

Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

Жестков А.В.¹, Лямин А.В.¹, Исмагуллин Д.Д.¹, Мартинович А.А.², Хайкина Е.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Арте́м Викторович Ля́мин
Эл. почта: avlyamin@rambler.ru

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* complex, *Mycobacterium xenopi*, терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В последние годы среди специалистов различных направлений медицины в России значительно возрос интерес к микобактериозам в целом и к нетуберкулезным микобактериям в частности. Тем не менее данная проблема остается недостаточно представленной в отечественной научной литературе. За последние 10 лет увеличилось количество публикаций, представленных на сайте научной электронной библиотеки и в Российском индексе научного цитирования с 16 в 2010 г. до 104 в 2019 г. Безусловно, этого недостаточно, чтобы актуализировать ситуацию с диагностикой и терапией микобактериозов, особенно в условиях отсутствия Федеральных клинических рекомендаций. В связи с этим особо остро стоит вопрос представления широкому научному и практическому сообществу актуальной информации, посвященной данной теме.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) включают более 190 видов и подвидов. Некоторые из них способны вызывать заболевания у людей различного возраста и как поражать легкие, так и быть причиной инфекций внелегочной локализации. В данных рекомендациях сделан акцент на микобактериозах легких у взрослых пациентов без муковисцидоза или ВИЧ-инфекции, вызванных наиболее частыми НТМ, такими как *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii* и *Mycobacterium xenopi* среди медленно растущих НТМ и *Mycobacterium abscessus* complex среди быстро растущих видов. В разработке рекомендаций принимали участие эксперты Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS), Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Американского общества по инфекционным болезням (IDSA). В общей сложности приведена 31 рекомендация на основе доказательных данных по диагностике и терапии инфекций легких, вызванных НТМ.

Review

Review of the international clinical practice guidelines for the treatment of lung infections caused by non-tuberculous mycobacteria

Zhestkov A.V.¹, Lyamin A.V.¹, Ismatullin D.D.¹, Martinovich A.A.², Haykina E.V.²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Artem V. Lyamin
E-mail: avlyamin@rambler.ru

Key words: non-tuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* complex, *Mycobacterium xenopi*, treatment.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) include more than 190 species and subspecies. Some NTM species can cause human diseases of the lungs or extrapulmonary infections. The guidelines focus on pulmonary mycobacteriosis in adult patients without cystic fibrosis or HIV infection caused by the most common NTMs, such as *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, and *Mycobacterium xenopi* among slow-growing NTMs and *Mycobacterium abscessus* complex among fast-growing species. Experts of American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and American Society for Infectious Diseases (IDSA) contributed to the development of the guidelines. A total of 31 evidence-based recommendations are provided for the diagnosis and treatment of NTM-induced lung infections.

Введение

Род *Mycobacterium* представляет собой неоднородную группу видов и подвидов микроорганизмов, объединенных рядом свойств (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>). Согласно современной классификации, все виды, кроме *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycobacterium leprae complex* и *Mycobacterium ulcerans*, относятся к нетуберкулезным микобактериям (НТМ), которые широко представлены в окружающей среде.

Наиболее распространенными проявлениями микобактериозов являются клинические формы, характеризующиеся поражением легких, которые часто возникают в качестве осложнения основных заболеваний, например, бронхоэктатической болезни или хронической обструктивной болезни легких [1]. Частота и распространенность микобактериозов имеют тенденцию к росту во многих странах мира [2–6]. Причины роста заболеваемости и широкого распространения микобактериозов в последние годы до конца не ясны, но, по всей видимости, имеет место многофакторный процесс, включающий факторы со стороны внешней среды, пациента и самого возбудителя, улучшения микробиологической диагностики микобактериозов за счет совершенствования лабораторных методов [7, 8]. Ряд авторов отмечают возможную связь роста заболеваемости микобактериозами со снижением заболеваемости туберкулезом, которое наблюдается в последние годы, особенно в развитых странах [8, 9]. Тем не менее независимо от причин подобного роста, в ближайшие годы ожидается, что клиницисты и врачи лабораторной службы все чаще будут сталкиваться с подобными инфекциями у пациентов.

Доступность секвенирования привела к определенным изменениям в таксономии микобактерий, что позволило из множества НТМ выделить виды, имеющие наибольшее клиническое значение. Среди медленно растущих НТМ к ним можно отнести представителей *Mycobacterium avium complex*, который включает 12 отдельных видов [10]. В данном комплексе наиболее частыми возбудителями микобактериозов легких являются *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. chimaera*. К другим видам НТМ, часто вызывающим поражения легких, относятся *M. kansasii*, *M. xenopi*. *M. abscessus* и его подвиды *abscessus*, *bolletii* и *massiliense*, которые являются наиболее распространенными быстро растущими микобактериями, вызывающими инфекции у человека.

Диагностика микобактериозов легких требует получения комплекса клинических, рентгенологических и микробиологических данных. ATS и IDSA разработали перечень критериев для выявления пациентов с прогрессирующим течением заболевания [1]. К сожалению, прогностическое значение этих критериев недостаточно изучено и поэтому они служат главным образом руководством к действию для практических врачей. Лабораторные данные остаются важным компонентом в диагностике микобактериозов легких, учитывая большое число видов и их крайне вариабельную патогенность.

Идентификация НТМ до вида, а в случае *M. abscessus* – и до подвида, представляет не только клинически, но и эпидемиологически важную информацию.

Терапия микобактериозов легких также зависит от вида НТМ (в некоторых случаях от подвида), течения и формы заболевания, чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам (АМП) и коморбидности. Режимы терапии микобактериозов требуют применения нескольких АМП, а курсы антимикробной терапии (АМТ) могут длиться до нескольких лет, в связи с чем на фоне проводимой терапии часто развиваются клинически значимые нежелательные явления (НЯ). Несмотря на достигнутые результаты в лечении микобактериозов легких, терапия не всегда оказывается эффективной. Также следует учитывать риски повторного инфицирования другим штаммом или видом, особенно в группе пациентов с факторами риска развития микобактериозов. Во многих подобных случаях необходим междисциплинарный подход и проведение консультаций специалистов различного профиля.

