

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В.И. Литвинов, Л.Д. Гунтупова, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

MYCOBACTERIOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM

V.I. Litvinov, L.D. Guntupova, M.V. Makarova, E.N. Khachatryan

Обзор посвящен проблеме заболеваний органов дыхания, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Представлены литературные данные по эпидемиологии, клинике, диагностике и дифференциальной диагностике микобактериоза, этиотропному лечению заболевания при различных видах возбудителя и хирургическому лечению.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз

The review is dedicated to the diseases of the respiratory system caused by nontuberculous mycobacteria. The literary data on epidemiology, clinical manifestation, diagnostic of mycobacteriosis, etiotropic treatment in different cases (depend on the causative agent) and surgical treatment are presented.

Key words: nontuberculous mycobacteria, mycobacteriosis

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

Кодирование диагноза микобактериоза по МКБ-10

В международную статистическую систему учета болезней и проблем десятого пересмотра (МКБ-10), утвержденную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), микобактериозы включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00-B99) под буквенно-цифровым кодом A31. [7].

A31.0. Легочная инфекция, вызванная *Mycobacterium*

Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:

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

A31.1 Кожная инфекция, вызванная *Mycobacterium*

Язва Бурули

Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:

- *marinum*
- *ulcerans*

A31.8 Другие инфекции, вызванные *Mycobacterium*

A31.9 Инфекция, вызванная *Mycobacterium*, неуточненная

Атипичная микобактериальная инфекция БДУ (без дополнительных уточнений, означающего «неуточненный» или «неустановленный»).

Микобактериоз БДУ.

Кодирование диагноза микобактериоза по МКБ-11

В июне 2018 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала окончательную версию Международной статистиче-

ской системы учета болезней и проблем одиннадцатого пересмотра (МКБ-11), которая будет представлена на утверждение Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. и вступит в силу с 1 января 2022 г. В МКБ-11 микобактериозы включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (1A00-1K6Z)», «Заболевания, вызванные микобактериями», подкласс «Инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (1B51)». В отличие от МКБ 10-го пересмотра в новой версии расширены наиболее часто встречающиеся локализации микобактериозов, но без уточнения вида возбудителя:

1B51.0 Легочная инфекция, вызванная нетуберкулезной микобактерией

1B51.1 Нетуберкулезный микобактериальный лимфаденит

1B51.2. Кожная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.3 Распространенная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.4 Желудочно-кишечная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.Y Нетуберкулезная микобактериальная инфекция другой уточненной локализации

1B51.Z Нетуберкулезная микобактериальная инфекция неуточненной локализации

Факторы риска развития микобактериозов

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

D.R. Prevots и T.K. Marras выделили основные причины развития микобактериозов у человека: скелетные аномалии,

наличие аутоиммунного заболевания, медикаментозная иммуносупрессия, наследственная генетическая предрасположенность, климатические условия проживания [131].

Один из важнейших факторов риска развития МБ – подавление иммунного ответа организма вследствие иммуносупрессии – на фоне ВИЧ-инфекции и иных причин иммуносупрессии: системной глюкокортикостероидной и цитостатической терапии (например, при трансплантациях), лечения генно-инженерными биологическими препаратами [30, 32, 43, 57, 82, 112, 122, 151, 154, 172]. Как правило, МБ на фоне иммуносупрессии отличает полиорганность поражения и высокая смертность (около 30–40% всех случаев заболевания), в отличие от ограниченной микобактериальной инфекции (изолированное поражение легких, кожи и т.д.) [21, 36].

Отмечена предрасположенность к МБ у лиц с длительным хроническим поражением легочной ткани: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, кистозный фиброз, пневмокониозы, перенесенный туберкулез, муковисцидоз и т.д. [30, 64, 89, 98, 134, 137, 140, 143, 171].

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

Нередко НТМБ выступают в ассоциации с патогенными грибами, иной микробной флорой. Так, Nafeez с соавт. описали больных МБ легких, вызванных *M. malmoense* (3 чел.) и *MAC* (1 чел.), на фоне хронического некротического легочного аспергиллеза [68]. У 374 (2,75%) из 13 593 пациентов европейских стран (Швеция, Великобритания, Франция) в 2,36 раза чаще наблюдали микобактериальную инфекцию (95% ДИ: 1,85; 3,08) при сочетании с аспергиллезом ($p < 0,0001$) [171].

Заболеваемость МБ органов дыхания возрастает у лиц пожилого возраста, в первую очередь в связи со старением населения земного шара [114, 137, 186]. Пожилой возраст является не только фактором риска развития МБ, существует сильная взаимосвязь между возрастом и смертностью от МБ [71, 118]. М. Mirsaеidi и соавт. представили обобщенные данные по распространенности МБ органов дыхания среди пожилых людей в некоторых странах мира (табл. 1) [117].

Имеют место и гендерные различия: исследователи США на основании регистров от 11 штатов с 1998–2005 гг. отметили рост легочных МБ за счет пациентов женского пола и пожилого возраста [27, 117]. D.E. Griffith и соавт. за этот же период также констатировали высокую заболеваемость МБ среди женщин старше 70 лет в сравнении с мужчинами [57]. Показатель

Таблица 1. Распространенность микобактериозов органов дыхания среди пожилых людей в мире [32, 95, 96, 105, 120, 132, 159].

Авторы	Годы исследования	Страна	Показатель на 100 тыс. населения
T.K. Marras	1999–2000	США	16,6
K.L. Winthrop	2005–2006	США	8,6
D.R. Prevots	2004–2006	США	5,5
K.L. Winthrop	2000–2008	США	4,1
J.E. Moore	1995–2006	Англия, Уэльс и Северная Ирландия	2,9
C.C. Lai	2000–2008	Тайвань	7,9
R.M. Thomson	1999–2005	Австралия	3,3

же смертности от МБ оказался выше у мужчин старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями, но самым сильным предиктором пятилетней смертности явился преклонный возраст пациента [21].

М. Kartalija и соавт. выдвинули версию о предрасположенности людей определенного морфотипа к данному заболеванию среди 103 пациентов с МБ в сравнении с 101 чел. контрольной группы, аналогичных по полу, возрасту и расовой принадлежности. Больные с МБ – это ранее здоровые женщины с низким индексом массы тела и отсутствием жировых отложений, патологией костной системы в виде сколиоза и воронкообразной грудной клетки, снижением уровня цитокинов IFN- γ и IL-10 [92].

Эпидемиология микобактериозов органов дыхания в мире и России

С момента первых сообщений о микобактериях, не относящихся к *Mycobacterium tuberculosis complex*, но вызывающих заболевания у человека, – с 1930-х гг. до наших дней – сведения о возбудителях и заболеваниях, вызываемых ими, пополнялись и уточнялись вследствие усовершенствования лабораторных методов выделения и идентификации этиологического агента, роста иммунокомпрометированных пациентов, накопления знаний о МБ [2, 9, 37, 41, 54, 57, 113, 160, 162]. Микобактериозы распространены по всему миру и могут проявляться поражением различных органов. Большинство стран, обладающих развитыми системами здравоохранения, с начала XXI века отмечают неуклонный рост заболеваемости МБ.

Практически все исследователи в мире, за редким исключением, признают, что основные органы мишени при МБ – это респираторная система [42, 78, 95, 102, 111, 128, 133, 161, 169]. Американские специалисты отмечают наиболее частое поражение легких в сравнении с другими локализациями, а среди самого распространенного возбудителя МБ легких – *MAC*, затем *M. kansasii* [53, 78, 89]. Далее следуют другие возбудители, вызывающие воспаление в легких, – *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. shimodii* [164]. В Канаде, Соединенном Королевстве, странах

Таблица 2. Критерии диагностики микобактериозов легких (по An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, 2007) [57]

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

юга Европы *M. xenopi* является второй после *MAC* причиной заболевания легких, в то время как в Скандинавии и северных районах Европы второй после *MAC* является *M. malmoense* [74, 75]. Среди возбудителей МБ органов дыхания, выявленных во Франции, также лидирующее положение занимали *MAC*, далее *M. xenopi*, *M. kansasii*, быстрорастущие *M. abscessus*. В Париже *M. xenopi* как этиологический агент МБ легких встречали чаще *MAC* [42]. В Иране, напротив, наиболее распространенный вид – *M. simiae* (47,3%), затем *M. chelonae* (14,5%), *M. kansasii* (14,5%), *M. abscessus* (10,9%), *MAC* (9,1%) [150]. По наблюдениям 2014–2016 гг. в Саудовской Аравии наиболее частая локализация инфекции – это органы дыхания, а основные возбудители – *M. simiae* (22,6%), *M. fortuitum* (18,1%) и *M. abscessus* (17,8%) [168].

