
- эвакуацию возбудителя неповрежденным легочным эпителием [55].

Синтез провоспалительных цитокинов осуществляют Т-хелперы 1-го типа, которые через соответствующие рецепторы активируют макрофаги и индуцируют внутриклеточную гибель микобактерий [56]. 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.

Для возникновения МБ большое значение имеет снижение резистентности макроорганизма вследствие иммуносупрессии на фоне ВИЧ-инфекции и медикаментозной иммуносупрессии [26, 57–59], а также его генетическая предрасположенность [60–62]. Вероятно, в патогенезе МБ играют роль такие факторы риска, как хроническое поражение легочной ткани, аномалии костной системы, пожилой возраст, климатические условия проживания, работа в условиях вредного производства, а также дефицит витамина D, который ассоциируется с данной инфекцией, хотя причинно-следственная связь не изучена [16, 24, 27, 63–68].

Среди возможных причин развития МБ рассматривают следующие:

- инфицирование человека большой дозой НТМБ;
- продолжительная колонизация НТМБ в бронхолегочной системе;
- снижение локального и/или общего иммунитета [1, 26, 57–59, 69].

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

Лишь у небольшого числа пациентов за колонизацией респираторного тракта НТМБ следует болезнь. НТМБ оседают в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах, где возникает очаг первичного поражения. Размножение НТМБ происходит у лиц с повреждением легочной паренхимы, имеющих общий или местный дефект иммунной системы [55, 56]. Патогенные штаммы НТМБ (антиген) индуцируют апоптоз макрофагов, нарушая в них процесс слияния фагосом с лизосомами, тормозят тем самым уничтожение 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 классические эпителиоидноклеточные гранулемы с клетками Лангханса и казеификацией (рис. 1).

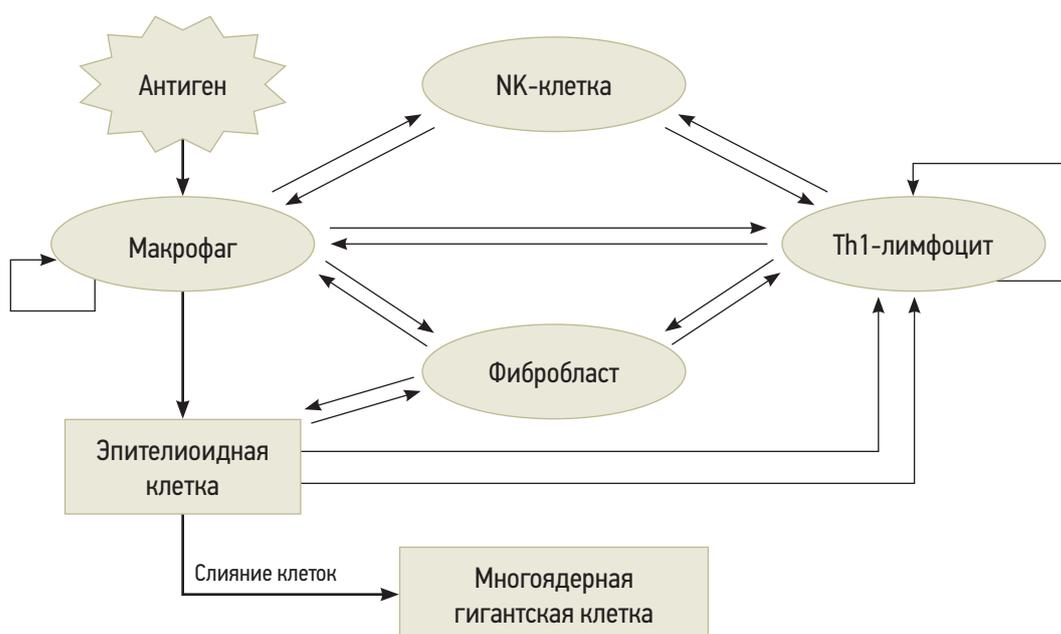


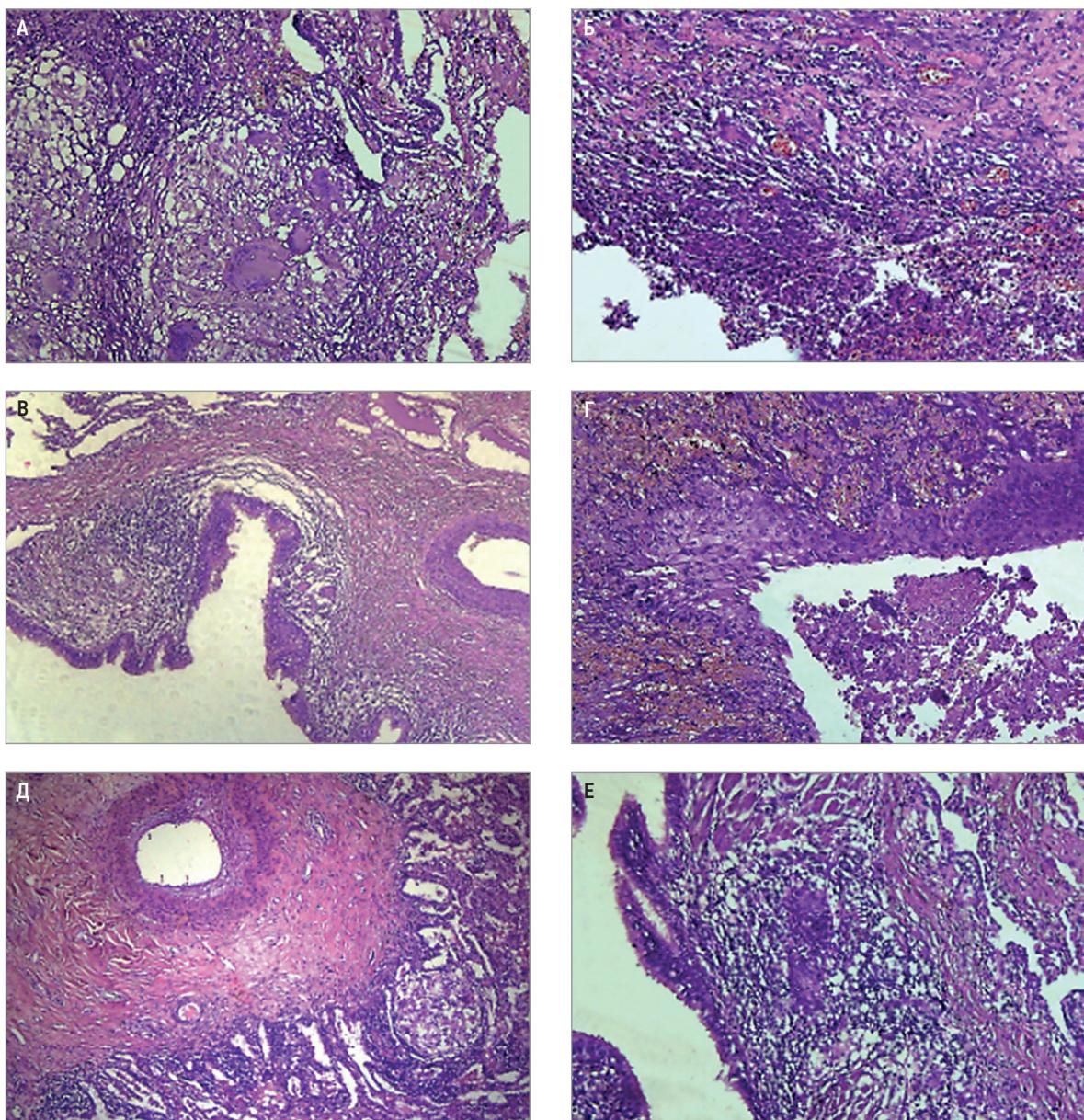
Рис. 1. Клеточный состав и патогенетическая схема формирования гранулемы (по Соловьевой И.П. и др., 2005 [70])

В тяжело протекающих случаях фагоцитоз носит незавершенный характер, бактериемия выражена, а в органах определяются макрофаги, заполненные нетуберкулезными микобактериями, напоминающими лепрозные клетки [71–73].

### Патоморфология

Морфологическая картина при МБ сходна с другими гранулематозами и туберкулезным воспалением в особенности [74, 75]. Основным субстратом МБ легких является воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гиганто-

клеточных 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, не свойственных туберкулезу. В зоне микобактериального воспаления встречаются продуктивные васкулиты, характерно развитие микобактериального эндобронхита, сходного с туберкулезным. В целом морфологическая картина поражения легких при МБ представляется более однородной в сравнении с таковой при туберкулезе [76] (рис. 2).



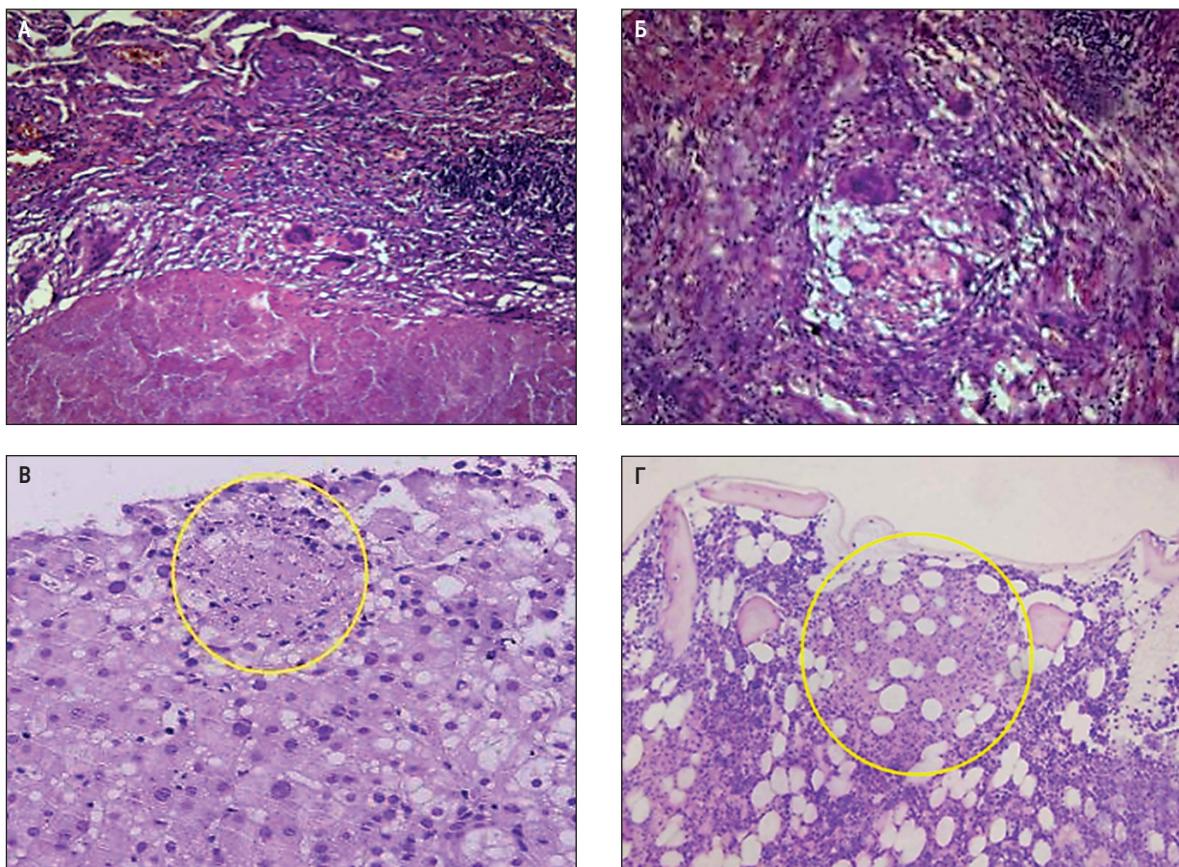
**Рис. 2.** Морфологические проявления микобактериозов легких: А – гранулематозное воспаление в легочной ткани, неказеифицирующаяся неочерченная гранулема с преобладанием макрофагов с пенистой протоплазмой и полиморфными многоядерными гигантскими клетками (от клеток Лангханса до многоядерных клеток инородных тел); Б – гранулирующая 2-слойная стенка каверны, в просвете полости – распадающиеся грануляции; В – микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза с тотальным поражением субэпителиального слоя, метаплазия эпителия; Г – бронхоэктатическая каверна с дисплазией выстилающего эпителия, ангиоматозом грануляций, сетью капилляров, в просвете полости – распадающаяся грануляционная ткань в большом количестве, гигантские клетки; Д – васкулит с единичными гранулемами в периваскулярной ткани, в ткани легкого – лимфоцитарная инфильтрация, крупная эпителиоидно-гигантоклеточная гранулема; Е – микобактериальный гранулематозный эндобронхит, в подслизистом слое – пучки гипертрофированных гладкомышечных волокон, в прилежащей ткани – пневмосклероз. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

Морфологическую картину воспаления, вызванного *M. kansasii*, характеризуют 2- и 3-слойные каверны, лишенные черт «специфичности»: множество гигантских клеток, являющихся многоядерными макрофагами; очаги казеоза с гранулематозно-фиброзным валом, лимфоцитарные скопления, фиброз (рис. 3А, Б). При генерализованном МБ (с поражением органов дыхания, печени, селезенки, костного мозга) без видимой иммуносупрессии в ткани печени и костном мозге визуализируются милиарные некротические изменения без признаков организации, характерные для ВИЧ-инфекции (рис. 3В, Г).