Диагностические критерии микобактериоза легких

Рекомендации 2007 г. ATS включали клинические, рентгенологические и микробиологические критерии диагностики инфекций легких, вызванных НТМ [1]. Версия рекомендаций 2020 г., подготовленная специалистами ATS/ERS/ESCMID/IDSA, также включает данные критерии (Таблица 1). Несмотря на значительную роль клинических и рентгенологических признаков микобактериоза легких, ведущая роль сохранилась за микробиологическим исследованием. Диагностика микобактериозов, вызванных редкими видами НТМ, а также видами, не имеющими на данный момент доказанного клинического значения, является крайне сложной задачей, требующей участия специалистов различного уровня. Без изменений остались и критерии по числу положительных результатов микробиологического исследования. Это особенно актуально в связи с широким распространением НТМ в окружающей среде, а также возможной колонизацией слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Данный критерий важен для обоснования назначения или продолжения терапии в случае, если НТМ были выделены из дыхательных путей у пациентов без признаков прогрессирования заболевания. **Для микробиологической верификации диагноза НТМ должна быть выделена в ≥ 2 образцах при культуральном исследовании мокроты, собранной с интервалом 1 неделя или более.** Кратность выделения одного и того же вида НТМ от пациента в 98% случаев подтверждает наличие микобактериоза, в то время как однократное выделение НТМ, как правило, не коррелирует с диагнозом микобактериоза [11–13].

При дифференциальной диагностике следует учитывать, что пациенты с подозрением на наличие инфекции легких, вызванной НТМ, которые не отвечают диагностическим критериям, должны наблюдаться до момента

постановки или исключения диагноза. **Постановка диагноза инфекции легких, вызванной НТМ, сама по себе не говорит о необходимости начала терапии.** Решение об этом должно быть принято на основании оценки потенциальных рисков и преимуществ терапии для конкретного пациента. Тщательная оценка клинического значения выделенного микроорганизма, имеющихся у пациента симптомов, соотношения «риск/польза» для терапии, желаний и способности пациента получать лечение, а также целей терапии должна быть проведена и обсуждена с пациентами до начала лечения. В некоторых случаях выжидательная тактика может быть более предпочтительным вариантом.

Несмотря на достаточно конкретные критерии диагностики, в рекомендациях 2020 г. важный акцент сделан на оценке клинического значения выделенного вида НТМ, которое значительно варьирует среди видов, начиная от *M. gordonae*, редко вызывающей заболевания у человека, до *M. kansasii*, которая в большинстве случаев имеет клиническое значение [14]. Для видов с низким клиническим значением, таких как *M. gordonae*, требуется получение нескольких повторных положительных культур в сочетании **со строгим** соответствием клиническим и рентгенологическим критериям для подтверждения этиологической роли патогена. В то же время однократный положительный результат культурального исследования с выделением *M. kansasii* может быть достаточным показанием для начала терапии [15]. Необходимо помнить, что клиническая роль некоторых видов НТМ может значительно варьировать в зависимости от географического региона [15, 16].

Лабораторная диагностика инфекции легких, вызванной нетуберкулезными микобактериями

Микробиологическая диагностика играет решающую роль в постановке диагноза микобактериоза легких. В рекомендациях 2020 г. представлена краткая информация

по сбору образцов биоматериала из дыхательных путей и работе с ним, идентификации возбудителей и определению чувствительности к АМП.

Сбор образцов биоматериала из дыхательных путей

Принимая во внимание медленное течение инфекции легких, вызванной НТМ, большой интервал между сбором биоматериала от пациента гарантирует, что повторные положительные результаты микробиологического исследования не будут отражать транзитную контаминацию трахеобронхиальной системы после однократного воздействия микроорганизмов из окружающей среды или контаминации ими слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Для того чтобы отличить инфекцию легких, вызванную НТМ, от контаминации НТМ из окружающей среды, необходимо исследовать **минимум 3** респираторных образца, взятых с интервалом **минимум 1 неделя**. Данное правило значительно отличается от диагностики туберкулеза, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов, проводимых в лабораториях противотуберкулезной службы. В случае выделения НТМ из нескольких образцов, собранных в один день, необходимо проведение дополнительных исследований с интервалом 1 неделя. При очаговых формах микобактериоза легких, как правило, достаточно образцов мокроты для постановки диагноза [1]. Микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа и смывов из бронхов, по данным ряда небольших исследований, обладает более высокой чувствительностью, чем исследование самостоятельно откашливаемой мокроты, для диагностики узловой/бронхоэктатической формы инфекции, вызванной НТМ [17–20]. Однако, по данным крупных исследований, диагностическая ценность микробиологического исследования мокроты и смывов из бронхов оказалась одинаковой [21]. В связи с этим бронхоскопия как инвазивная процедура должна проводиться только у пациентов с подозрением на микобактериоз легких или с подтвержден-

Таблица 1. Клинические, рентгенологические и микробиологические критерии диагностики заболеваний легких, вызванных НТМ [1]

Клинические	Требуются оба критерия	Легочные или системные симптомы
Рентгенологические		Очаги затемнения (узлы или полости) на рентгенограмме органов грудной клетки или бронхоэктазы с несколькими небольшими узлами при компьютерной томографии высокого разрешения
и		Достоверное исключение других диагнозов
Микробиологические		1. Положительные результаты культурального исследования как минимум 2 отдельных образцов самостоятельно откашливаемой мокроты. Если результаты не пригодны для диагностики, то рассмотреть проведение повторной оценки образцов мокроты для выявления КУМ и культурального исследования или 2. Положительные результаты культурального исследования как минимум 1 смыва из бронхов или БАЛ или 3. Трансbronхиальная биопсия (или биопсия другого типа) с гистологическими признаками микобактериальной инфекции (гранулематозное воспаление или КУМ) и положительные результаты культурального исследования в отношении КУМ или гистологические признаки микобактериальной инфекции (гранулематозное воспаление или КУМ) и 1 или более положительных результатов культурального исследования образцов мокроты или смыва из бронхов с выделением КУМ

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы.

ной инфекцией, для которых нет возможности получения образца мокроты (спонтанной или индуцированной).

Работа с образцами биоматериала и культуральное исследование

Деконтаминация с использованием 0,25% N-ацетил-L-цистеина и 1% NaOH является предпочтительной методикой. Увеличение концентрации NaOH уменьшает степень контаминации, но при этом снижает чувствительность культурального исследования в отношении НТМ [22].

