

**Согласованные рекомендации
Американского фонда
кистозного фиброза
(муковисцидоза)
и Европейского общества
кистозного фиброза
по лечению микобактериоза
у пациентов с кистозным фиброзом**

**Издано Благотворительным фондом
«Острова»**

Санкт-Петербург, 2017

Р.А. Флото, К.Н. Оливьер, Л. Сайман и др

Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом – С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 32 с.: ил.

ISBN 978-5-9906416-6-2

US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society
consensus recommendations for the management of non-tuberculous
mycobacteria in individuals with cystic fibrosis

Редакторы:

R Andres Floto, Kenneth N Olivier, Lisa Saiman, Charles L Daley, Jean-Louis Herrmann, Jerry A Nick, Peadar G Noone, Diana Bilton, Paul Corris, Ronald L Gibson, Sarah E Hempstead, Karsten Koetz, Kathryn A Sabadosa, Isabelle Sermet-Gaudelus, Alan R Smyth, Jakko van Ingen, Richard J Wallace, Kevin L Winthrop, Bruce C Marshall, Charles S Haworth.

Перевод на русский язык выполнен
Благотворительным сообществом переводчиков
«Настоящее будущее».

Переводчики: *Елена Агафоничева, Полина Маганова, Татьяна Ходенева*

Редактор перевода *Н.Ю.Каширская*,
проф., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории генетической
эпидемиологии (группа муковисцидоза)
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Консультант *А.В.Лямин*,
к.м.н., врач-бактериолог Микробиологического отдела КДЛ
Клиник СамГМУ, доцент кафедры общей и клинической микробиологии,
иммунологии и аллергологии.

Данное издание не является учебником по медицине. Все рекомендации должны быть согласованы с лечащим врачом.

© Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al

US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis // Thorax 2016;71:i1-i22, http://thorax.bmj.com/content/71/Suppl_1/i1

© Авторские права на перевод издания на русский язык принадлежат Благотворительному фонду «Острова», г. Санкт-Петербург, 197101, ул. Малая Монетная, 2, оф.402,
тел. 8(812)633-33-46
Ostrovاسب@gmail.com
www.ostrovaru.com

**ОТКРЫТЫЙ
ДОСТУП**

Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом

Р. Андерс Флото,^{1,2} Кеннет Н. Оливье,³ Лиза Сайман,⁴ Чарльз Л. Дейли,⁵ Жан-Луи Херманн,^{6,7} Джерри А. Ник,⁸ Пидар Дж. Нун,⁹ Дайэна Билтон,¹⁰ Пол Коррис,¹¹ Рональд Л. Гибсон Ро,¹² Сара Э. Хемпстед,¹³ Карстен Кетц,¹⁴ Кэтрин А. Сабадоса,¹³ Изабель Серме-Годелю,¹⁵ Алан Р. Смит,¹⁶ Якко ван Инген,¹⁷ Ричард Дж. Уоллас,¹⁸ Кевин Л. Уинтроп,¹⁹ Брюс С. Маршалл,²⁰ Чарльз С. Хаворт²

► Дополнительные материалы публикуются исключительно в интернет-издании. Для просмотра посетите сайт журнала по адресу: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>.

Принадлежность авторов к научным учреждениям можно посмотреть в списке в конце статьи. Все вопросы направлять доктору Р. Андерсу Флото, Кембриджский институт медицинских исследований, Кембриджский университет, Биомедицинский кампус, Хиллз-Роуд, г. Кембридж CB2 0ХУ, Великобритания; arf27@cam.ac.uk

Материал получен 1 июня 2015 года, отрецензирован 17 сентября 2015 года, принят в печать 2 октября 2015 года



Open Access
Scan to access more
free content



CrossMark

АННОТАЦИЯ

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) представляют собой группу микроорганизмов, которая широко распространена в окружающей среде и может стать причиной развития хронической легочной инфекции особенно у пациентов с уже имеющимся воспалительными изменениями в легочной ткани, например, при муковисцидозе (МВ). Поражение легких, вызванное НТМБ, может представлять серьезную опасность для здоровья пациентов с МВ, однако на современном этапе диагностики и лечения микобактериозов не стандартизированы. В рамках работы над данной проблемой Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) создали комиссию врачей-специалистов, целью которой стала разработка рекомендаций по скринингу, исследованию, диагностике и лечению поражений легких, вызванного НТМБ – микобактериозов – у пациентов с МВ. В работе комиссии приняли участие девятнадцать специалистов. Для составления рекомендаций был использован метод формулировки проблемы PICO (пациент/популяция – вмешательство – сравнение – исходы), а также систематические обзоры научной литературы по данной теме. Консенсус достигался путем проведения анонимного голосования среди членов комиссии, которым было предложено оценить каждое утверждение по шкале от 0 до 9, где 0 означал бы полное несогласие, а 9 – полное согласие с тем или иным утверждением. Если в результате 80% и более полученных ответов располагались на оценочной шкале между 7 и 9, то такой результат считался «положительным» согласием. Кроме того, комиссия представила результаты своей работы на суд профессионального сообщества специалистов по МВ в

США и Европе и учла полученные отзывы при составлении итоговых рекомендаций. Для достижения 80% консенсуса между участниками комиссии по каждому пункту рекомендаций было проведено три тура голосования. Таким образом, удалось выработать ряд практически ориентированных, научно обоснованных рекомендаций для скрининга, исследования, диагностики и лечения НТМБ у пациентов с МВ, предложенных в качестве начальной ступени по оптимизации процесса ведения пациентов с МВ, осложненным микобактериозом.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиология нетуберкулезного микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) все чаще выделяют в мокроте взрослых пациентов и детей с МВ проживающих как в Северной Америке, так и в Европе^{1–17}. По оценкам ученых, распространенность НТМБ среди больных МВ выросла с 1,3%, по результатам самого первого исследования, проведенного в 1981 году¹, до 32,7% по данным исследования взрослых пациентов в возрасте 40 лет и старше с МВ в штате Колорадо, США⁹. На сегодняшний день, в трех самых крупных опубликованных исследованиях, в которых изучался материал от 986⁶, 1216¹⁵ и 1582¹⁷ пациентов с МВ, культуры НТМБ были обнаружены в 13,0%, 13,7% и 6,6% случаев соответственно. Не так давно проведенный анализ данных регистра Американского фонда МВ выявил, что распространенность НТМБ среди пациентов с МВ в США составляет 12%¹⁸, однако в разных штатах показатели значительно отличались (0–28%)¹⁹. В Северной Америке и Европе у пациентов с МВ чаще всего

выявляются культуры, относящиеся к группе медленнорастущих микобактерий, в частности представители *Mycobacterium avium complex* (MAC) (в том числе *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. chimaera*), которые встречаются при анализе распространенности НТМБ, выделенных из мокроты пациентов приблизительно в 72% случаев⁶. А также представители быстрорастущих видов – *M. abscessus complex* (MABSC) (включаящей подвиды *M. abscessus subsp abscessus* (*M. a. abscessus*), *M. a. bolletii*²⁰ и *M. a. massiliense*^{21, 22} (последний, в настоящее время, считается частью подвида *M. a. bolletii*)). На настоящий момент, последний комплекс во многих профильных центрах считается самой распространенной группой НТМБ, встречающейся у пациентов с МВ^{7, 15, 17, 21}. К другим реже выделяемым видам НТМБ, выделяемым от пациентов с МВ относятся *M. simiae*¹¹, *M. kansasii* и *M. fortuitum*²⁶. Стоит отметить, что в отношении распространенности НТМБ и относительной частотности различных видов наблюдается географический разброс, причем как от страны к стране, так и внутри отдельно взятых стран^{6, 17, 19, 24, 25, 27}. Инфицирование НТМБ прочно связано с возрастом пациента с МВ – чем старше пациент, тем больше вероятность выделения НТМБ из клинического материала. У 10-летних детей НТМБ встречается в 10% случаев, а у взрослых пациентов старше 40 лет – в более чем 30% случаев⁹.

У более 50% пациентов, у которых МВ был диагностирован во взрослом возрасте (в основном, у женщин), НТМБ колонизируют дыхательные пути⁹. Наблюдается тенденция преобладания того или иного вида НТМБ в зависимости от возраста пациента с МВ: MAC чаще встречаются у пациентов старше 25 лет^{6, 7, 14, 17, 27}, а бактерии MABSC характерны для всех возрастных групп, однако, согласно данным некоторых исследований, пик инфицированности приходится на пациентов в возрасте 11-15 лет^{17, 28}. Кроме того, по данным Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) различные виды НТМБ характеризуются различной вирулентностью, так, у пациентов с MABSC чаще других диагностируется микобактериоз (см. раздел «Диагноз микобактериоз при МВ»). Заболевание протекает у таких пациентов тяжелее, а смертность выше, чем в других случаях, что связано с более быстрыми темпами снижения функции легких^{15, 27, 29, 30}. За последние 40 лет было зафиксировано увеличение частоты распространения НТМБ, выделенных из мокроты с МВ^{1, 6, 15, 17, 18, 23}, что частично отражает те изменения, которые наблюдались в указанный период у пациентов, не страдающих МВ³¹⁻³⁸. С одной стороны, рост частоты диагностики микобактериозов может быть

связан с улучшением качества наблюдения за больными, с другой, с усовершенствованием методов микробиологического исследования и выделения микроорганизмов^{6, 27, 39-42}, тем не менее есть прямые доказательства того, что за данной тенденцией стоит реальный рост заболеваемости микобактериозами. В ряде исследований МВ⁴³ приведена статистика роста заболеваемости микобактериозами из года в год, при этом интенсивность наблюдения за больными и методики выделения культур остаются на прежнем уровне. Исследования кожных проб среди населения США выявили увеличение числа случаев реагирования на антигены НТМБ⁴⁴, что косвенно указывает на возможность роста заболеваемости НТМБ (см. ниже). Кроме того, относительная частота обнаружения бактерии *M. abscessus* в клиническом материале, собранном от пациентов с МВ, за последнее время значительно возросла как в США, так и в Европе^{2, 6, 15, 17, 23, 27}, что скорее говорит о реальном изменении уровня инфицированности НТМБ, чем об увеличении количества проб, собранных от населения. К числу возможных причин, объясняющих то, что выделение НТМБ стало встречаться у пациентов с МВ все чаще и чаще, можно отнести следующие: рост риска заражения НТМБ, связанный с более щадящими температурными настройками домашних бойлерных систем⁴³, более частый контакт с мелкодисперсной (аэрозольной) водой в душе^{46, 47}, более частое применение антибиотиков, в результате которого в легких создается благоприятная для НТМБ среда²⁷, длительное применение медицинских препаратов, которые способствуют снижению сопротивляемости организма человека по отношению к НТМБ⁴³ и/или распространение НТМБ посредством контактов между людьми^{48, 49}.

Микобактериозы у пациентов с МВ

НТМБ может вызвать прогрессирующее воспалительное поражение легких – заболевание, которое называется микобактериозом^{50, 51} и характеризуется наличием специфических микробиологических, клинических и рентгенологических признаков, описанных в разделе «Диагноз НТМБЛ при МВ». Однако в последнее время было доказано, что НТМБ могут также присутствовать в легких пациента с МВ, временно, нерегулярно или постоянно, не вызывая при этом развитие микобактериоза и представляя собой бессимптомную инфекцию, обнаружение и диагностирование которой в этом случае сопряжено со значительными трудностями³⁰. Кроме того, есть и другие трудности – например, выделение НТМБ из мокроты и других легочных проб или определение того, когда и как нужно начинать лечение микобактериоза (как отмечено в последнем систематическом обзоре

Кокрейновского сотрудничества⁵²), а также то, какое влияние НТМБ могут оказать на пациентов, которых готовят к трансплантации легких. Как следствие всего вышесказанного, Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) предприняли попытку выработать согласованные рекомендации для врачей с целью упорядочивания и стандартизации процедуры ведения больных с одновременным диагнозом микобактериоз и МВ, что позволило бы провести проспективную оценку имеющихся в настоящее время наилучших практик и сформировать базу для научно-исследовательских программ в будущем. Представленные в статье консенсусные утверждения были выработаны для ведения, как взрослых пациентов, так и детей с МВ, инфицированных НТМБ. Учитывая фактическое отсутствие опубликованных материалов, содержащих руководство для врачей-педиатров⁵³, рекомендации по лечению детей с МВ, инфицированных НТМБ, составлены путем экстраполяции данных по взрослым пациентам с учетом практического опыта экспертов и необходимости корректировки схемы приема лекарственных препаратов и, в большинстве своем, (кроме случаев, когда указано иное) не отличаются от рекомендаций для взрослых пациентов.

МЕТОДОЛОГИЯ

Структура экспертной комиссии

Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) пригласили экспертов принять участие в работе комиссии по выработке положений-рекомендаций. Комиссия была сформирована из 19 специалистов (10 из США и 9 из стран Европы) по МВ и микобактериозам с обширным опытом работы, в число которых вошли специалисты по МВ у взрослых и детей, специалисты по трансплантации легких, микробиологи, инфекционисты, а также родственник пациента с МВ. Комиссия была создана в мае 2012 года, и ее участники были разбиты на пять рабочих подгрупп, каждая из которых отвечала за отдельную тему: эпидемиология и факторы риска, скрининг, микробиология, лечение и трансплантация. Каждая подгруппа выработала по своей теме ряд вопросов, используя схему PICO (метод постановки вопросов по четырем составляющим: пациент/популяция – вмешательство – сравнение – исход)⁵⁴. После этого вопросы обсуждались и утверждались всей комиссией, а потом проводился систематический информационный поиск по базам научной литературы.

Экспертное обсуждение и голосование

Участники каждой из экспертных подгрупп использовали метод формулировки проблемы PICO в

качестве руководства для поиска информации в базе данных PubMed. Все поисковые операции проводились на английском языке и ограничивались периодом с 1984 по 2013 года. Кроме того, подгруппы искали относящиеся к своей теме рекомендации через веб-сайты Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA), а также на вебсайтах Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Фонда МВ Великобритании (UK CF Trust). После обзора существующих в научной литературе положений и рекомендаций члены подгруппы приступали к выработке собственных рекомендаций. В октябре 2012 года было проведено повторное собрание, в ходе которого члены подгрупп отредактировали предварительные рекомендации. Кроме того, с помощью голосования было установлено пороговое значение для принятия каждой рекомендации – для этого рекомендация должна была получить одобрение 80% всех экспертов-участников комиссии (19). Комиссия также проголосовала за неиспользование системы оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE, учитывая скудность имеющихся данных клинических испытаний. Каждая подгруппа загрузила полученные в ходе работы предварительные вопросы в электронный поисковый инструмент (программа Survey Monkey) для проведения анонимного голосования и получения комментариев от всех участников комиссии. Процесс контролировался проектным координатором, который попросил всех участников комиссии оценить каждое утверждение по шкале от 0 до 9, где 0 означал бы полное несогласие с высказанной мыслью, а 9 – полное согласие; при этом 80% ответов между 7 и 9 по шкале согласия считалось «положительным», достаточным согласием. Под каждым из утверждений было выделено место для комментариев, где голосующие могли привести цитаты из научных источников в подтверждение высказанного мнения или для обоснования предложенных поправок. Члены комиссии должны были проголосовать по всем без исключения утверждениям независимо от личного опыта, специализации и роли в работе комиссии. Было проведено несколько последовательных туров голосования с последующим внесением поправок в текст рекомендаций, и в каждом случае членов комиссии просили проголосовать в течение трех недель. Перед каждым следующим туром голосования председатели комиссии анализировали полученные результаты и редактировали положения-рекомендации исходя из оставленных респондентами комментариев.