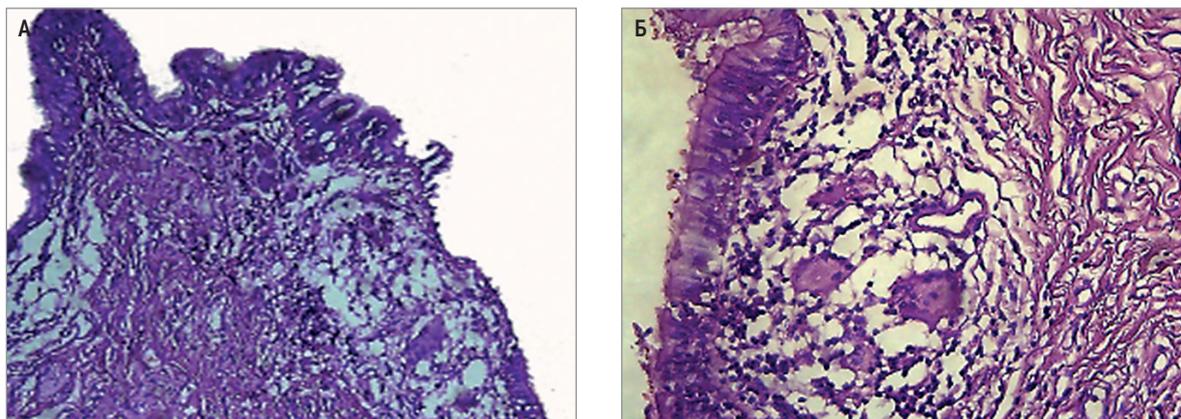
Воспаление легочной ткани при *M. fortuitum* выражено множественными «туберкулемами» в фазе неполного уплотнения, гиперплазией лимфоидной ткани в лимфатических узлах как реактивное состояние хронического микобактериального воспаления. При тканевом воспалении, вызванном *M. xenopi*, определяются неправильной формы очаги казеификации, окруженные инфильтратами из эпителиоидно-гигантоклеточных грануляций. При выделенной культуре *M. chelonae complex*, гистологически в легочной ткани имеет место обилие очагов фиброза со скоплениями эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (сходных с таковыми при саркоидозе), наблюдаются микро-

бактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза и проявления микобактериального эндобронхита (рис. 4).

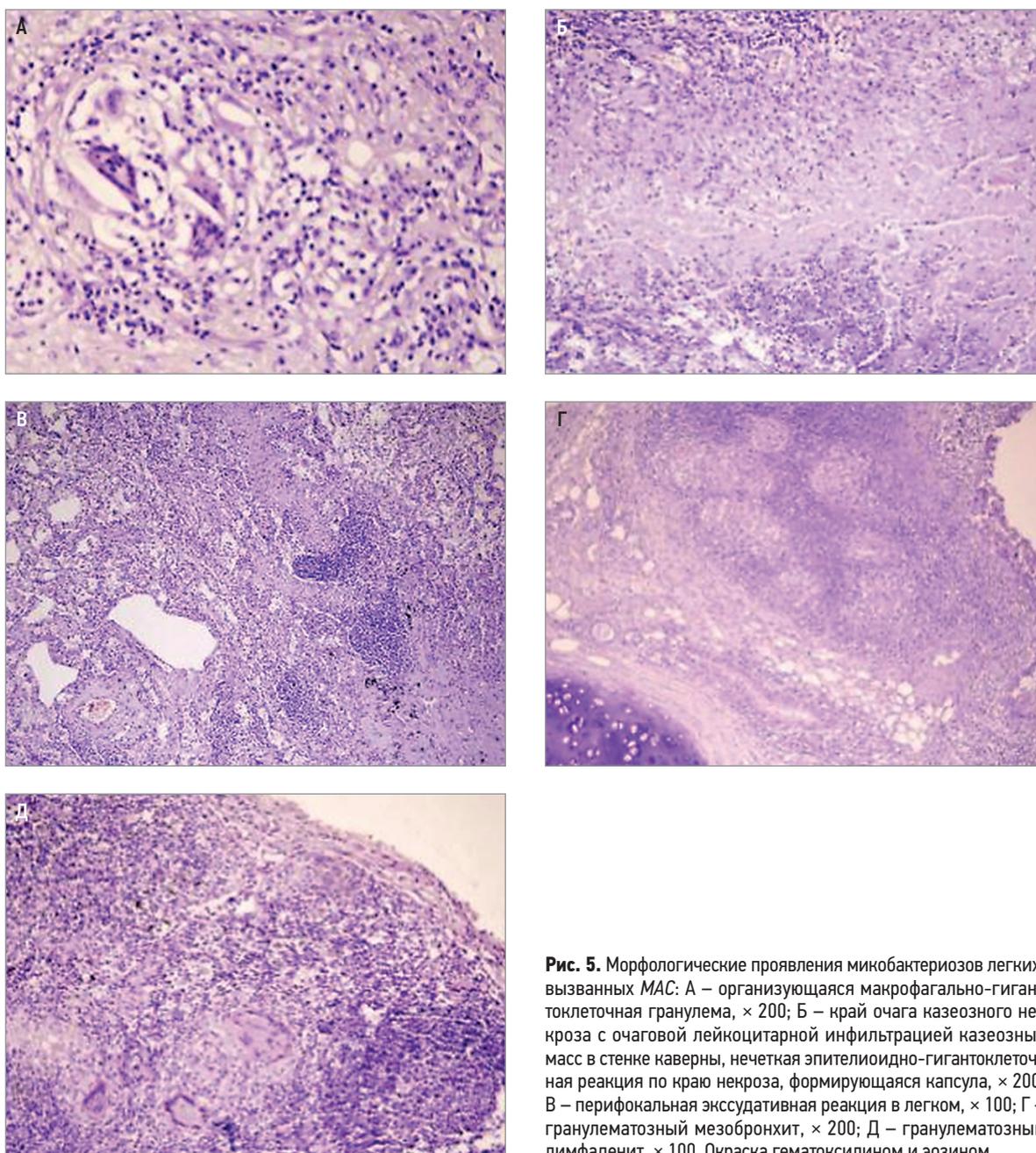
Для ограниченной МАС-инфекции характерна морфологическая картина очагов казеоза в тонкой фиброзной капсуле с лимфоцитарными инфильтратами во внутреннем слое (рис. 5А). Распространенное МАС-воспаление микроскопически может быть представлено обширными участками грубого склероза и фиброза альвеолярных и междольковых перегородок, перекалибровкой сосудов, очаговой лимфоидной инфильтрацией. Полостные структуры — с 3-слойной стенкой, свидетельствующей о хронизации процесса: наружный слой представлен грубоволокнистой соединительной тканью; далее слой специфической грануляционной ткани с наличием единичных гигантских клеток инородных тел, Пирогова—Лангханса, умеренно выраженной эпителиоидноклеточной реакцией по краю некроза; внутренний слой казеозного некроза с очаговой умеренной лейкоцитарной инфильтрацией, толще предыдущего, с перикавитарной экссудативной реакцией и наличием в просвете альвеол серозного экссудата и мононуклеарных клеток (рис. 5Б, В). В дренирующем и хрящевых бронхах зачастую опре-



**Рис. 3.** Морфологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium kansasii*: А – фокус зернистого казеозного некроза, отграниченного валом фиброзирующих к периферии грануляций, грануляционная ткань на границе с казеозом представлена светлоклеточными макрофагами, многоядерными гигантскими клетками типа Лангханса и инородных тел; Б – неказеифицирующаяся неочерченная гранулема с преобладанием пенистых макрофагов и многоядерных гигантских клеток типа Лангханса и инородных тел; В – милиарный некротический очажок без признаков организации в печени; Г – милиарный некротический очажок без признаков организации в красном костном мозге. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$



**Рис. 4.** Морфологические проявления микобактериоза легких, вызванного *Mycobacterium chelonae complex*: А – умеренная метаплазия эпителия, субэпителиально гранулема с многоядерными гигантскими клетками и пенстыми макрофагами; Б – микобактериальный эндобронхит. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$



**Рис. 5.** Морфологические проявления микобактериозов легких, вызванных *MAC*: А – организуемая макрофагально-гигантоклеточная гранулема,  $\times 200$ ; Б – край очага казеозного некроза с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией казеозных масс в стенке каверны, нечеткая эпителиоидно-гигантоклеточная реакция по краю некроза, формирующаяся капсула,  $\times 200$ ; В – перифокальная экссудативная реакция в легком,  $\times 100$ ; Г – гранулематозный мезобронхит,  $\times 200$ ; Д – гранулематозный лимфаденит,  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином

деляется организующийся казеозный эндобронхит, а в окружающей ткани присутствуют множественные организующиеся и организованные сливающиеся макрофагально-гигантоклеточные гранулемы, единичные сливающиеся гранулемы с участками некроза в центре, также могут быть обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в ткани (рис. 4Г). Нередко микобактериальное воспаление паренхимы легких сопровождается поражением внутригрудных лимфатических узлов с фиброзом капсулы, стертой фолликулярной структурой и небольшим количеством сливающихся макрофагально-эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (рис. 5Д).

При МБ на фоне выраженной иммуносупрессии отсутствует идентичный туберкулезу казеифицирующий эпителиоидноклеточный гранулематоз. Описаны морфологические варианты поражений по типу септического процесса (лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы пораженных органов), характерные для параспецифических реакций при первичном туберкулезе; морфологические особенности с преобладанием макрофагальной и гигантоклеточной реакции при сочетании с ВИЧ-инфекцией [77].

### Клинические проявления

Клинические симптомы МБ органов дыхания обычно неотличимы от таковых при туберкулезе [7, 29, 78, 79]. Однако возможен длительный продромальный период, составляющий 1–72 мес., а у некоторых больных – > 10 лет [3]. Клинические проявления варьируются от полного отсутствия симптоматики до жалоб разной степени выраженности.

В клинической картине МБ, как при туберкулезе, выделяют синдром воспалительной интоксикации (недомогание, слабость, лихорадка, ночной пот, снижение массы тела, потеря аппетита) и бронхолегочные проявления (сухой или влажный кашель, выделение мокроты, кровохарканье, одышка, боль в грудной клетке) [1]. 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, пневмокониоз, рак легкого и т. д.) [80].

У пациентов чаще может быть бессимптомное начало заболевания, подострое и постепенное. Острое начало мало характерно для МБ. Несмотря на кажущееся отсутствие клинической симптоматики при выявлении, при более тщательном сборе анамнеза пациенты предъявляют жалобы респираторного и интоксикационного характера. Наиболее частые жалобы – длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой малопродуктивный, иногда со скудной слизистой, слизисто-гнойной мокротой; слабость, астения, недомогание, умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке, повышение

температуры тела до субфебрильных цифр, гораздо реже отмечена потеря массы тела. У части пациентов жалобы действительно отсутствуют [32, 127].

При объективном осмотре и аускультации легких характерно 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. Что касается маркеров острофазовых белков воспаления, то довольно часто отмечается повышение СОЭ до 40 мм/ч, реже – лейкоцитоз ( $10,5\text{--}14,7 \times 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг в единичных случаях. Функция внешнего дыхания у большинства больных с микобактериозом органов дыхания в пределах вариантов нормы, хотя иногда имеют место нарушения по рестриктивному и обструктивному типу. Эндоскопическая картина мало отличается от таковой при неспецифическом воспалении: атрофия слизистой оболочки трахеи и бронхов бывает как ограниченной, так и диффузной, эндобронхит со слизистым или гнойным секретом, усиление сосудистого рисунка. Микобактериальное воспаление слизистой оболочки бронхов аналогично туберкулезному и проявляется эндоскопически в виде сужения просвета бронхов с рубцовой деформацией стенок, инфильтратоподобным поражением стенки бронха, пигментными пятнами на слизистой оболочке, остаточными изменениями перенесенных лимфо-бронхиальных свищей [81].