Для повышения чувствительности культурального исследования респираторные образцы рекомендуется сеять на жидкие и плотные питательные среды. Метаанализ 9 исследований показал увеличение чувствительности культурального метода для выделения НТМ на 15% при инкубации на плотных средах совместно с системами культивирования на жидких питательных средах [23–31]. В нескольких исследованиях, где использовались разные плотные среды, среда Левенштейна – Йенсена показала наиболее высокую чувствительность при выделении НТМ [25, 30]. Тем не менее Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) в настоящее время рекомендует использовать плотные среды 7Н10 и 7Н11 [32]. Согласно CLSI, рекомендованным температурным оптимумом инкубации являются $36 \pm 1^\circ\text{C}$ для медленно растущих и $28 \pm 2^\circ\text{C}$ – для быстро растущих видов [32]. Более высокие температуры (до 42°C) могут ускорить рост *M. xenopi*, в то время как более низкие температуры инкубации не доказали свою эффективность для диагностики инфекций легких, вызванных НТМ [33].

В случае получения отрицательных результатов культурального исследования следует учитывать риск гибели части популяции НТМ во время процедуры деконтаминации. В таких случаях необходимо проведение дополнительных лабораторных процедур, в частности, посевов на среды с селективными добавками, среды обогащения, а также использование молекулярно-генетических методов, однако необходимость в применении таких подходов возникает относительно редко. Среди молекулярных методов наиболее часто используется родоспецифический анализ микобактерий в комбинации с секвенированием нуклеиновых кислот для дифференциации *M. tuberculosis complex* и НТМ [34, 35].

Видовая идентификация

Точная видовая (а в некоторых случаях подвидовая) идентификация НТМ важна, поскольку именно она определяет оценку клинической значимости выделенного микроорганизма, а также играет роль при выборе режима терапии [14]. Для видовой идентификации могут быть применены молекулярно-генетические методы и масс-спектрометрия. Предпочтительным подходом является молекулярно-генетическая идентификация с использованием зондов или секвенирование генов. Методики с использованием зондов наиболее просты в применении, однако они обладают недостаточной дискриминационной способностью, что приводит к неправильной идентификации и упрощенному взгляду на филогению

и эпидемиологию НТМ [36, 37]. Секвенирование генов обладает более высокой дискриминационной способностью, часто до уровня подвида, но методика пригодна для использования только в лабораториях, имеющих возможность проведения секвенирования. Описано несколько целевых генов, которые могут быть использованы для идентификации НТМ: 16S рРНК, *hsp65*, *groV* и внутренний транскрибируемый спейсер (ITS) 16S-23S [38–41]. Секвенирование только гена 16S рРНК обладает ограниченной дискриминационной способностью, в частности для группы *M. abscessus-M. chelonae* [36]. Анализ генов *hsp65* и *groV*, а также ITS является оптимальным дифференциальным подходом [42]. Комплементирование последовательности 16S рРНК в случае необходимости дополнительными мишенями обуславливает лучшую дискриминационную силу, позволяя идентифицировать до уровня подвида (например, для подвидов *M. abscessus*) [43, 44].

Дискриминационная способность MALDI-TOF масс-спектрометрии в отношении НТМ значительно увеличилась в последнее время за счет совершенствования протокола экстракции белков и расширения баз данных, однако с помощью этой методики могут быть идентифицированы не все виды и подвиды [45, 46]. Следует учитывать, что данный метод идентификации хорошо работает для чистых культур, выросших на плотных питательных средах [46, 47], но в случае работы с культурами, выросшими на жидких питательных средах, прямая идентификация возможна только для 50% изолятов [48]. Для оставшейся части культур при использовании MALDI-TOF масс-спектрометрии для получения хороших результатов необходимо субкультивирование на плотной питательной среде до появления видимого роста [45].

Все клинически значимые изоляты НТМ, включая штаммы, выделенные при последующем наблюдении у пациентов, получавших терапию в связи с микобактериозом легких, должны быть идентифицированы с помощью молекулярных методов. По возможности, штаммы от пациентов, получавших лечение по поводу инфекции, вызванной НТМ, должны быть заморожены и сохранены для дальнейшей дифференциации реинфекции и рецидива.

Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности НТМ проводится к препаратам, которые используются в режимах терапии и в отношении которых есть четкая корреляция между активностью *in vitro* и исходами терапии *in vivo*. Подобные корреляции становятся все более очевидными для НТМ, особенно применительно к макролидам и амикацину. В рекомендациях CLSI были опубликованы рекомендации по определению чувствительности НТМ [49, 50].

Для *M. avium complex* существует прямая корреляция между исходными показателями чувствительности этиологически значимого штамма к макролидам и исходами терапии при использовании режимов, содержащих макролид, этамбутол, рифампицин [51, 52]. Приобретенная устойчивость *M. avium complex*

к макролидам возникает за счет точечных мутаций в гене 23S рРНК (*rrl*) [53, 54]. Приобретенная резистентность к амикацину обусловлена мутациями в гене 16S рРНК (*rrs*), и наиболее часто подобные штаммы выделяются от пациентов, получавших длительную терапию амикацином и/или другими аминогликозидами [21, 55]. Пограничные значения МПК для резистентности составляют ≥ 64 мг/л для парентерального амикацина и ≥ 128 мг/л для суспензии липосомального амикацина для ингаляций (СЛАИ) [49]. Получение подобных значений МПК указывает на необходимость прекращения внутривенной или ингаляционной терапии амикацином [56]. Предварительные пограничные значения для линезолида и моксифлоксацина также были предложены CLSI, однако четкие *in vitro* – *in vivo* корреляции для данных АМП остаются неустановленными [49].

Для штаммов *M. kansasii* рифампицин и кларитромицин являются ключевыми препаратами для определения антибиотикорезистентности. Устойчивость к рифампицину (МПК > 2 мг/л) встречается редко, но может иметь место у пациентов после длительной терапии режимами, содержащими рифампицин [49]. Устойчивость к кларитромицину определяется при значении МПК ≥ 32 мг/мл [49]. При обнаружении резистентности к рифампицину следует определить чувствительность к амикацину, цiproфлоксацину, доксициклину, линезолиду, миноциклину, моксифлоксацину, рифабутину и ко-тримоксазолу [57].