Сторонняя экспертная оценка

Полученные таким способом предварительные рекомендации были представлены на Североамерикан-

ской конференции по МВ и на съезде Европейского общества МВ в 2013 году. Кроме того, экспертный комитет разослал рекомендации специалистам по МВ из профессиональных сообществ США и Европы, в том числе врачам, медсестрам, физиотерапевтам и специалистам по респираторной терапии, а также родителям пациентов и самим пациентам с МВ, с просьбой выслать замечания и комментарии. Все полученные таким образом комментарии были обработаны и учтены экспертной комиссией в ходе подготовки итоговой версии рекомендаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Итоговые рекомендации и результаты голосования комиссии

Для достижения 80-процентного порога одобрения по каждому утверждению-рекомендации было проведено три тура голосования. В первом туре на голосование были вынесены 53 рекомендации, во втором и третьем – 50 рекомендаций.

Ниже в *Таблице 1* приведены итоговые рекомендации и уровень консенсуса по каждой из них (в процентах).

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по НТМБ

Рекомендация	Консенсус (%)
<i>Рекомендация 1:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что потенциал перекрестного заражения НТМБ (в особенности, это касается комплекса <i>Mycobacterium abscessus</i>) между пациентами с МВ должен быть сведен к минимуму за счет соблюдения государственных санитарно-эпидемических норм.	94
<i>Рекомендация 2:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют ежегодно брать пробу на культуры НТМБ при наличии непроизвольного отхаркивания у пациентов со стабильным течением болезни.	94
<i>Рекомендация 3:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что при отсутствии клинических проявлений, свидетельствующих о возможном развитии микобактериоза, пациентам, у которых нет непроизвольного отхаркивания мокроты, скрининг на культуры НТМБ не требуется.	100
<i>Рекомендация 4:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что для скрининга НТМБ нужно использовать посеы и мазки на наличие кислотоустойчивых бактерий, которые берутся из мокроты пациента.	100
<i>Рекомендация 5:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют брать орофарингеальные мазки для скрининга НТМБ.	100
<i>Рекомендация 6:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что посеы культур и мазки на кислотоустойчивые бактерии, взятые из мокроты пациента, индуцированной мокроты, смыва бронхов или образцов бронхоальвеолярного лаважа могут быть использованы для проверки подозрений, что пациент с МВ имеет также и микобактериоз.	100
<i>Рекомендация 7:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют использование трансбронхиальной биопсии (ТББ) как рутинной медицинской практики, для обнаружения НТМБ у пациентов с МВ, если есть основания подозревать у них микобактериоз.	100
<i>Рекомендация 8:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют взятие орофарингеальных мазков на посев культур для диагностики микобактериоза у пациентов с МВ.	100
<i>Рекомендация 9:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить посев клинического материала из дыхательных путей на плотные и жидкие питательные среды.	100
<i>Рекомендация 10:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что длительность инкубации для выделения НТМБ должна быть не менее шести недель.	100
<i>Рекомендация 11:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить манипуляции с биоматериалом в течение 24 часов с момента его сбора для оптимизации обнаружения НТМБ. Если предвидится задержка, и проба поступит в работу по истечении этого времени, рекомендуется подвергнуть ее предварительной заморозке.	100
<i>Рекомендация 12:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить деконтаминацию образцов биоматериала, взятого из дыхательных путей, стандартным методом с использованием N-ацетил-L-цистеина, NALC (0.5%) и гидроокиси натрия, NaOH (2%).	100
<i>Рекомендация 13:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что если после обработки материала стандартным раствором NALC-NaOH образец остается загрязненным грамотрицательными бактериями, его необходимо обработать или 5% раствором щавелевой кислоты, или 1% раствором хлорексидина.	100

ТАБЛИЦА 1. Продолжение

Рекомендация	Консенсус (%)
<i>Рекомендация 14:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют использовать некультуральные методы для обнаружения НТМБ в образцах материала из дыхательных путей пациента.	100
<i>Рекомендация 15:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что все изоляты НТМБ, выделенные у пациентов с МВ, должны пройти молекулярную идентификацию.	100
<i>Рекомендация 16:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что необходимо идентифицировать все изоляты НТМБ, выделенные у пациентов с МВ, до вида, за исключением <i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> и <i>M. chimaera</i> , для которых достаточно установить принадлежность к комплексу МАС, а также за исключением комплекса <i>M. abscessus</i> , в случае с которым необходимо установить подвид.	83
<i>Рекомендация 17:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проведение теста на чувствительность к кларитромицину для микроорганизмов группы МАС, причем тест должен проводиться на изоляте, выделенном из материала до начала лечения пациента. Тест на чувствительность к кларитромицину следует также проводить и на последующих изолятах, в том случае, если: (а) пациент не подает признаков конверсии бактериальной культуры по прошествии 6 месяцев с момента начала лечения НТМБ; (б) после начальной конверсии культуры в период проведения терапии в образцах мокроты пациента снова выявляются МАС при высеве или (в) МАС снова выделяется при высеве после завершения лечения микобактериоза.	94
<i>Рекомендация 18:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют для группы видов <i>M. abscessus complex</i> проводить тест на чувствительность, как минимум, к кларитромицину, цефокситину и амикацину (а также желателно включить тигециклин, имипенем, миноциклин, моксифлоксацин и линезолид).	89
<i>Рекомендация 19:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить тесты на чувствительность к антибиотикам, руководствуясь правилами Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).	100
<i>Рекомендация 20:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют использовать для диагностики микобактериоза у пациентов с МВ критерии, сформулированные Американским торакальным обществом (ATS) и Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA) (Официальное заявление ATS/IDSA от 2007 года).	100
<i>Рекомендация 21:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют при определении клинической значимости выделения НТМБ считать другие присущие МВ патогенные микроорганизмы и сопутствующие заболевания факторами, которые потенциально способны вызывать у пациента те или иные симптомы и влиять на рентгенологическую картину заболевания.	100
<i>Рекомендация 22:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют назначение терапии против НТМБ пациентам с МВ, у которых присутствует выраженный микобактериоз в соответствии с критериями ATS/IDSA.	100
<i>Рекомендация 23:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что во время проведения исследований на инфицированность НТМБ пациенты, принимающие азитромицин в рамках лекарственной схемы для лечения МВ и инфицированные НТМБ, должны приостановить прием препарата, так как монотерапия азитромицином может привести к резистентности к нему. При условии соблюдения критериев для инфицирования НТМБ может быть введена схема комбинированного лекарственного лечения с макролидом.	89
<i>Рекомендация 24:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями <i>M. abscessus complex</i> – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения.	100
<i>Рекомендация 25:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина) в сочетании с амикацином внутривенно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из следующих препаратов: внутривенно тигециклин, имипенем или цефокситин, что определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам. Длительность фазы интенсивного лечения зависит от степени тяжести заболевания, результатов назначенного лечения и переносимости пациентом лекарственной схемы.	83
<i>Рекомендация 26:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что поддерживающая фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина) и ингаляции амикацином в сочетании с двумя-тремя из следующих дополнительных антибиотиков перорально: миноциклин, клофазимин, моксифлоксацин и линезолид. Выбор препаратов определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам.	89

ТАБЛИЦА 1. Продолжение

Рекомендация	Консенсус (%)
<i>Рекомендация 27:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считает, что лечением пациентов с микобактериозом, вызванным НТМБ из группы <i>M. abscessus complex</i> должны совместно заниматься специалисты по МВ и микобактериозам, поскольку довольно часто у таких пациентов появляется лекарственная непереносимость и интоксикация, и тогда требуется изменить схему приема антибиотиков.	89
<i>Рекомендация 28:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) категорически не рекомендуют применение монотерапии макролидами или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы <i>M. abscessus complex</i> .	100
<i>Рекомендация 29:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют одну и ту же схему лекарственной терапии для всех видов НТМБ, относящихся к группе МАС.	94
<i>Рекомендация 30:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют в случае с чувствительной к кларитромицину формой микобактериоза, вызванного НТМБ группы МАС применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно азитромицина), рифампина и этамбутола.	89
<i>Рекомендация 31:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют применять прерывистую схему (три раза в неделю) перорального приема антибиотиков для лечения микобактериоза, вызванного НТМБ из группы МАС.	89
<i>Рекомендация 32:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) категорически не рекомендуют применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы МАС.	100
<i>Рекомендация 33:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют при лечении микобактериозов, вызванных НТМБ из группы МАС проводить начальный курс амикацина внутривенно при наличии одного или нескольких нижеследующих условий: i. Положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей; ii. Рентгенологическая картина образования в легких каверн или тяжелой инфекции; iii. Системные признаки заболевания.	94
<i>Рекомендация 34:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что лечением пациентов с формой микобактериозов, вызванных НТМБ из группы МАС, резистентной к кларитромицину, должны совместно заниматься специалисты в области микобактериозов и МВ.	89
<i>Рекомендация 35:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют посылать образцы свободно отделяемой или индуцированной мокроты пациентов с МВ, получающих лечение от НТМБ, на анализ культур НТМБ каждые 4-8 недель в течение всего курса лечения для оценки микробиологического ответа.	94
<i>Рекомендация 36:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют устанавливать график определения лекарственной интоксикации у пациента (в том числе, ослабления и потери слуха и зрения, нарушения функции почек и печени) в самом начале курса лечения от инфекций, вызванных НТМБ, а потом последовательно реализовывать намеченные обследования по ходу лечения, в соответствии с тем, какие препараты были назначены пациенту.	100
<i>Рекомендация 37:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких непосредственно перед началом лечения и в конце курса лечения для оценки рентгенологического ответа.	94
<i>Рекомендация 38:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют продлевать курс антибиотиков для лечения инфекций, вызванных НТМБ на период 12 месяцев после наступления конверсии культуры (которая определяется как три последовательных отрицательных мазка, при этом дата первой отрицательной культуры считается временем наступления конверсии) при условии, что на всем протяжении этих 12 месяцев положительных культур больше обнаружено не было.	94
<i>Рекомендация 39:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют применять к пациентам, у которых оптимальная терапия против НТМБ не привела к наступлению конверсии, долгосрочную супрессивную терапию антибиотиками.	94
<i>Рекомендация 40:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что при введении пациенту амикацина внутривенно или стрептомицина внутривенно, или внутримышечно необходимо контролировать параметры сыворотки крови и регулировать дозу препаратов соответственно для минимизации их ототоксического и нефротоксического действия.	100
<i>Рекомендация 41:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют проводить анализ параметров сыворотки при назначении других антимикобактериальных препаратов на постоянной основе. Тем не менее, абсорбция поступающих в организм перорально препаратов при МВ часто снижается. Таким образом, мониторинг действия лекарственных средств должен проводиться для пациентов, состояние которых не улучшается, несмотря на лечение по рекомендованной лекарственной схеме, а также для тех, кто принимает сопутствующие лекарственные препараты, которые могут вступать в серьезное взаимодействие с анти-НТМБ препаратами.	100

ТАБЛИЦА 1. Продолжение

Рекомендация	Консенсус (%)
<i>Рекомендация 42:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют назначать интерферон γ в качестве вспомогательной терапии при микобактериозах у пациентов с МВ.	89
<i>Рекомендация 43:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что добавки витамина D должны назначаться пациентам в соответствии с принятыми на национальном уровне стандартами по лечению МВ.	94
<i>Рекомендация 44:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют применять резекцию легкого только при крайних обстоятельствах, кроме того подобное решение должно приниматься совместно специалистами по лечению микобактериоза и МВ.	83
<i>Рекомендация 45:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что все пациенты с МВ, которым планируется провести трансплантацию легкого, должны пройти обследование на предмет инфицированности НМТБ.	100
<i>Рекомендация 46:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что наличие у пациентов НТМБ-положительных образцов мокроты из дыхательных путей, в настоящем или прошлом, не должно становиться препятствием для проведения у них трансплантации легкого.	94
<i>Рекомендация 47:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что пациенты с МВ, у которых обнаружены НТМБ, и для которых рассматривается вариант трансплантации, должны начать лечение до постановки в список ожидания на операцию.	100
<i>Рекомендация 48:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что пациенты с МВ, которые получают лечение от НТМБ-инфекции и имеют несколько отрицательных мазков на культуры подряд, могут рассматриваться как кандидаты в список на пересадку легкого.	100
<i>Рекомендация 49:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что пациенты с МВ, которые завершили курс терапии от НТМБ, результатом которого стало явная эрадикация патогенных микроорганизмов, могут рассматриваться как кандидаты в список на пересадку легкого.	100
<i>Рекомендация 50:</i> Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что присутствие в организме пациента персистирующей инфекции, вызванной <i>M. abscessus complex</i> или инфекции МАС, несмотря на проведение оптимальной терапии, не является абсолютным противопоказанием к операции по пересадке легкого.	94

КУБ – кислотоустойчивые бактерии; КФ – кистозный фиброз; CLSI – Института клинических и лабораторных стандартов; ECFS – Европейское общество кистозного фиброза; КТБП – компьютерная томография высокого разрешения; МАС – *M. avium complex*; НТМБ – нетуберкулезные микобактерии.

ФАКТОРЫ РИСКА

Есть ли устранимые факторы риска для развития микобактериозов у пациентов с МВ?

Рекомендация 1: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что потенциал перекрестного заражения НТМБ (в особенности, это касается комплекса *M. abscessus*) между пациентами с МВ должен быть сведен к минимуму за счет соблюдения государственных санитарно-эпидемиологических норм.

Сопутствующее МВ поражение легких однозначно является благоприятной средой для развития микобактериозов, что связано с наличием у пациента структурных изменений в легких, ослаблением мукоцилиарного клиренса и воспалением дыхательных путей – все это, как считают специалисты, способствует развитию хронической инфекции, вызванной НТМБ⁵⁵. Дисфункция трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) может сама по себе быть фактором риска для развития инфекции, вызванной

НТМБ (хотя патофизиология этого процесса неизвестна), поскольку статистические показатели гетерозиготности для мутаций гена CFTR у населения, не страдающего МВ, но при этом имеющего микобактериоз, достаточно высоки (30-50%)^{56, 57}.

Тем не менее, иные факторы риска, способствующие инфицированию НТМБ или развитию НТМБЛ среди определенных групп пациентов с МВ, большей частью, малоизучены, а результаты многих из проведенных в этой области исследований открыто противоречат друг другу. Ниже перечислены потенциальные факторы риска, способствующие инфицированию НТМБ.

Функция легких

По вопросу о том, как результаты спирометрии пациента соотносятся с вероятностью инфицирования НТМБ, мнения ученых резко расходятся. В некоторых исследованиях утверждается, что нет никакой связи между инфицированием НТМБ и функцией лег-

ких¹³, в других предполагается, что чем выше показатель форсированного объема выдоха за одну секунду (FEV₁), тем больше вероятность инфицирования⁶, в-третьих, напротив, говорится о связи заболевания с нарушениями легочной функции^{11, 15, 30}. В поддержку версии о том, что вероятность заражения НТМБ выше среди пациентов с МВ, у которых наблюдается тяжелая дисфункция легких, говорит тот факт, что в пробах мокроты среди пациентов, направленных на трансплантацию легкого, частота обнаружения культур НТМБ достигает 19,7%²⁹.