Большинство пациентов с МБ, вызванным медленнорастущими НТМБ, имеют в анамнезе хронические воспалительные заболевания легких. Астения, потеря массы тела, хронический малопродуктивный кашель и одышка – наиболее распространенные клинические симптомы [32].

Характерные клинические признаки МБ, вызванного *MAC*, у больных ВИЧ-инфекцией – лихорадка, значительное снижение массы тела, анемия и диарея. Возможно поражение почти всех органов и систем, причем чаще всего страдают желудочно-кишечный тракт, костный мозг, лимфатические узлы, печень и селезенка, реже легкие. Присоединение *MAC*-инфекции часто приводит к смертельному исходу у больных СПИД, при этом продолжительность жизни составляет в среднем 107 дней против 275 дней у больных, не инфицированных *MAC*.

*M. kansasii* вызывают хронические заболевания легких, напоминающие по клинической картине классический туберкулез, с вовлечением верхних долей легких и деструкцией легочной ткани. *M. xenopi* часто вызывают заболевания легких, которые могут иметь острое, подострое и хроническое течение.

Внелегочная локализация процесса и диссеминированные поражения встречаются крайне редко. *M. scrofulaceum* наиболее часто приводят к развитию шейных лимфаденитов у детей в возрасте до 5 лет, а *M. malmoense* вызывает хронические заболевания легких.

Характерные симптомы МБ, вызванных быстро-растущими микобактериями, связаны, как правило, с муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической респираторной инфекцией, перенесенным туберкулезом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом и возникают преимущественно в возрасте до 50 лет. Течение воспаления чаще медленно прогрессирующее, но при сочетании с гастроэзофагеальными расстройствами может приобрести молниеносный и быстро прогрессирующий характер [45]. Один из быстрорастущих возбудителей – *M. fortuitum complex*, вызывающий генерализованные диссеминированные процессы, инфекции легких, кожи, а также послеоперационные поражения. В случае МБ, вызванных *M. chelonae complex*, характерно распространенное поражение легких [82]. Многократное и стойкое обнаружение в мокроте *M. abscessus* отмечено при сочетании с бронхолегочным аспергиллезом, муковисцидозом на фоне стероидной терапии с выраженными клиническими проявлениями воспаления и признаками дыхательной недостаточности [5].

### Диагностика

За основу диагностики МБ взято руководство Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) и Американского общества по инфекционным болезням (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*) 2007 г., а также рекомендации BTS 2017 г. и совместные обновленные рекомендации ATS и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) 2020 г., посвященные нетуберкулезным заболеваниям [7, 29, 79] (табл. 2).

Диагностику МБ рекомендуют 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.

Диагностические методы можно условно разделить:

- на основные (клинические, лучевой визуализации, микробиологические), позволяющие определить нозологию;
- дополнительные (лабораторные, иные методы визуализации патологии, иммунологические, молекулярно-генетические, функциональной диагностики и т. д.), позволяющие исключить иную патологию, детализировать поражение, определить наличие и степень активности инфекции, а также органной недостаточности.

При отсутствии диагностически значимого материала требуется инструментальное исследование – диагностическая фибробронхоскопия с осмотром слизистой оболочки трахеи и бронхов, по показаниям – биопсия слизистой оболочки и/или трансбронхиальная биопсия легочной ткани, взятие жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на кислотоустойчивые микобактерии, которые нередко обнаруживаются при окраске цитологического препарата по Цилю–Нильсену. В сочетании с характерной морфологической картиной наличие микобактерий в препарате позволяет сузить диагностический поиск до гранулематоза нетуберкулезного либо туберкулезного генеза. При невозможности установления МБ эндоскопическими методами показаны диагностическая торакотомия, эксцизионная биопсия лимфатических узлов с гистологическим исследованием биоптата. Диагноз устанавливают при наличии НТМБ в пораженной ткани с характерным гранулематозным воспалением при условии исключения туберкулеза, других гранулематозов.

### Бактериологическое исследование

Бактериологическое исследование – ключевой метод нозологической диагностики МБ. Поскольку НТМБ относят к условно-патогенной флоре, констатировать МБ возможно только при условии

**Таблица 2.** Критерии диагностики микобактериозов легких

Тип	Критерии
Клинические (все)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие симптомов заболевания легких;</li> <li>• наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при КТВР мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами;</li> <li>• обоснованное должным образом исключение иных диагнозов</li> </ul>
Микробиологические (1 из 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на КУМ и посев);</li> <li>• ≥ 1 положительный посев на НТМБ жидкости БАЛ или промывных вод бронхов;</li> <li>• гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или КУМ) при положительном посеве на НТМБ, или по меньшей мере один положительный посев мокроты, или посев БАЛ или промывных вод бронхов на НТМБ</li> </ul>

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; КУМ – количество кислотоустойчивых микобактерий; НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

обязательного обнаружения с видовой идентификацией возбудителя в сочетании с клинико-рентгенологическими проявлениями.

Регламентированы правила сбора диагностического материала с целью культивирования возбудителя: материал (мокрота, жидкость БАЛ, смыв из бронхов, содержимое операционного материала, содержимое свища, отделяемого раны и т. д.) помещают в стерильные герметичные одноразовые контейнеры с исключением потенциальных источников загрязнения, особенно водопроводной воды и фиксаторов. Для диагностики МБ с поражением респираторной системы предпочтителен не менее чем 3-кратный сбор мокроты в разные дни. Весьма важным моментом бактериологического исследования является типирование НТМБ до вида. Так, разные виды культур, выделенные однократно из нескольких образцов, у больного с МБ, предположим, вызванного *M. abscessus*, не нуждаются в дальнейшей идентификации и клинической значимости не имеют.

В РФ для выделения и идентификации НТМБ разработан алгоритм, включающий культивирование диагностического материала в жидкой (Миддлбрук 7Н9 – М7Н9) в автоматизированной системе *BACTEC™ MGIT™ 960* (BD, США) и на плотных (Левенштейна–Йенсена и Финн-П) питательных средах, идентификацию выделенных микобактерий молекулярно-генетическим (оценка полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы) и биохимическим методами с субкультивированием на чашках с плотной агаровой средой 7Н11 для обнаружения «смешанных» микобактериальных популяций, контаминации в жидкой питательной среде и предварительной видовой идентификации микобактерий [128].

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

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

- полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени;
- ПЦР в сочетании с гибридным анализом;
- ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом;
- секвенирование [83].

В настоящее время в мировой и российской практике применяют молекулярно-генетические методы, преимущественно тест-системы «Биочип IMS» (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, РФ) и *GenoType CM/AS* (HainLifeScience, Германия), которые отличают простота и удобство использования. Данные тест-системы основаны на методе ПЦР в сочетании с рестрикционным и гибридным анализом на стрипах. В качестве генетической мишени для определения вида микобактерий используются видоспецифические после-

довательности межгенной области 16S-23S rRNA. *GenoType CM* позволяет идентифицировать 13 видов наиболее часто встречаемых НТМБ, *GenoType AS* – редкие виды.

Лекарственную чувствительность (ЛЧ) выделенных НТМБ до недавнего времени исследовали в жидких (*BACTEC MGIT-960*) и на плотных средах с использованием критических концентраций (КК), установленных для *M. tuberculosis*, так как для НТМБ оценочные критерии ЛЧ не были разработаны. Метод качественного (наличие или отсутствие) определения ЛЧ НТМБ с помощью тест-системы *Sensititre* также применяли до недавних лет. В настоящее время ЛЧ НТМБ определяют методом 2-кратных серийных разведений в жидкой питательной среде Мюллера–Хинтона с помощью тест-системы *Sensititre SloMyco* для медленно растущих и *Sensititre RapMyco* для быстрорастущих НТМБ (*TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd.*, Великобритания). Штаммы НТМБ, выделенные в жидких и на плотных питательных средах, культивируют в бульонной среде при 37 °С в полистироловых планшетах, в лунки которых внесены антибактериальные препараты в разных концентрациях. Оценивают чувствительность к АБП быстрорастущих микобактерий на 4–7-й дни, медленно растущих – на 7–12-й дни. КК лекарственных препаратов для определения ЛЧ НТМБ не разработаны. В качестве оценочного критерия используют рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов (*Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI*) значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), указывающие на чувствительность и устойчивость к данному препарату, и соотносят с фармакокинетикой лекарственного средства [84, 129, 130].

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 МБ. Кроме того, этот метод исследования является количественным, поскольку результаты, полученные с его помощью, дают представление о степени чувствительности и устойчивости изученного изолята НТМБ. ЛЧ медленно растущих НТМБ проводят к нескольким концентрациям (6–11) 13 антибактериальных препаратов: амикацина (AMI) – 1,0–64,0 мкг/мл; доксициклина (DOX) – 0,12–16,00 мкг/мл; изониазида (INH) – 0,25–8,00 мкг/мл; кларитромицина (CLA) – 0,06–64,00 мкг/мл; линезолида (LZD) – 1,0–64,0 мкг/мл; моксифлоксацина (MXF) – 0,12–8,00 мкг/мл; рифабутина (RFB) – 0,25–8,00 мкг/мл; рифампицина (RIF) – 0,12–8,0 мкг/мл; стрептомицина (STR) – 0,5–64,0 мкг/мл; триметоприм + сульфаметоксазол (SXT) – 0,12–8,00 + 2,4–152,0 мкг/мл; ципрофлоксацина (CIP) – 0,12–16,00 мкг/мл; этамбутола (EMB) – 0,5–16,0 мкг/мл; этионамида (ETH) – 0,3–20,0 мкг/мл. Для быстрорастущих НТМБ – 15 антибактериальных препаратов:

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) – 0,015–4,000; тобрамицин (TOB) – 1,0–16,0; триметоприм + сульфаметоксазол (SXT) – 0,25–8,00 + 4,8–152,0; цефепим (FEP) – 1,0–32,0; цефоксидин (FOX) – 4,0–128,0; цефтриаксон (AXO) – 4,0–64,0; ципрофлоксацин (CIP) – 0,12–4,00.

В связи с широкой устойчивостью НТМБ к препаратам и ограничением арсенала антибиотиков появились исследования по изучению спектра МИК нового противотуберкулезного препарата бедаквила в отношении медленно- и быстрорастущих микобактерий [85–89].

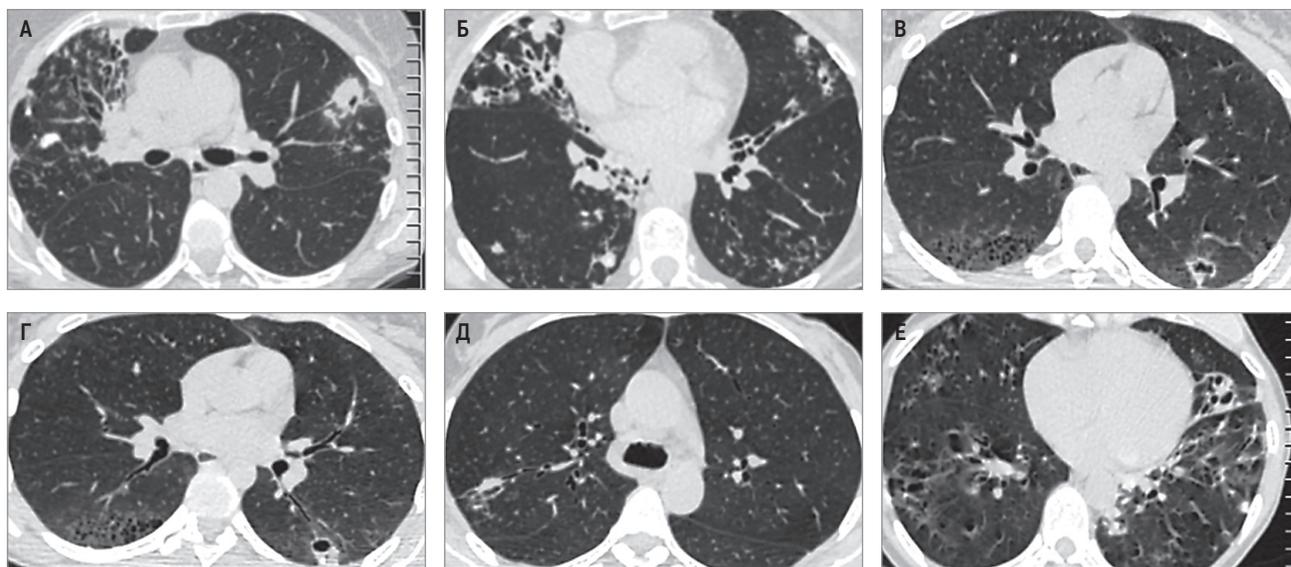
### Лучевая диагностика

Методы лучевой диагностики позволяют визуализировать характер и распространенность воспаления при МБ органов дыхания, определить показания к этиотропной терапии и оперативному вмешательству. Следует особо выделить скрининговое рентгенологическое исследование (цифровую рентгенографию и флюорографию в современных условиях), однако приоритетной остается компьютерная томография (КТ), позволяющая неинвазивным способом детально визуализиро-

вать патологические изменения тканей и органов грудной клетки.