При инфекции легких, вызванной *M. abscessus*, корреляции между чувствительностью *in vitro* и исходами терапии *in vivo* определены для макролидов и амикацина [58, 59, 60]. Парентеральные препараты с активностью *in vitro* включают амикацин, имипенем, цефокситин и тигециклин. Пероральные препараты с некоторой активностью включают макролиды, оксазолидиноны (линезолид) и клофазимин. Последний обладает активностью *in vitro*, проявляет синергизм с амикацином и макролидами [61, 62], а также предупреждает появление устойчивости к амикацину *in vitro* у штаммов *M. abscessus* [22].

Штаммы *M. abscessus* subsp. *abscessus* и *M. abscessus* subsp. *bolletii* несут ген резистентности к эритромицину – *erm*(41), который приводит к вторичной устойчивости к макролидам [63]. Эта индуцибельная резистентность может быть обнаружена *in vitro* с помощью длительной инкубации (до 14 дней) планшетов для микроразведений [63, 64] или молекулярных методов детекции гена *erm*(41). У штаммов *M. abscessus* subsp. *massiliense* ген *erm*(41) является нефункциональным из-за большой делеции, благодаря чему сохраняется чувствительность данного подвида к макролидам. Нефункциональный ген также встречается у некоторых штаммов *M. abscessus* subsp. *abscessus* в результате замены Ц на Т в 28-й позиции (Arg10 вместо Trp10) в гене *erm*(41) [64, 65]. У всех трех подвидов *M. abscessus* может сформироваться конститутивная резистентность к макролидам за счет мутаций в гене *rrl* 23S рРНК [65]. Определение чувствительности *M. abscessus* должно проводиться как минимум к амикацину, цефокситину, имипенему, кларитромицину,

линезолиду, доксициклину, тигециклину, цiproфлоксацину и моксифлоксацину.

Согласно рекомендациям CLSI, определение чувствительности должно проводиться методом микроразведений в бульоне [57]. Для штаммов НТМ, клиническое значение которых определено, должно быть проведено определение чувствительности как первичного изолята, так и штаммов, выделенных при рецидиве или неэффективности терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТДЕЛЬНЫМ ВОПРОСАМ

В данных рекомендациях рассмотрены 22 вопроса. Для отдельных патогенов (*M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. abscessus*) вопросы структурированы по включенным в режимы терапии препаратам, частоте применения и продолжительности терапии.

Терапия инфекций легких, вызванных НТМ (Вопросы I–II)

Вопрос I. Пациентам с микобактериозом легких следует назначать АМТ или они должны наблюдаться для отслеживания прогрессирования заболевания (выжидательная тактика)?

Предпосылки. Терапия АМП инфекции легких, вызванной НТМ, дает возможность излечить заболевание. Однако потенциальные преимущества АМП должны быть сопоставлены с потенциальными неблагоприятными эффектами лечения, низкими показателями излечения для некоторых форм инфекции, неопределенным влиянием терапии на качество и продолжительность жизни, высокими затратами и возможностью повторного заражения.

Рекомендация. У пациентов, которые отвечают диагностическим критериям инфекции легких, вызванной НТМ (Таблица 1), рекомендуется начало терапии, но не выжидательная тактика, особенно в случае обнаружения кислотоустойчивых бактерий в мазках мокроты и/или полостной формы поражения легких (условная рекомендация; очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Принятие решения в отношении АМП микобактериоза легких должно быть персонализированным на основании оценки комплекса клинических факторов, этиологической значимости патогена и индивидуальных предпочтений пациента. Факторы, которые связаны с относительно плохим прогнозом (например, полостная форма, низкий индекс массы тела, низкий уровень альбумина и/или повышение уровня воспалительных маркеров) [66–70], активное выделение патогена, который более вирулентен и/или с большей вероятностью ответит на терапию (например, *M. kansasii*), а также фоновая иммуносупрессия будут способствовать принятию решения в пользу АМП. С другой стороны, легкая симптоматика заболевания, более высокая вероятность плохой переносимости или токсических проявлений терапии и

выделение патогена с меньшей вероятностью ответа на терапию (например, *M. abscessus*) будут способствовать решению в пользу выжидательной тактики. Любое решение о терапии должно быть обсуждено с пациентом, включая потенциальные НЯ и неопределенности, связанные с преимуществами АМТ и вероятностью рецидива, включая реинфекцию (в частности, при узловой/ бронхоэктатической форме заболевания) [71–73].

Вопрос II. Пациентам с микобактериозом легких следует назначать эмпирическую терапию или терапию на основании данных определения чувствительности *in vitro*?

Предпосылки. Определение чувствительности НТМ является информативной процедурой, только если установлены корреляции между активностью *in vitro* и микробиологическим ответом на терапию [74, 75]. Подобные корреляции включают макролиды (klarитромицин и азитромицин) и амикацин для МАС и *M. abscessus* [76, 77], а также рифампицин для *M. kansasii* [78, 79].

Рекомендации

1. У пациентов с инфекцией легких, вызванной МАС, рекомендуется терапия на основании определения чувствительности к макролидам и амикацину, но не эмпирическая терапия (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

2. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii*, рекомендуется терапия на основании определения чувствительности к рифампицину, но не эмпирическая терапия (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

3. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. xenopi*, недостаточно доказательных данных для формулировки рекомендации в пользу или против терапии на основании показателей чувствительности.

4. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. abscessus*, рекомендуется терапия на основании определения чувствительности к макролидам и амикацину, но не эмпирическая терапия (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта). Для определения резистентности к макролидам следует использовать 14-дневную инкубацию и/или секвенирование гена *erm(41)* для оценки потенциальной индуцибельной резистентности к макролидам.