С середины прошлого столетия в России НТМБ рассматривали преимущественно как возбудителей микобактериозов у животных. Ввиду совершенствования видовой идентификации микобактерий и внедрения в рутинную практику современных методов микробиологической диагностики в регионы Российской Федерации в последние годы отмечен растущий интерес к НТМБ как клинической проблеме. В Республике Беларусь за 2009 год диагностировали 5 пациентов с МБ органов дыхания. Возбудителями инфекции явились *M. fortuitum* (3 чел.), *M. kansasii* и *MAC* (по 1 чел.) [12]. Т.Ф. Оттен и А.В. Васильев в 1981–1990 гг. диагностировали 138 больных микобактериозом легких на северо-западе России. *M. xenopi* является второй после *MAC* причиной заболевания легких, затем по частоте заболевание было вызвано *M. fortuitum* и *M. kansasii*. Авторы определили эндемические очаги инфекции в окружающем регионе: преобладание *MAC* в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, *M. xenopi* – на северо-западе страны, *M. kansasii* – на Крайнем Севере [10]. В Архангельской области с 2010–2017 гг. диагностирован микобактериоз органов дыхания 39 больным с преимущественными возбудителями *M. avium* и *M. intracellulare*. Заболеваемость составила 0,41 на 100 тыс. населения [4]. В Республике Марий Эл с 2015–2016 гг. основными возбудителями микобактериоза

органов дыхания у 22 пациентов были *M. intracellulare* (77,3%), *M. avium* (18,2%) и *M. kansasii* (4,5%) [11].

В г. Москве среди 134 пациентов с диагностированным МБ органов дыхания в 2008–2017 гг. основными возбудителями явились медленнорастущие нетуберкулезные микобактерии (*MAC* – 42,5% и *M. kansasii* – 22,4%), далее по распространенности – быстрорастущие *M. fortuitum* и *M. chelonae* (18,7%), затем – *M. xenopi* (14,9%) [8].

Общие принципы диагностики микобактериозов органов дыхания

За основу критериев установления микобактериозов взято руководство Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2007 г. (табл. 2).

Клинико-рентгенологические и лабораторные проявления микобактериозов органов дыхания

Клинические симптомы МБ органов дыхания обычно неотличимы от таковых при туберкулезе. Однако возможен длительный продромальный период, составляющий 1–72 месяца, а у некоторых больных – более 10 лет [187]. У пациентов чаще может быть бессимптомное начало заболевания, подострое и постепенное. Острое начало малохарактерно для МБ. Проявления микобактериальной инфекции напоминают симптомы вегетативной дисфункции (слабость, потливость, повышенная утомляемость, боли в области сердца) и носят постепенный или подострый характер. Между первым проявлением заболевания и периодом более выраженной симптоматики может быть улучшение состояния и стихание симптомов.

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

интоксикации (недомогание, слабость, лихорадка, ночной пот, снижение массы тела, потеря аппетита) и бронхолегочные проявления (длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой, иногда со скудной слизистой, слизисто-гноющей мокротой, умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке). Выраженность клинических проявлений МБ органов дыхания зависит от распространенности поражения легких. При этом МБ часто сопровождают симптомы, ассоциированные с предшествовавшими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмокониоз или рак легкого). У части пациентов жалобы действительно отсутствуют.

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

Маркеры острофазовых белков воспаления: ускоренная СОЭ до 40 мм/час отмечена достаточно часто, реже – лейкоцитоз (от $10,5$ до $14,7 \cdot 10^9$), палочкоядерный сдвиг – в единичных случаях.

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

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

Большинство пациентов МБ с обнаруженными медленно-растущими НТМБ имеют в анамнезе хронические воспалительные заболевания легких. Астения, потеря массы тела, хронический малопродуктивный кашель и одышка – наиболее распространенные клинические симптомы заболевания [42].

Характерные симптомы МБ, вызванного быстрорастущими микобактериями, связаны, как правило, с перенесенным туберкулезом, сопутствующими муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической респираторной инфекцией, заболеваниями желу-

дочно-кишечного тракта и возникают в возрасте до 50 лет. Течение воспаления медленно прогрессирующее. Молниеносное и быстро прогрессирующее заболевание может возникнуть в сочетании с гастроэзофагеальными расстройствами [182].

Существенными рентгенологическими проявлениями микобактериального воспаления являются преимущественно верхнедолевая локализация патологических изменений, выраженный полиморфизм с наличием фиброза, кальцинированных зон, полостных образований, очагов отсева в соседних и отдаленных сегментах. Роль микобактериальной респираторной инфекции в изменении архитектоники и ремоделировании легочной паренхимы не определена [117]. Наличие и прогрессирование фиброза, легочной гипертензии и других осложнений, возможно, связано с сопутствующей хронической патологией органов дыхания. Как правило, у пациентов с полостной формой наблюдали прогрессирование болезни с разрежением легочной ткани, а пациенты с очаговой формой отличались более «доброкачественным» торпидным течением [57].

При отсутствии клинических и рентгенологических различий следует морфологическая верификация с поиском гранулематозного воспаления и культуры НТМБ в диагностическом материале, обнаружение которого определяет диагноз.

Дифференциальная диагностика микобактериозов органов дыхания

После выделения и видовой идентификации НТМБ из диагностического материала необходимо исключить наличие у пациента ряда заболеваний, сходных по клиническим, рентгенологическим, морфологическим и т.д. проявлениям. В дифференциально-диагностическом ряду при установлении диагноза «микобактериоз органов дыхания» необходимо исключить следующие нозологии:

- Туберкулез
- Неспецифическая пневмония
- Хронические неспецифические заболевания легких
- Бронхоэктатическая болезнь
- Муковисцидоз
- Кисты легких
- Опухоли (доброкачественные, злокачественные)
- Диффузный, ограниченный пневмосклероз
- Микотическое поражение легких
- Саркоидоз, другие редкие гранулематозы
- Интерстициальные заболевания легких
- Изменения при аутоиммунных заболеваниях
- Аномалии развития сосудов, патология сердца
- Другая патология

Общие принципы лечения микобактериоза органов дыхания

Лечение МБ достаточно сложное, обусловлено длительной терапией, многокомпонентные схемы этиотропных препаратов нередко плохо переносятся из-за побочных эффектов

и являются весьма дорогостоящими [26, 107, 110]. При торпидном течении процесса с минимальными клиническими проявлениями проводимая терапия приносит больше риска, нежели сама болезнь. На сегодняшний день практически не исследована фармакокинетика многокомпонентной терапии в организме больного, концентрация препарата *in vivo*, возможно, не совпадает с МИК для того или иного вида НТМБ и дозой, оказывающей терапевтическое действие [14, 17, 97, 108, 115, 143, 153, 174, 186]. В связи с природной устойчивостью НТМБ ко многим антибактериальным препаратам консервативная терапия не всегда приводит к успешному результату даже при многомесячных курсах лечения (например, при МБ, вызванном *M. avium complex*, рекомендуется применение 7 АБП в течение 18 месяцев) [115, 172, 173]. В таком случае оперативное лечение больных МБ актуально и перспективно как для излечения больного, так и для предотвращения рецидивов и осложнений заболевания. Это обуславливает применение хирургических методов лечения [3, 87, 103, 119, 135, 144, 148].

Определяя тактику ведения пациента с диагностированным МБ, решение в пользу многокомпонентной антибактериальной терапии должно быть всесторонне взвешено между рисками прогрессирования заболевания и токсического воздействия лекарственных препаратов на организм. Для некоторых пациентов достаточна симптоматическая терапия и патогенетические средства, направленные на минимизацию клинических проявлений.

Выбор терапевтического режима и объема антибактериальных лекарственных средств зависит от поставленной цели в отношении каждого конкретного пациента. Многокомпонентная антимикробная терапия, включающая парентеральное введение лекарств, показана для больных МБ с распространенными полостными рентгенологическими изменениями и клинической симптоматикой инфекции респираторного тракта. Менее агрессивная терапия показана пациентам с торпидным течением болезни, локальными рентгенологическими проявлениями.