Легочная инфекция, вызванная специфическими патогенами

Согласно некоторым исследованиям, если у пациента с МВ были выявлены НТМБ, то чаще всего она будет сочетаться с инфекцией, вызванной *Staphylococcus aureus*, реже встречается хроническая легочная инфекция, вызванная штаммом *Pseudomonas aeruginosa*^{6, 7, 58}. В других работах, напротив, утверждается, что положительный высеv НТМБ сочетается с высокими показателями заболеваемости инфекцией *P. aeruginosa*¹¹, отмечается также aberrантная связь НТМБ с инфекцией, вызванной бактерией *S. maltophilia*^{6, 58}. И напротив, исследователями отмечается стабильная связь между наличием в организме пациента НТМБ и колонизацией/инфекцией *Aspergillus fumigatus*^{11, 15, 59}, при этом в ряде работ указывается на связь с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА)^{7, 27, 60}.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Кортикостероиды

Воздействие системных стероидов на процесс инфицирования НТМБ достаточно неоднозначно. В научной среде выдвигались различные предположения: и в пользу того, что стероиды могут защищать организм от инфекции НТМБ⁵⁸, и того, что они, наоборот, способствуют развитию предрасположенности к этой инфекции⁶⁰, или же что они никак не влияют на возможность заразиться НТМБ^{4, 11, 12}. Тем не менее, последние исследования пациентов, не имеющих МВ, дали ученым возможность сделать вывод о том, что принятие пероральных и некоторых ингаляционных кортикостероидов увеличивает риск заражения инфекцией НТМБ⁶¹⁻⁶³.

Ингибиторы протонной помпы

Воздействие ингибиторов протонной помпы (ИПП) остается неясным. Исследователи отмечают, что применение ИПП связано с развитием легочной инфекции, вызванной НТМБ из МАС, у пациентов, не имеющих МВ⁶⁴. При этом ИПП способствует большей выживаемости НТМБ в желудочно-кишечном тракте и может

стать причиной последующей колонизации легких посредством аспирации содержимого желудка.

Азитромицин

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению проблемы долгосрочного приема азитромицина как фактора риска, увеличивающего вероятность инфицирования НТМБ. Авторы крупного исследования взрослых пациентов с МВ Ренна М. и др.⁴³ опубликовали статистику, указывающую на рост ежегодной заболеваемости НТМБ в связи с длительным приемом пациентами азитромицина. Используя результаты лабораторных исследований и опытов на мышах, ученые сделали вывод, что азитромицин блокирует процесс аутофагии НТМБ, который идет внутри макрофагов. Полученные в этом исследовании методом «случай-контроль» результаты, согласно которым многие пациенты с высеvом НТМБ принимали увеличенные дозы препарата азитромицин, принимаются и авторами других крупных ретроспективных исследований, однако, они не делают вывода о наличии такой связи между азитромицином и инфицированием НТМБ^{12, 13, 59, 65-67}. К ним относится и недавно опубликованное исследование «случай-контроль» внутри когорты (методом вложенной выборки) по регистру МВ, в котором делается обратное предположение о том, что длительный прием азитромицина может защитить от заражения НТМБ⁶⁷.

Заражение НТМБ

перекрестным инфицированием

Долгое время передача инфекции НТМБ от человека к человеку считалась маловероятной. В двух независимых исследованиях было показано, что у пациентов, даже у детей одних родителей, живущих под одной крышей на протяжении более 10 лет, штаммы культур индивидуальны^{7, 68}, что подтверждает несостоятельность версии о передаче инфекции от одного пациента к другому. Тем не менее, в Вашингтонском университете был описан клинический случай, когда была зафиксирована вспышка инфекции *M. a. massiliense* у пяти пациентов⁴⁸, при этом перекрестное инфицирование, по всей вероятности, произошло во время их совместного пребывания в клинике. В ходе недавних исследований британского центра МВ для взрослых пациентов было проведено определение полного генома и выполнены тесты на определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам у 168 изолятов *M. abscessus*, последовательно выделенных у 32 пациентов. В результате был установлен факт частой, возможно не прямой, передачи культуры *M. a. massiliense* от одного пациента с МВ другому, несмотря на принятые в клинике меры по предотвращению перекрест-

ного инфицирования⁶⁹. Результаты данных исследований говорят о том, что перекрестное инфицирование может быть одним из значимых механизмов передачи инфекции *M. abscessus* от одного человека к другому (по крайней мере, среди пациентов с МВ). Других опубликованных исследований, в которых рассматривался бы подобный механизм заражения для остальных видов НТМБ, на сегодняшний день нет. К иным факторам, выявленным в ходе исследования групп населения без МВ и изучения микобактерии *M. tuberculosis*, а после экстраполированным на процесс заражения НТМБ среди пациентов с МВ, можно отнести следующие: нехватка витамина D^{70, 71}, наличие у пациента гастроэзофагального рефлюкса^{64, 72}, низкий индекс массы тела^{56, 73} или недостаточность питания⁷⁴.

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как часто пациентам с МВ необходимо проходить скрининговые исследования на наличие в организме НТМБ?

Рекомендация 2: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют ежегодно брать пробу на культуры НТМБ при наличии непроизвольного отхаркивания у пациентов со стабильным течением болезни.

Рекомендация 3: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что при отсутствии клинических проявлений, свидетельствующих о возможном микобактериозе, пациентам, у которых нет непроизвольного отхаркивания мокроты, скрининг на культуры НТМБ не требуется.

За последние двадцать лет в заключениях специалистов и экспертов не раз выражался призыв регулярно проводить скрининговые исследования на НТМБ всем пациентам с МВ. Однако оптимальная регулярность таких проверок или методология контроля за НТМБ у пациентов с МВ определены не были. НТМБ присутствуют в окружающей нас среде повсеместно, поэтому с большой долей вероятности эти бактерии попадают в дыхательные пути пациентов с МВ, в качестве транзитной микрофлоры. Слишком частое проведение скрининговых исследований, таким образом, приведет к обнаружению в организме пациента большого числа положительных культур¹¹, многие из которых могут быть никак не связаны с микобактериозом^{6, 30, 58}. Это будет только лишний раз тревожить пациентов и их врачей и может стать поводом для назначения дополнительных (возможно, инвазивных) исследований. Однако признаки и симптомы микобактериоза зачастую имеют слабовыраженный и неспецифический характер, из-за чего на постановку правильного диагноза иногда уходят годы, либо же диагностировать заболевание и вовсе не удается, если отсутствует эффективный медицинский надзор⁴. Кроме того, системати-

ческое проведение скринингов дает исследователям возможность точнее определить, какие факторы влияют на восприимчивость организма человека к заболеванию, процессы заражения инфекцией и её передачи другим пациентам, вирулентность НТМБ, о чем на сегодняшний день имеется очень мало сведений. Важно отметить, что под скрининговыми исследованиями здесь понимается забор образцов биологического материала у пациентов, подозревать наличие НТМБ у которых нет никаких клинических, микробиологических или рентгенологических оснований, и, следовательно, нужно проводить различие между скринингом и стратегиями изучения и диагностирования НТМБ (см. раздел «Диагноз микобактериоз при МВ»).

И хотя современная наука и не располагает полными данными о том, какие факторы вызывают у пациентов с МВ предрасположенность к инфекции НТМБ, тем не менее, специалисты сходятся на том, что определенные группы населения подвержены большему риску заражения, и, следовательно, для них скрининговые исследования нужно проводить чаще. К таким группам населения относятся пациенты с легочным заболеванием на поздней стадии развития и наличием положительных мазков на НТМБ в прошлом, а также пациенты, проживающие в районах с высокой заболеваемостью НТМБ. И, наоборот, для пациентов, не входящих в перечисленные группы риска, заболеваемость НТМБ будет ниже, а значит, им разрешается проходить скрининг реже – в некоторых случаях достаточно одного раза в год. В дополнение нужно сказать, что проведение НТМБ-скрининга обязательно перед началом долгосрочной терапии азитромицином, для того чтобы исключить риск назначения неподходящей монотерапии макролидом в условиях не диагностированного микобактериоза (в соответствии с принятыми в медицинском сообществе протоколами лечения⁷⁵).

Как следует проводить скрининговые исследования для выявления НТМБ?

Рекомендация 4: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что для скрининга НТМБ нужно использовать посевы и мазки на наличие кислотоустойчивых бактерий, которые берутся из мокроты пациента.

Рекомендация 5: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют брать орофарингеальные мазки для скрининга НТМБ.

В большинстве опубликованных материалов о частоте заболевания микобактериозами среди пациентов с МВ упоминается использование посевов и мазков на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), которые берутся из мокроты пациента, в качестве стандартного скринингового метода^{4, 6, 7, 11, 13, 17}. На сегодня,

чувствительность образцов произвольно отделяемой мокроты и образцов мокроты, индуцированной с помощью гипертонического солевого раствора, напрямую не сопоставлялась. Анализ индуцированной мокроты позволяет обнаружить стандартные для МВ патогены точно так же, как анализ свободно отделяемой мокроты, или даже лучше⁷⁶, поэтому данная процедура широко применяется для сбора образцов мокроты на определение микобактериальных культур в центрах по лечению МВ по всему миру.

Тем не менее, Комитет по консенсусу пришел к выводу, что из-за неудобства забор мокроты не должен использоваться в качестве инструмента скрининга у людей без признаков микобактериозов, которые не могут произвольно выделять мокроту. Как обсуждалось в разделе «Микробиология», в настоящее время нет других проверенных методов скрининга для выявления НТМБ у пациентов с МВ. Хотя положительные культуры были обнаружены с помощью аспирации содержимого гортани, взятия орофарингеальных мазков или желудочного аспирата, данных в пользу их применения недостаточно. Кожное обследование на гиперчувствительность замедленного типа к антигенам НТМБ не является достаточно чувствительным или специфичным для использования при наблюдении за популяцией пациентов с МВ. Серологические анализы, такие как определение IgG к антигену A60 *Mycobacterium spp.* для наблюдения за микобактериозами, кажутся перспективными⁴², но не были подтверждены в популяции МВ.

МИКРОБИОЛОГИЯ

Какие образцы содержимого дыхательных путей следует использовать для определения наличия микобактериоза у пациентов с МВ?

Рекомендация 6: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что посевы культур и мазки на кислотоустойчивые бактерии, взятые из мокроты пациента, индуцированной мокроты, смыва бронхов или образцов бронхоальвеолярного лаважа могут быть использованы для проверки подозрений, что пациент с МВ имеет также и микобактериоз.

Рекомендация 7: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют использование транс-бронхиальной биопсии (ТББ) как рутинной медицинской практики, для обнаружения НТМБ у пациентов с МВ, если есть основания подозревать у них микобактериоз.

Рекомендация 8: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют взятие орофарингеальных мазков на посев культур для диагностирования микобактериоза у пациентов с МВ.

В настоящее время образцы мокроты, индуцированной мокроты, бронхиальных смывов и бронхоальвеолярного лаважа обычно используются для оценки наличия микобактериоза у пациентов⁷⁷. Образцы для определения наличия НТМБ должны пройти исследование микроскопии мазка (предпочтительно флуоресцентное) и культуральное исследование. Микроскопия позволяет непосредственно оценить бактериальную нагрузку и может свидетельствовать о ложноотрицательных результатах исследования культуры в результате чрезмерной деконтаминации пробы или чрезмерного развития обычных бактерий. Орофарингеальные мазки не следует использовать для обнаружения НТМБ, так как они не обеспечивают достаточного количества материала для исследования культуры⁷⁷.

Поэтапный подход должен быть принят для получения диагностических образцов; необходимо исследовать самопроизвольно отхаркиваемую или индуцированную мокроту (если таковая имеется), прежде чем прибегать к бронхоскопии. Несмотря на отсутствие опубликованных исследований, сравнивающих относительную эффективность этих различных методов обнаружения НТМБ, наличие отрицательных образцов мокроты у пациентов с рентгенологическими и клиническими признаками НТМБ должно послужить основанием для проведения бронхоскопического забора образцов под контролем КТ, как, например, при узловой бронхоэктатической болезни⁷⁸⁻⁸⁰. В то время как транс-бронхиальные биопсии могут выявить НТМБ (при микроскопии или культуральном исследовании) и продемонстрировать гранулематозное воспаление (свидетельствующее о микобактериозе, а не транзитной колонизации), их не следует проводить на регулярной основе у пациентов с МВ, учитывая значительные риски, связанные с кровотечением и пневмотораксом⁸¹.

Как следует культивировать образцы из дыхательных путей пациентов с МВ на НТМБ?

Рекомендация 9: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить посев микробных культур из мазка дыхательных путей на плотные и жидкие питательные среды.

Рекомендация 10: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что длительность инкубации для культур НТМБ должна быть не менее шести недель.

Рекомендация 11: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить манипуляции с биоматериалом в течение 24 часов с момента его сбора для оптимизации обнаружения НТМБ. Если предвидится задержка, и про-

ба поступит в работу по истечении этого времени, рекомендуется подвергнуть ее предварительной заморозке.

Наиболее чувствительным и быстрым способом обнаружения жизнеспособных микобактерий является культивирование образцов (после обеззараживания для удаления обычных бактерий и грибов) в жидких средах с использованием автоматизированной системы обнаружения роста бактерий (например, пробирка показателя роста микобактерий (Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT))^{77 82 83}); эта процедура широко используется во всем мире. Тем не менее, сопутствующее культивирование на плотной среде может увеличить диагностическую ценность, так как НТМБ может быть обнаружен, несмотря на неполную очистку образца от загрязнений⁸⁴. Поскольку процедуры обеззараживания существенно снижают жизнеспособность микобактерий в образцах, были предприняты попытки использовать высоко селективный агар для культивирования необработанной мокроты на плотной среде.

В недавнем исследовании с использованием агара, предназначенного для селективного культивирования *Burkholderia cepacia*⁸⁴, было продемонстрировано улучшение обнаружения быстрорастущих микобактерий с 0,7% в стандартной жидкой культуре до 2,8%. Продолжительность культивирования и в жидкой, и на плотных средах не была тщательно протестирована, однако подавляющее большинство НТМБ, имеющих потенциальное клиническое значение вырастает через 6 недель – на данный момент — это рекомендуемая продолжительность в лабораториях США и Европы⁷⁷.

Лабораторная обработка образцов в идеале должна производиться в течение 24 часов после забора, чтобы избежать разрастания обычных бактерий, способных снизить жизнеспособность НТМБ⁸⁵ и помешать их культивированию⁸⁵. Исследования показали, что заморозка образцов может улучшить обнаружение НТМБ в образцах мокроты⁸⁶, и её следует применять при ожидаемой задержке обработки более чем на 24 часа.

Как следует деконтаминировать образцы из дыхательных путей пациентов с МВ, чтобы оптимизировать обнаружение НТМБ?

Рекомендация 12: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить деконтаминацию образцов биоматериала, взятого из дыхательных путей, стандартным методом с использованием N-ацетил-L-цистеина, NALC, (0,5%) - NaOH (2%) метод.

Рекомендация 13: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское МВ фиброза (ECFS) считают, что, если после обработки материала стандартным рас-

твором NALC-NaOH образец остается загрязненным грамотрицательными бактериями, его необходимо обработать или 5% раствором щавелевой кислоты, или 1% раствором хлоргексидина.

Соответствующая деконтаминация образца для удаления обычных бактерий и грибов имеет существенное значение для обнаружения НТМБ при культивировании^{77,87,88}, но часто не удается в достаточной степени очистить пробы пациентов с МВ, учитывая высокие концентрации *P. aeruginosa* и других микроорганизмов^{39-41,89,90}. Поскольку расширенные процедуры деконтаминации оказывают неблагоприятное воздействие на жизнеспособность НТМБ в образцах⁹⁰, должен быть принят двухэтапный подход к обработке образца⁴¹. Практически все американские и европейские клинические лаборатории микробиологии в настоящее время используют очистку NALC-NaOH перед культивированием микобактерий^{41,87,88}.

Добавление второго этапа деконтаминации с использованием щавелевой кислоты, как было показано, обеспечивает выделение НТМБ из стабильно загрязненных образцов, хотя и с пониженной чувствительностью⁴⁰. В качестве альтернативы использование хлоргексидина 1% на первом этапе может улучшить выделение микобактерий, но за счет более высокого уровня остаточного загрязнения образца⁸⁹. Хлоргексидин негативно влияет на производительность автоматизированной системы жидкостного культивирования MGIT, в связи с чем его необходимо нейтрализовать лецитином; лецитин генерирует случайные реакции флуоресценции датчика системы MGIT, ограничивая его использование⁸⁹.