Рентгенологические проявления МБ легких так же полиморфны, как и клинические [7, 29, 79]. Картина МБ при КТ высокого разрешения (КТВР) неотличима от наблюдаемой у пациентов с легочным туберкулезом [90]. В отличие от фиброзно-кавернозного туберкулеза, при заболеваниях легких, вызванных НТМБ, полости чаще с тонкими стенками без перифокального воспаления, отсутствует бронхогенное обсеменение, часто над пораженными участками легких развиваются плевральные спайки различной степени выраженности. Иногда наблюдают уплотнения или одиночные фокусы без деструкции [91, 92]. Очаговые изменения, визуализирующиеся при КТВР, локализуются преимущественно в средних и нижних отделах легких, сочетаются с бронхоэктазами.

Рентгенологическими формами МБ, вызванного медленно растущими *MAC*, являются множественные уплотнения и/или бронхоэктазы (рис. 6), полостные образования с фиброзными стенками и одиночные очаговые тени [93]. При КТВР рентгенологическая картина *MAC*-воспаления сходна с уплотнениями, сопровождающими бронхоэктатическую болезнь [94]. У пожилых некурящих женщин микобактериоз, вызванный *MAC*, рентгенологически может проявляться 2-сторонними узелковыми и интерстициальными изменениями легочной паренхимы [95, 96].



**Рис. 6.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *MAC*: А, Б – на фоне деформированного легочного рисунка за счет уплотнения перибронховаскулярного интерстиция определяются полиморфные очаги в  $S_6$  левого легкого с распадом; В, Г – полость с дренирующим бронхом в  $S_6$  левого легкого с утолщенными стенками на фоне локального пневмофиброза; Д, Е – 2-сторонние бронхоэктазы, часть из которых заполнена воспалительным содержимым; Ж, З – в  $S_1$  правого легкого определяется полость с неравномерно утолщенными стенками, нижняя доля цирротически изменена, выявляются мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы с утолщенными стенками; И – на фоне уплотненного внутридолькового интерстиция в  $S_2$  и средней доле правого легкого единичные, субплеврально расположенные очаги; К – в нижней доле правого легкого интерстициальные изменения – интралобулярные узелки, мелкие мешотчатые бронхоэктазы; Л, М, Н – в  $S_2$  правого легкого участок консолидации легочной ткани с расширенными деформированными просветами бронхов; в  $S_5$  справа и язычковых сегментах левого легкого определяются мешотчатые бронхоэктазы; слева в  $S_6$  – зона локального пневмофиброза; О – в  $S_{2-3}$  правого легкого субплеврально расположены мелкие центрилобулярные очаги; П, Р – на фоне пневмофиброза в  $S_3$  и средней доле правого легкого частично заполненные бронхоэктазы; С, Т – в  $S_{1-2}$  левого легкого крупный очаг с просветом мелкого бронха в медиальной части, в нижних отделах – зона локального линейного пневмофиброза; ателектаз средней доли справа с сужением и деформацией бронхов; У, Ф – в средней доле правого легкого на фоне утолщенного интерстиция определяются бронхоэктазы и центрилобулярные очаги

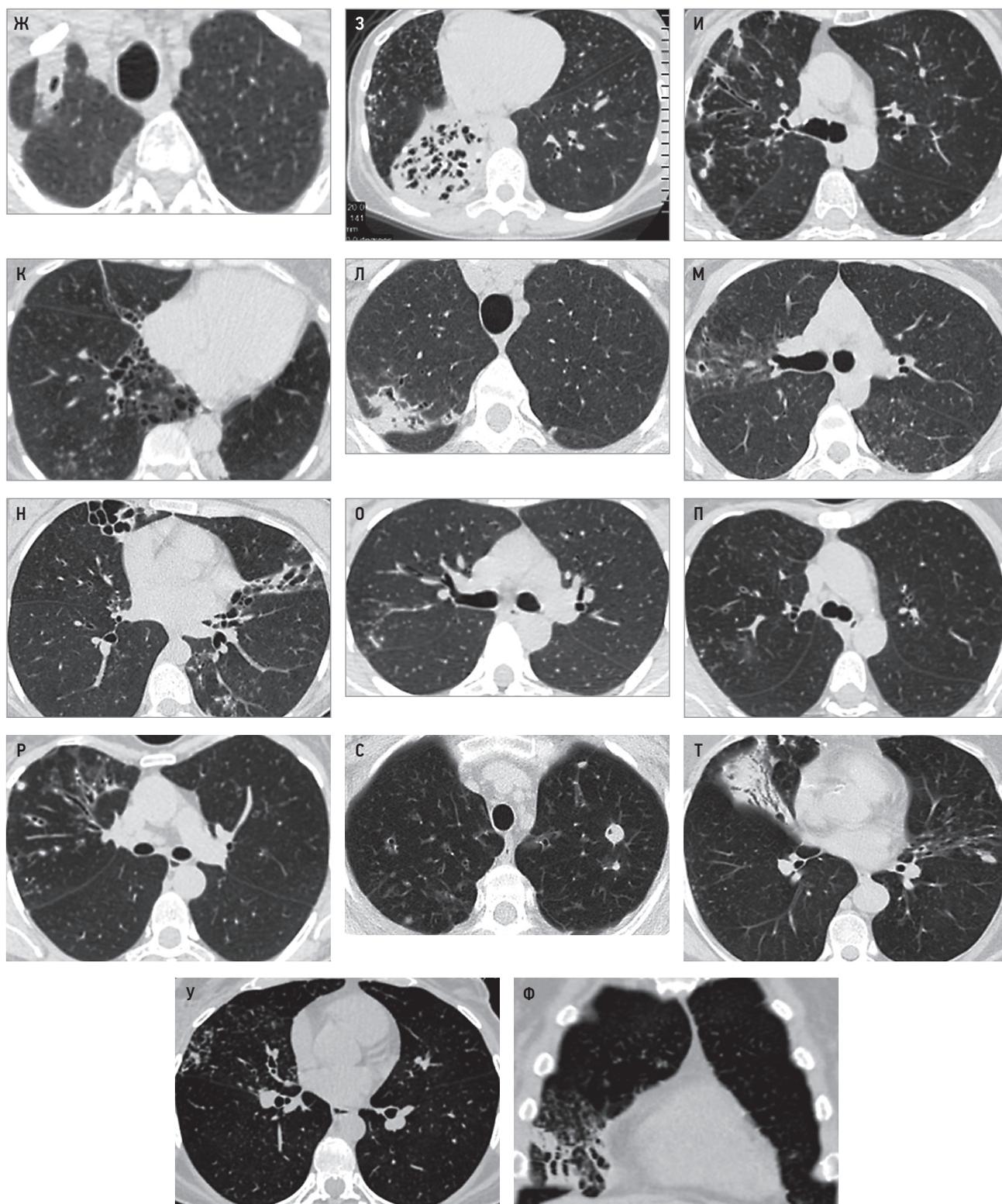
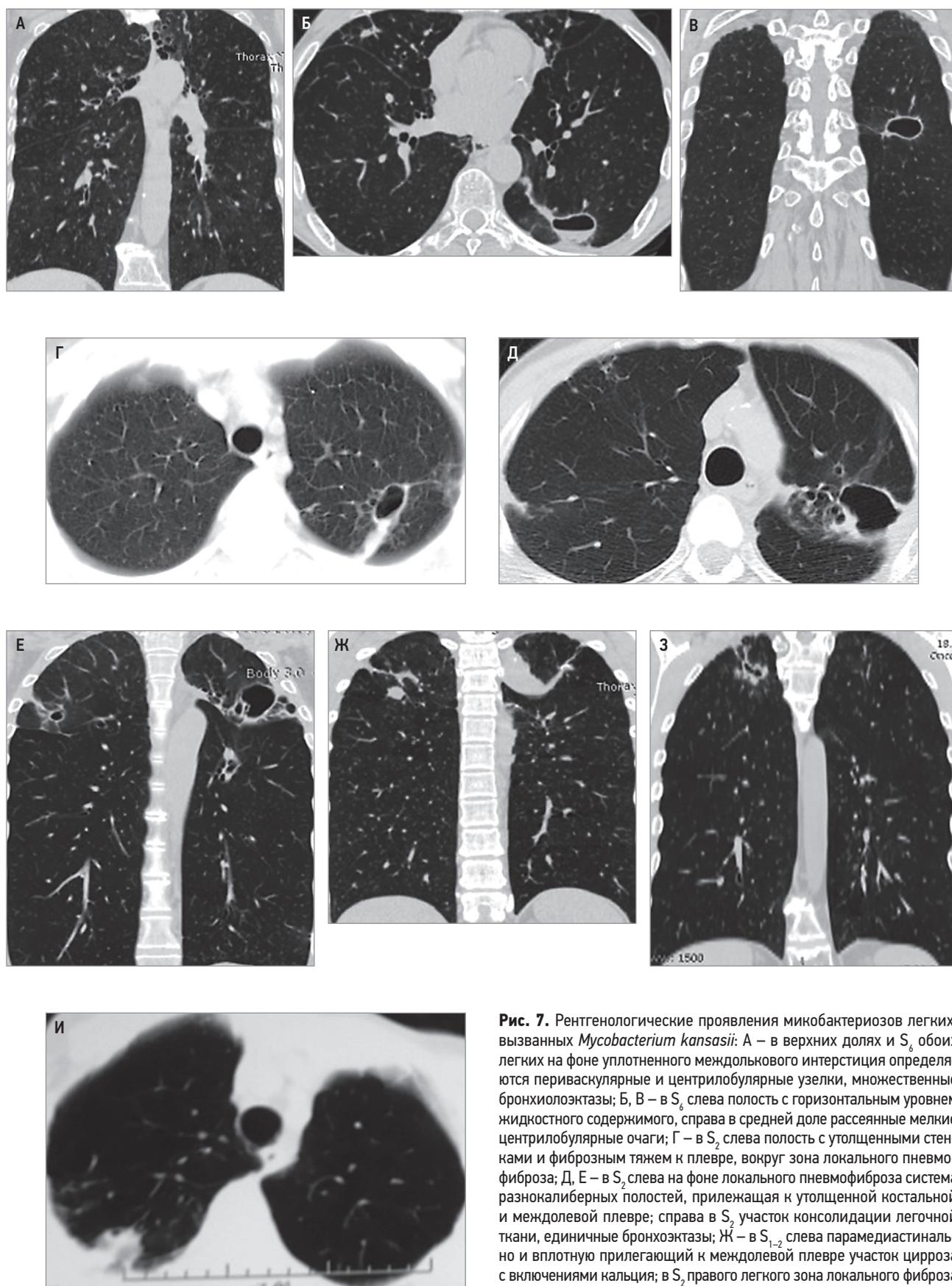


Рис. 6. Окончание

Полости при *MAC*-инфекции с фиброзными стенками расположены апикально, иногда достигают гигантских размеров, чаще встречаясь у курящих и злоупотребляющих алкоголем мужчин. При отсутствии лечения эта форма болезни, как правило, прогрессирует в течение 1–2 лет.