Пожилым возраст пациента, коморбидный фон, нежелательные реакции на антибиотики также являются критериями в пользу терапии без использования антимикробных средств при МБ. Для этой группы пациентов характерно преимущественно хроническое течение микобактериального воспаления. Это позволяет ограничить объем терапии до симптоматической и патогенетической, систематических реабилитационных программ с целью поддержания жизненно важных функций организма на стабильном уровне.

Так, в Великобритании проведено первое исследование в масштабах страны по пациентам с диагностированным МБ органов дыхания в 2006–2016 гг. Около 85% принимали антибактериальную терапию, в результате заболеваемость

МБ снизилась с 12,5 до 7,40 на 100 тыс. человеко-лет [22, 70]. Испанцы L.M. Carro и соавт. рекомендуют перед назначением этиотропной терапии МБ учитывать такие факторы, как возраст, сопутствующие заболевания и т.д. По их мнению, длительный срок лечения антимикробными препаратами с потенциальными побочными эффектами во многих случаях позволяет получить лишь незначительный положительный эффект от терапии [31].

Данные зарубежной литературы по лекарственной чувствительности (ЛЧ) и лекарственной устойчивости (ЛУ) клинически значимых НТМБ и рекомендации по этиотропной терапии МБ органов дыхания

В различных странах и регионах данные о ЛЧ и ЛУ НТМБ к антибактериальным препаратам различны. Если ранее ЛЧ НТМБ к антимикробным препаратам определяли качественным методом, основанным на критической концентрации (КК) препарата, то в последнее десятилетие широко используют количественный метод с тестированием нескольких минимальных ингибирующих концентраций (МИК) лекарственного средства. Параметры МИК препаратов достаточно полно исследованы для *M. tuberculosis*. В отношении МИК препаратов для НТМБ информация недостаточная и неоднородная, не позволяющая унифицировать методики определения ЛЧ. Отсутствие корреляции между ЛЧ и эффективностью лечения при МБ свидетельствует о не совсем равной активности антимикробных препаратов *in vivo* и *in vitro*. Остается открытым вопрос концентрации лекарств к отдельным медленно растущим и быстро растущим НТМБ, оценка ЛЧ в случае комбинации лекарственных средств, в том числе *in vivo*.

ЛЧ и ЛУ при МАС-инфекции

Большинство противотуберкулезных препаратов основного ряда в 10–100 раз менее активны *in vitro* в отношении МАС, чем *M. tuberculosis* [14, 47, 50, 142]. Уменьшение активности, возможно, связано с липофильной клеточной стенкой МАС, которая препятствует проникновению препаратов. От 2/3 до 55,1% штаммов МАС умеренно устойчивы к изониазиду, 59,5% – к этамбутолу, 42,9% – к рифампицину, 48,9% – к стрептомицину, 28,5% – к амикацину [73, 170]. Более успешное применение в лечении МАС-инфекции макролидов позволило изучить достаточно хорошо ЛЧ препаратов этой группы. МИК ≤ 4,0 мкг/мл кларитромицина определен для чувствительных штаммов МАС, а резистентных – 32,0 мкг/мл [23]. При МИК 1–4 мкг/мл кларитромицин концентрируется в повышенных количествах в фагоцитах и в тканях, включая легкие [51, 91, 175]. Штаммы МАС с МИК кларитромицина 32 мкг/мл и более имеют мутацию в макролидосвязывающей области (пептидилтрансфераза) гена 23S рРНК, которая обуславливает перекрестную резистентность между кларитромицином и азитромицином и предположительно всеми другими макролидами [90, 155]. Введение кларитромицина с МИК 32 мкг/мл в схему

Таблица 3. Химиотерапия МБ, вызванного МАС

АБП	Очаговая форма	Полостная форма	Рецидив
Макролид	3 раза в неделю	ежедневно	ежедневно
Этамбутол	3 раза в неделю	ежедневно	ежедневно
Рифампицин	3 раза в неделю R	ежедневно R	ежедневно R или Rb
Аминогликозид	–	по показаниям (при ЛЧ)	стрептомицин или амикацин

лечения безрезультатно и лишь усилит медикаментозную нагрузку на организм пациента [63].

Этиотропная терапия при МАС-инфекции

Лечение легочных МБ, вызванных МАС, весьма трудоемкая задача: если в начальном периоде лечения удастся добиться негативации мокроты в сочетании с клинико-рентгенологическим эффектом, то в дальнейшем такой результат – большая редкость [14, 17, 97, 142] за счет отсутствия антимикробных препаратов с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Так, при наблюдении пациентов после проведенного курса этиотропной терапии стабилизация воспаления в долгосрочной перспективе отмечена была лишь у половины больных [50, 191]. Рекомендуемые в настоящее время режимы этиотропного лечения не дают ожидаемого терапевтического эффекта также по причине отсутствия знаний по фармакокинетике и фармакодинамике препаратов и взаимодействию их между собой и организмом пациента *in vivo*, ЛЧ и концентрации антибиотиков у конкретного больного опять же *in vivo* в комплексной антибактериальной терапии [165].

Несмотря на наличие природной ЛУ МАС к противотуберкулезным препаратам, ряд исследователей рекомендуют использование этих лекарственных средств в схеме этиотропной терапии. Ввиду частой непереносимости рифабутина рекомендован прием рифампицина, хотя сравнительный анализ эффективности этих препаратов не проводили [61, 62, 157, 174, 175]. Есть мнение сочетания рифамицина и этамбутола с изониазидом, хотя не отмечена корреляция с эффективностью лечения при данной схеме. Наоборот, комбинация рифамицина, этамбутола и стрептомицина, показавших ЛЧ *in vitro*, не позволила получить ожидаемого эффекта [100, 101]. При наличии ЛЧ применяют парентеральное введение амикацина или стрептомицина, прием фторхинолонов и клофазимина, хотя эффективность их при МАС-инфекции не установлена [55, 60, 61, 62, 100, 157, 174, 175]. Дозы, кратность и длительность терапии аминогликозидами зависят от возраста, веса, функции почек и результатов аудиометрического исследования пациента. Исследования последних двух-трех десятилетий отметили эффективность при МАС-инфекции макролидов (klarитромицин и азитромицин), но не в качестве монотерапии [35, 45, 46, 104, 133, 174, 192]. Напротив, в многоцентровом исследовании других авторов продемонстрирована эффективность монотерапии klarитромицином и в комбинации препаратов как у ВИЧ-негативных пациентов, так и в сочетании с ВИЧ-инфекцией [44, 174]. Сочетание макролида с противотуберкулезными препа-

ратами (рифамицин, этамбутол) по интермиттирующей схеме рекомендованы при очаговых поражениях МАС-инфекцией, присоединение аминогликозида советуют при полостной форме воспаления [93]. Купирование микобактериального воспаления позволяет предположить наличие корреляции ЛЧ МАС к klarитромицину *in vitro* и *in vivo* у больных с МБ [35, 44, 62, 174, 175]. Неясным остается механизм действия макролида при МАС-инфекции – этиотропное или патогенетическое (иммуномодулирующее) действие [138]. Также остаются открытыми вопросы сравнительной эффективности klarитромицина и азитромицина, объем двух- или трехкомпонентной терапии для предотвращения развития ЛУ, эффективность повторного лечения макролидами. Есть мнение взаимосвязи эффективности лечения с количеством применяемых чувствительных к МАС *in vitro* препаратов [79]. Однако корреляция эта невысокая, в том числе при длительном наблюдении [100, 101]. Рецидив МАС-инфекции после успешной химиотерапии, как правило, связан с длительностью интервала от диагностики до начала приема антибактериальных препаратов ($p = 0,024$), распространенностью процесса в легких ($p = 0,033$) и сохранением бактериовыделения более 6 месяцев во время лечения ($p = 0,017$) [116].

Таким образом, определены схемы этиотропной терапии МБ, вызванного МАС [58, 60, 61, 100, 106, 129, 155] (см. табл. 3).