Должны ли некультуральные методы использоваться для обнаружения НТМБ в образцах из дыхательных путей пациентов с МВ?

Рекомендация 14: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют использовать некультуральные методы для обнаружения НТМБ в образцах материала из дыхательных путей пациента.

В ряде исследований были опубликованы данные об использовании методик ПЦР для обнаружения НТМБ в образцах из дыхательных путей⁹¹⁻⁹⁵. На сегодняшний день, однако, ни одна из них не была критически оценена при анализе образцов мокроты пациентов с МВ, равно как не были продемонстрированы достаточно высокая чувствительность и специфичность при обработке образцов отрицательных мазков⁹¹, что не позволяет рекомендовать их для стандартной диагностики.

Кроме того, клиническое значение ПЦР-положительных образцов из дыхательных путей в настоящее время неизвестно.

Как следует выделять культуры НТМБ из образцов пациентов с МВ?

Рекомендация 15: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что все изоляты НТМБ, выделенные у пациентов с МВ, должны пройти молекулярную идентификацию.

Рекомендация 16: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что необходимо идентифицировать все изоляты НТМБ, выделенные у пациентов с МВ, до вида, за исключением *M. intracellulare*, *M. avium* и *M. chimaera*, для которых достаточно установить принадлежность к комплексу МАС, а также за исключением комплекса *M. abscessus*, в случае с которым необходимо установить подвид.

Поскольку отдельные виды НТМБ отличаются способностью вызывать клинические проявления у людей⁹⁶ и по-разному реагируют на конкретные антибиотики, правильная идентификация вида НТМБ клинически важна. К тому же в случае с *M. abscessus* способность идентифицировать изоляты на уровне подвида (*M. a. abscessus*, *M. a. bolletii*, *M. a. massiliense*) может позволить прогнозировать ответ на лечение⁹⁷ и потенциально позволяет применить целевую терапию⁹⁸. *M. a. massiliense* имеет частичную делецию гена *erm41*, что препятствует индуцируемой макролидной резистентности^{97, 99} и дает более успешные результаты при лечении макролидами, чем при инфекциях с *M. a. abscessus* (который имеет функциональный ген *erm41* полной длины)⁹⁷.

Эталона для видовой идентификации НТМБ на сегодняшний день не существует. Молекулярные методы в настоящее время применяются чаще биохимических испытаний при идентификации НТМБ во многих лабораториях¹⁰⁰⁻¹⁰⁷. Хотя MALDI-TOF (матричная лазерная десорбционная ионизационная времяпролетная) масс-спектрометрия кажется перспективной для быстрой идентификации НТМБ¹⁰⁸⁻¹¹², оптимальный метод извлечения белка из микобактерии и точная дискриминационная способность этого метода еще не определены.

Среди молекулярных методов три варианта в настоящее время нашли клиническое применение. Первый включает в себя анализы линейного зондирования^{103-105, 113}, отличающиеся своей простотой и дороговизной; данный метод позволяет точно идентифицировать наиболее часто встречающиеся виды НТМБ, но не обеспечивает идентификации подвидов *M. abscessus*. Второй метод – это рестрикционный анализ ПЦР продукта, в котором фрагменты амплифицированных генов расщепляются рестриктазами для получения фрагментов различных размеров, которые затем изучаются с помощью гелевого электрофореза и соотносятся с конкретными видами¹¹⁴. Этот

метод в основном используется при низком уровне ресурсов и сравним по меньшей мере с анализами линейного зондирования¹⁰⁶. Третий метод – это (частичное) секвенирование гена, которое обеспечивает более высокий уровень распознавания, часто до уровня подвида, но доступно только в лабораториях оборудованных для секвенирования. Выбор оптимальной стратегии упорядочивания – непростая задача. Хотя частичное секвенирование гена 16S р-РНК не обеспечивает достаточного распознавания, в частности, отличия *M. abscessus* от *M. chelonae*¹¹⁵, было успешно использовано секвенирование ряда других генов (например, частичное секвенирование генов *hsp65* и *rpoB*)^{107, 116}. Для определения подвида *M. abscessus* недавно был использован метод мультилокусного секвенирования¹¹⁶⁻¹¹⁸. Альтернативный метод, близкий к определению подвида, представляет собой измерение ассоциированной индуцируемой резистентности гена *erm* к макролидам посредством тестирования фенотипической чувствительности к лекарственным средствам. Этот метод не позволяет точно различить подвиды *M. abscessus*, но он действительно позволяет получить данные, для которых обычно требуется определение подвида, вне зависимости от наличия индуцируемой резистентности к макролидам.

Следует ли проводить тест на чувствительность к антибиотикам на изолятах НТМБ, полученных у пациентов с МВ?

Рекомендация 17: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проведение теста на чувствительность к кларитромицину для микроорганизмов группы МАС, причем тест должен проводиться на изоляте, выделенном из материала до начала лечения пациента. Тест на чувствительность к кларитромицину следует также проводить и на последующих изолятах, в том случае, если: (а) пациент не подает признаков конверсии бактериальной культуры по прошествии 6 месяцев с момента начала лечения НТМБ; (б) после начальной конверсии культуры в период проведения терапии в образцах мокроты пациента снова выявляются МАС при высеве или (в) МАС снова выделяется при высеве после завершения лечения микобактериоза.

Рекомендация 18: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют для группы видов *M. abscessus complex* проводить тест на чувствительность, как минимум, к кларитромицину, цефокситину и амикацину (а также желательно включить тигециклин, имипенем, миноциклин, моксифлоксацин и линезолид).

Рекомендация 19: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить тесты на чувствительность к антибиотикам,

руководствуясь правилами Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

На основе текущих опубликованных данных точная роль теста на чувствительность к антибиотикам и его потенциал при выборе режима и прогнозировании результатов микобактериоза у пациентов с МВ остаются неизвестными¹¹⁹. CLSI опубликовал рекомендации по проведению теста на чувствительность к антибиотикам при микобактериозах^{17, 120, 121}. Его европейский аналог, – Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) – в настоящее время не имеет рекомендаций по проведению теста на чувствительность к антибиотикам у НТМБ⁷⁷.

Важно понимать, что, хотя руководящие принципы CLSI обеспечивают контрольные концентрации для интерпретации минимальных подавляющих концентраций (МИК) как «чувствительные» или «резистентные», эти предельные концентрации прошли очень ограниченную клиническую валидацию, и она не проводилась у пациентов с МВ. Более того, ограниченные фармакокинетические данные имеются для микобактериозов, вызванных МАС в поддержку контрольных концентраций¹²², отсутствуют репрезентативные фармакокинетические или фармакодинамические данные для назначения лечения пациентам с МВ.

Контрольные концентрации для чувствительности к кларитромицину у МАС были утверждены при ВИЧ-ассоциированной диссеминированной инфекции, вызванной МАС и в серии ретроспективных исследований заболеваний легких, связанных с МАС^{119, 123, 124}. Поскольку наличие макролидов позволяет прогнозировать менее благоприятные клинические результаты^{125, 126} и требует усиленного лечения¹²⁶, чувствительность культур к макролидам должна быть проверена перед началом лечения и при лечении рефрактерных случаев, определяемых у пациентов, у которых в течение 6 месяцев лечения не произошло конверсии культуры; МАС повторно выделялись после первоначальной конверсии культуры во время лечения НТМБ или МАС повторно выделялись после завершения лечения НТМБ.

Новейшее исследование показало, что минимальная доза ингибитора амикацина > 64 мг/л измеряется только в культурах МАС, с которыми связаны мутации с резистентностью к амикацину, то есть в гене 16S р-РНК. Эти штаммы выделяют от пациентов, которые получали значительные курсы аминогликозидов, например, пациентов с МВ, и амикацин вряд ли будет иметь какой-либо положительный эффект на терапию микобактериоза, вызванного этими штаммами¹²⁷.

Для быстрорастущих микобактерий, в том числе *M. abscessus*, клиническая оценка была выполнена только в серии внелёгочных заболеваний¹²⁸,

и только для цефокситина, аминогликозидов и котримоксазола. В серии заболеваний легких, связанных с *M. abscessus*, результаты лечения на основе макролидов в основном неудовлетворительны и не соответствуют чувствительности *in vitro*^{119, 129}, возможно, из-за индуцибельной резистентности к макролидам, связанной с геном *erm*⁴¹ и относительно коротких оптимальных курсов лечения, часто прерываемых из-за токсичности. На самом деле, в отсутствие функционального гена *erm*⁴¹ ответ на лечение, включающее макролиды, был положительным⁹⁴. Институт клинических и лабораторных стандартов рекомендует стандартное тестирование на индуцибельную резистентность к макролидам путем длительной инкубации культур в присутствии кларитромицина, так как индуцибельная резистентность позволяет прогнозировать неблагоприятный исход лечения¹²⁰. В отношении *M. simiae* роль исследования лекарственной чувствительности неизвестна, хотя в целом неблагоприятные результаты лечения были связаны с синергидным взаимодействием рифампицина и этамбутола, в опыте *in vitro*, который все еще ожидает клинической валидации¹³⁰. Существуют некоторые материальные методы оценки лекарственной чувствительности, однако они еще недоступны в плановом порядке. К примеру, секвенирование генов 16S р-РНК и 23S р-РНК может обнаружить мутации, связанные с высокой резистентностью к аминогликозидам и макролидам, соответственно^{119, 127}.

ДИАГНОЗ МИКОБАТЕРИОЗ ПРИ МВ

Следует ли использовать критерии ATS/IDSA для постановки диагноза микобактериоз у пациентов с МВ?

Рекомендация 20: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют использовать для диагностики микобактериоза у пациентов с МВ критерии, сформулированные Американским торакальным обществом (ATS) и Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA) (Официальное заявление ATS/IDSA от 2007 года).

Рекомендация 21: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют при определении клинической значимости выделения НТМБ считать другие присущие МВ патогенные микроорганизмы и сопутствующие заболевания факторами, которые потенциально способны вызывать у пациента те или иные симптомы и влиять на рентгенологическую картину заболевания.

Рекомендация 22: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют назначение терапии против НТМБ пациентам с МВ, у которых присутствует выраженный микобактериоз в соответствии с критериями ATS/IDSA.

Рекомендация 23: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что во время проведения исследований на инфицированность НТМБ пациенты, принимающие азитромицин в рамках лекарственной схемы для лечения МВ и инфицированные НТМБ, должны приостановить прием препарата, так как монотерапия азитромицином может привести к резистентности к нему. При условии соблюдения критериев для инфицирования НТМБ может быть введена схема комбинированного лекарственного лечения с макролидом.

В отличие от *M. tuberculosis*, единичная высеиваемость НТМБ необязательно указывает на наличие микобактериоза у пациента. С целью решить проблему постановки диагноза, ATS/IDSA предложили ряд клинических, рентгенологических и микробиологических критериев, необходимых для диагностики микобактериоза у пациента (см. 22; вставка 1). Хотя данные критерии не валидированы для пациентов с МВ, они широко используются специалистами по микобактериозам по всему миру и дают рабочее определение данной группы заболеваний, которое обеспечивает клиническое принятие решений и облегчает проведение исследования. Таким образом, Комитет по формулировкам пришел к выводу, что в отсутствие альтернатив для МВ-валидированного определения следует использовать критерии ATS/IDSA для выявления микобактериоза у пациентов с МВ.

Вставка 1.
Клинические и микробиологические критерии ATS/IDSA для диагностики микобактериоза легких (на основании ссылки ²²)

Клинические критерии (необходимо выполнение обоих критериев)

1. Легочные симптомы с нодулярными или полостными затемнениями на рентгенограмме грудной клетки, либо скан КТВР с множественными очаговыми бронхоэктазами и многочисленными мелкими узлами.
2. Соответствующее исключение прочих диагнозов.

Микробиологические критерии (необходимо выполнение одного из следующих критериев)

1. Положительные результаты выделения культур НТМБ из, как минимум, двух образцов откашлянной мокроты. Если результаты образцов являются несимптоматическими, целесообразно повторить мазок на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) и посев.
2. Положительные результаты выделения культур НТМБ по меньшей мере одного бронхиального смыва или лаважа.
3. Межбронхиальная или иная легочная биопсия с признаками микобактериальной гистопатологии (гранулематозное воспаление или КУБ) и выделение культуры НТМБ или биопсия с признаками микобактериальной гистопатологии (гранулематозное воспаление или КУБ), а также один или несколько образцов мокроты или бронхиальных смывов с выделением НТМБ.

- A. Необходимо проконсультироваться со специалистом, если выявлены либо редко встречающиеся виды НТМБ, либо виды, свидетельствующие о контаминации из окружающей среды.
- B. Пациенты с подозрением на микобактериоз, не соответствующие диагностическим критериям, должны наблюдаться у врача до окончательной постановки или исключения диагноза.
- C. Постановка диагноза микобактериоз сама по себе не делает необходимым начало лечения, так как данное решение основано на потенциальных рисках и выгодах лечения для отдельных пациентов.

Микробиологические критерии определения микобактериоза

У пациентов должно быть выявлено две и более положительные культуры одного вида НТМБ из мокроты или одна положительная культура из бронхоальвеолярного лаважа или смыва. Пороговое число положительных культур из мокроты получено на основе исследования пациентов без МВ с МАС, согласно которому, у 98% пациентов с, по меньшей мере, двумя положительными культурами из мокроты развились прогрессивные радиологические изменения, по сравнению с 2% пациентов с одной положительной культурой¹³¹. Также важен вид НТМБ выделенных в посевах. Так, культура *M. abscessus* более вероятно указывает на микобактериоз, чем выделение обычно непатогенных видов, например, *M. goodii* или *M. terrae* complex.

Радиологические критерии диагностики микобактериоза

В контексте МВ-ассоциированного легочного заболевания рентгенограмма грудной клетки едва ли будет иметь практическое значение для выявления микобактериоза. Изменения скана КТ высокого разрешения (КТВР), свидетельствующие в пользу диагноза микобактериоза, включают: воспалительные узелки, новые затемнения по типу «дерева в почках» (особенно в областях первичного бронхоэктаза легкого), образование полостей¹³². Тем не менее, данные изменения неспецифичны, особенно у пациентов с тяжелым МВ-ассоциированным легочным заболеванием, и могут указывать на инфицированность более распространенными патогенами при МВ, недостаточно эффективный дренаж дыхательных путей или развитие аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА).

Клинические критерии микобактериоза

Подозрение на микобактериоз правомерно у пациентов с ухудшением респираторных симптомов (одышка, усиление кашля и выделение мокроты) и/или ухудшением результатов функциональных тестов легких при отсутствии ответа на антибиотикотерапию,

направленную на стандартные МВ-ассоциированные бактерии и оптимизацию дренирования дыхательных путей. Ночной пот, лихорадка, боль в груди и потеря веса (что нетипично) также могут указывать на микобактериоз.

Лечение инфекций, вызванных НТМБ показано пациентам с МВ, которые соответствуют критериям ATS/IDSA для микобактериоза. Однако решение о начале лечения является клиническим и основано на сочетании факторов пациента, выявленных видах НТМБ, рисках лечения, побочных эффектах, проблемах соблюдения режима лечения, а также ожидаемых результатах лечения.

Рекомендуемая клиническая практика для диагностики

Предлагаемый алгоритм для исследования пациентов с МВ с подозрением на микобактериоз показан на рисунке 1.