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Несмотря на то что *in vitro* – *in vivo* корреляции доказаны только для макролидов, амикацина и рифампицина (последний только в отношении *M. kansasii*), рекомендации CLSI указывают на необходимость исходного определения чувствительности НТМ у пациентов с подтвержденным заболеванием [49, 50]. На основании приведенных выше исследований есть доказательства худших исходов терапии в случае выделения устойчивых к макролидам штаммов МАС [80, 81] и *M. abscessus* [58, 82], а также неблагоприятных исходов в случае рифампицинорезистентных изолятов *M. kansasii* [78, 79]. Подобным образом недавно полученные результаты рандомизированных клинических исследований по применению СЛАИ показали, что более высокие

значения МПК амикацина связаны с неблагоприятным микробиологическим ответом, как это было показано при ретроспективном анализе у пациентов, получавших парентеральную терапию амикацином [55, 56, 76]. На основании вышеприведенных результатов исследований и рекомендаций лаборатории должны предоставить результаты определения чувствительности к макролидам и амикацину для штаммов МАС и *M. abscessus* и к рифампицину для изолятов *M. kansasii*. Точное определение подвида может помочь в случае *M. abscessus*, так как идентификация подвида *massiliense* может говорить о нефункциональном гене *erm(41)* и чувствительности *in vitro* (МПК < 4 мг/л) к макролидным антибиотикам [83], поэтому данная группа препаратов остается эффективной в случае отсутствия природной резистентности. В качестве альтернативы можно провести секвенирование гена *erm(41)*, что может дать информацию, позволяющую исключить индуцибельную резистентность к макролидам. Несмотря на то что изучается чувствительность и к другим препаратам (для выбора терапии инфекции, вызванной *M. abscessus*), на данный момент недостаточно данных для формулировки отдельных рекомендаций.

Поскольку нет исследований, в которых бы адекватно изучались инфекции легких, вызванные *M. xenopi*, а также из-за отсутствия рекомендаций по определению чувствительности и пограничных значений для *M. xenopi*, не были сформулированы рекомендации в пользу или против терапии на основании данных определения чувствительности.

Терапия инфекций легких, вызванных МАС (Вопросы III–IX)

Вопрос III. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к макролидам штаммами МАС, следует использовать 3-компонентную терапию, включающую макролид, или режим терапии без макролида?

Предпосылки. Макролиды (klarитромицин и азитромицин) являлись основой терапии инфекции легких, вызванной МАС, так как их эффективность при профилактике и терапии диссеминированной инфекции МАС, вызванной штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, была продемонстрирована в нескольких исследованиях [84–88].

Рекомендации

1. У пациентов с инфекцией легких, вызванной штаммами МАС, чувствительными к макролидам, рекомендуется 3-компонентный режим терапии, включающий макролид, но не 3-компонентный режим терапии без макролида (сильная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Серии клинических случаев продемонстрировали, что макролидосодержащий режим терапии связан с более высокой частотой конверсии мокроты в сравнении с режимами без макролидов [89]. Чувствительность к макролидам является стабильным предиктором эф-

фективности терапии инфекции легких, вызванной МАС, в то время как чувствительность к другим препаратам не обладает подобным предсказательным значением [81]. В пострегистрационном исследовании в Японии среди 271 пациента с инфекцией легких, вызванной чувствительными к макролидам штаммами МАС, которые получали режим терапии, включающий кларитромицин, конверсия мокроты имела место у 95% больных [90]. Несмотря на то что не было проведено хорошо спланированных рандомизированных исследований терапии макролидами, авторы рекомендаций указывают на важную роль макролидов в качестве компонента режима терапии инфекции, вызванной МАС, на основании неблагоприятных исходов у пациентов в случае, если макролиды не были включены в режим терапии. В связи с этим данная рекомендация является сильной, несмотря на очень низкую достоверность в оценке эффекта.

Вопрос IV. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к макролидам штаммами МАС, следует использовать режим терапии, включающий азитромицин или кларитромицин?

Предпосылки. Макролиды рассматриваются в качестве ключевых компонентов в режимах терапии инфекций легких, вызванных МАС. Рекомендации 2007 г. указывали на предпочтительный выбор азитромицина над кларитромицином в начальных режимах терапии [1].

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной чувствительным к макролидам штаммом МАС, рекомендовано применение режимов терапии на основе азитромицина, нежели включающих кларитромицин (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Предпочтение азитромицина основывалось в первую очередь на мнении авторов документа, которое опиралось на лучшую переносимость данного АМП и меньшее число лекарственных взаимодействий, связанных с системой цитохрома P450 [91] в сравнении с кларитромицином. Имеющиеся данные указывают, что и кларитромицин, и азитромицин могут быть связаны с развитием серьезных НЯ, включая случаи внезапной смерти, связанной, по всей видимости, с удлинением интервала QTc [92, 93]. Однако результаты систематического обзора, где оценивался профиль НЯ у пациентов, принимающих макролиды в сравнении с плацебо по любым показаниям, не обнаружили увеличения частоты сердечно-сосудистых событий или летальности в сравнении с плацебо [94]. Следует рассмотреть проведение ЭКГ мониторинга при совместном применении препаратов, удлиняющих интервал QTc. В упомянутом выше систематическом обзоре [94] случаи потери слуха отмечались чаще у пациентов на терапии макролидами в сравнении с плацебо, однако различия не были статистически значимыми, а также не было проведено исследований кларитромицина для оценки различий между макролидами. У пожилых пациентов потеря слуха и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта были связаны с более высокими дозами (600 мг/сут) и сы-

вороточными концентрациями азитромицина [95], в то время как горький привкус, тошнота и повышение активности печеночных ферментов были связаны с более высокими дозами (1000 мг 2 раза/сут) кларитромицина [96]. Следует отметить, что все исследования включали отдельных пациентов, у которых была непереносимость азитромицина, и они с успехом переводились на терапию кларитромицином и обратно. Стратегия перевода с одного препарата на другой может быть использована в случае непереносимости. Авторы рекомендаций отдали предпочтение азитромицину над кларитромицином в связи с его лучшей переносимостью, меньшим числом лекарственных взаимодействий, меньшей кратностью приема и сравнимой эффективностью. В случае недоступности азитромицина кларитромицин является приемлемой альтернативой, однако следует помнить о большем числе потенциальных лекарственных взаимодействий.

Вопрос V. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным МАС, следует использовать режим терапии, включающий парентеральный амикацин или стрептомицин или данные режимы применять не следует?