У подавляющего большинства больных с МБ, вызванным *M. kansasii*, рентгенологическая картина

идентична инфильтративному туберкулезу в фазе распада и обсеменения (рис. 7). У другой части пациентов рентгенологическая картина заметно отличается: иногда это полиморфные, сливающиеся очаги с наличием нескольких полостей распада с неравномерно утолщенными стенками; при поражении внутригрудных лимфатических узлов отмечена лимфогенная диссеминация с развитием



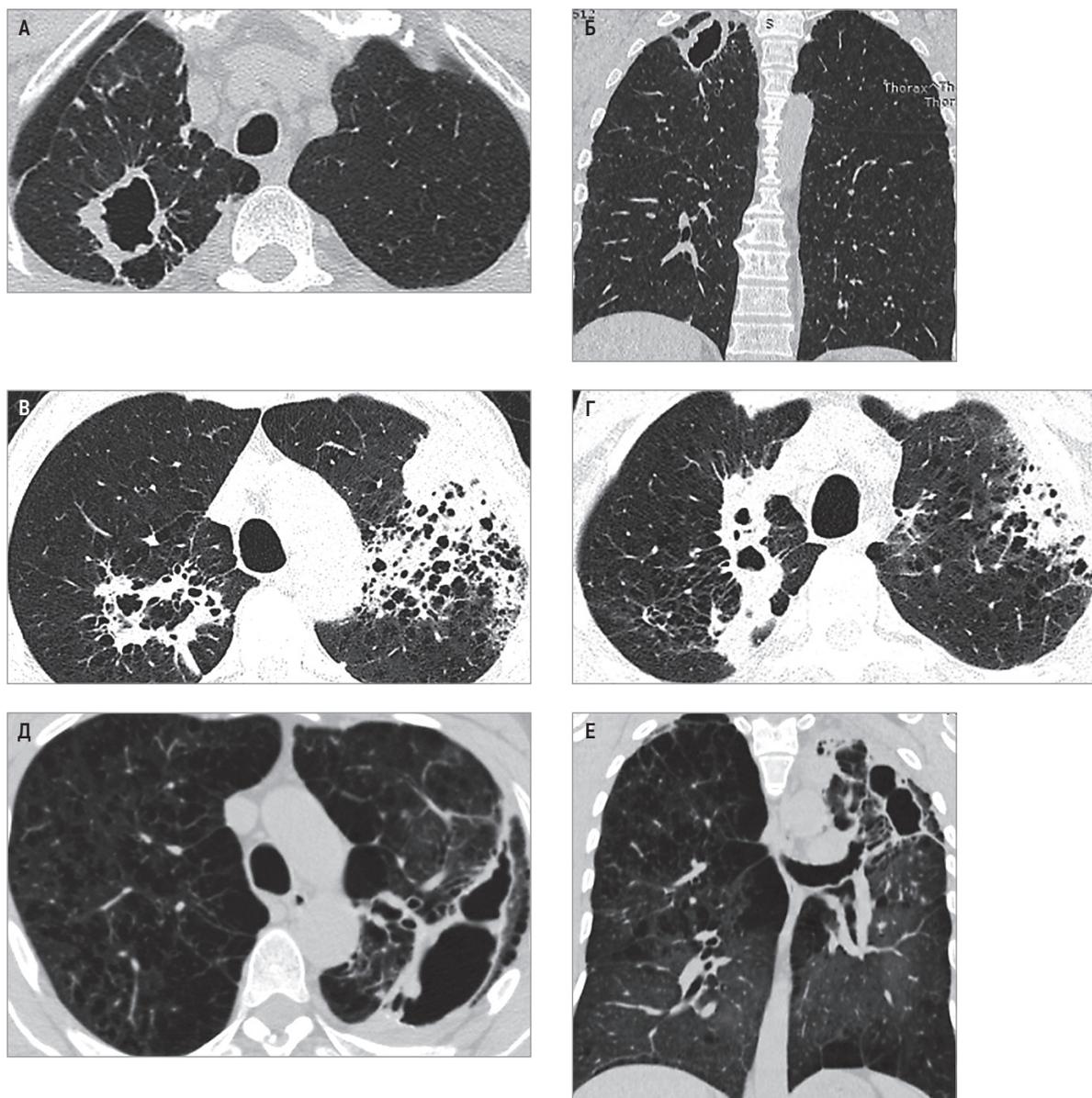
**Рис. 7.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium kansasii*: А – в верхних долях и  $S_6$  обоих легких на фоне уплотненного междолькового интерстиция определяются периваскулярные и центрилобулярные узелки, множественные бронхиолоэктазы; Б, В – в  $S_6$  слева полость с горизонтальным уровнем жидкостного содержимого, справа в средней доле рассеянные мелкие центрилобулярные очаги; Г – в  $S_2$  слева полость с утолщенными стенками и фиброзным тяжем к плевре, вокруг зона локального пневмофиброза; Д, Е – в  $S_2$  слева на фоне локального пневмофиброза система разнокалиберных полостей, прилежащая к утолщенной костальной и междольковой плевре; справа в  $S_2$  участок консолидации легочной ткани, единичные бронхоэктазы; Ж – в  $S_{1-2}$  слева парамедиастинально и вплотную прилежащий к междольковой плевре участок цирроза с включениями кальция; З – в  $S_2$  правого легкого зона локального фиброза с мелкими плотными очагами; И – в  $S_2$  справа на фоне локального пневмофиброза полость с неравномерно утолщенными стенками и фиброзным тяжем к плевре; И – в  $S_2$  субплеврально округлый участок консолидации легочной ткани

плеврита, поражением бронха и формированием участка уплотнения легочной ткани, сходного с легочным компонентом первичного туберкулезного комплекса; нередко на фоне ячеистой деформации легочного рисунка в обоих легких выявляют немногочисленные мелкие и среднего размера очаги, умеренные плевральные наслоения, 2-стороннюю эмфизему.

При МБ, вызванном *M. xenopi*, отмечают полиморфную легочную диссеминацию на фоне грубой деформации легочного рисунка, выраженных пнев-

москлеротических изменений (смещение корней легких, средостения, уменьшение в объеме долей легких, буллезная эмфизема), с наличием толстостенных полостей (рис. 8А, Б). Иногда отмечаются одиночные полости в уменьшенной доле легкого без очагов и инфильтрации (рис. 8В), с обсеменением окружающей легочной ткани (рис. 8Г–Е), редко — одиночный фокус с просветлением в центре.

В случае МБ, связанного с быстрорастущими микобактериями, рентгенологическая картина представлена очагами и фокусами преимущественно



**Рис. 8.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium xenopi*: А, Б – в  $S_{1-2}$  справа неправильной формы полость распада с неравномерно утолщенными стенками, фиброзными тяжами к междолевой плевре и мелкими очагами в окружающей ткани; В, Г – на фоне буллезной эмфиземы парамедиастинально в  $S_{1-2}$  правого легкого определяются инфильтраты округлой формы с распадом; слева кистозная гипоплазия легочной ткани с участками инфильтрации в субплевральных отделах; Д, Е – плевропневмоцирроз  $S_{1-3}$  слева, система полостей с неравномерно утолщенными стенками, единичные мелкие очаги, пятнистые двусторонние уплотнения в легочной ткани по типу «матового стекла»; Ж – в  $S_{1-2}$  правого легкого гигантская полость с подрывными внутренними контурами, мелкие очаги с обеих сторон; З, И – в средней доле справа и язычковых сегментах левого легкого цирротические изменения с деформированными сближенными бронхами, по ходу последних определяются мелкие очаги; в  $S_6$  справа фокус консолидации легочной ткани, окруженный деформированным уплотненным интерстицием; К, Л – слева в  $S_2$  полость с толстыми фиброзными стенками, прилежащая к утолщенной плевре; в  $S_3$  субплевральный участок консолидации легочной ткани; М, Н – на фоне пневмоплеврофиброза в верхних отделах правого легкого определяются отдельные немногочисленные очаги