При исследовании на потенциальный микобактериоз пациентам следует прекратить прием лекарств, способных влиять на выделение НТМБ (например, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, котримоксазол, линезолид и доксициклин) до сбора образцов мокроты. В случае с азитромицином внутриклеточное накопление в фагоцитах может потребовать двухнедельного отмывочного периода или больше для полного выведения препарата¹³³⁻¹³⁴. Если образцы мокроты дают стабильно отрицательную культуру, но сохраняются клиническое или рентгенологическое подозрение на микобактериоз, может быть показана бронхоскопия с целевым отбором проб из областей с предполагаемыми изменениями КТВР. Пациенты, в схему лекарственного лечения которых включен азитромицин, и которые имеют высев культуры НТМБ, не должны продолжать прием азитромицина во время исследования на микобактериоз, так как монотерапия азитромицином может привести к развитию резистентности к макролидам у НТМБ.

Другие патогены МВ и сопутствующие заболевания следует рассматривать в качестве потенциальных факторов изменения симптомов пациента и рентгенологических особенностей при определении клинической значимости высева НТМБ. Все аспекты лечения МВ должны быть рассмотрены и оптимизированы для того, чтобы определить клиническую значимость выделения НТМБ в мокроте. В частности, возможен вариант пробного внутривенного введения НТМБ-щадящих антибиотиков (то есть необходимо исключить карбапенемы, цефокситин, тигециклин, фторхинолоны, линезолид и амикацин), которые направлены на обычные бактерии; также необходима оценка МВ-ассоциированного диабета, неконтролируемого рефлюкс-синдрома ЖКТ, а также клинических и имму-

нологических особенностей АБЛА. Аналогичным образом должны обеспечиваться адекватное лечение синусита, дополнительное питание и эффективные стратегии дренирования дыхательных путей.

Перед началом лечения микобактериоза необходимо обсудить побочные эффекты, важность приверженности к терапии и возможные осложнения с пациентами, и эти обсуждения необходимо зафиксировать в медицинских документах. Необходимо четко зафиксировать обсуждение риска возможной неудачи лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Какой режим терапии антибиотиками должен назначаться пациентам с КФ, у которых имеется вызванное *M. abscessus* легочное заболевание, определяемое ATS / IDSA?

Рекомендация 24: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями *M. abscessus complex* – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения.

Рекомендация 25: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина) в сочетании с амикацином внутривенно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из следующих препаратов: внутривенно тигециклин, имипенем или цефокситин, что определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам. Длительность фазы интенсивного лечения зависит от степени тяжести заболевания, результатов назначенного лечения и переносимости пациентом лекарственной схемы.

Рекомендация 26: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что поддерживающая фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина) и ингаляции амикацином в сочетании с двумя-тремя из следующих дополнительных антибиотиков перорально: миноциклин, клоfazимин, моксифлоксацин и линезолид. Выбор препаратов определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам.

Рекомендация 27: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считает, что лечением пациентов с микобактериозом, вызванным НТМБ из группы *M. abscessus complex* должны совместно заниматься специалисты по МВ и микобактериозам, поскольку довольно часто у

таких пациентов появляется лекарственная непереносимость и интоксикация, и тогда требуется изменить схему приема антибиотиков.

Рекомендация 28: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) категорически не рекомендуют применение монотерапии макролидами или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы *M. abscessus* complex.

На настоящий момент, не существует опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих результаты лечения пациентов с легочными заболеваниями, вызванными *M. abscessus*. Действующие рекомендации ATS и IDSA по лечению включают возможность мультилекарственной терапии, однако следует принять во внимание, что в долгосрочной перспективе может быть сложно достичь конверсии мокроты; таким образом, более реалистичными представляются альтернативные цели, например, симптоматическое лечение, регресс изменений на рентгенограмме или улучшение микробиологической картины²⁶. Первоначальные рекомендации ATS/ IDSA основывались на одном крупном исследовании с участием 154 пациентов с микобактериозом, вызванным быстрорастущими микобактериями, при этом более 80% пациентов были инфицированы *M. abscessus*; результаты лечения были чрезвычайно неблагоприятными; тем не менее,

пациенты не получали в качестве терапии сочетание антибиотиков, рекомендуемое в настоящее время.

С момента публикации последних рекомендаций ATS/ IDSA было проведено несколько исследований, включающих результаты исследования пациентов без МВ, но с микобактериозом, вызванным *M. abscessus*. Joen и другие¹³⁶ описали результаты лечения 65 взрослых пациентов без МВ, но с микобактериозом, вызванным *M. abscessus*, в Южной Корее, которые получали лечение по стандартной схеме. Режим терапии включал прием амикацина (15 мг/ кг/ сут в два приема) и цефокситина (200 мг/ кг/ сут в три приема) в течение четырех недель, наряду с кларитромицином (1000 мг/ сут в два приема), ципрофлоксацином (1000 мг/ сут в два приема) и доксициклином (200 мг/ сут в два приема). Общая продолжительность лечения составляла 24 месяца и, по меньшей мере, 12 месяцев после конверсии культуры мокроты. У пятидесяти четырех пациентов (83%) наблюдалось улучшение симптомов, а у 48 пациентов (74%) – улучшение результатов КТВР. Результаты, с отрицательными культурами мокроты в течение более 12 месяцев были достигнуты у 38 (58%) пациентов. Данный показатель был значительно ниже (17%) у пациентов, культуры которых были устойчивы к кларитромицину. Напротив, у 14 пациентов (22%) после резекционной хирургии были получены отрицательные результаты посева мокроты, из них результат сохранялся у семи из восьми па-

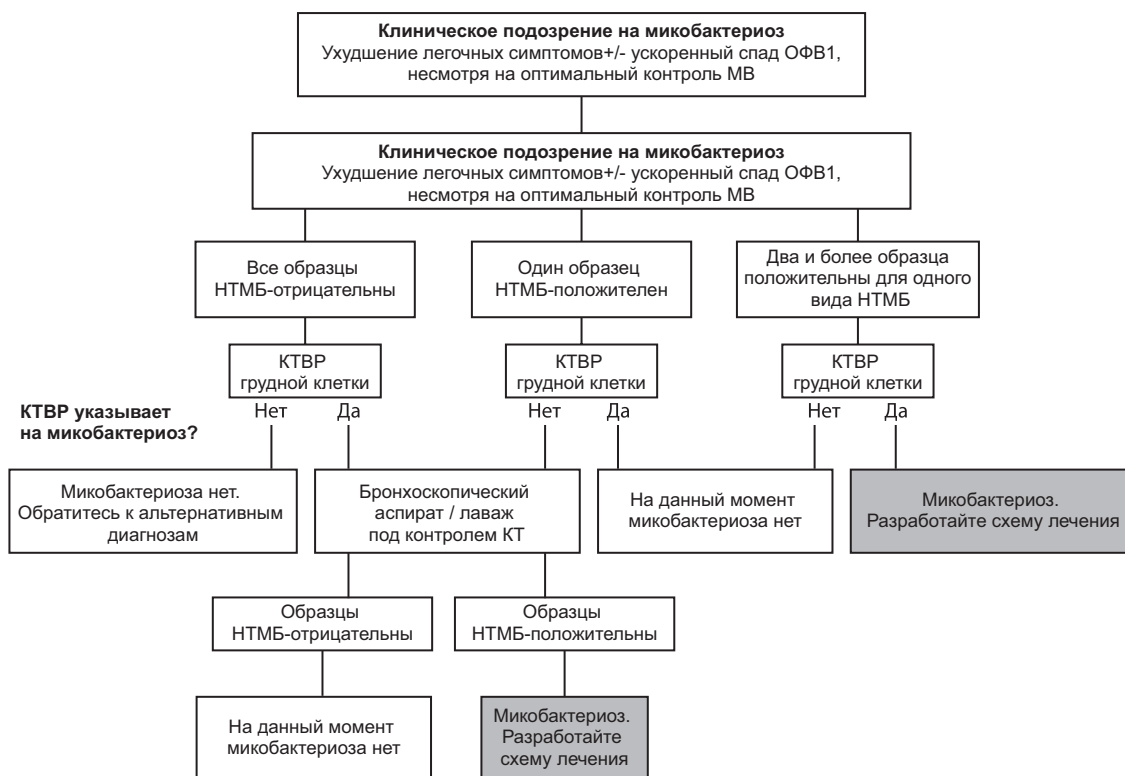


Рисунок 1. Предлагаемый алгоритм обследования пациентов с клиническим подозрением на микобактериоз (кислотоустойчивые микобактерии – КУБ; муковисцидоз/кистозный фиброз – МВ; объем форсированного выдоха в секунду – ОФВ₁; КТ высокого разрешения – КТВР)

циентов (88%), у которых до операции наблюдались положительные культуры. Авторы пришли к выводу, что стандартизированный режим терапии оказался умеренно эффективным, однако частыми были нежелательные явления.

Из 107 пациентов с микобактериозами, вызванными *M. abscessus*, проходивших лечение в Национальном еврейском центре Денвера, штат Колорадо, 69 пациентов без МВ проходили лечение и наблюдались в среднем 34 месяцев¹²⁹. Для пациентов были составлены индивидуальные режимы лечения, в соответствии с рекомендациями ATS/ IDSA. У двадцати пациентов (29%) сохранялись высевы культур, у 16 (23%) наблюдалось положительные изменения с последующим рецидивом, у 33 пациентов (48%) конверсия на отрицательные культуры не сопровождалась рецидивом, в то время как 17 пациентов (16%) умерли в период исследования. Для гораздо большего числа хирургических пациентов, по сравнению с терапевтическими пациентами, конверсия на отрицательные результаты высевов стабильно сохранялась в течение минимум 1 года (57% в сравнении с 28%, $p=0,022$).

Как и в предыдущем исследовании пациентов из Южной Кореи, положительный эффект могло дать оперативное лечение. Тем не менее, хирургическое лечение менее применимо к пациентам с МВ, для которых нетипично очаговое легочное поражение легких.

В исследовании с отдаленным результатом Koh и другие⁹⁷ сообщали о важных различиях в результатах проводимой терапии в зависимости от подвида, который служил причиной инфекции *M. abscessus ассоциированного микобактериоза*. Показатели ответа на стандартную комбинированную терапию были гораздо выше у пациентов с *M.a.massiliense*, чем у пациентов с *M.a.abscessus*. Изменение выделения культуры НТМБ из мокроты наблюдалось у 88% пациентов с *M.a.massiliense*, по сравнению с 25% пациентов, инфицированных *M.a.abscessus* с ($p<0,001$). Все культуры *M.a.abscessus* имели функциональный ген *erm* полной длины⁴¹, который в итоге давал индуцибельную резистентность к макролиду при инкубировании штаммов с кларитромицином. Напротив, минимальная доза ингибитора для штаммов *M.a.massiliense* не возрастала после инкубации с макролидами, т.к. ген



Рисунок 2. Типичные схемы лечения пациентов с МВ и микобактериозом, вызванным *M. abscessus* или представителями МАС. (А) Лечение инфекции, вызванной *M. abscessus* подразделяется на первоначальный интенсивный этап перорального лечения макролидом (предпочтительно азитромицином) и внутривенного лечения амикацином, с дополнительным назначением одного и более антибиотиков внутривенно (тигециклин, имипенем, цефокситин) в течение 3–12 недель (в зависимости от тяжести инфекции, ответа на лечение и переносимости лекарственного режима); на этапе продолжения назначаются макролид перорально (предпочтительно азитромицин), а также ингаляции амикацина и 2-3 дополнительных антибиотиков (миноциклин, клофазимин, моксифлоксацин, линезолид). При выборе антибиотиков следует ориентироваться на тест на лекарственную чувствительность, но не руководствоваться им. Важным представляется базовое и промежуточное исследование на токсичность препарата (В). Лечение инфекций, вызванной МАС (для штаммов, чувствительных к кларитромицину) должно включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно азитромицина), рифампицина и этамбутола. Изначальный курс инъекций амикацина или стрептомицина следует рассматривать при наличии (i) положительных образцов мазка на КУБ из дыхательных путей, (ii) рентгенологических признаков полостей в легких или тяжелой инфекции, а также (iii) системных признаков заболевания. Важным представляется базовое и промежуточное исследование на токсичность (КУБ – кислотоустойчивые бактерии; МВ – муковисцидоз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; МАС – комплекс *Mycobacterium avium*).

*erm*⁴¹ содержал делецию, приводящую к нарушению его функции. Новейшие данные той же группы исследователей показали, что кларитромицин является гораздо более сильным индуцирующим фактором гена *erm*⁴¹, чем азитромицин, и это позволяет предположить, что второй макролид более вероятно является препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных *M.a.abscessus*⁹⁸.

Несмотря на клиническую значимость легочной инфекции, вызванной *M. abscessus* у пациентов с МВ, данные по результатам лечения чрезвычайно ограничены. Имеется один эпизодический отчет, сообщающий о эрадикации *M. abscessus* у пациента с МВ, который проходил длительный курс попеременной месячной терапии с ингаляциями амикацина и пероральным приемом кларитромицина¹³⁷. Однако практика показывает, что такой исход лечения мало распространен. Недавнее исследование серии случаев 52 пациентов, включая 15 пациентов с МВ, с инфекциями, вызванными *M. abscessus* и/или *M.chelonae*, позволяет предположить, что режим лечения на основании тигециклина может быть предпочтительным, т.к. у 10 из 15 пациентов с МВ были выявлены явные улучшения¹³⁸.

Рекомендуемая клиническая практика для антибиотикотерапии микобактериоза, вызванного *M. abscessus* при МВ

Типичная схема лечения пациентов с МВ и инфекцией, вызванной *M. abscessus* приведена на *Рисунке 2*. Режимы приема антибиотиков представлены в *Таблице 2*, а значимые побочные эффекты/явления токсичности описаны в *Таблице 3*.

Учитывая недостаток данных клинических испытаний для ознакомления с принятыми решениями по лечению, наблюдается существенное разнообразие назначаемых режимов терапии. Первоначальный интенсивный этап стандартно используется для быстрого снижения бактериальной нагрузки. Сочетание внутривенного введения двух препаратов с установленной *in vitro* активностью назначается на срок от нескольких недель до нескольких месяцев в сочетании с пероральным приемом одного или нескольких препаратов. Схема внутривенного введения амикацина с цефокситином и/или имипенемом и/или тигециклином является наиболее распространенной. К препаратам с установленной *in vitro* активностью относятся макролиды (кларитромицин и азитромицин), линезолид, клофазимин, а также периодически: ципрофлоксацин и/или моксифлоксацин. По окончании интенсивного этапа лечения пациентам обычно назначают, по меньшей мере, два препарата перорально в дополнение к макролиду, с ингаляцией антибиотиков или без нее.

Однако возникает все больше опасений по поводу того, что лечению пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus*, у которых имеется либо ген *erm*⁴¹ (что фенотипически выражается в индуцибельной резистентности к макролиду), либо мутация 23S rRNA (что приводит к высокой конститутивной резистентности к макролиду) может препятствовать переходу с внутривенной на пероральную терапию (учитывая относительно низкую эффективность перорального приема антибиотиков), и, в таком случае, может быть показана продолжительная/сверхпродолжительная внутривенная терапия двумя и более эффективными антибиотиками.

Выбор внутривенных препаратов основан на активности *in vitro* и профиле токсичности препарата. Наряду с амикацином, имипенем является одним из препаратов выбора в качестве сопутствующей внутривенной терапии; препарат имеет высокую активность *in vitro*, в то время как профиль побочных эффектов благоприятнее, чем у цефокситина и тигециклина. В исследовании, о котором сообщают Jeon *с соавторами*¹³⁶, 60% пациентов, начинавших лечение цефокситином, были вынуждены прервать курс из-за токсичности препарата, после, в среднем, 22 дней лечения. Нейтропения наблюдалась у 51%, тромбоцитопения - у 6% пациентов, принимавших цефокситин. Тигециклин имеет низкую минимальную подавляющую дозу в отношении *M. abscessus* и проявил свою эффективность в отношении *M. abscessus* в сочетании с другими антибиотиками¹³⁸. Тем не менее, прием тигециклина нередко вызывал тошноту и рвоту, в результате чего длительный прием препарата проблематичен¹³⁸.