Предпосылки. Штаммы МАС обычно чувствительны *in vitro* к амикацину. Стрептомицин использовался в ранних несравнительных исследованиях для терапии в течение нескольких первых месяцев при полостной или узловой/бронхоэктатической форме инфекции легких, вызванной МАС [51, 97]. Парентеральная терапия аминогликозидами входила в некоторые предшествующие версии рекомендации по терапии НТМ для применения в течение нескольких первых месяцев при инфекции МАС [98]. В рекомендациях 2007 г. [1] парентеральные аминогликозиды были показаны для начальной терапии фиброзно-полостной формы инфекции легких, вызванной МАС, а также в случае ее тяжелого течения или наличия в анамнезе предшествующей терапии инфекции легких, вызванной МАС [1]. Назначение амикацина или стрептомицина рассматривалось как усиление пероральной терапии, хотя это предположение не было тщательным образом проверено.

Рекомендация. У пациентов с полостной или прогрессирующей/тяжелой формой инфекции легких, вызванной МАС, рекомендовано включение в начальный режим терапии парентерального амикацина или стрептомицина (условная рекомендация, умеренная достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. В отсутствие сравнимых по эффективности пероральных режимов терапии есть только несколько вариантов, отличных от парентеральных аминогликозидов, для «интенсифицирования» стандартного перорального режима терапии микобактериоза легких, вызванного МАС. Хотя доказательные данные по этому вопросу ограничены, по всей видимости, наблюдается некоторое улучшение микробиологического ответа при добавлении в течение 3 мес. стрептомицина к пероральной терапии МАС на основе макролидов [99], а также при

использовании более длительного лечения в случае инфекции легких, вызванной устойчивыми к макролидам штаммами МАС [80, 100]. Для предупреждения возникновения вторичной мутационной резистентности и, как следствие, возможной неэффективности терапии амикацин должен комбинироваться с адекватными АМП, такими как макролиды, этамбутол и, возможно, рифампицин и клоfazимин [101]. На основании результатов одного рандомизированного исследования [99], а также личного опыта авторов данных рекомендаций, было отмечено, что у пациентов с полостной или прогрессирующей/тяжелой бронхоэктатической формой заболевания или у пациентов с инфекцией легких, вызванной устойчивыми к макролидам штаммами МАС, преимущества перевешивают риски. Применение аминогликозидов продолжительностью 2–3 мес. было расценено как имеющее наилучшее соотношение рисков и преимуществ терапии.

Вопрос VI. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к макролидам штаммами МАС, следует использовать режим терапии, содержащий ингаляционный амикацин или данный режим применять не следует?

Предпосылки. Амикацин активен в отношении МАС и рекомендован для внутривенной терапии полостной или бронхоэктатической формы инфекции легких, вызванной МАС [1]. Однако системное применение амикацина связано с высокой частотой развития почечной недостаточности, вестибулярной и ототоксичности [102]. Доставка амикацина с помощью портативного небулайзера может быть потенциальным подходом к повышению эффективности и снижению токсичности, связанной с применением препарата.

Рекомендации

1. У пациентов с впервые диагностированной инфекцией легких, вызванной МАС, не рекомендовано применение ни ингаляционного амикацина (парентеральная форма), ни СЛАИ в качестве компонента начального режима терапии (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

2. У пациентов с инфекцией легких, вызванной МАС, у которых наблюдается неэффективность после минимум 6 мес. терапии, к режиму лечения рекомендовано добавить СЛАИ вместо стандартного перорального режима (сильная рекомендация, умеренная достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. В настоящее время недостаточно данных в пользу применения ингаляционных антибиотиков в качестве препаратов для начальной терапии. Может возникнуть риск формирования вторичной мутационной резистентности к амикацину в случае неадекватной комбинации с другими препаратами или как результат плохого/нерегулярного проникновения препарата в легкие с созданием зон с недостаточной концентрацией амикацина. У пациентов с неэффективностью начальной терапии инфекции МАС ингаляционное введение может быть использовано как часть режима «спасения» для агрес-

сивной терапии инфекции легких, вызванной МАС, при условии сохранения чувствительности штамма к амикацину *in vitro*. Результаты рандомизированных исследований II и III фаз [56, 76] СЛАИ показали, что у пациентов с инфекцией легких, вызванной МАС, у которых не удалось достичь конверсии культуры мокроты после 6 мес. ТСР, добавление СЛАИ приводит к конверсии у 29% пациентов в сравнении с 9% пациентов, продолжающих получать только ТСР. Поскольку у 10% пациентов в группе СЛАИ наблюдалось развитие резистентности к амикацину, для таких больных следует рассмотреть необходимость добавления еще одного компонента терапии для предупреждения формирования устойчивости, хотя превентивный эффект добавления дополнительного препарата не определен в подобной ситуации. Там где СЛАИ недоступна для применения, добавление ингаляционного введения парентерального амикацина является обоснованной альтернативой.

Вопрос VII. Следует ли у пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к макролидам штаммами МАС, использовать 3- или 2-компонентный режим терапии в комбинации с макролидом?

Предпосылки. Плохой ответ на терапию у пациентов с диссеминированной инфекцией МАС на фоне СПИДа до появления в практике макролидов и развитие резистентности при монотерапии кларитромицином обозначили необходимость применения нескольких препаратов для успешного лечения. В противовес необходимости применения многокомпонентной терапии существует мнение, направленное на уменьшение количества препаратов в режимах терапии инфекции МАС для минимизации нежелательных лекарственных реакций, стоимости режима лечения и числа таблеток, учитывая продолжительность терапии 12–18 мес.