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

ЛУ и ЛУ клинически значимых *M. kansasii*

Большинство штаммов *M. kansasii* чувствительны к изониазиду, этамбутолу, рифампицину, стрептомицину, этионамиду и klarитромицину в терапевтических дозах [40, 181]. ЛЧ к этамбутолу, изониазиду, этионамиду, klarитромицину и линезолиду отмечена другими исследователями. Эти штаммы показали устойчивость к доксициклину, рифампицину и ципрофлоксацину [72]. *In vitro* *M. kansasii* чувствительна к klarитромицину, сульфаметоксазолу, амикацину, фторхинолонам и рифабутину, но клиническая эффективность этих препаратов не доказана [16, 181]. Есть информация об устойчивости части штаммов *M. kansasii* к изониазиду при МИК 0,2–1 мкг/мл и стрептомицину при МИК 2 мкг/мл. Согласно другой точке зрения, *M. kansasii* устойчивы *in vitro* к klarитромицину [181], сульфаметоксазолу, амикацину [17], новым хинолонам [108],

Таблица 4. Химиотерапия МБ, вызванного *M. kansasii*

АБП	При ЛЧ к рифампицину	При ЛЧ к рифампицину*	При ЛУ к рифампицину, рецидив*	При ЛУ к рифампицину, рецидив*
Изониазид	ежедневно	–	ежедневно	–
Этамбутол	ежедневно	3 раза в неделю	ежедневно	ежедневно
Рифампицин	ежедневно	3 раза в неделю	–	–
Кларитромицин	–	3 раза в неделю	–	ежедневно
Сульфаметоксазол	–	–	ежедневно	ежедневно
Стрептомицин или амикацин	–	3 раза в неделю	ежедневно до 2-3 месяцев	ежедневно
Моксифлоксацин	–	–	–	ежедневно

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

рифабутину. В отношении ПАСК, капуреомидина и пиразинамида *M. kansasii* обычно устойчивы. Резистентны, по другим наблюдениям, *M. kansasii* также к доксициклину, ципрофлоксацину и этамбутолу [40, 188].

Этиотропная терапия МБ, вызванного *M. kansasii*

Ввиду близкого родства *M. kansasii* и МБТ клинико-рентгенологическая картина с наличием полостей деструкции характерна для этого вида возбудителя МБ. Вполне закономерен недостаточный эффект консервативной терапии [16, 56, 83, 130]. Сроки медикаментозного лечения инфекции не определены. Предложены короткие (до 9, 12 месяцев) и более продолжительные (18 месяцев) курсы терапии [141]. 9-месячная терапия 2-мя препаратами (этамбутол, рифампицин) успешно завершена была у 154 (99,4%) из 155 пациентов, но при последующем 5-летнем наблюдении отмечены 10% рецидивов [84]. 12-месячная терапия 4 АБП с включением стрептомицина первые 3 месяца эффективна оказалась для 39 (97,5%) из 40 больных МБ [16]. При сравнении 12- и 18-месячной терапии тремя АБП (рифампин, изониазид и этамбутол первые 6 месяцев) лечение одинаково эффективно, но при дальнейшем наблюдении у 1 пациента (7,1%) после 12-месячного лечения был отмечен рецидив микобактериального воспаления [141]. Трехкомпонентная терапия (рифампин, этамбутол, кларитромицин) 15 больных в течение 12 месяцев позволила купировать клинико-микробиологические проявления инфекции и зафиксировать отсутствие рецидива после 46 месяцев наблюдения [65]. Таким образом, наиболее оптимальные сроки лечения МБ, вызванного *M. kansasii*, составляют 12 месяцев [156].

ЛЧ *M. kansasii* к противотуберкулезным препаратам основного ряда позволяет включать в схему лечения эти лекарственные средства [29, 40, 76]. Давно отмечен недостаточный эффект терапии при отсутствии рифампицина в комбинации препаратов [83]. Включение последнего значительно повышает эффект консервативной терапии, позволяя снизить до минимума число рецидивов [15, 16, 25, 130]. Включение рифампицина в обязательном порядке в сочетании с этамбутолом, изониазидом или кларитромицином рекомендуют, согласно другой точке зрения, но эффективность кларитромицина не

установлена клиническими испытаниями [26]. При наличии ЛУ штаммов *M. kansasii* к рифампицину показаны этамбутол, изониазид, сульфаметоксазол и пиридоксин в сочетании с аминокликозидом. Учитывая потенциальную токсичность аминокликозида, возможна замена на макролиды (кларитромицин) или фторхинолоны (моксифлоксацин) при ЛЧ к ним возбудителя [88]. Кроме этого, макролиды и фторхинолоны эффективны при рецидиве микобактериальной инфекции [65].

Рекомендации ATS 1997 г. советуют трехкомпонентную (изониазид, рифампин, этамбутол) этиотропную терапию легочного МБ, вызванного *M. kansasii*, в течение 18 месяцев с достижением клинико-рентгенологической стабилизации воспаления и негитацией мокроты [179]. В 2007 г. эксперты ATS/IDSA порекомендовали этот же объем терапии, но укороченным до 12 месяцев курсом [57]. Комбинации антибактериальной терапии ATS/IDSA (2007 г.), определенные для *M. kansasii*-МБ, представлены в таблице 4.

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

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M. хепопи*

Значения ЛЧ клинически значимых *M. хепопи* весьма противоречивы. По некоторым сообщениям *M. хепопи* чувствительны к большинству противотуберкулезных препаратов первого ряда. Отмечена чувствительность *in vitro* *M. хепопи* к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, кларитромицину, но эффективность лечения не всегда коррелировала с результатами тестов [85, 152, 167]. По другим данным, наблюдали переменную устойчивость к рифампицину, этамбутолу, а также к макролиду кларитромицину [19]. Отмечена устойчивость *M. хепопи* к аминокликозидам и этионамиду [24, 158].

Этиотропная терапия МБ, вызванного *M. хепопи*

Оптимальные схемы этиотропной терапии и длительность лечения легочной болезни *M. хепопи* не определены. Многие

исследователи считают показанием к этиотропной терапии наличие полостных изменений в легких при МБ, вызванном *M. xenopi*. Комбинация этамбутола, рифампицина и изониазида позволила успешно пролечить пациентов и предотвратить рецидивы, но смертность у пациентов с этим возбудителем достаточно высокая [167]. Есть информация о высокой смертности от инфекции *M. xenopi* и развитии рецидивов МБ в долгосрочной перспективе при отсутствии этиотропной терапии [20]. Предложена двухкомпонентная терапия рифампицином и этамбутолом в стандартных дозировках [20]. Более позднее рандомизированное клиническое исследование во Франции не выявило преимуществ эффективности схем с присоединением моксифлоксацина и/или кларитромицина [185]. Хотя, по другим данным, терапия рифамицином, этамбутолом в сочетании с макролидом (возможно добавление моксифлоксацина) в течение 12 месяцев после негативации мокроты признана была эффективной [13, 166]. Практически единодушно мнение всех авторов относительно основного препарата при *M. xenopi* инфекции – это рифампицин [49, 57, 86, 136, 139]. При очаговой форме микобактериоза удается добиться стабилизации процесса без антибактериальной терапии.

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M. fortuitum*

Из быстрорастущих НТМБ, возбудителей МБ, *M. fortuitum*, *M. abscessus* и *M. chelonae* устойчивы к противотуберкулезным препаратам, но к антимикробным средствам широкого спектра действия они чувствительны [28, 69, 176]. *M. fortuitum* чувствительны к макролидам, фторхинолонам, доксициклину, миноциклину и сульфаниламидам [176]. Есть информация о ЛЧ *M. fortuitum* к амикацину (100%), ципрофлоксацину и офлоксацину (100%), сульфаниламидам (100%), цефокситину (50%), карбопенемам (100%), кларитромицину (80%) и доксициклину (50%) [123]. Согласно мнению других исследователей, отмечена 100% устойчивость ко всем макролидам [109]. Ряд авторов показали ЛУ к кларитромицину в 47% [52]. Существующие различия ЛЧ и ЛУ изолятов *M. fortuitum* предполагают дальнейшие исследования и накопление знаний.

Одним из перспективных препаратов в мире на сегодняшний день является тайгециклин. Отмечена ЛЧ тайгециклина *in vitro* исследователями из многих стран мира [33, 80, 81, 99, 127, 178].

Этиотропная терапия МБ, вызванного *M. fortuitum*

Стандартная схема антимикробной терапии при МБ, вызванном *M. fortuitum*, не определена [48]. Предложена комбинация не менее двух антибиотиков с учетом активности препаратов *in vitro* в течение 12 месяцев после негативации мокроты. Имеется информация об успешном применении амикацина в сочетании с высокой дозой цефокситина до клинического улучшения в течение 6–12 месяцев. Отмечен положительный эффект химиотерапии с включением тайгециклина, но, поскольку контрольные значения МИК для *M. fortuitum* CLSI и Ев-

ропейским комитетом по антимикробной чувствительности (EUCAST) не определены, рекомендаций по лечению данного микобактериоза тайгециклином нет [180]. Из карбапенемов наиболее эффективен при *M. fortuitum*-инфекции имипенем [69]. В Японии одобрены для клинического применения пероральные фаропенем и тебипенем [77].