Несколько перорально назначаемых препаратов проявляют значительную активность *in vitro* в отношении *M. abscessus*; из них только макролиды проявляют постоянную активность, хотя их применение может быть потенциально ограничено индуцибельной резистентностью (как описано выше) или приобретением точечных мутаций в гене 23S рРНК. Клинических испытаний по сравнению азитромицина и кларитромицина при инфекции, вызванной *M. abscessus* не проводилось, поэтому выбор макролида стандартно основывается на активности *in vitro*, профиле побочных эффектов и учете взаимодействий препаратов. Активность *in vitro* кларитромицина несколько выше, чем у азитромицина, однако данные по влиянию каждого из этих препаратов на экспрессию гена *erm*⁴¹ противоречивы^{98,139,140}. Кларитромицин является более мощным ингибитором ферментной системы Р450, чем азитромицин, поэтому побочные взаимодействия препаратов с ним более распространены.

Линезолид демонстрирует активность *in vitro* приблизительно у 50% культур *M. abscessus* (хотя и со зна-

чительными географическими вариациями); тем не менее, часты случаи гематологической (анемия, тромбоцитопения) и неврологической токсичности (периферическая нейропатия, ретробульбарный неврит), в особенности при дозировке линезолида 600 мг два раза в день в течение длительного времени. По этой причине многие лечащие врачи назначают 600 мг один раз в день для снижения риска неблагоприятных эффектов. Тем не менее, необходимо действовать с особой осторожностью при лечении пациентов с хроническими сопутствующими инфекциями метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), т.к. длительная терапия линезолидом может спровоцировать резистентность MRSA. Фторхинолоны и миноциклин/доксициклин редко демонстрируют активность *in vitro*, хотя они и включены в стандартную схему лечения, приведенную в отчете Jeon и других⁹⁸. Наконец, клоfazимин обладает значительной активностью *in vitro* в отношении *M. abscessus*¹⁴¹. Однако данный препарат, применяемый для лечения проказы, на данный момент, не представлен в свободном доступе в США, хотя его можно получить по протоколу, одобренному Международным реестром биологической безопасности (IRB), с подачей заявления об исследовании нового препарата для индивидуальных нужд пациентов в Федеральную службу США по надзору в сфере здравоохранения (FDA). Инструкции по данной процедуре представлены на сайте компании NTM Info and Research, Inc., (<http://www.ntminfo.org/clofazimine>).

Недостаток пероральных антибиотиков с активным действием в отношении *M. abscessus* привел к тому, что лечащие врачи применяют ингаляции амикацина,

обычно на этапе продолжения лечения. Исследования по соотношению результатов лечения пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus* и дозы ингаляции амикацина отсутствуют, следовательно, наблюдается разнообразие в использованных дозах (250–500 мг) и частоте введения (один или два раза в день). Недавнее исследование по изучению пациентов с рефрактерными инфекциями, вызванными НТМБ, у большинства из которых не наблюдался МВ, но выделялись *M. abscessus*, оценивало воздействие дополнительных ингаляций амикацина на схемы перорального и/или внутривенного лечения другими препаратами¹⁴². Из 20 пациентов со стабильным выделением культур НТМБ, 8 (40%) продемонстрировали по меньшей мере один положительный высеv, а у 5 (25%) наблюдались стабильно отрицательные высевы после введения в схему лечения ингаляций амикацином. У семи пациентов (35%) ингаляции амикацином были приостановлены из-за токсичности. На данный момент имеется значительный интерес к потенциальному использованию липосомальной формы амикацина (которая может обеспечить улучшенную фармакокинетику препарата в легочной ткани и макрофаги) в рамках комбинированного режима терапии как для инфекций, вызванных *M. abscessus*, так и вызванных МАС. Продолжаются крупные многоцентровые исследования.

Оптимальная продолжительность терапии неизвестна. На основании исследований пациентов без МВ даже режимы длительного лечения были связаны с высокими показателями неблагоприятного исхода лечения и рецидива. Многим пациентам, у которых не произошла эрадикация НТМБ, продолжение или повтор курсов лечения может принести пользу.

ТАБЛИЦА 2. Схема применения антибиотиков для лечения заболеваний легких, вызванных микобактериями *M. avium complex* (МАС) и *M. abscessus complex* (МАБС) при МВ

Антибиотик	Способ применения	Дозировка для детей/подростков	Дозировка для взрослых
Амикацин*	Внутривенно	Детям: 15-30 мг/кг раз в день Подросткам: 10-15 мг/кг раз в день Максимальная доза: 1500 мг в день	10-30 мг/кг раз в день или 15 мг/кг в день двумя отдельными дозами Применять раз в день в течение 3 недель
Амикацин*†‡	Ингаляция небулайзером	250-500 мг 1 или 2 раза в день	250-500 мг 1 или 2 раза в день
Азитромицин	Перорально	Детям: 10-12 мг/кг раз в день Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг раз в день
Цефокситин	Внутривенно	50 мг/кг три раза в день (максимальная доза – 12 г/день)	200 мг/кг тремя отдельными дозами (максимальная доза – 12 г/день)

Кларитромицин	Перорально	7,5 мг/кг два раза в день (максимальная доза – 500 мг)	500 мг два раза в день§
Кларитромицин	Внутривенно	Не рекомендуется	500 мг два раза в день§
Клофазимин†¶	Перорально	1-2 мг/кг раз в день (максимальная доза – 100 мг)	50-100 мг раз в день
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)	Перорально	10-20 мг/кг два раза в день	960 мг два раза в день
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)	Внутривенно	10-20 мг/кг два раза в день	1,44 г два раза в день
Этамбутол	Перорально	Младенцам и детям: 15 мг/кг раз в день, подросткам: 15 мг/кг раз в день	15 мг/кг раз в день
Имипенем	Внутривенно	15-20 мг/кг два раза в день (максимальная доза – 1000 мг)	1 г два раза в день
Линезолид**	Перорально	<12 лет: 10 мг/кг три раза в день 12 лет и старше: 10 мг/кг 1 или 2 раза в день (максимальная доза – 600 мг)	600 мг 1 или 2 раза в день
Линезолид**	Внутривенно	<12 лет: 10 мг/кг три раза в день 12 лет и старше: 10 мг/кг 1 или 2 раза в день (максимальная доза – 600 мг)	600 мг 1 или 2 раза в день
Моксифлоксацин	Перорально	7,5-10 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг раз в день
Миноциклин	Перорально	2 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза – 200 мг)	100 мг два раза в день
Рифампин (рифампицин)	Перорально	10-20 мг/кг 1 раз в день (максимальная доза – 600 мг)	<50 кг 450 мг раз в день >50 кг 600 мг раз в день
Рифабутин	Перорально	5-10 мг/кг раз в день (максимальная доза – 300 мг)	150-300 мг раз в день 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента CYP3A4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор CYP3A4
Стрептомицин*	Внутримышечно/ внутривенно	20-40 мг/кг раз в день (максимальная доза – 1000 мг)	15 мг/кг раз в день (максимальная доза – 1000 мг)
Тигециклин††	Внутривенно	8-11 лет: 1,2 мг/кг два раза в день (максимальная доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза – 100 мг, затем – 50 мг 1 или 2 раза в день	Ударная доза -100 мг, затем – 50 мг 1 или 2 раза в день

* Регулируйте дозировку в соответствии с уровнем концентрации. Обычно начальная доза составляет 15 мг/кг для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня <5-10 микрограммов/мл

† При хорошей переносимости

‡ Смешанный с физраствором

§ Для пациентов с весом менее 55 кг врачи рекомендуют дозу 7,5 мг/кг два раза в день

¶ Доступно только в США при подаче заявки в Администрацию по продуктам питания и лекарствам США на проведение клинических испытаний нового лекарственного препарата

** Обычно применяют с большой дозой (100 мг в день) пиридоксина (Витамин В₆) для сокращения риска появления цитопении

†† Многие врачи рекомендуют предварительное введение одного или более противорвотных средств до введения основного средства, и/или постепенную эскалацию дозы от 25 мг каждый день для уменьшения тошноты и рвоты

Лечение микобактериозов, вызванных МАС (*Mycobacterium avium complex*)

Какие схемы применения антибиотиков необходимо использовать пациентам с МВ, с микобактериозом, вызванным бактериями МАС, согласно критериям Американского торакального сообщества / Американского сообщества по инфекционным болезням?

Рекомендация 29: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют одну и ту же схему лекарственной терапии для всех видов НТМБ, относящихся к группе МАС.

Рекомендация 30: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют в случае с чувствительной к кларитромицину формой микобактериоза, вызванного НТМБ группы МАС применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно азитромицина), рифампина и этамбутола.

Рекомендация 31: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют применять прерывистую схему (три раза в неделю) перорального приема антибиотиков для лечения микобактериоза, вызванного НТМБ из группы МАС.

Рекомендация 32: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) категорически не рекомендуют применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы МАС.

Рекомендация 33: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют при лечении микобактериозов, вызванных НТМБ из группы МАС проводить начальный курс амикацина внутривенно при наличии одного или нескольких нижеследующих условий: **i. Положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей; ii. Рентгенологическая картина образования в легких каверн или тяжелой инфекции; iii. Системные признаки заболевания.**

Рекомендация 34: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что лечением пациентов с формой микобактериозов, вызванных НТМБ из группы МАС, резистентной к кларитромицину, должны совместно заниматься специалисты в области микобактериозов и МВ.

Существует очень мало опубликованных данных результатов рандомизированных контролируемых

клинических исследований с оценкой лечения заболеваний легких, вызванных МАС у пациентов с отрицательным диагнозом ВИЧ, а также отсутствуют какие-либо публикации исследований у пациентов с МВ. В эпоху отсутствия макролидов в Великобритании провели рандомизированное клиническое исследование пациентов без МВ с каверзным туберкулезом легких, согласно которому у пациентов, которые принимали рифампин и этамбутол, показатели частоты неэффективности/рецидивов составили 41% по сравнению с 16% у пациентов, которые принимали рифампин, этамбутол и изониазид ($p=0.033$)¹⁴³. В последующем исследовании с такой же группой испытуемых у пациентов, которые рандомизированно получали рифампин, этамбутол и кларитромицин, общая смертность составила 48% по сравнению с 30% у пациентов, которые рандомизированно принимали рифампин, этамбутол и ципрофлоксацин¹⁴⁴.

Тем не менее, только 13% пациентов, которые принимали кларитромицин, показали неудовлетворительные результаты или вторично заболели по сравнению с 23% пациентов из группы, которые принимали ципрофлоксацин.

В дополнение к этому, проводился ряд не сравнительных исследований для оценки эффективности лечения заболеваний легких, вызванных МАС у пациентов с отрицательным диагнозом ВИЧ. Основная часть пациентов принимала внутрь 3 лекарственных средства, включая макролиды (кларитромицин или азитромицин), рифамицин (рифампин или рифабутин) и этамбутол, в сочетании с изначальным курсом аминогликозида (стрептомицин, амикацин или канамицин)^{124, 125, 145-148}. Конверсия культуры существенно менялась во время исследований (13-82%), но в целом у 55-65% пациентов, конверсия культуры проходила спустя 6-12 месяцев после лечения, и, согласно отчетам, среднее время от начала лечения до конверсии культуры составило 3-5 месяцев^{124, 125}. Неэффективность лечения была связана с предыдущим лечением заболеваний легких, вызванных МАС, кавернозным туберкулезом легких, другими формами туберкулезом легких, невосприимчивостью к кларитромицину на начальном этапе лечения, непереносимостью лечения микобактериоза, приобретенной устойчивостью к кларитромицину^{124, 125, 145, 147-149}.

В исследовании с 30 пациентами применялось альтернативное лечение с использованием клофазимина с макролидом и этамбутолом, по результатам которого конверсия культуры составила 87%, а уровень эффективности лечения – 67%¹⁵⁰.

Таблица 3. Важные побочные/токсические действия антибиотиков и рекомендуемые методы контроля безопасности терапии инфекций, вызванных MAC (*Mycobacterium avium complex*) и MABSC (*Mycobacterium abscessus complex*) при МВ

Препарат	Частые побочные/токсические действия	Методы контроля
Амикацин	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Проверка концентрации амикацина в крови* Проверка концентрации креатинина в крови Оценка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
Азитромицин	Тошнота, рвота, диарея Ототоксичность Синдром удлинённого интервала QT	Оценка симптоматики Оценка симптоматики, аудиограммы ЭКГ
Кларитромицин	Гепатит Искажение вкусовых ощущений Замедленный печеночный метаболизм рифабутина	Печеночные пробы Оценка симптоматики Оценка симптоматики
Цефокситин	Лихорадка, сыпь Эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения Интерференция с другими лабораторными анализами для измерения креатинина сыворотки крови	Оценка симптоматики Общий клинический анализ крови Использовать другие анализы
Клофазимин	Пигментация кожи† Энтеропатия (иногда имитирующая недостаточность поджелудочной железы)† Тошнота и рвота	Оценка симптоматики Оценка симптоматики Оценка симптоматики
Ко-тримоксазол	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Оценка симптоматики Общий клинический анализ крови Оценка симптоматики
Этамбутол	Неврит зрительного нерва Периферическая невропатия	Оценка симптоматики (потеря цветового зрения/остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения‡ Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Оценка симптоматики; исследование проводимости нервов
Имипенем	Гепатит	Печеночные пробы
Имипенем (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Оценка симптоматики
Линезолид	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва	Общий клинический анализ крови Оценка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Оценка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов
Моксифлоксацин	Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Светочувствительность Синдром удлинённого интервала QT	Оценка симптоматики Оценка симптоматики Оценка симптоматики Оценка симптоматики ЭКГ

Миноциклин	Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Оценка симптоматики Оценка симптоматики Оценка симптоматики Клиническая оценка
Рифампин и рифабутин	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание контактных линз) Гепатит Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения	Оценка симптоматики Печеночные пробы Оценка симптоматики Оценка симптоматики Общий клинический анализ крови
Рифабутин	Почечная недостаточность (рифампин) Ускоренный почечный метаболизм многочисленных лекарств	Анализ крови Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых
Рифабутин	Лейкопения Передний увеит (при сочетании с кларитромицином) Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия	Общий клинический анализ крови Оценка симптоматики Оценка симптоматики
Стрептомицин	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Регулярные проверки уровня стрептомицина в сыворотке крови Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови Оценка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
Тигециклин	Тошнота, рвота, диарея Панкреатит Гипопротеинемия Билирубинемия	Проверка симптоматики Проверка концентрации амилазы в сыворотке крови [§] Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови
<p>* Для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня <5-10 мкг/мл. † Токсическое действие может сохраняться спустя 3 месяца после прекращения приема клофазимина из-за длительного периода полувыведения. ‡ При приеме 25 мг/кг/день необходимо проходить ежемесячные осмотры § У лиц с почечной недостаточностью МВ – муковисцидоз; MABSC – <i>Mycobacterium abscessus</i> complex; MAC – <i>Mycobacterium avium</i> complex.</p>		

Хотя 5 (19%) пациентов заболели вторично спустя 17 месяцев после завершения лечения, все изоляты MAC остались восприимчивыми к кларитромицину, увеличивая вероятность повторной инфекции, но не свидетельствуя о полной неэффективности лечения¹⁵¹. В других исследованиях при применении клофазимина в сочетании с кларитромицином и миноциклином, конверсия культуры составила 64% у пациентов, до конца участвовавших в исследовании (47% от общего числа), что может указывать на важность этамбутола в комплексной терапии для лечения заболеваний легких, вызванных MAC¹⁵².