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной чувствительными к макролидам штаммами МАС, рекомендуется режим терапии, содержащий как минимум 3 препарата (включая макролид и этамбутол), а не режим терапии с 2 препаратами (только макролид и этамбутол) (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Приоритетом в терапии инфекции легких, вызванной МАС, является предотвращение развития устойчивости к макролидам. Этамбутол является наилучшим препаратом для комбинации с целью предупреждения резистентности к макролидам [80, 100, 103]. 2-компонентный режим терапии, включающий макролид и этамбутол, представляет собой режим с наименьшим числом возможных препаратов для терапии МАС. Роль рифампицина или другого третьего компонента остается неопределенной. Одним из аргументов может являться тот факт, что третий препарат обеспечивает защиту в дополнение к той, которую обеспечивает этамбутол, для предотвращения появления устойчивости к макролидам. В рандомизированном контролируемом исследовании, где рифабутин добавлялся к терапии кларитромицином и этамбутолом для лечения диссеминированной

инфекции МАС, показатели ответа при добавлении рифабутина или без него были одинаковы, однако частота формирования устойчивости к макролидам была ниже ($p = 0,055$) у пациентов с 3-компонентным режимом [103]. До тех пор пока не будут предоставлены дополнительные доказательства, показывающие, что приобретенная устойчивость к макролидам одинаково распространена среди режимов терапии, содержащих 3 или 2 препарата, авторы рекомендаций отдают предпочтение 3-компонентной схеме. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование, спонсируемое PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute), для сравнительной оценки безопасности и эффективности 2- и 3-компонентных режимов терапии (www.pcori.org).

Вопрос VIII. Следует ли у пациентов микобактериозом легких, вызванным чувствительными к макролидам штаммами МАС, использовать режим терапии с ежедневным приемом препаратов или с их приемом 3 раза в неделю?

Предпосылки. Прерывистый прием антимикобактериальных препаратов является стандартным подходом к терапии лекарственно-чувствительной формы туберкулеза в Северной Америке в течение более двух десятилетий [104], поэтому представляется разумным, что инфекция легких, вызванная чувствительными к макролидам штаммами МАС, также может эффективно лечиться с помощью прерывистой АМТ. В предшествующей версии рекомендаций [1] терапия с приемом препаратов 3 раза в неделю была показана пациентам с узловой/бронхоэктатической формой инфекции, вызванной МАС, но не у больных с полостной формой, получавших лечение в анамнезе, а также в случае средне-тяжелого или тяжелого течения заболевания [1, 105].

Рекомендации

1. У пациентов с неполостной узловой/бронхоэктатической формой инфекции легких, вызванной чувствительными к макролидам штаммами МАС, рекомендован макролидосодержащий режим терапии с приемом препаратов 3 раза в неделю, но не ежедневный прием препаратов (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

2. У пациентов с полостной формой инфекции легких, вызванной чувствительными к макролидам штаммами МАС, рекомендован макролидосодержащий режим терапии с ежедневным приемом препаратов, но не приемом препаратов 3 раза в неделю (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Данные рекомендации основаны на нескольких не сравнительных сериях случаев с достоверными результатами микробиологических исследований, которые показали, что прерывистый режим терапии аналогичен по эффективности режиму с ежедневным приемом препаратов при узловой/бронхоэктатической форме инфекции легких, вызванной МАС, а также сопровождается лучшей переносимостью. Критически

важной находкой проведенных исследований является отсутствие развития резистентности к макролидам на фоне прерывистого приема препаратов [106, 107]. Однако нет подобных доказательных данных в пользу прерывистой терапии при полостной форме инфекции легких, вызванной МАС, поэтому ее применение не рекомендовано.

Вопрос IX. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к макролидам штаммами МАС, продолжительность терапии должна составлять < 12 мес. или ≥ 12 мес. после отрицательного результата культурального исследования?

Предпосылки. Несмотря на то что представители МАС являются наиболее частыми возбудителями инфекций легких, вызванных НТМ, оптимальная продолжительность терапии для инфекции легких, вызванной МАС, не оценивалась в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Хотя сроки терапии при инфекции легких, вызванной МАС, которые необходимы для достижения излечения без рецидивов заболевания, скорее всего, будут варьировать среди отдельных пациентов, необходимо клиническое обоснование для рекомендации, которая бы определяла общую продолжительность лечения.

Рекомендация. Предположительно пациенты с инфекцией легких, вызванной чувствительными к макролидам штаммами МАС, должны получать терапию в течение как минимум 12 мес. после конверсии культуры (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Оптимальная продолжительность терапии инфекции легких, вызванной МАС, в настоящее время неизвестна. Полуколичественная оценка культур мокроты, начиная с 3-го мес. и далее, позволяет прогнозировать устойчивую конверсию мокроты через 12 мес. терапии, в связи с чем регулярные (например, ежемесячные) исследования мокроты рекомендуются во время лечения инфекции легких, вызванной МАС [108]. На текущий момент нет достаточного объема доказательных данных в пользу проведения бронхоскопии для получения образцов и последующего культурального исследования в отношении микобактерий для определения продолжительности терапии. В настоящее время есть общепринятые определения исходов терапии с целью единообразного подхода к регистрации исходов в исследованиях и сбора большего объема важных данных, касающихся оптимальной продолжительности терапии инфекции легких, вызванной МАС [109]. Пациентов, у которых не произошла конверсия мокроты после 6 мес. терапии или у которых наблюдается прогрессирование заболевания, следует направить для получения консультации специалиста.

Резюме по терапии инфекции легких, вызванной МАС

Рекомендован 3-компонентный макролидосодержащий режим терапии у пациентов с инфекцией легких, вы-

званных чувствительными к макролидам штаммами МАС (Таблица 2 и Таблица 3). У пациентов с полостной или прогрессирующей/тяжелой бронхоэктатической формой инфекции легких, вызванной МАС, а также в случае резистентности возбудителя к макролидам авторы предполагают, что парентеральные амикацин или стрептомицин должны быть включены в начальный режим терапии. Парентеральный препарат обычно применяется в течение минимум 2–3 мес. Авторы предполагают использование режима терапии с приемом препарата 3 раза в неделю у пациентов с узловой/бронхоэктатической

формой инфекции, в то время как ежедневный прием препарата следует использовать у пациентов с полостной формой заболевания. Также авторы указывают, что продолжительность терапии должна составлять минимум 12 мес. после конверсии культуры. В случае отсутствия конверсии культуры мокроты после 6 мес. ТСП авторы рекомендуют применение СЛАИ как составляющей фазы продолжения лечения. Если инфекция вызвана устойчивыми к макролидам штаммами МАС, авторы документа рекомендуют получение консультации специалиста.