ЛЧ и ЛУ клинически значимых *M. chelonae*

Большинство авторов отмечают устойчивость *M. chelonae* ко многим химиопрепаратам [39, 57, 67, 94, 125, 163]. Многие исследователи выявили ЛУ клинически значимых *M. chelonae* к цефалоспорином [18, 28, 177]. ЛЧ или промежуточную чувствительность изолятов *M. chelonae in vitro* наблюдали к тобрамицину (100%), кларитромицину (100%), линезолиду (90%), имипенему (60%), амикацину (50%), клофазимину, доксициклину (25%) и ципрофлоксацину (20%) [18, 28, 177]. Другие авторы также отметили ЛЧ к амикацину, тобрамицину и линезолиду. Напротив, к доксициклину, цефалоспорином, моксифлоксацину и имипенему обнаружена ЛУ [190]. Ряд исследователей определили ЛЧ к амикацину, тобрамицину, линезолиду, а также кларитромицину, моксифлоксацину и имипенему. А ципрофлоксацин, триметоприм и миноциклин оказались устойчивы к *M. chelonae* [69]. Для *M. chelonae* тобрамицин более активен *in vitro*, чем амикацин. Карбопенемы являются препаратами выбора при ЛУ к цефалоспорином, но при этом следует помнить о нарушении функции почек, восьмой пары черепно-мозговых нервов и угнетении лейкоцитарного ростка кроветворения [18].

Этиотропная терапия *M. chelonae*

Инфекцию *M. chelonae* с поражением органов дыхания часто связывают с инфицированными инородными телами (имплантатами), длительным использованием катетеров. Консервативное лечение МБ многие авторы предлагают после устранения причины инфекции: удаление инородных тел, катетеров. Оптимальный объем химиотерапии не определен. Большинство исследователей рекомендуют по аналогии с другими возбудителями лечение с учетом ЛЧ в течение 12 месяцев после негативации мокроты. Есть наблюдения успешного излечения *M. chelonae* комбинацией макролида и амикацина. Другие авторы советуют схему, включающую макролид, аминогликозид и фторхинолон [18]. Часть авторов считает обязательное включение кларитромицина и антибиотика иной группы (при ЛЧ препаратов *in vitro*) не менее 12 месяцев после негативации мокроты [34]. Есть успешное наблюдение монотерапии кларитромицином в течение 6 месяцев 12 пациентов с генерализованной инфекцией *M. chelonae* с поражением кожи. Отмечен 1 рецидив (8%) у больного с мутационной резистентностью к кларитромицину [183]. Наряду с *M. fortuitum*-инфекцией этиотропная терапия микобактериоза, вызванного *M. chelonae*, может включать имипенем. Препарат считается более эффективным, чем меропенем [69].

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

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

Так, в Северо-Западном регионе страны отметили чувствительность *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* к левофлоксацину [10]. По данным А.А. Майоровой, в Центральном и Приволжском федеральных округах России тотальной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам основного ряда обладали *M. chelonae*, частичной – *MAC*, *M. fortuitum* [6]. Возбудитель МБ *MAC* в г. Екатеринбурге был устойчив ко всем противотуберкулезным препаратам [1]. А в г. Архангельске 36 из 39 (92,3%) больным микобактериозом легких назначали кларитромицин, чаще всего в комбинации с рифампицином и этамбутолом с учетом ЛЧ и эффектом лечения в 69% случаев [4]. В Центральном регионе России при изучении ЛЧ клинически значимых изолятов *MAC* в 2/3 случаев установлена устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам, *M. kansasii* были устойчивы к изониазиду и ПАСК, *M. xenopi* чувствительна к большинству противотуберкулезных препаратов основного и резервных рядов. Быстрорастущие микобактерии, возбудители МБ, устойчивы практически ко всем препаратам, за исключением чувствительности к офлоксацину и левофлоксацину в 50% случаев [5].

Хирургическое лечение микобактериозов органов дыхания

Хирургические методы являются важным компонентом диагностических мероприятий при установлении микобактериоза. В 35,4% случаев только оперативное вмешательство позволило установить диагноз [3].

В связи с природной устойчивостью НТМБ не только к противотуберкулезным препаратам, но и ко многим антибактериальным препаратам широкого спектра действия, консервативная терапия не всегда приводит к успешному результату даже при многомесячных курсах лечения. Кроме того, наличие типичных для МБ бронхоэктатических изменений, участков пневмоцирроза не позволяет надежно санировать легочную ткань [3, 87, 103, 119, 144, 148]. При неэффективности медикаментозных препаратов эксперты ATS/IDSA предлагают междисциплинарный подход к лечению МБ легких: сочетание

режима многокомпонентной антибактериальной терапии и хирургического вмешательства [57]. Наилучшие результаты лечения МБ органов дыхания были достигнуты у пациентов, сочетающих консервативную медикаментозную терапию и хирургическое вмешательство [66, 135, 184], даже в эпоху макролидов [124, 146, 149]. Отсутствие рецидивов МБ также отмечено чаще у пациентов после медикаментозной терапии в сочетании с хирургическим лечением [38, 121]. Целью оперативного лечения при МБ органов дыхания является предотвращение прогрессирования инфекции. Показания к операции включают непереносимость антибактериальных препаратов, массивное бактериовыделение, прогрессирование воспаления с образованием полостей распада, развитие резистентности к макролидам, развитие осложнений МБ (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т.д.) [57, 59, 126, 145]. Японские эксперты выделили 70-летний возраст как максимальный при хирургическом лечении МБ, отсутствие сердечно-легочной декомпенсации, обязательную пред- и послеоперационную химиотерапию [126]. Сроки химиотерапии варьируют от 3–6 до 75 месяцев с целью уменьшения и отграничения микобактериального воспаления и снижения бактериальной нагрузки [147].

Подходы хирургического вмешательства при туберкулезе и микобактериозе легких одинаковы как в плане определения показаний к оперативному вмешательству, так и техники выполнения операции. Объем хирургического вмешательства различен: от клиновидной резекции, сегментэктомии, лобэктомии до пневмонэктомии. Режим послеоперационной химиотерапии аналогичен лечению до вмешательства, но продолжительность остается спорной. Эксперты JST (Япония) и ATS/IDSA (США) рекомендуют продолжить химиотерапию в течение 12 месяцев, другие исследователи предлагают проведение лечения от 5,7 до 62 месяцев (медиана 24 месяца) до полной негативации мокроты при наличии остаточных поражений в легких [147, 189]. Длительное лечение предполагает и динамическое наблюдение с периодическим рентгенологическим, лабораторным контролем, исследованием мокроты, определением функциональной органной недостаточности для предупреждения реактивации МБ [184]. Оперативное лечение больных МБ представляет существенный, иногда неотъемлемый этап комплексного лечения микобактериозов органов дыхания.

Литература

1. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Евсеев А.Ю., Камаев Е.Ю., Кравченко М.А. Летальный случай генерализованного микобактериоза у больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 4. – С. 57-62.
2. Вейсфеллер Д. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии: экспериментальные и теоретические исследования. – Изд-во АН Венгрии, Будапешт. – 1975. – 335 с.
3. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древалъ П.А., Воробьев А.А., Исаева Ю.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 18 – 26.