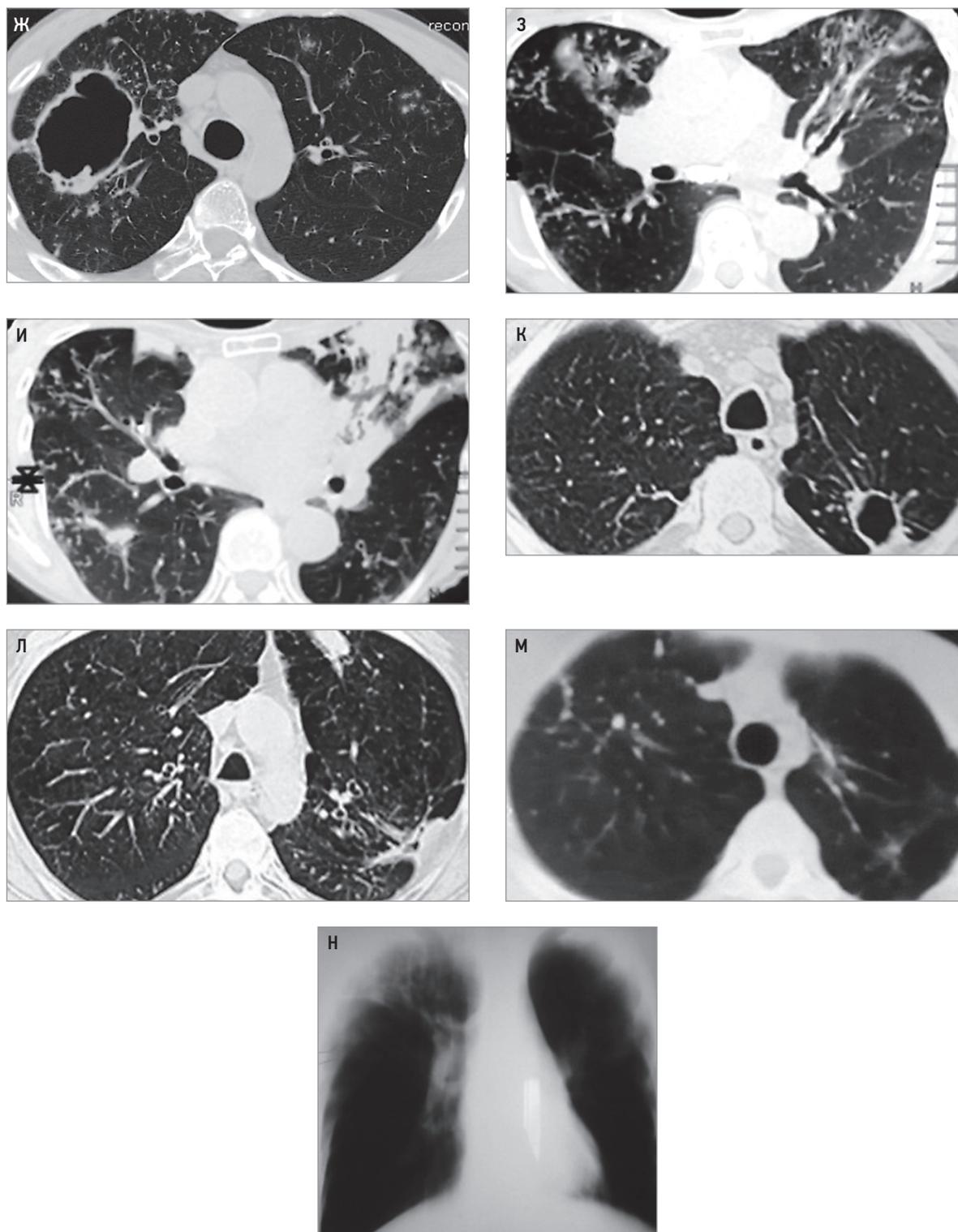


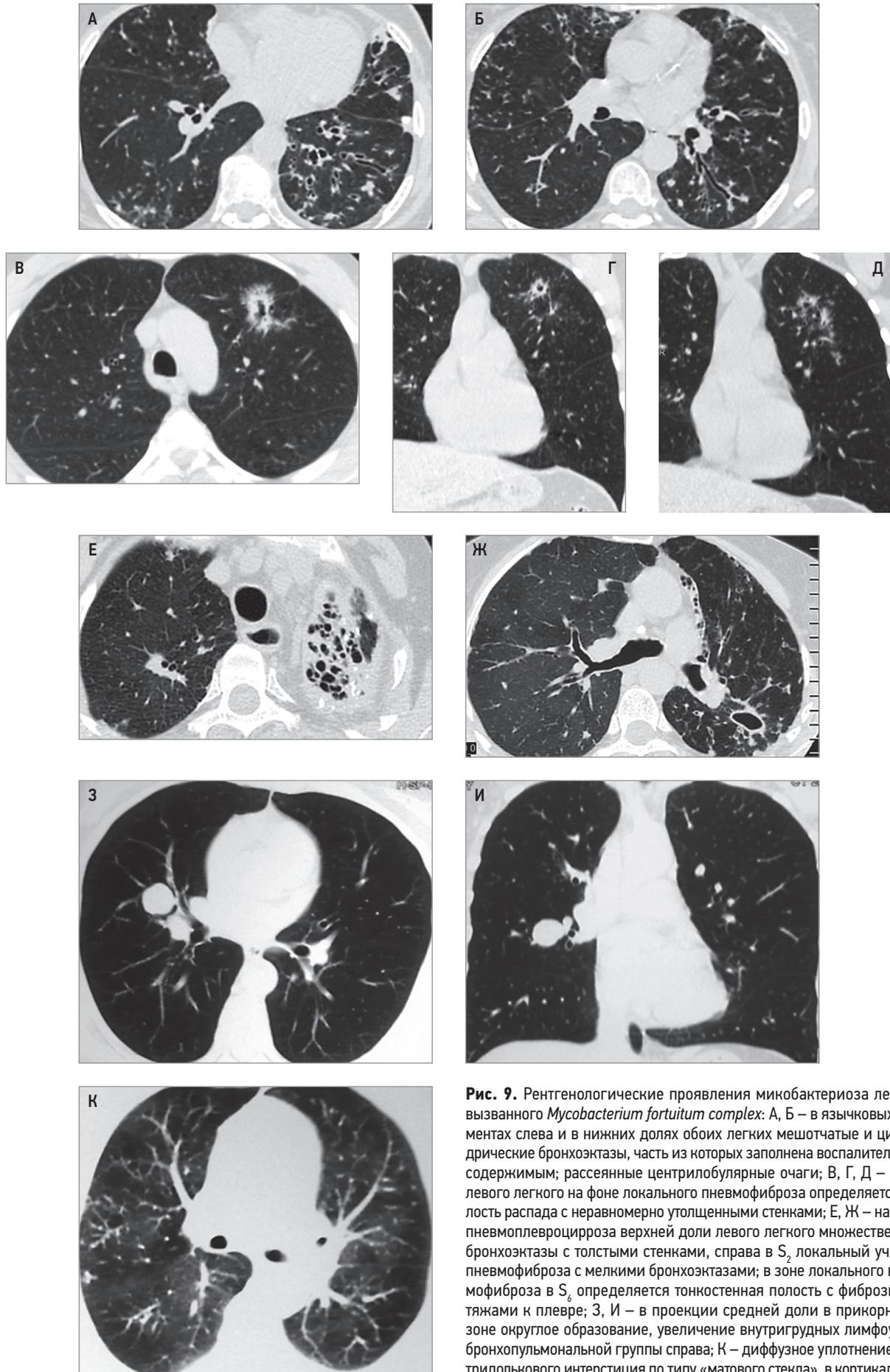
Рис. 8. Окончание

в верхних отделах легких; деструкция отмечена только в 15% случаев [97].

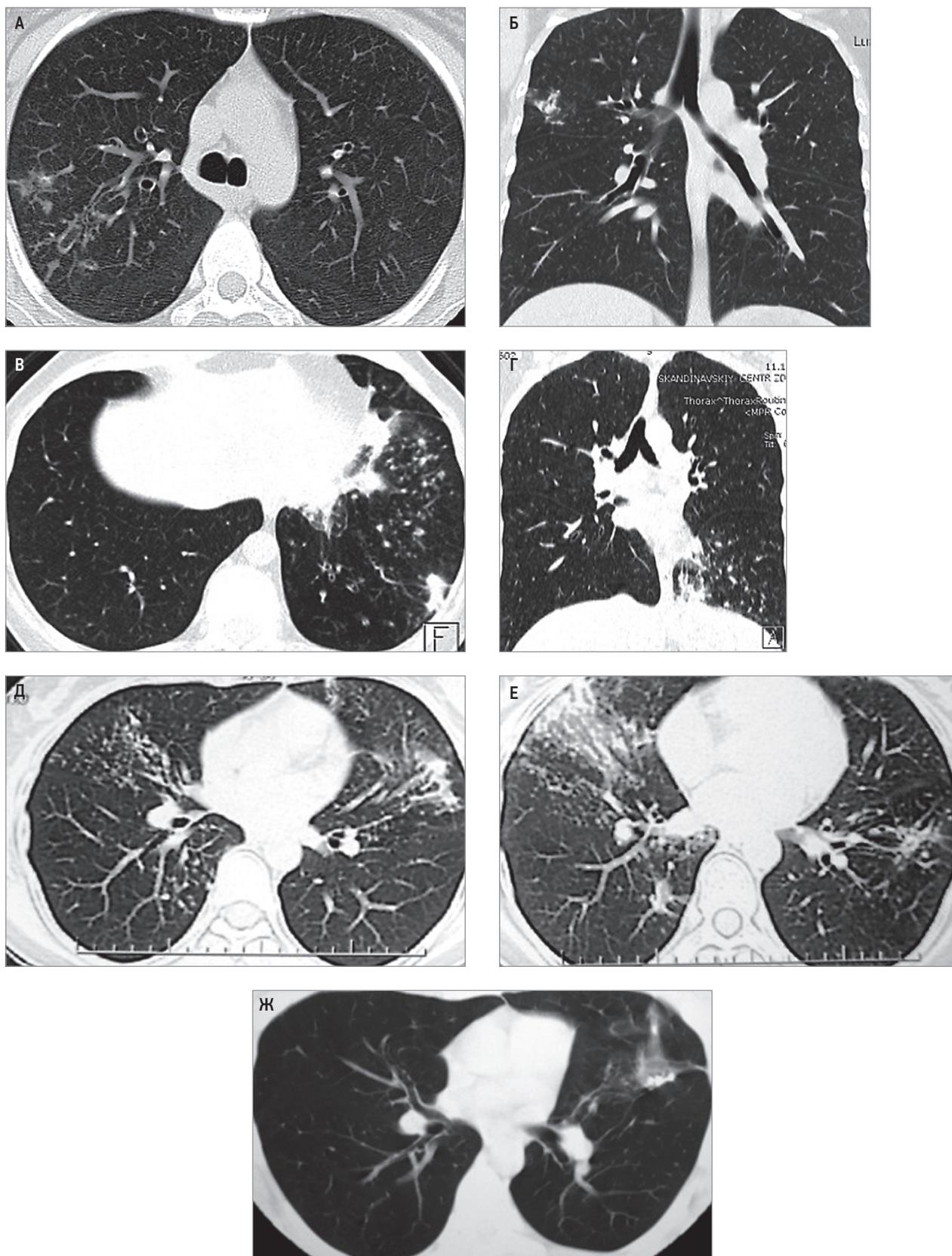
При *M. fortuitum complex* в качестве этиологического агента рентгенологически отмечается полиморфная диссеминация, в т. ч. с однородными фокусами среднего размера; реже встречаются односторонние множественные полиморфные полости с бронхоэктазами при выраженных плевральных на-

слоениях, одиночные однородные фокусы, полости неправильной формы с тонкими стенками на фоне ячеистой деформации легочного рисунка (рис. 9).

Для МБ, вызванных *M. chelonae complex*, характерно диссеминированное поражение легких на фоне бронхоэктатических изменений. Деструкция отмечена только в 15% случаев, множественные полости распада – редкое явление [82] (рис. 10).



**Рис. 9.** Рентгенологические проявления микобактериоза легких, вызванного *Mycobacterium fortuitum complex*: А, Б – в языковых сегментах слева и в нижних долях обоих легких мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы, часть из которых заполнена воспалительным содержимым; рассеянные центрилобулярные очаги; В, Г, Д – в S<sub>1-3</sub> левого легкого на фоне локального пневмофиброза определяется полость распада с неравномерно утолщенными стенками; Е, Ж – на фоне пневмоплеврощирроза верхней доли левого легкого множественные бронхоэктазы с толстыми стенками, справа в S<sub>2</sub> локальный участок пневмофиброза с мелкими бронхоэктазами; в зоне локального пневмофиброза в S<sub>6</sub> определяется тонкостенная полость с фиброзными тяжами к плевре; З, И – в проекции средней доли в прикорневой зоне округлое образование, увеличение внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы справа; К – диффузное уплотнение внутридолевого интерстиция по типу «матового стекла», в кортикальных отделах множественные Y-образные образования (заполненные воспалительным содержимым бронхиолы)



**Рис. 10.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium chelonae* complex: А, Б – в S<sub>2</sub> правого легкого пятнистые уплотнения междолькового интерстиция, на фоне которых определяются деформированные субсегментарные бронхи с единичными бронхоэктазами; В, Г – в левом легком участки консолидации легочной ткани, чередующиеся с мелкими очагами на фоне перибронхиальных уплотнений интерстиция и мелких бронхоэктазов; Д, Е – в язычковых сегментах левого легкого и средней доле справа участки уплотнения легочной ткани с воздушными просветами деформированных бронхов, множественные рассеянные мелкие очаги; Ж – в зоне послеоперационного механического шва в S<sub>3</sub> слева определяется уплотнение легочной ткани с фиброзными тяжами к плевре

### Иммунологическая диагностика

Диагностическое значение кожных тестов с туберкулином и различными белковыми компонентами НТМБ остается спорным [98, 99]. Считают, что проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами аллергена туберкулезного очищенного в модификации Линниковой неинформативна при МБ. Однако если при характерных клинико-рентгенологических проявлениях и положительном результате микроскопии мокроты туберкулиновая проба дает отрицательный результат, то с большей степенью вероятности можно говорить о МБ [27].

В связи с высокой распространенностью в природе сенсibilизация взрослого населения одновременно к нескольким видам НТМБ весьма высока. Помимо этого многие НТМБ обладают перекрестной реактивностью с *M. tuberculosis*. В частности, те антигены, которые используют в тестах оценки продукции интерферона- $\gamma$  (ESAT-6, CFP-10), содержатся в *M. kansasii*, *M. marinum* и др. [100]. Ряд исследователей считают, что кожные пробы с соответствующими антигенами информативны у детей раннего возраста с целью дифференциальной диагностики с туберкулезом [1].

В России не зарегистрированы и не используются иммунологические тесты для диагностики МБ. 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*) [98, 101, 102].

### Лечение

Лечение МБ достаточно сложное, обусловлено длительными сроками; многокомпонентные схемы этиотропных препаратов нередко являются дорогостоящими и плохо переносятся из-за побочных эффектов [7, 29, 79, 103]. В мировой практике предложены схемы лечения МБ в зависимости от наиболее часто встречающихся возбудителей [7, 29, 79, 104].

Терапия самого распространенного в мире и России легочного МБ, вызванного медленнорастущими МАС, — весьма трудоемкая задача: начальный коэффициент конверсии мокроты высокий, но в дальнейшем редко удается добиться успеха в по причине отсутствия антимикробных препаратов с низкой токсичностью и хорошей переносимостью [105]. Рекомендована комбинация рифампицина, этамбутола, макролида в сочетании с амикацином при тяжелом течении, а наличие устойчивости к макролидам допускает замену последнего на изониазид или фторхинолон [7, 29, 79].

При легочных инфекциях, вызванных медленнорастущими *M. kansasii*, в схему лечения включают рифампицин и этамбутол в сочетании с изониазидом [106]. Для пациентов, не переносящих один из этих препаратов, разумной альтернативой может быть кларитромицин, но его эффективность не установлена клиническими исследованиями.

Этиотропная терапия медленнорастущих *M. xenopi* МБ включает рифампицин, этамбутол, макролид, а также моксифлоксацин или изониазид. При тяжелом течении болезни рекомендовано добавить аминогликозиды.

Частые быстро растущие возбудители МБ — *M. fortuitum complex*, *M. abscessus complex* и *M. chelonae complex* — чувствительны к антимикробным средствам широкого спектра действия [107]. При инфекции *M. fortuitum complex* предложены комбинации  $\geq 2$  антибиотиков: амикацина в сочетании с высокой дозой цефокситина, химиотерапия с включением тигециклина, препаратов из группы карбапенемов [108, 109]. Поскольку респираторную инфекцию *M. chelonae complex* связывают с инфицированными инородными телами (имплантаты), длительным использованием катетеров, лечение показано после удаления последних. Есть наблюдения успешного излечения комбинацией макролида и амикацина, сочетания их с фторхинолоном, включение кларитромицина, имипенема, тигециклина в схему [110–112].

Анализ генома *M. abscessus complex* выявил повышенную вирулентность в моделях на мышах, а МБ у человека, вызванный данным возбудителем, характеризуется неблагоприятным течением и исходом [5]. Схема лечения включает введение амикацина, тигециклина, имипенема и прием кларитромицина в сочетании с линезолидом, миноциклином, моксифлоксацином [113].

Несмотря на наличие стандартных схем лечения МБ, рекомендуемых ATS и IDSA (2007, 2020) при широком разбросе устойчивости к препаратам НТМБ, предпочтителен индивидуальный режим приема антибактериальных средств с учетом ЛЧ выделенного возбудителя. Поскольку при торпидном течении процесса с минимальными клиническими проявлениями лечение связано с большим риском, нежели сама болезнь, необходимы четкие и конкретные показания к многокомпонентной антибактериальной терапии [114].