Устойчивость к кларитромицину выработалась у штаммов MAC, выделенных от 15% пациентов, прошедших лечение при заболеваниях легких, и это было в общем связано с использованием в лечении только кларитромицина, или отклонений от терапии дополняющими препаратами^{124-126, 146-149}. При приеме в сочетании с этамбутолом и рифамицином, приобретенная устойчивость к кларитромицину выработана

у штаммов MAC, выделенных только от 12/303 (4%) пациентов. При устойчивости к кларитромицину лучшие результаты лечения продемонстрировали пациенты, у которых была проведена хирургическая резекция и которые получали более 6 месяцев внутривенные инъекции аминогликозида (амикацина или стрептомицина)¹²⁴⁻¹²⁶, поскольку 11/14 (79%) из пациентов, получивших такое лечение, достигли конверсии культуры по сравнению с 1/27 (4%) пациентов, у которых не проводилась хирургическая резекция и которые не принимали внутривенные инъекции аминогликозидов¹²³.

Интермиттирующий и ежедневный режим дозирования являются одинаково эффективными в некоторых случаях у пациентов без МВ, интермиттирующий режим характеризуется меньшей токсичностью, лучшей переносимостью и лучшей комплаентностью, а также меньшей стоимостью^{147, 148}. Тем не менее, более крупное многофокусное исследование с применением интермиттирующего режима дозирования у паци-

ентов с заболеваниями легких средней или тяжелой степени, вызванными МАС (включая кавернозный туберкулез легких, и предыдущую неэффективность лечения), показало конверсию культуры только 13% спустя 12 месяцев после лечения^{146, 151}. На сегодняшний день не существует исследований пациентов с МВ для определения оптимального режима дозирования для лечения заболеваний легких, вызванных МАС, однако обеспокоенность вопросами фармакокинетики и фармакодинамики препарата и его проникновения в легкие у пациентов с МВ определило тот факт, что многие центры приняли протоколы ежедневного режима дозирования.

Преимущества использования аминогликозида во время первоначальной стадии лечения антибиотиками микобактериозов, вызванных МАС, не установлены. В многоцентровом исследовании с участием 146 пациентов с отрицательным диагнозом ВИЧ, с заболеваниями легких, вызванными МАС, участники выборочно получали внутримышечные инъекции стрептомицина (15 мг/кг) или плацебо три раза в неделю первые 3 месяца лечения, в дополнение к кларитромицину, рифампину и этамбутолу. У пациентов, которые принимали стрептомицин, был отмечен более высокий уровень конверсии культуры спустя 2 года после лечения по сравнению с пациентами, которые получали плацебо (71% против 51%, $p < 0.05$), но у трети пациентов из каждой группы было выявлено повторное появление мокроты, а также никаких значительных изменений в симптомах или результатах рентгенограмм у групп отмечено не было¹⁵³. Более того, никакой статистически значимой разницы в уровнях конверсии культур между пациентами, которые получали внутримышечные инъекции канамицина (78%) и теми, кто не получал их (58%) в нерандомизированном исследовании пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, не было выявлено¹²⁵. Недавно был опубликован отчет об использовании амикацина в аэрозоли в дополнение к стандартному комплексному лечению с применением макролидов для пациентов с отрицательным диагнозом ВИЧ с заболеваниями легких, вызванными МАС. Стандартное лечение оказалось неэффективным для этих пациентов¹⁵⁴. У четырех пациентов было выявлено отсутствие роста культуры спустя 6 месяцев после лечения, у одного пациента была обнаружена бактерия *M. chelonae* (устойчивая к амикацину), у 2 пациентов вновь было выявлено выделение МАС, и 1 пациент не смог длительное время переносить аэрозольное лечение амикацином. Согласно недавнему отчету у 20 пациентов без МВ с непереносимостью терапии микобактериозов (5 из которых имели заболевания легких, вызванные МАС), которые принимали амикацин через ингаля-

тор (250 мг 1 или 2 раза в день)¹⁴², были выявлены побочные эффекты в 35% случаев. Лечение у двух пациентов было прекращено из-за потери слуха. Сейчас ведутся исследования по применению липосомального амикацина (имеющего меньше побочных эффектов) для лечения микобактериозов у больных МВ.

Рекомендованное клинической практикой антибактериальное лечение поражения легких у больных МВ с микобактериозом, вызванным МАС.

Типичная схема лечения для пациентов с МВ с микобактериозом, вызванным МАС, показана на *рисунке 2*. В *таблице 2* представлена схема приема антибиотиков с важными побочными/токсическими действиями, описанными в *таблице 3*.

Пациенты с заболеваниями легких, вызванными штаммами МАС, восприимчивыми к кларитромицину, должны принимать ежедневно внутрь комбинации антибиотиков, которые включают макролид, рифампин, этамбутол (15 мг/кг), в соответствии с рекомендациями ATS/IDSA²⁶. Интермиттирующая терапия с приемом внутрь антибиотиков не рекомендована в связи с природой сопутствующего заболевания легких и вопросами абсорбции антибиотиков при МВ. Поскольку прямых сравнительных исследований между результатами лечения пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, кларитромицином и лечением азитромицином не существует, для лечения МВ следует выбрать азитромицин, поскольку его можно применять один раз в день, его уровень в сыворотке менее зависим от рифамицинов¹²², и его положительное действие на пациентов с МВ и микобактериозами доказано.

Пациенты с высокой бактериальной нагрузкой (согласно положительному результату в тесте микроскопии мазка мокроты, наличию каверны и/или существенных воспалительных процессов в легких, или систематических симптомов на рентгенограммах) могут почувствовать улучшения после первоначального (1-3 месяца) курса внутривенных инъекций амикацина или стрептомицина в дополнение к стандартному курсу лечения из трех препаратов для пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС. Имеющиеся данные не показывают различий между токсичностью при приеме 15 мг/кг амикацина 1 раз в день или 25 мг/кг три раза в неделю, ототоксичность была выявлена у 37% всех участников (была связана со старшим возрастом и большими суммарными дозами), вестибулярная токсичность была обнаружена в 8% (обычно обратимая токсичность), почечная токсичность в 15% (обычно мягкая и обратимая)¹⁵⁵. Применение амикацина в виде аэро-

золя вместо внутривенного аминогликозида может быть более предпочтительным ввиду менее тщательного наблюдения и меньшего токсического действия, однако данные результатов лечения остаются неполными, и эффективность такого лечения для пациентов с кавернами легких, с субтерапевтическими уровнями концентраций препаратов сомнительна.

Основными факторами риска для развития у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, устойчивости к кларитромицину являются макролидная монотерапия и предыдущее лечение макролидами с несоответствующими дополняющими препаратами. Поэтому, необходимо незамедлительно прекратить прием макролидов (обычно прописываемых в качестве противовоспалительных препаратов при МВ) после выделения микобактерий, при этом макролиды никогда не должны прописывать для лечения заболеваний легких, вызванных МАС, без двух соответствующих дополняющих препаратов.

Макролидная терапия обычно не рекомендована при заболеваниях легких, вызванных МАС, при устойчивости к кларитромицину²⁶, однако макролиды могут оказывать благоприятное влияние на течение МВ благодаря своим не антибиотическим свойствам. Кларитромицин-устойчивые штаммы у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, могут эрадикароваться при лечении парентеральным аминогликозидом, рифамицином (обычно рифабутином) и этамбутолом в сочетании с одним или несколькими дополняющими препаратами (учитывая небольшое количество данных практических рекомендаций)^{26, 126, 144}, такими как хинолон или клоfazимин. Рифабутин может давать положительный эффект при лечении пациентов с заболеваниями легких, вызванными кларитромицин-устойчивыми МАС, однако часто проявляются побочные действия (особенно, патологическое изменение крови, расстройство желудочно-кишечного тракта, полиартралгия), которые требуют снижения дозы или полной остановки лечения¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Для отдельных пациентов с локальной бронхоэктатической болезнью тяжелой формы может потребоваться хирургическая резекция, однако эта процедура не подходит для пациентов с МВ из-за большой вероятности распространения бактерий МАС.

Офтальмологическая токсичность, вызванная этамбутолом (неврит зрительного нерва или ретробульбарный неврит) может быть представлена в виде нечеткости зрения, уменьшения остроты зрения, центральной скотомы, нарушения восприятия красно-зеленых цветов, дефектов периферического зрения. Офтальмологическая токсичность была выявлена у 6% пациентов без МВ с заболеваниями легких, вызванными МАС, которые получали этамбутол в дозировке

25 мг/кг/день за первые 2 месяца, а затем 15 мг/кг/день в течение оставшегося периода лечения¹⁵⁹. Офтальмологическая токсичность с большей вероятностью возникает у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, чем у пациентов с туберкулезом, получающих лечение, ввиду более длительного проведения терапии. Пациенты, которым прописан этамбутол, должны регулярно проводить оценку четкости зрения, цветовое зрение, однако, визуальные симптомы такого побочного действия часто проявляются до проведения тестов. Поэтому пациенты должны быть предварительно осведомлены о возможных побочных действиях этамбутола, и самостоятельно сообщать об изменениях в зрении, после чего лечение этамбутолом необходимо приостановить до проведения офтальмологического обследования.

Нередко у пациентов с МВ изолируется более одного вида НТМБ^{6, 30}. В таких случаях, рекомендуется проводить микробиологическое исследование для определения того, какая/какие из микобактерий выделяются постоянно, и какая/какие являются причиной появления заболевания. Заболевания легких, вызванные НТМБ, нередко сочетаются аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и/или высевами грибов рода *Aspergillus* в мокроте или образцах бронхоальвеолярного лаважа. Поскольку рифамицины ускоряют почечный метаболизм азоловых противогрибковых препаратов, лечение аспергиллеза при заболеваниях легких, вызванных МАС, представляется более сложным. Первый способ – применять рифабутин вместо рифампина (лечение рифабутином сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству цитохрома P₄₅₀) в сочетании с обычными дополняющими препаратами для эрадикации МАС и вориконазолом или позаконазолом, который может быть меньше подвержен действию дополняющих препаратов рифабутина, чем вориконазол, с корректировкой дозировки в соответствии с уровнями концентраций^{160, 161}. При недоступности терапевтического лекарственного мониторинга вместо рифампина может применяться амикацин через небулайзер или клоfazимин¹⁵⁰.

Лечение: Общие рекомендации

Какой мониторинг необходимо проводить для пациентов с МВ, получающих лечение при микобактериозах?

Рекомендация 35: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют **посылать образцы свободно отделяемой или индуцированной мокроты пациентов с МВ, получающих лечение от НТМБ, на анализ культур НТМБ каждые 4-8 недель в течение всего курса лечения для оценки микробиологического ответа.**

Рекомендация 36: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют устанавливать график определения лекарственной интоксикации у пациента (в том числе, ослабления и потери слуха и зрения, нарушения функции почек и печени) в самом начале курса лечения от инфекций, вызванных НТМБ, а потом последовательно реализовывать намеченные обследования по ходу лечения, в соответствии с тем, какие препараты были назначены пациенту.

Рекомендация 37: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких непосредственно перед началом лечения и в конце курса лечения для оценки рентгенологического ответа.

На протяжении какого срока пациентам с МВ, получающим лечение от микобактериоза, требуется прием антибиотиков?

Рекомендация 38: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют продлевать курс антибиотиков для лечения инфекций, вызванных НТМБ на период 12 месяцев после наступления конверсии культуры (которая определяется как три последовательных отрицательных мазка, при этом дата первой отрицательной культуры считается временем наступления конверсии) при условии, что на всем протяжении этих 12 месяцев положительных культур больше обнаружено не было.

Рекомендация 39: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют применять к пациентам, у которых оптимальная терапия против НТМБ не привела к наступлению конверсии, долгосрочную супрессивную терапию антибиотиками.

Лечение: мониторинг действия лекарственных средств (TDM)

Необходимо ли проводить томоденситометрию для пациентов с МВ, которые получают лечение при микобактериозе?

Рекомендация 40: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что при введении пациенту амикацина внутривенно или стрептомицина внутривенно, или внутримышечно необходимо контролировать параметры сыворотки крови и регулировать дозу препаратов соответственно для минимизации их ототоксического и нефротоксического действия.

Рекомендация 41: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют проводить анализ параметров сыворотки при назначении других антимикобактериальных препаратов

на постоянной основе. Тем не менее, абсорбция поступающих в организм перорально препаратов при МВ часто снижается. Таким образом, мониторинг действия лекарственных средств должен проводиться для пациентов, состояние которых не улучшается, несмотря на лечение по рекомендованной лекарственной схеме, а также для тех, кто принимает сопутствующие лекарственные препараты, которые могут вступать в серьезное взаимодействие с анти-НТМБ препаратами.

- A. TDM количественно определяет разницу между дозами лекарств, концентрации сыворотки (крови) и клиническую эффективность¹⁶², с целью максимального увеличения терапевтического ответа, избегая при этом токсических действий. Возможное преимущество TDM во время проведения лечения микобактериоза у пациентов с МВ включает корректировку дозировки лекарственных средств для:
 - B. Корректировки взаимодействия препаратов, которые могут оказывать негативное влияние на уровни антибиотиков в сыворотке крови: часто при комбинации нескольких препаратов для лечения микобактериоза изменяется их взаимодействие. Рифампин (в большей степени, чем рифабутин) может ускорять метаболизм некоторых лекарственных средств, включая кларитромицин, азитромицин и моксифлоксацин, в то время как рифабутин увеличивает уровни азитромицина и уменьшает уровни моксифлоксацина^{122, 163}.
 - C. Максимизация фармакокинетики/фармакодинамики антибиотиков для увеличения их эффективности: индексы фармакокинетики/фармакодинамики, которые связаны с клинической эффективностью, отличаются у различных противомикробных средств^{122, 164, 165}. Для оказания большего воздействия такие лекарственные средства, как аминогликозиды и этамбутол требуют максимальных концентраций по отношению к минимальной ингибирующей концентрации патогенов (C_{max}/MIC). Ципрофлоксацин и рифампин требуют высокой фармакокинетической кривой или большой площади под кривой «концентрация в плазме-время», более 24 часов при соотношении минимальной ингибирующей концентрации (AUC_{0–24}/MIC), и бета-лактамы требуют много времени при том, что концентрация продолжает удерживаться выше минимальной ингибирующей концентрации (%T<MIC). Макролидные препараты, такие как азитромицин, слабо зависят от концентрации и от времени концентрации, однако эти препараты оказывают свое влияние преимущественно внутриклеточно, проникают в ткани, и имеют длительное, устойчивое воздействие благодаря большому периоду полувыведения¹⁶⁶.

Преодоления различий в поглощении, распределении, выведении лекарственных средств при МВ: Пациенты с МВ имеют отличия почечного и непочечного клиренса различных лекарств по сравнению с пациентами без МВ, в результате сниженной биодоступности, увеличенного объема распределения и более быстрого клиренса. В дополнение к этому заболевания печени и диабет могут в дальнейшем влиять на метаболизм и абсорбцию лекарств. В последних периодических изданиях были представлены научно обоснованные данные о дозировке различных лекарственных средств для лечения обострений заболеваний легких при МВ¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. Неизвестно, являются ли рекомендованные дозировки лекарственных препаратов применимыми для лечения микобактериозов, но возможно, что пациентам с МВ потребуются большие дозировки антимикобактериальных препаратов.

За исключением аминогликозидов, терапевтический лекарственный мониторинг во время лечения микобактериозов не проводился для пациентов с МВ и без него, ввиду отсутствия основательных исследований, однако некоторые эксперты рекомендуют проводить мониторинг антимикобактериальных препаратов в индивидуальном порядке¹⁶⁵. В недавнем ретроспективном исследовании была выполнена оценка фармакокинетики и фармадинамики 481 пациента с микобактериозом, вызванным МАС¹²². Максимальные концентрации в сыворотке в пределах референсных/нормальных значений были достигнуты только при приеме этамбутола, кларитромицина, азитромицина, у 52%, 44% и 65% пациентов соответственно. В дополнение к этому редко удавалось получить фармакодинамические значения C_{max}/MIC или AUC_{0-24}/MIC . Тем не менее, эти исследования не были сопоставлены с клиническими результатами.