4. Елисеев П.И., Марьяндышев А.О., Тарасова И.В., Хелдал А., Хиндеракер С.Г. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 7. – С. 61-62.
5. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 255 с.
6. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации // Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2007. – 26 с.
7. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней. – 2003. – 924 с.
8. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е. М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 256 с.
9. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2 т. – Пер. с англ./ Под ред. Дж. Хоулта, Н. Круга, П. Снута, Дж. Стейли, С. Уилльямса. – М.: Мир. – 1997. – 800 с.
10. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз // СПб.: Мед. пресса. – 2005. – 224 с.
11. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьев Ю.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 41-46.
12. Суркова Л.К., Сагальчик Е.Р., Борисенко Т.Д., Залуцкая О.М. Распространенность нетуберкулезных микобактерий, проблемы диагностики и лечения микобактериозов // *Вестн НАН Беларуси*. – 2011. – № 2. – С. 12-18.
13. Adzic-Vukicevic T, Barac A, Blanka-Protic A, Laban-Lazovic M, Lukovic B, Skodric-Trifunovic V, Rubino S. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years experience // *Infection J*. – 2018. – Vol. 46(3). – P. 357-363.
14. Ahn C.H., Ahn S.S., Anderson R.A., Murphy D.T., Mammo A. A four-drug regimen for initial treatment of cavitory disease caused by *Mycobacterium avium* complex // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1986. – Vol. 134. – P. 438-441.
15. Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S.I., Hurst G.A. Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs // *Rev. Infect. Dis*. – 1981. – Vol. 3. – P. 1028-1034.
16. Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S.I., Hurst G.A. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1983. – Vol. 128. – P. 1048 – 1050.
17. Ahn C.H., Wallace R.J.Jr., Steele L.C., Murphy D.T. Sulfonamide-containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii* // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1987. – Vol. 135. – P. 10-16.
18. Akram S.M., Bhimji S.S. *Mycobacterium Chelonae* // *Source StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017 May 16.*
19. Andréjak C., Lescure F.X., Douadi Y., Laurans G., Smail A., Duhaut P., Jounieaux V., Schmit J.L. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary infection: management and follow-up of 31 infected patients // *J. Infect*. – 2007. – Vol. 55(1). – P. 34-40.
20. Andrejak C., Lescure F.X., Pukenyte E., Douadi Y., Yazdanpanah Y., et al. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 659-665.
21. Andrejak C., Thomsen V.O., Johansen I.S., et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 181. – P. 514-521.
22. Axson E.L., Bloom C.I., Quint J.K. Nontuberculous mycobacterial disease managed within UK primary care, 2006–2016 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2018. – Vol. 37(9). – P. 1795-1803.
23. Babady N.E., Hall L., Abbenyi A.T., Eisberner J.J., Brown-Elliott B.A., Pratt C.J., McGlasson M.C., Beierle K.D., Wohlfiel S.L., Deml S.M., Wallace R.J., Wengenack N.L. Evaluation of *Mycobacterium avium* complex clarithromycin susceptibility testing using SLOMYCO Sensititre panels and JustOne strips // *J. Clin. Microbiol*. – 2010. – Vol. 48(5). – P. 1749-1752.
24. Banks J., Hunter A.M., Campbell I.A., Jenkins P.A., Smith A.P. Pulmonary infection with *Mycobacterium xenopi*: review of treatment and response. // *Thorax*. – 1984. – Vol. 39. – P. 376-382.
25. Banks J.A., Hunter M., Campbell I.A., Jenkins P.A., Smith A.P. Pulmonary infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales, 1970–1979: review of treatment and response // *Thorax*. – 1983. – Vol. 38. – P. 271-274.
26. Basille D., Jounieaux V., Andréjak C. Treatment of other nontuberculous mycobacteria // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. – 2018. – Vol. 39(3). – P. 377-382.
27. Billinger M.E., Olivier K.N., Viboud C., et al. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005 // *Emerg Infect Dis*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1562-1569.
28. Brown B.A., Wallace R.J.Jr., Onyi G.O., De Rosa V., Wallace R.J. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*-like organisms // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 1991. – Vol. 36. – P. 180-184.
29. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace J.R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev*. – 2012. – Vol. 25(3). – P. 545-582.
30. Carneiro M.D.S., Nunes L.S., David S.M.M., Dias C.F., Barth A.L., Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil // *J. Bras. Pneumol*. – 2018. – Vol. 44(2). – P. 106-111.
31. Carro M.L., Barbero Herranz E., Nieto Royo R. Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias // *Med. Clin. (Barc)*. – 2018. – Vol. 150(5). – P. 191-197.
32. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology // *Clin. Infect. Dis*. – 2009. – Vol. 49. – P. 124-129.

33. Cavusoglu C., Gurpinar T., Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel // *New Microbiol.* – 2012. – Vol. 35(1). – P. 73-76.
34. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycobacterium chelonae* infections associated with facelifts: New Jersey, 2002–2003. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2004. – Vol. 53. – P. 192-194.
35. Chaisson R.E., Benson C.A., Dube M.P., Heifets L.B., Korvick J.A., Elkin S., Smith T., Craft J.C., Sattler F.R. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 905-911.
36. Chou C.H., Chen H.Y., Chen C.Y., Huang C.T., Lai C.C., Hsueh P.R. Clinical features and outcomes of disseminated infections caused by non-tuberculous mycobacteria in a university hospital in Taiwan, 2004–2008 // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 43(1). – P. 8-14.
37. Cook J.L. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 96. – P. 45-59.
38. Corpe R.F. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare* // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – Vol. 3. – P. 1064-1067.
39. Cowman S., Burns K., Benson S., Wilson R., Loebinger M.R. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria // *J. Infect.* – 2016. – Vol. 72(3). – P. 324-331.
40. da Silva Telles M.A., Chimara E., Ferrazoli L., Riley L.W. *Mycobacterium kansasii*: antibiotic susceptibility and PCR-restriction analysis of clinical isolates // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 54(10). – P. 975-979.
41. Dai J., Chen Y., Lauzardo M. Web-accessible database of hsp65 sequences from *Mycobacterium* reference strains // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49(6). – P. 2296-2303.
42. Dailoux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1211-1215.
43. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14(6). – P. 665-671.
44. Dautzenberg B., Piperno D., Diot P., Truffot-Pernot C., Chavin J.P. Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 1035-1040.
45. Dautzenberg B., Saint T., Meyohas M.C. et al. Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 368-372.
46. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S. et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with acquired immune deficiency syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 144. – P. 564-569.
47. Davidson P.T., Khanijo V., Gable M., Moulding T.S. Treatment of disease due to *Mycobacterium intracellulare* // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – Vol. 3. – P. 1052-1059.
48. Diel R., Ringshausen F., Richter E., Welker L., Schmitz J., Nienhaus A. Microbiological and clinical outcomes of treating non-*Mycobacterium Avium* Complex nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Chest.* – 2017. – Vol. 152(1). – P. 120-142.
49. Dixmier A., Meynard J.L., Lalande V., Lebeau B., Chouaid C. Pulmonary infections with *Mycobacterium xenopi* in patients without HIV infection // *Rev. Mal. Respir.* – 2007. – Vol. 24. – P. 299-304.
50. Dutt A.K., Stead V.W. Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection // *Am. J. Med.* – 1979. – Vol. 67. – P. 449-453.
51. Eisenberg E., Barza M. Azithromycin and clarithromycin // *Curr. Clin. Top. Infect. Dis. Chest.* – 1994. – Vol. 14. – P. 52-79.
52. Esteban J., Martin-de-Hijas N.Z., Garcia-Almeida D., Bodas-Sanchez A., Gadea I., Fernandez-Roblas R. Prevalence of erm methylase genes in clinical isolates of non-pigmented, rapidly growing mycobacteria // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. – P. 919-923.
53. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 9. – P. 177-215.
54. Falkinham J.O. Nontuberculous mycobacteria in the environment // *Clin. Chest. Med.* – 2002. – Vol. 23. – P. 529-551.
55. Field S.K., Cowie R.L. Treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1482-1486.
56. Francis P.B., Jay S.J., Johanson W.G. Course of un-treated *Mycobacterium kansasii* disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1975. – Vol. 111. – P. 477-487.
57. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175(4). – P. 367-416.
58. Griffith D.E., Brown B.A., Murphy D.T., Girard W.M., Couch L.A., Wallace R.J. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. 121-126.
59. Griffith D.E. The talking *Mycobacterium abscessus* blues // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. 572-574.
60. Griffith D.E., Brown B.A., Cegielski P., Murphy D.T., Wallace R.J. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 302. – P. 288-292.
61. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Griffith B.E., Couch L.A., Wallace R.J. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1547-1553.
62. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Murphy D.T., Wallace R.J. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23. – P. 983-989.
63. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B., Zhang Y., Pan X., Girard W., Nelson K., Caccitolo J., Alvarez J., Shepherd S., et al. Clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 928-934.
64. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease. A process in evolution // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 16. – P. 235-249.

65. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1178-1182.
66. Griffith D.E., Girard W.M., Wallace R.J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1271-1278.
67. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacterial lung disease // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23(2). – P. 185-190.
68. Hafeez I., Muers M.F., Murphy S.A. et al. Nontuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55(8). – P. 717-719.
69. Hatakeyama S., Ohama Y., Okazaki M., Nukui Y., Moriya K. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 197.
70. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72. Suppl. iii1-ii64.
71. Hayashi M., Takayanagi N., Kanauchi T., Miyahara Y., Yanagisawa T., Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185(5). – P. 575-583.
72. Heidarieh P., Mirsaedi M., Hashemzadeh M. et al. In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Nontuberculous Mycobacteria in Iran // *Microb. Drug Resist.* – 2016 – Vol. 22(2). – P. 172-178.
73. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25(3). – P. 283-295.
74. Henriques B., Hoffner S.E., Petrini B. et al. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: report of 221 cases // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18. – P. 596-600.
75. Ho N., Kurashima A., Morimoto K., Hoshino Y., Hasegawa N., Ato M., Mitarai S. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 1116-1117.
76. Hombach M., Somoskövi A., Hömke R., Ritter C., Böttger E.C. Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXiST // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2013. – Vol. 303(5). – P. 270-276.
77. Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with beta-lactamase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58(11). – P. 7010-7014.
78. Horsburgh C.R. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. Respir. Infect.* – 1996. – Vol. 11. – P. 244-251.
79. Horsburgh C.R., Mason U.G., Heifets L.B., Southwick K., Labrecque J., Iseman M.D. Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare infection correlates with results of in vitro susceptibility testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135. – P. 418-421.
80. Huang C.W., Chen J.H., Hu S.T., Huang W.C., Lee Y.C., Huang C.C. et al. Synergistic activities of tigecycline with clarithromycin or amikacin against rapidly growing mycobacteria in Taiwan // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2013. – Vol. 41(3). – P. 218-223.
81. Huang Y.C., Liu M.F., Shen G.H., Lin C.F., Kao C.C., Liu P.Y. et al. Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2010. – Vol. 43(5). – P. 401-406.
82. Iseman M.D., Marras T.K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 999-1000.
83. Jenkins D.E., Bahar D., Chofnas I. Pulmonary disease due to atypical mycobacteria: current concepts // *Transactions 19th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis* – 1960. – P. 224-231.
84. Jenkins P.A., Banks J., Campbell I.A., Smith A.P. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol // *Thorax.* – 1994. – Vol. 49. – P. 442-445.
85. Jenkins P.A., Campbell I.A. Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 439-444.
86. Jenkins P.A., Campbell I.A., Banks J., Gelder C.M., Prescott R.J., Smith A.P. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in the treatment of opportunist mycobacterial pulmonary diseases and an assessment of the value of immunotherapy with *M. vaccae*: a pragmatic, randomised trial by the British Thoracic Society // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 627-634.
87. Johnson M.M., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 210-219.
88. Johnston J.C., Chiang L., Elwood K. *Mycobacterium kansasii* // *Microbiol. Spectr.* – 2017. – Vol. 5(1). Abstract.
89. Jones M.M., Winthrop K.L., Nelson S.D. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13(6). doi: 10.1371/journal.pone.0197976.
90. Jost K.C., Dunbar D.F., Barth S.S., Headley V.L., Elliott L.B. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex directly from smear-positive sputum specimens and BACTEC 12B cultures by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection and computer-driven pattern recognition models // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 1270-1277.
91. Kanatani M.S., Guglielmo B.J. The new macrolides: azithromycin and clarithromycin // *West J. Med.* – 1994. – Vol. 160. – P. 31-37.
92. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Exhibit Unique Body and Immune Phenotypes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187(2). – P. 197-205.
93. Kasperbauer S.H., Daley C.L. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 29(5). – P. 569-576.
94. Kasperbauer S.H., de Groote M.A. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections // *Clin. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36(1). – P. 67-78.

95. Kendall B., Winthrop K. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34(1). – P. 87-94.
96. Khan K., Wang J., Marras T.K. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176(3). – P. 306-313.
97. Kim E.Y., Chi S.Y., Oh I.J. et al. Treatment outcome of combination therapy including clarithromycin for *Mycobacterium avium* complex // *Pulmonary Disease Korean J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 26(1). – P. 54-59.
98. Kim R., Greenberg D., Ehrmantraut M. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178 (10). – P. 1066-1074.
99. Kim S.Y., Kim C.K., Bae I.K. et al. The drug susceptibility profile and inducible resistance to macrolides of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* in Korea // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 81(2). – P. 107-111.
100. Kobashi Y., Matsushima T., Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 130-138.
101. Kobashi Y., Yoshida K., Miyashita N., Niki Y., Oka M. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates // *J. Infect. Chemother.* – 2006. – Vol. 12. – P. 195-202.
102. Koh W., Kwon O., Lee K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases // *J. Korean Med. Sci.* – 2005. – Vol. 20(6). – P. 913-925.
103. Koh W.J., Kim Y.H., Kwon O.J. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria // *J. Korean Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23(3). – P. 397-401.
104. Korvick J.A., Benson C.A. *Mycobacterium avium* complex infection: Progress in Research and Treatment // New York, NY: Marcel Dekker. – 1996. – P. 1-22.
105. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H. et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008. *Emerging infectious diseases* // 2010. – Vol. 16(2). – P. 294-296.
106. Lam P.K., Griffith D.E., Aksamit T.R. et al. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1283-1289.
107. Leber A., Marras T.K. The cost of medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Ontario, Canada // *ERJ* – 2011. – Vol. 37(5). – P. 1158-1165.
108. Leysen D., Haemers A., Pattyn S.R. Mycobacteria and the new quinolones // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1989. – Vol. 33. – P. 1-5.
109. Li F., Li G.L., Pang H. et al. Preliminary Study on Drug Susceptibility Profile and Resistance Mechanisms to Macrolides of Clinical Isolates of Non-tuberculous Mycobacteria from China // *Biomed. Environ. Sci.* – 2018. – Vol. 31(4). P. 290-299.
110. Li W., Yazidi A., Pandya A.N. et al. *MmpL3* as a Target for the Treatment of Drug-Resistant Nontuberculous Mycobacterial Infections // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 10(9). – P. 1547.
111. Lim A.Y.H., Chotirmall S.H., Fok E.T.K. et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 85.
112. Malouf M.A., Glanville A.R. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1611-1616.
113. Masson A.M., Prissick F.H. Cervical lymphadenitis in children caused by chromogenic Mycobacteria // *Can. Med. Assoc. J.* – 1956. – Vol. 75(10). – P. 798-803.
114. McCallum A.D., Watkin S.W., Faccenda J.F. Non-tuberculous mycobacterial infections in the Scottish Borders: identification, management and treatment outcomes--a retrospective review // *J. Royal College Physicians of Edinburgh.* – 2011. – Vol. 41(4). – P. 294-303.
115. McGrath E.E., Anderson P.B. The therapeutic approach to non-tuberculous mycobacterial infection of the lung // *Department of Respiratory Medicine, Northern General Hospital, Sheffield, UK.* – 2010. – Vol. 23 (5). – P. 389-396. Abstract.
116. Min J., Park J., Lee Y.J. et al. Determinants of recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – Vol. 19 (10). – 2015. – P. 1239-1245.
117. Mirsaeidi M., Farshidpour M., Ebrahimi G., Aliberti S., Falkinham J.O. Management of Nontuberculous Mycobacterial Infection in The Elderly // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25(4). – P.356-363.
118. Mirsaeidi M., Machado R.F., Garcia J.G.N., Schraufnagel D.E. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999–2010; A Population-Based Comparative Study // *PLoS one.* – 2014.
119. Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A., Weyant M.J., Pomerantz M. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85 (6). – P. 1887-1892.
120. Moore J., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar I. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *Health Protection, Agency Centre for Infections, Respiratory Diseases Department - Tuberculosis Section* // *BMC public health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 612.
121. Moran J.F., Alexander L.G., Stauh E.W., Young W.G., Sealy W.C. Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease // *Am. Thorac. Surg.* – 1983. – Vol. 35. – P. 597-604.
122. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M. et al. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections? // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 17(2). – P. 100-109.