В отечественной практике на основании мирового опыта сформулированы показания для системной длительной этиотропной терапии:

- прогрессирование рентгенологических изменений в виде появления или увеличения полости (полостей) деструкции;
- в сочетании с бактериовыделением и появлением и/или персистированием клинической симптоматики.

Систематизация объема АБП предложена по критерию ЛЧ возбудителей МБ в конкретном регионе методом кластерного анализа, на основе которой сформирована предположительная схема химиотерапии [127] (табл. 3).

Больные с МБ 3 кластеров достоверно различаются по возрастному, половому признакам и клинико-рентгенологическим проявлениям:

- 1-я группа (кластер 1) — мужчины в возрасте < 50 лет, без контакта с больными туберкулезом,

**Таблица 3.** Кластеры антибактериальных препаратов в порядке убывания частоты лекарственной чувствительности возбудителей при микобактериозах органов дыхания

Кластер	Антибактериальные препараты
1	Этамбутол, канамицин, капреомицин, фторхинолон, рифампицин, протионамид, циклосерин
2	Кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид, амикацин
3	Фторхинолон, циклосерин, кларитромицин, протионамид, рифампицин, капреомицин, линезолид

без заболеваний органов дыхания, без клинических и лабораторных проявлений, преимущественно с неоднородными фокусными изменениями в легких, очагами;

- 2-я группа (кластер 2) – 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-я группа (кластер 3) – женщины в возрасте > 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).

У пациентов с тотальной устойчивостью и/или стойкими и выраженными нежелательными реакциями к антибактериальным препаратам, в качестве противомикробной весьма привлекательна бактериофаговая терапия [115, 116]. Несмотря на невысокую эффективность, отмечено отсутствие побочных реакций и устойчивости к фагам при данной терапии [117]. Поскольку ЛЧ НТМБ к фагам различна, необходим подбор терапевтически полезных фагов к различным возбудителям микобактериозов.

Для надежной санации очагов инфекции в легких консервативную терапию сочетают с оперативным лечением [118–122]. Показания к операции включают в себя 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.) [123].

Во всех остальных случаях лечение больного МБ целесообразно ограничить коротким курсом антибиотиков широкого спектра действия (для купирования неспецифического острого или хронического воспаления) в сочетании с симптоматической и патогенетической терапией. Особенно данные принципы лечения касаются группы пациентов пожилого

**Таблица 4.** Советы пациентам по питанию для восстановления веса (по Youssefnia A., Pierre A., Hoder J.M. et al., 2022 [124])

Советы по питанию	Поведенческие советы по приему пищи
Ограничьте употребление некалорийных напитков, таких как вода, кофе, чай и диетическая газировка	Питайтесь часто и понемногу, 4–6 раз в день, включая основные приемы пищи и перекус
Избегайте обезжиренных продуктов с низким содержанием жира и диетических продуктов. Добавляйте напитки с более высоким содержанием калорий и/или белка: молоко, нецитрусовые соки	Поручайте семье и друзьям готовить или заказывать еду, а также пополнять запас продуктов по мере необходимости
Смешивайте домашние высококалорийные смузи с добавлением протеинового порошка. Стремитесь к потреблению ~ 500 ккал за 1 основной прием пищи, употребляя высококалорийные, но полезные продукты	Посоветуйтесь с врачом о способах облегчения желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота и запор, способных негативно повлиять на аппетит
Включите в рацион высококалорийную здоровую пищу: авокадо, консервированный тунец, творог, сухофрукты, несладкий йогурт, орехи, ореховое масло (арахисовое или миндальное), семена и полезные жиры, такие как оливковое, рапсовое масло и рыбий жир	Если чувствуете металлический привкус, попробуйте использовать деревянную посуду вместо металлической
Перекусывая между приемами пищи, стремитесь к уровню 250 ккал	Если ваше чувство вкуса ухудшилось, попробуйте добавлять в пищу специи и приправы, чтобы сделать ее более привлекательной. Сладкие добавки, такие как кленовый сироп, стимулируют вкус. Жиры, такие как оливковое масло, улучшают его
Используйте усилители калорийности: 1 стакан цельного молока – 150 ккал; 1 стакан яблочного сока – 125 ккал; 1 авокадо – 210 ккал; 1/4 стакана мюсли – 130 ккал; 1/4 стакана орехов – 200 ккал; 1 ст. л. орехового масла (арахисового, миндального) – 90 ккал; 1 ст. л. оливкового масла – 120 ккал	<p>Попробуйте выполнять легкие упражнения, например 20 мин прогулки примерно за 1 ч до еды, чтобы стимулировать аппетит. Проконсультируйтесь с врачом перед началом программы упражнений</p> <p>Обратитесь к диетологу за дополнительными советами по планированию питания и индивидуальными рекомендациями</p> <p>Попробуйте вести дневник питания в течение 3 дней, фиксируя в нем все, что вы едите и пьете. Эти записи могут быть просмотрены лечащим врачом или диетологом</p>

возраста с полиморбидным фоном, нежелательными реакциями на антибиотики, с преимущественно хроническим течением микобактериального воспаления, что позволяет ограничить объем терапии до систематических реабилитационных программ с целью поддержания жизненно важных функций организма на стабильном уровне [124].

При отсутствии либо неполноте этиотропной терапии особую значимость приобретают лечебные мероприятия, направленные на повышение общей реактивности организма, местного иммунитета, активную санацию иных очагов инфекции, улучшение

дренажной функции бронхов, предотвращение ремоделирования легочной ткани и фиброобразования, купирование дыхательной недостаточности. Показаны методы немедикаментозной терапии: лечебная физкультура и физиотерапевтические процедуры, применение которых начинают после снижения активности микобактериального воспаления [124].

Низкий индекс массы тела коррелирует с распространенностью микобактериального воспаления в тканях, быстрым прогрессированием инфекции, плохим прогнозом и увеличением смертности [125, 126]. В данных условиях полноценное пита-

**Таблица 5.** Перечень продуктов и блюд, рекомендованных и не рекомендованных для восстановления веса при микобактериозе (по Youssefnia A., Pierre A., Hoder J.M. et al., 2022 [124])

Типы продуктов	Примеры
<b>Продукты, рекомендованные для восстановления веса</b>	
Здоровые углеводы – источник витаминов, минералов, клетчатки, фитохимических веществ. Старайтесь о возможности сочетать их с белками	Крахмалистые овощи: батат, картофель, кабачки, кукуруза, зеленый горошек. Цельные фрукты: ягоды, банан, яблоко, груша, косточковые, цитрусовые, тропические фрукты. Бобовые: чечевица, фасоль, маш. Цельнозерновые продукты: овес, лебеда, коричневый рис, черный рис, булгур, ячмень, цельнозерновые продукты (хлеб и др.). Другое: попкорн, цельнозерновые хлопья для завтрака с 3 граммами клетчатки, хлеб на закваске
Полезные жиры, помогающие получить здоровые калории и усвоить питательные вещества	Оливковое масло, масло из виноградных косточек или масло авокадо для приготовления пищи, предпочтительно холодного отжима. Авокадо в качестве спреда, соуса или основы для сливочной заправки. Жирная рыба (арктический голец, сардины, сельдь, скумбрия, анчоусы). Орехи и семена (миндаль, фисташки, пекан, макадамия, кедровые орехи, грецкие орехи, кешью, тыквенные семечки, лен, чиа). Яйца (3–4 в нед. – при чувствительности к холестерину). Сливочное масло (по возможности от коров, питающихся травой). Кокосовое масло в умеренных количествах
Пробиотические продукты, способствующие здоровью микробиома, укреплению иммунитета	Маринованные овощи, квашеная капуста, кимчи. Йогурт, кокосовый йогурт, кефир, пахта, мисо, темпе, натто, чайный гриб. Добавки: безрецептурные пробиотики, содержащие несколько штаммов бактерий с дозой в млрд; время приема с антибиотиком $\pm$ 3 ч*
Пробиотические продукты с высоким содержанием клетчатки, питающие бактерии, которые создают здоровый микробиом	Листовая зелень (одуванчик, кочанная капуста, листовая капуста, мангольд, руккола, шпинат, зелень горчицы). Спаржа, хикама, топинамбур, фенхель, китайская капуста, кресс-салат, листья салата. Чеснок, лук, лук-порей, зеленый лук, лук-шалот. Бананы, яблоки, груши. Свежие травы (петрушка, укроп, мята и др.)
Здоровые белки для удовлетворения повышенных потребностей при острой или хронической инфекции	Курица, рыба, мясо (> 100 г в 1 порции), яйца, молочные продукты (творог, греческий йогурт), бобовые, орехи и семена
<b>Продукты, не рекомендованные для восстановления веса</b>	
Углеводы, не имеющие питательной ценности: продукты, содержащие крахмал, добавки, наполнители, консерванты	Сладкие напитки: фруктовые соки, сладкая газированная или витаминизированная вода, подслащенный чай. Рафинированная мука: выпечка, кексы, рогалики, булочки, лепешки, белый хлеб, белая паста, белый рис, печенье и пирожные. Предпочтительны изделия из цельнозерновой муки. Многие безглютеновые продукты, такие как рисовая и тапиоковая мука (содержат безглютеновые крахмалы, лишены питательных веществ). Сладости: конфеты, шоколад (необходимо ограничить). Картофель фри, картофельные чипсы, упакованные продукты с высокой степенью переработки (нежелательны). Продукты, позиционируемые как «здоровые» или «диетические»: йогурты с сахаром, питательные батончики

Примечание: \* – требует обсуждения с лечащим врачом.

ние с достижением суточной потребности в белках, витаминах и микроэлементах представляет собой весьма важный компонент лечения с целью нормального функционирования и восполнения клеточного состава и субстратов иммунной системы (табл. 4, 5) [124].

### Литература

1. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin. in Respir. Crit. Care Med.* 2004; 25 (3): 283–295.
2. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9: 177–215.
3. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15: 1–12.
4. Falkinham J.O. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin. Chest. Med.* 2002; 23: 529–551.
5. Bryant J.M., Grogono D.M., Rodriguez-Rincon D. et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science.* 2016; 354: 751–757.
6. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 44: 202–209.
7. Daley C.L., Iaccarino J.M.P., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(4): 905–913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125.
8. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 107–159.
9. Primm T., Lucero C., Falkinham J.O. Impact on health of environmental mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17: 98–106.
10. Stahl D.A., Urbance J.W. The division between Fast- and Slow-Growing species corresponds to natural relationships among the Mycobacteria. *J. Bact.* 1990; 172(1): 116–124.
11. Вейсфеллер Д. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии: экспериментальные и теоретические исследования. Будапешт: изд-во АН Венгрии, 1975.
12. Определитель бактерий Берджи. В 2 т. 9-е изд. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. М.: Мир, 1997.
13. Dai J., Chen Y., Lauzardo M. Web-accessible database of hsp65 sequences from Mycobacterium reference strains. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(6): 2296–2303.
14. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. 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; 42(6): 1604–1613.
15. Donohue M. J., Wymer L. Increasing Prevalence Rate of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Five States, 2008–2013. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(12): 2143–2150.
16. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.* 2015; 36(1): 13–34.
17. Prevots D.R., Loddenkemper R., Sotgiu G., Migliori G.B. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(4): pii 1700374.
18. Wu J., Zhang Y., Li J. et al. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. *PLoS One* 2014. Oct. 16. doi: 10.1371/journal.pone.0109736.
19. Kendall B., Winthrop K. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34(1): 87–94.
20. Koh W., Kwon O., Lee K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *J. Korean Med. Sci.* 2005. 20(6): 913–925.
21. Lim A.Y.H., Chotirmall S.H., Fok E.T.K. et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1). doi: 10.1186/s12890-018-0637-1.
22. Tortoli E. Clinical manifestation of nontuberculous mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15(10): 906–910.
23. Bodle E.E., Cunningham J.A., Della-Latta et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(3): 390–396.
24. Jones M. M., Winthrop K.L., Nelson S.D. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One* 2018. Jun 13; 13(6): e0197976.
25. van Ingen J., Boeree M. J., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of Mycobacterium szulgai in the Netherlands. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1200–1205.
26. Carneiro M. D.S., Nunes L.S., David S.M.M. et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2018; 44(2): 106–111.
27. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A. et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(6): 1102–1105.
28. Schoenfeld N., Haas W., Richter E. et al. 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. 70(4): 250–276.
29. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72(Suppl.): ii1–ii64.
30. Moore J., Kruijshaar M. E., Ormerod L. et al. 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; 10: 612.