Согласно другой оценке возможного проведения терапевтического лекарственного мониторинга у 130 пациентов без МВ, которые проходили лечение микобактериоза, вызванного МАС, взаимосвязи между уровнем максимальной концентрации в плазме и MIC для кларитромицина, рифампина или этамбутола, и клиническими результатами, не было обнаружено¹⁷¹. Как было установлено ранее, рифампин имеет существенное влияние на уровни кларитромицина; у пациентов, которые получали оба лекарства, была отмечена срединная концентрация в плазме кларитромицина 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, у пациентов, которые принимали рифабутин, отмечена срединная концентрация в плазме рифабутина 1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, а у пациентов с инфекциями, вызванными *M. abscessus* (n=60), которые принимали рифампин, отмечен срединный уровень концентрации плазмы 3.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. 97% пациентов с микобактериозом, вызванным МАС, которые получали ежедневное лечение и 100% пациентов, которые

получали интермиттирующую терапию, достигли 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ кларитромицина в плазме. Эксперты сделали заключение, что терапевтический лекарственный мониторинг для лечения заболеваний легких с микобактериозами, вызванными МАС, не может быть эффективным (хотя влияние оптимизации дозы на клинические результаты не подвергалось оценке).

Насколько нам известно, существует только одно исследование серии случаев, опубликованное больше 10 лет назад, о потенциальной роли терапевтического лекарственного мониторинга при МВ. У 10 пациентов с МВ с микобактериозами и туберкулезом (у 6, вызванного МАС, у 3, вызванного *M. abscessus*, 1 с туберкулезом) измерялся уровень концентрации препарата в сыворотке крови спустя 2 и 4 часа после приема внутрь препарата¹⁶⁴. Мониторинг уровней концентраций в сыворотке крови в два момента времени помогает определить плохую абсорбцию и замедленную абсорбцию. Половина пациентов продемонстрировала недостаточный уровень одного или нескольких препаратов в сыворотке крови, один пациент имел клинические улучшения после корректировки дозы, что привело к желаемому уровню препарата в сыворотке крови. Тем не менее, нескольким пациентам не удалось достичь целевой концентрации в сыворотке крови. Отметим, что в данном исследовании не проводилось сравнение у пациентов с терапевтическим лекарственным мониторингом и без него.

Лечение: Адьювантная терапия и хирургия

В контексте инфекционных заболеваний под адьювантами понимаются лекарственные вещества, повышающие эффективность антибиотиков или усиливающие иммунный ответ¹⁷². Был предложен ряд подходов для возможной адьювантной терапии при микобактериозах у пациентов с МВ, включая интерферон γ ($IFN\gamma$; или индуктогры $IFN\gamma$) и витамин D. Для направленной доставки препарата в лимфоидные органы используют липосомы, которые тоже можно считать адьювантами. Согласно исследованиям, липосомы были средством доставки амикацина при синегнойной инфекции у пациентов с МВ¹⁷³, оценка этого подхода также была выполнена (clinicaltrials.gov/show/NCT01315236) при микобактериозах.

Терапия с применением $IFN\gamma$ улучшает результаты лечения у пациентов с МВ и микобактериозом?

Рекомендация 42: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) не рекомендуют назначать интерферон γ в качестве вспомогательной терапии при микобактериозах у пациентов с МВ.

$IFN\gamma$ играет огромную роль в иммунной защите организма от НТМБ: (1) отсутствие интерферонового

сигнала (в результате мутаций¹⁷⁴ или нейтрализованных антителами¹⁷⁵) приводит к (обычно диссеминированным) микобактериозам у пациентов без МВ; (2) вакцинация мышей с недостатком выработки интерферона или рецепторов интерферона приводит к диссеминированным формам микобактериозов¹⁷⁶; (3) добавление IFN γ к человеческим макрофагам, зараженным в лабораторных условиях НТМБ, увеличивает внутриклеточный лизис через стимуляцию аутофагии⁴³.

У пациентов без МВ адьювантная терапия с IFN γ была проанализирована в разных исследованиях^{177, 178}. Неконтролируемое исследование IFN γ было проведено у 7 пациентов с предполагаемым первичным иммунодефицитом (три с семейной восприимчивостью к МАС и 4 с идиопатической CD4 лимфопенией) с диссеминированными формами микобактериозов, не поддающимися традиционному лечению антибиотиками¹⁷⁷. У всех пациентов было отмечено улучшение состояния при начале подкожного введения интерферона два или три раза в неделю.

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с группой плацебо 32 пациента с заболеваниями легких, вызванными НТМБ (30 пациентов с МАС) получали либо IFN γ внутримышечно (1x10⁶ мЕд) или плацебо один раз в день в течение 4 недель, а затем 3 раза в неделю в течение 20 недель¹⁷⁸ в дополнение к ежедневному приему внутрь азитромицина, ципрофлоксацина, этамбутола и рифампина. Первичный результат (комбинированная конечная точка улучшений в симптомах, рентгенологии и микробиологии) был достигнут спустя 6 месяцев у 72% (13/18) пациентов, которым вводили подкожно IFN γ по сравнению с 36% (5/14) пациентами, получавшими плацебо (p=0.037). Самый большой процент положительного клинического ответа был получен спустя 12 месяцев после завершения лечения. Тем не менее, небольшой размер исследования, использование комбинированных конечных точек и отсутствие микробиологического ответа спустя 6 месяцев после лечения означают, что эти данные необходимо рассматривать с осторожностью.

Более того, три больших исследования (ClinicalTrials.gov Identifiers NCT00001318, NCT00111397 и NCT00043355) с оценкой терапии с применением IFN γ при микобактериозах, остаются неопубликованными или были остановлены (вероятно, из-за отсутствия эффективности), ставя под сомнение роль адьювантной терапии с применением IFN γ .

Добавление витамина D улучшает результаты лечения у пациентов с МВ и микобактериозом?

Рекомендация 43: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что добавки витамина D должны назначаться пациентам в

соответствии с принятыми на национальном уровне стандартами по лечению МВ.

Как известно, витамин D играет важную роль в иммунной защите организма против микобактерий. Применение *in vitro* витамином D в отношении человеческих макрофагов, зараженных *M.tuberculosis*, увеличивает вероятность внутриклеточного лизиса (стимулируя выработку антимикробных пептидов¹⁷⁹ и аутофагию¹⁸⁰). Более того, несколько эпидемиологических исследований показали взаимосвязь недостатка витамина D с рецидивами туберкулеза^{181,182}, и микобактериозов⁷¹. Тем не менее, интервенционные исследования о добавке витамина D к основному лечению пациентов с активным туберкулезом имеют противоречивые результаты¹⁸³, исследований о добавке витамина D в качестве адьюванта к лечению микобактериозов не существует.

Следует ли рассматривать хирургическое вмешательство для пациентов МВ и микобактериозом?

Рекомендация 44: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) рекомендуют применять резекцию легкого только при крайних обстоятельствах, кроме того подобное решение должно приниматься совместно специалистами по лечению микобактериоза и МВ.

Хирургическая резекция широко использовалась при лечении микобактериальной инфекции дыхательной системы для устранения локальных поражений, уменьшения тяжести течения болезни, удаления полостей или поврежденного легкого, в ткань которого может быть затруднено прохождение антибиотиков. Хирургическое вмешательство никогда не использовалось как замена лечения антибиотиками. Рандомизированных исследований хирургических вмешательств при микобактериозах, в любой группе пациентов не проводилось. Несмотря на то, что во многих опубликованных отчетах говорится о резекции легких (пульмэктомия, удаление или иссечение доли легкого) в комбинации с лечением антибиотиками при микобактериозах, многие клинические случаи не включали в себя лекарственные препараты сравнения, поэтому их нельзя рассматривать в качестве объективной оценки эффективности хирургического вмешательства.

Проводилось три сравнительных исследования с пациентами без МВ, однако их результаты трудно оценить из-за возможной систематической ошибки отбора пациентов, подходящих для проведения хирургических вмешательств. Первое исследование¹³⁶ включало 65 пациентов из Южной Кореи с инфекцией дыхательных путей, вызванной *M. abscessus*. Хирургические вмешательства провели 14 пациентам, которым не удалось достичь конверсии выделения НТМБ из мокроты, снова получив положительный результат

посева после периода отсутствия НТМБ в посевах или осложнений заболевания, таких как кровохарканье. Из восьми пациентов, которые имели положительные посевы мокроты до хирургического вмешательства, семь пациентов получили отрицательный результат посева мокроты после операции (по сравнению с уровнями конверсии культуры 38/65 для группы в целом). Во втором исследовании из США¹²⁹ 69 пациентов с заболеваниями легких, вызванными *M. abscessus*, лечились комбинированными антибиотиками, 23 пациентам проводили дополнительную резекцию. Показания к проведению операции включают в себя присутствие локального бронхоэктаза, кавернозного туберкулеза легких, кровохарканье. В хирургической группе значительно больше пациентов (13/23) демонстрировали отрицательный посев мокроты по сравнению с теми пациентами, которые получали только медикаментозное лечение (13/46). Третье исследование из США описывает результаты участия 51 пациента с заболеваниями легких, вызванными МАС, которые были устойчивы к макролидам¹²⁶. Пациенты, которым провели хирургическую резекцию, и давали инъекционно аминогликозиды, показали больший уровень конверсии культуры (11/14), чем пациенты, которые не использовали никакой метод лечения (2/37 пациентов).

В недавнем исследовании серии случаев, опубликованном за последние 40 лет¹⁸⁴, говорится о том, что местная резекция (удаление или иссечение доли легкого) должна рассматриваться только при серьезных, местных, односторонних заболеваниях легких, вызванных НТМБ, при отсутствии реакции на традиционное лечение антибиотиками. В контексте МВ локальное заболевание легких, вызванное НТМБ, исключительно редко (или по крайней мере сложно определяется), а риски при торакальной хирургии очень высоки, что ставит под сомнение возможные преимущества хирургической резекции.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Должны ли пациенты с МВ с текущими или предыдущими положительными результатами мокроты на наличие НТМБ, рассматриваться в кандидаты на трансплантацию легких?

Рекомендация 45: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что все пациенты с МВ, которым планируется провести трансплантацию легкого, должны пройти обследование на предмет инфицированности НТМБ.

Рекомендация 46: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что наличие у пациентов НТМБ-положительных образцов мокроты из дыхательных путей, в настоящем или прошлом, не должно становиться пре-

пятствием для проведения у них трансплантации легкого.

Рекомендация 47: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что пациенты с МВ, у которых обнаружены НТМБ, и для которых рассматривается вариант трансплантации, должны начать лечение до постановки в список ожидания на операцию.

Рекомендация 48: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что пациенты с МВ, которые получают лечение от НТМБ-инфекции и имеют несколько отрицательных мазков на культуры подряд, могут рассматриваться как кандидаты в список на пересадку легкого.

Рекомендация 49: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что пациенты с МВ, которые завершили курс терапии от НТМБ, результатом которого стало явная эрадикация патогенных микроорганизмов, могут рассматриваться как кандидаты в список на пересадку легкого.

Рекомендация 50: Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) считают, что присутствие в организме пациента персистирующей инфекции, вызванной *M. abscessus complex* или инфекции МАС, несмотря на проведение оптимальной терапии, не является абсолютным противопоказанием к операции по пересадке легкого.

Согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких «Высоко резистентных или опасных микобактерий», являются относительным противопоказанием к трансплантации легких¹⁸⁵. Тем не менее, имеется ряд опубликованных исследований о результатах трансплантации легких пациентам с предыдущей или текущей инфекцией, вызванной НТМБ, с небольшим количеством отчетов (обычно из отдельных центров) с исследованием типологической группы пациентов с МВ^{186, 187}.

Риск развития микобактериоза после операции, четко не выявлен. Согласно исследованию 201 пациента с МВ и без МВ, которым провели трансплантацию, послеоперационное появление инфекций, вызванных НТМБ, было связано с увеличением смертности (HR 2.61) независимо от синдрома облитерирующего бронхоэктаза. Тем не менее, эти данные необходимо интерпретировать, учитывая следующее: очень мало информации было собрано по наличию микобактериозов, перед трансплантацией; большая часть пациентов не имела МВ или даже бронхоэктазов; основные причины смерти не были связаны с микобактериозами. Недавнее исследование пациентов, перенесших трансплантацию с

МВ и без него¹⁸⁹, показало, что 53 из 237 пациентов (22,4%) получили положительные результаты посева культуры после операции (70% МАС, 10% MABSC), из которых двое имели симптомы микобактериоза, согласно критериям, ATS/IDSA. Хотя общая смертность не была связана с инфицированием НТМБ, у четырех пациентов развилась постоянная инфекция послеоперационной раны (три пациента с *M. abscessus*), из которых один умер от диссеминированной инфекции, вызванной НТМБ. Возможные послеоперационные осложнения, вызванные *M. abscessus*, подтверждаются отчетами из 31 центра трансплантации¹⁹⁰ о частых инфекциях послеоперационных ран и мягких тканей, двух фатальных исходах в результате инфекции *M. abscessus*.

Самая крупная серия исследований МВ проводилась университетом Северной Каролины в Чапел-Хилле между 1990 и 2003 годом²⁹. 146 пациентов с МВ прошли трансплантацию легких и 31 пациент был записан на трансплантацию. Из всех пациентов 19,7% до трансплантации имели положительные результаты тестов на выделение НТМБ. Уровень положительных результатов высевов НТМБ после трансплантации легких составил 3,4%. Инфекция, вызванная *M. abscessus*, до трансплантации была признана значительным фактором риска для повторного инфицирования НТМБ после трансплантации. Несмотря на отсутствие данных о влиянии на смертность, микобактериозы после трансплантации, приводили к смерти пациентов в результате инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *M. abscessus*, или к заболеваниям легких, вызванным МАС или другими видами НТМБ. Опубликовано несколько серий исследований с успешными исходами для пациентов с МВ, у которых во время трансплантации были обнаружены положительные результаты анализов на инфекции *M. abscessus*. Тем не менее, в этой группе чаще встречаются осложнения, связанные с НТМБ, которые включают также постоянные инфекции

мягких тканей или послеоперационных ран¹⁸⁶, эмпиему и диссеминированную инфекцию, вызванную НТМБ^{164, 191}.

В небольшом исследовании в университете Северной Каролины указывается, что наличие до трансплантации положительных культур *M. abscessus* никак не влияет на смертность после трансплантации¹⁸⁷.

Комитет совместного заключения постановил, что все пациенты с МВ, должны пройти предварительное обследование на наличие НТМБ до направления на трансплантацию легких, учитывая высокий уровень положительных высевов НТМБ для данной группы, и факт, что невылеченный микобактериоз может представлять повышенный (и потенциально устранимый) послеоперационный фактор риска. В конечном счете, при диагностике микобактериозов, лечение необходимо начать до направления на трансплантацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с МВ и микобактериозами, представляется очень сложным процессом. Ограниченное количество опубликованных исследований и клинических испытаний предоставляют недостаточное обоснование для подбора корректных методов скрининга, диагностики, распознавания и лечения заболеваний легких, вызванных НТМБ. Для решения этой клинической задачи Американский фонд МВ (CFF) и Европейское общество МВ (ECFS) учредили комитет из клиницистов, ученых и экспертов по инфекционным заболеваниям для разработки рекомендаций и содействия клиническим врачам в лечении пациентов с МВ и микобактериозами. Комитет убежден, что эти рекомендации послужат ориентиром для оказания текущей медицинской помощи, предоставляя основу для развития клинических исследований, создавая четкое обоснование для последующих руководств по лечению пациентов с МВ и микобактериозами.