123. Nash K.A., Zhang Y., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55(2). – P. 170–177.
124. Nelson K.G., Griffith D.E., Brown B.A., Wallace R.J. Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 66. – P. 325-330.
125. Nie W., Duan H., Huang H., Lu Y., Chu N. Species Identification and Clarithromycin Susceptibility Testing of 278 Clinical Nontuberculosis *Mycobacteria* Isolates // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 15. – P. 506-598.
126. Nontuberculous *Mycobacteriosis* Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis; International Exchanging Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Guidelines for surgical therapy for pulmonary nontuberculous mycobacterial diseases // *Kekkaku.* – 2011. – Vol. 86. – P. 41-42.
127. Pang H., Li G., Zhao X., Liu H., Wan K., Yu P. Drug susceptibility testing of 31 antimicrobial agents on rapidly growing mycobacteria isolates from China // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – 2015:419392. Published online 2015 Aug 13.
128. Patz E.F., Swensen S.J., Erasmus J. Pulmonary manifestations of nontuberculous mycobacteria // *Radiol. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 33. – P. 719-729.
129. Peloquin C.A., Berning S.E., Nitta A.T., et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38. – P. 1538-1544.
130. Pezzia W., Raleigh J.W., Bailey M.C., Toth E.A., Silverblatt J. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – Vol. 3. – P. 1035-1039.
131. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // *Clin. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36(1). – P. 13-34.
132. Prevots D.R., Shaw P.A., Strickland D. et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182(7). – P. 970-976.
133. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up patients receiving standardized treatment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 67. – P. 628-634.
134. Qvist T., Gilljam M., Jönsson B. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia // *J. Cystic Fibrosis.* – 2015. – Vol. 14 (1). – P.46-52.
135. Reich J., Johnson R. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 1381-1385.
136. Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense* and *M. xenopi* in HIV-negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 167-172.
137. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A. et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009-2014 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 1102-1105.
138. Rubin B.K., Henke M.O. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 705-785.
139. Salliot C., Desplaces N., Boisrenoult P. et al. Arthritis due to *Mycobacterium xenopi*: a retrospective study of 7 cases in France // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 987-993.
140. Satana D., Erkose-Genc G., Tamay Z., Uzun M., Guler N., Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* – 2014. – P. 13-28.
141. Sauret J., Hernandez-Flix S., Castro E., Hernandez L., Ausina V., Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months chemotherapy // *Tuberc. Lung Dis.* – 1995. – Vol. 76. – P. 104-108.
142. Seibert A.F., Bass J.B. Four drug therapy of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex. Annual meeting of American Thoracic Society // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 139(S). – P. 399.
143. Sexton P., Harrison A. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31(6). – P. 1322-1333.
144. Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 129(6). – P. 1258-1265.
145. Shiraishi Y. Surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 62(8). – P. 475-480.
146. Shiraishi Y., Fukushima K., Komatsu H., Kurashima A. Early pulmonary resection for localized *Mycobacterium avium* complex disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 66. – P. 183-186.
147. Shiraishi Y., Katsuragi N., Kita H., Hyogotani A., Saito M.H., Shimoda K. Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96. – P. 287-291.
148. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78(2). – P. 399-403.
149. Shiraishi Y., Nakajima Y., Takasuna K., Hanaoka T., Katsuragi N., Konno H. Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2002. – Vol. 21. – P. 314-318.
150. Shiva P.B., Tabarsi P., Marjani M., Masjedi M.R. Management and follow up of non-tuberculosis mycobacteria pulmonary infection in 55 infected cases in Iran // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38(55). – P. 4378s.
151. Shteinberg M., Stein N., Adir Y., et al. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51(5). 1702469. doi: 10.1183/13993003.02469-2017.

152. Smith M.J., Citron K.M. Clinical review of pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* // *Thorax*. – 1983. – Vol. 38(5). – P. 373-377.
153. Somoskovi A., Mester J., Hale Y.M., Parsons L.M., Salfinger M. Laboratory diagnosis of nontuberculous mycobacteria // *Clin. Chest Med.* – 2002. – Vol. 23. – P. 585-597.
154. Song Y., Zhang L., Yang H. et al. Nontuberculous mycobacterium infection in renal transplant recipients: a systematic review // *Infect. Dis. (Lond)*. – 2018 – Vol. 50(6). – P. 409-416.
155. Springer B., Stockman L., Teschner K., Roberts G.D., Böttger E.C. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 29.
156. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999 // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 210-218.
157. Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K. et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 866-872.
158. Thomas P., Liu F., Weiser W. Characteristics of *Mycobacterium xenopi* disease // *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* – 1988. – Vol. 63(3). – P. 12-13.
159. Thomson R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16(10). – P. 1576-1583.
160. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease // *J. Lab. Clin. Med.* – 1954. – Vol. 44. – P. 202-209.
161. Tortoli E. Clinical manifestation of nontuberculous mycobacterial infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15(10). – P. 906-910.
162. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2003. – Vol. 16. – P. 319-354. Abstract.
163. van Ingen J. Treatment of pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3(3). – P. 179-180.
164. van Ingen J., Boeree M.J., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of *Mycobacterium szulgai* in The Netherlands // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1200-1205.
165. van Ingen J., Egelund E.F., Levin A. et al. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease Treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186(6). – P. 559-565.
166. van Ingen J., Ferro B.E., Hoefsloot W. et al. Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1065-1077.
167. Varadi R.G., Marras T. K. Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13(10). – P. 1210-1218.
168. Varghese B., Enani M., Shoukri M. et al. The first Saudi Arabian national inventory study revealed the upcoming challenges of highly diverse non-tuberculous mycobacterial diseases // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2018. – Vol. 12 (5).
169. Varghese B., Enani M.A., Althawadi S. et al. *Mycobacterium riyadhense* in Saudi Arabia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23(10). – P. 1732-1734.
170. Venugopal D., Kumar S., Isa M., Bose M. Drug resistance profile of human *Mycobacterium avium* complex strains from India // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2007 – Vol. 25(2). – P. 115-120.
171. Viviani L., Michael J. Harrison L. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF) // – 2016. – V. 15(5). – P. 619-623.
172. von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R. et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS // *J. Infect.* – 2002. – Vol. 44. – P. 166-170.
173. von Rhein C.F., Waddell R.D., Eaton T. et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 12. – P. 3227-3230.
174. Wallace R.J., Brown B.A., Griffith D.E. et al. Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 1335-1341.
175. Wallace R.J., Brown B.A., Griffith D.E., Girard W.M., Murphy D.T. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1766-1772.
176. Wallace R.J., Brown B.A., Onyi G. Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1991. – Vol. 35. – P. 773-775.
177. Wallace R.J., Brown B.A., Onyi G.O. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 166. – P. 405-412.
178. Wallace R.J., Brown-Elliott B.A., Crist C.J., Mann L., Wilson R.W. Comparison of the in vitro activity of the glycylicline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46(10). – P. 3164-3167.
179. Wallace R.J., Cook J.L., Glassroth J. et al. American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. S1-S25.
180. Wallace R.J., Dukart G., Brown-Elliott B.A., Griffith D.E., Scerpella E.G., Marshall B. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69(7). – P. 1945-1953.
181. Wallace R.J., Dunbar D., Brown B.A. et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii* // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18. – P. 736-743.
182. Wallace R.J., Swenson J.M., Silcox V.A., Bullen M.G. Treatment of non-pulmonary infections due to *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae* on the basis of in vitro susceptibilities // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 152. – P. 500-514.

183. Wallace R.J., Tanner D., Brennan P.J., Brown B.A. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae* // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119. – P. 482-486.
184. Wallace R.J., Zhang Y., Brown-Elliott B.A. et al. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P. 266-273.
185. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria // *Respiration.* – 2016. – Vol. 91(5). – P. 386-402.
186. Winthrop K. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: an epidemiologists view // *Future Microbiol.* – 2010. – Vol. 5 (3). – P. 343-345.
187. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 119(1). – P. 107-159.
188. Wu T.S., Leu H.S., Chiu C.H. et al. Clinical manifestations, antibiotic susceptibility and molecular analysis of *Mycobacterium kansasii* isolates from a university hospital in Taiwan // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64(3). – P. 511-514.
189. Yamada K., Sugiyama T., Yasuda A. et al. A study of relapse/recurrence cases after surgical treatment for patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis [in Japanese] // *Kekkaku.* – 2013. – Vol. 88. – P. 469-475.
190. Yang S.C., Hsueh P.R., Lai H.C. et al. High prevalence of antimicrobial resistance in rapidly growing mycobacteria in Taiwan // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47(6). – P. 1958-1962.
191. Yeager H.Jr., Raleigh J.W. Pulmonary disease due to *Mycobacterium intracellulare* // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1973. – Vol. 108. – P. 547-552.
192. Young L.S., Wiviott L., Wu M. et al. Azithromycin for treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection in patients with AIDS // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 1107-1109.

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (495) 268-04-15

e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна – заведующая отделением легочного туберкулеза клинко-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (925) 050-28-20

e-mail: guntupov@mail.ru

Макарова Марина Витальевна – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 688-98-25, тел./факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (915) 302-15-43

e-mail: hen65b@mail.ru