31. 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; 16: 195.
32. Dailloux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1211–1215.
33. Blanc P., Dutronc H., Peuchant O. et al. Nontuberculous mycobacterial infections in a French hospital: a 12-year retrospective study. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0168290.
34. Mazza-Stalder J., Jatton-Ogay K., Nicod L. Non tuberculous mycobacteria pulmonary disease: what's new? *Service de pneumologie. Institut de microbiologie. CHUV Rev. Med. Suisse.* 2009; 5 (226): 2344–2346.
35. 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; 181: 514–521.
36. 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; 64: 502–506.
37. Shiva B., Tabarsi P., Marjani M., Masjedi M.R. Management and follow up of non-tuberculosis mycobacteria pulmonary infection in 55 infected cases in Iran. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(Suppl. 55): 4378s.
38. Varghese B., Enani M. A., Althawadi S. et al. *Mycobacterium riyadhense* in Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(10): 1732–1734.
39. Varghese B., Enani M. A., Shoukri M. et al. The first Saudi Arabian national inventory study revealed the upcoming challenges of highly diverse non-tuberculous mycobacterial diseases. *PLoS One Negl. Tro Dis.* 2018; 12(5): e0006515. doi: 10.1371/journal.pntd.0006515.
40. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H. et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16: 294–296.
41. 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; 17(1): 432.
42. Ko R.E., Moon S.M., Ahn S. et al. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung diseases in a tertiary referral hospital in Korea between 2001 and 2015. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33(8): e65.
43. Ogawa K., Sano C. Strategies for *Mycobacterium avium* complex infection control in Japan: how do they improve the present situation? *Kekkaku.* 2013; 88(3): 355–371.
44. Ho N., Kurashima A., Morimoto K. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(6): 1116–1117.
45. Okamori S., Asakura T., Nishimura T. et al. Natural history of *Mycobacterium fortuitum* pulmonary infection presenting with migratory infiltrates: a case report with microbiological analysis. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 2892–2899.
46. Thomson R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(10): 1576–1583.
47. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб.: Медпресса, 2005.
48. Суркова Л.К., Сагальчик Е. Р., Борисенко Т.Д., Залуцкая О.М. Распространенность нетуберкулезных микобактерий, проблемы диагностики и лечения микобактериозов Вести национальной академии наук Беларуси. Минск, 2011. № 2. 12–18.
49. Елисеев П.И., Марьяндышев А.О., Тарасова И.В. и др. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(7): 61–62.
50. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьев Ю.А. и др. Выявление нетуберкулезных микобактерий в республике Марий Эл. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(2): 41–46.
51. Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н. и др. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. Пульмонология. 2022; 32(1): 95–102.
52. 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.
53. Falkinham J.O., Iseman M. D., de Haas P., van Soolingen D. *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. *J. Water Health.* 2008; 2: 209–213.
54. Parker B.C., Ford M. A., Gruft H., Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. *AM. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128(4): 652–656.
55. Lake M. A., L.R., M. C.I., M. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection [Published online]. *Lowe BMC Med.* 2016. Mar 23.
56. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2008; 133 (1): 243–251.
57. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M. et al. What Immunological Defects Predispose to Nontuberculosis Mycobacterial Infections? *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17(2): 100–109.
58. Shteinberg M., Stein N., Adir Y. et al. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(5):1702469. doi: 10.1183/13993003.02469-2017.
59. Song Y., Zhang L., Yang H. et al. Nontuberculous mycobacterium infection in renal transplant recipients: a systematic review. *Infect. Dis. (Lond).* 2018; 50(6): 409–416.
60. Skorberg K., Ruutu P., Tukiainen et al. Nontuberculous mycobacterial infection in HIV-negative patients

- receiving immunosuppressive therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 14: 755–763.
61. Wu U.I., Holland S.M. A genetic perspective on granulomatous diseases with an emphasis on mycobacterial infections. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38(2): 199–212.
62. Namkoong H., Hasegawa N., Betsuyaku T. Susceptibility genes for nontuberculous mycobacterial disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2017; 40(1): 60–67. doi: 10.2177/jsci.40.60.
63. Mirsaedi M., Farshidpour M., Ebrahimi G. et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(4): 356–363.
64. Qvist T., Gilljam M., Jönsson B. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *Journal of cystic fibrosis.* 2015; 14 (1): 46–52.
65. Viviani L., Harrison M. J., Zolin A. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (5): 619–623.
66. 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; 187(2): 197–205.
67. 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; 18.: 983–988.
68. 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; 181: 2099–2102.
69. Matsuyama M., Matsumura S., Nonaka M. Pathophysiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease. *Respir Investig.* 2023; 61(2): 135–148. doi: 10.1016/j.resinv.2022.12.002.
70. Соловьева И.П., Батыров Ф.А., Пономарев А.Б., Федоров Д.Н. Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний (Атлас. Для последипломного обучения специалистов научных, лечебных и учебных медицинских учреждений). М., 2005.
71. McGarvey J., Bermudez L.E. Pathogenesis of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin. Chest Med.* 2002; 23(3): 569–583.
72. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation analysis of mycobacterial *ropB* genes and rifampin resistance using recombinant *Mycobacterium smegmatis* Antimicrob. Agents Chemother. 2012; 56 (4): 2008–2013.
73. Pelosi A., Smith D., Brammananth R. et al. Identification of a novel gene product that promotes survival of *Mycobacterium smegmatis* in macrophages. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e31788.
74. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. Органы дыхания. М.: Медгиз, 1947. Т. III.
75. Bartralot R., Pujol R.M., García-Patos V. et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J. Cutan. Pathol.* 2000; 27(3): 124–129.
76. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких. *Архив патологии.* 2011; 5 (73): 12–16.
77. Зюзя Ю.Р., Кузина М. Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 4 (24): 4–14.
78. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 94(9): 39–43.
79. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 367–416.
80. Winthrop K., McNelley E., Kendall B. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(7): 977–982.
81. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт *Практическая медицина.* 2011; 3 (51): 39–50.
82. 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; 175(2): 413–416.
83. Somoskovi A., Salfinger M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification. *Clin. Lab. Med.* 2014; 34(2): 271–295.
84. Gail L., Woods M. D., Brown-Elliott B.A. et al. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic actinomycetes. Approved Standard, M24A2E by Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011. Report №: M24-A2 ISBN-10: 1-56238-746-4.
85. Brown-Elliott B., Phillely J., Griffith D. et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017 (b); 61(2): 1798–1816. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
86. Litvinov V., Makarova M., Kudlay D. et al. In vitro activity of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(10). doi: 10.1099/jmm.0.001439.
87. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections. *Eur. Respir. J.* 2017(a); 49(3): 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
88. Zhu R., Shang Y., Chen S. et al. In vitro activity of the Sudapyridine (WX-081) against Non-Tuberculous Mycobacteria isolated in Beijing, China. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10(6): e0137222. doi: 10.1128/spectrumM.01372-22.

89. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Изучение лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих микобактерий комплекса *M. chelonae abscessus*. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2022; 10(4): 42–49.
90. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14(6): 665–671.
91. Hartman T.E., Swensen S.J., Williams D.E. Mycobacterium avium-intracellulare complex: evaluation with CT *Radiology.* 1993; 187: 23–26.
92. Moore E.H. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance *Radiology.* 1993; 187: 777–782.
93. Ikeda M., Kobashi Y., Mouri K. et al. Clinical analysis of pulmonary Mycobacterium avium complex disease in Japan. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(Suppl. 56): 2708s.
94. Tsuji T., Tanaka E., Hashimoto S. et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in diffuse panbronchiolitis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(Suppl. 56): 1730s.
95. Patz E.F., Swensen S.J., Erasmus J. Pulmonary manifestations of nontuberculous mycobacteria. *Radiol. Clin. North Am.* 1995; 33: 719–729.
96. Primack S.L., Logan M., Hartman T.E. et al. Pulmonary tuberculosis and Mycobacterium avium-intracellulare: a comparison of CT findings. *Radiology.* 1995; 194: 413–417.
97. Griffith D.E., Girard W.M., Wallace R.J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 1271–1278.
98. von Reyn C.F., 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; 5: 1122–1128.
99. Bottcher J., Gangl A. *Mycobacterium avium* ss *Paratuberculosis* combined serological testing and classification of individual animals and herds. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2004; 51: 443–448.
100. 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; 13 (11): 1422–1426.
101. Larrabee Jr.W.F., Talavera R. Skin sensitivity of adults on the isthmus of panama to Mycobacterium Xenopi Sensitin. *Am. J. of Tropical Med. and Hygiene.* 1981; 1(28): 106–109.
102. 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; 176(3): 306–313.
103. Ku J.H., Henkle E., Aksamit T.R. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial (NTM) pulmonary infection in the US bronchiectasis and NTM registry: treatment patterns, adverse events, and adherence to American Thoracic Society / Infectious Disease Society of America Treatment Guidelines. For the Bronchiectasis and NTM Research Registry investigators. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76(2): 338–341. doi.org/10.1093/cid/ciac788.
104. Johnson T.M., Byrd T.F., Drummond W.K. et al. Contemporary Pharmacotherapies for nontuberculosis mycobacterial infections: a narrative review. *Infect. Dis. Ther.* 2023. doi: 10.1007/s40121-022-00750-5.
105. Kim E.Y., Chi S.Y., Oh I.J. et al. Treatment outcome of combination therapy including clarithromycin for *Mycobacterium avium complex* Pulmonary Dis. *Korean J. Intern. Med.* 2011; 26(1): 54–59.
106. Yan M., Brode S.K., Marras T.K. The other nontuberculous mycobacteria: clinical aspects of lung disease caused by less common slowly growing Nontuberculous Mycobacteria Species. *Chest.* 2022; 3692(22): 3894–3896. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.025.
107. Lange C., Böttger E.C., Cambau C. et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *The Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(7): e178–e190.
108. Wallace R.J.Jr., Brown B.A., Onyi G.O. Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 773–775.
109. Hatakeyama S., Ohama Y., Okazaki M. et al. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 197.
110. Wallace R.J.Jr., Brown-Elliott B.A., Crist C.J. et al. Comparison of the in vitro activity of the glycol-cycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(10): 3164–3167.
111. Mycobacterium chelonae infections associated with facelifts: New Jersey, 2002–2003. Centers for Disease Control and Prevention *MMWR Morb. Mortal Wkly Re* 2004; 53; 192–194.
112. Akram S.M., Bhimji S.S. Mycobacterium Chelonae Source StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017. May 16.
113. Griffith D.E., Daley C.L. Treatment of Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Chest.* 2022; 161(1): 64–75. doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.035.
114. Carro M. L., Herranz B.E., Royo N.R. Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias. *Med. Clin. (Barc).* 2018; 150(5): 191–197.
115. Laudone T.W., Garner L., Kam C.W. et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(1): S55–S68.
116. Meir M.P., Barkan D. Alternative and experimental therapies of Mycobacterium abscessus infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6793. doi:10.3390/ijms21186793.
117. Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M. et al. Phage therapy of mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76(1): 103–112. doi: 10.1093/cid/ciac453.

118. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древаль П.А. и др. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. Туберкулез и болезни легких. 2016; 5: 18–26.
119. Johnson M.M.P., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections J. Thorac. Dis. 2014; 6 (3): 210–219.
120. Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005; 129(6): 1258–1265.
121. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N. et al. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. Ann. Thorac. Surg. 2004; 78(2): 399–403.
122. Kim J-Y., Lee H.W., Yim J-J., Kwak N. Outcomes of adjunctive surgery in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2022. S0012-3692(22)03907-1. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.037.
123. 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; 86. 41–42.
124. Youssefnia A., Pierre A., Hoder J.M. et al. Ancillary treatment of patients with lung disease due to non-tuberculous mycobacteria: a narrative review. J. Thorac. Dis. 2022; 14(9). 3575–3597. doi: 10.21037/jtd-22-410.
125. Ikegame S., Maki S., Wakamatsu K. et al. Nutritional assessment in patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Intern. Med. 2011; 50: 2541–2546.
126. Hayashi M.P., Takayanagi N., Kanauchi T. et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease AM. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 575–583.
127. Гунтупова Л.Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2020.
128. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
129. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2014.
130. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic actinomycetes: approved standard. 2<sup>nd</sup> ed. M 24 – A2. CLSI, 2011.

### Информация об авторах

**Борисов Сергей Евгеньевич** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы

**Гунтупова Лидия Доржиевна** — д. м. н., зав. отделением легочного туберкулеза ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 267-57-92; e-mail: guntupov@mail.ru (SPIN-код: 3043-7777, AuthorID: 718274)