Таблица 2. Рекомендации по дозированию препаратов для терапии инфекций легких, вызванных НТМ

Препарат	Доза при ежедневном приеме	Доза при приеме 3 раза в неделю
Пероральные		
Азитромицин	250–500 мг/сут	500 мг/сут
Ципрофлоксацин	500–750 мг 2 раза/сут	НП
Кларитромицин	500 мг 2 раза/сут	500 мг 2 раза/сут
Клоfazимин*	100–200 мг/сут	НП
Доксициклин	100 мг 1–2 раза/сут	НП
Этамбутол	15 мг/кг/сут	25 мг/кг/сут
Изониазид	5 мг/кг и до 300 мг/сут	НП
Линезолид	600 мг 1–2 раза/сут**	НП
Моксифлоксацин	400 мг/сут	НП
Рифабутин	150–300 мг/сут (150 мг/сут с кларитромицином)	300 мг/сут
Рифампицин	10 мг/кг (450 мг или 600 мг)/сут	600 мг/сут
Ко-тримоксазол	800 мг/160 мг (таблетки) 2 раза/сут	Не применимо
Парентеральные		
Амикацин (в/в)	10–15 мг/кг/сут***, скорректированная в зависимости от концентрации препарата****	15–25 мг/кг/сут***, скорректированная в зависимости от концентрации препарата****
Цефокситин (в/в)	2–4 г 2–3 раза/сут (максимальная суточная доза 12 г/сут)	Не применимо
Импенем (в/в)	500–1000 мг 2–3 раза/сут	Не применимо
Стрептомицин (в/в или в/м)	10–15 мг/кг/сут, скорректированная в зависимости от концентрации препарата	15–25 мг/кг/сут, скорректированная в зависимости от концентрации препарата
Тигециклин (в/в)	25–50 мг 1–2 раза/сут**	Не применимо
Ингаляционные		
Амикацин липосомальный (суспензия для ингаляций)	590 мг/сут	Не применимо
Амикацин (форма для парентерального применения)	250–500 мг/сут	Не применимо

* Доступность клоfazимина варьирует в зависимости от страны.

** Большинство экспертов рекомендуют введение линезолида и тигециклина 1 раз/сут в связи с высокой частотой нежелательных лекарственных реакций при введении 2 раза/сут.

*** Применение описанных режимов в течение 15 недель было связано с сохраняющейся ототоксичностью приблизительно у одной трети пациентов, и риск был связан с возрастом и суммарной дозой [102]. Учитывая высокую частоту ототоксичности, следует тщательно оценить риски и пользу терапии. Клиницистам следует рассмотреть применение более низких доз и, возможно, перерывы в терапии, когда планируется долгосрочное лечение.

**** Терапевтический лекарственный мониторинг: исходная < 5 мкг/мл; пиковая при ежедневном введении 35–45 мкг/мл; пиковая при прерывистом введении 65–80 мкг/мл [102].

Таблица 3. Рекомендации по режимам терапии для заболеваний легких, вызванных *Mycobacterium avium complex*, *M. kansasii* и *M. xenopi*

Микроорганизм	Количество препаратов	Предпочтительный режим терапии	Частота приема
<i>M. avium complex</i>	Узловая/бронхоэктатическая форма	3 Азитромицин (klarитромицин) Рифампицин (рифабутин) Этамбутол	3 раза в неделю
	Полостная форма	≥ 3 Азитромицин (klarитромицин) Рифампицин (рифабутин) Этамбутол	Ежедневно (для аминогликозидов возможно 3 раза в неделю)
	Рефрактерное течение***	≥ 4 Азитромицин (klarитромицин) Рифампицин (рифабутин) Этамбутол Суспензия липосомального амикацина для ингаляций или амикацин в/в (стрептомицин)**	Ежедневно (для аминогликозидов возможно 3 раза в неделю)
<i>M. kansasii</i>	3	Азитромицин (klarитромицин) Рифампицин (рифабутин) Этамбутол	Ежедневно
	3	Азитромицин (klarитромицин) Рифампицин (рифабутин) Этамбутол	3 раза в неделю
	3	Изониазид Рифампицин (рифабутин) Этамбутол	Ежедневно
<i>M. xenopi</i>	≥ 3	Азитромицин (klarитромицин) и/или моксифлоксацин Рифампицин (рифабутин) Этамбутол Амикацин**	Ежедневно (для аминогликозидов возможно 3 раза в неделю)

* Альтернативные препараты у пациентов с непереносимостью или со штаммами, резистентными к препаратам первого ряда, включают клофазимин, моксифлоксацин и линезолид. Некоторые эксперты указывают на возможность применения бедаквилина или тидезолида.

** Рассмотреть для применения при полостной, прогрессирующей узловой/бронхоэктатической форме или инфекции, вызванной резистентными к макролидам штаммами МАС. Амикацин или стрептомицин могут применяться 3 раза в неделю.

*** Согласно рекомендациям, рефрактерное заболевание определяется как сохранение положительного результата культурального исследования мокроты после 6 мес. терапии. Суспензия липосомального амикацина для ингаляций (СЛАИ) показала улучшение частоты конверсии мокроты при добавлении к терапии, в соответствии с рекомендациями (ТСР), у пациентов с инфекцией легких, вызванной МАС.

Терапия инфекции легких, вызванной *M. kansasii* (Вопросы X–XIV)

Вопрос X. Следует ли у пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, использовать изониазидосодержащий или макролидосодержащий режим терапии?

Предпосылки. *M. kansasii* является одним из первых представителей НТМ, для которых была доказана способность вызывать инфекции легких [110]. Изначально для терапии использовался режим терапии, включающий изониазид (подобно схемам лечения *M. tuberculosis*). Однако до момента появления рифампицина [113, 114] результаты были неудовлетворительными [111, 112]. После включения рифампицина в режим терапии было получено значимое улучшение исходов лечения, поэтому схемы терапии на основе рифампицина рекомендованы

для использования [1]. В связи с неопределенной ролью изониазида [115] и высокой *in vitro* активностью макролидов [116–119] некоторые клиницисты предлагают замену изониазида на макролид в рифампициносодержащих режимах терапии [120].

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, рекомендуется режим терапии, включающий рифампицин, этамбутол и изониазид или макролид (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. В настоящее время изониазид широко применяется для терапии инфекции легких, вызванной *M. kansasii*. Кроме того, на основании опыта авторов документа, данный препарат демонстрирует хорошие исходы в составе режимов терапии, включающих ри-

фампицин, этамбутол и изониазид, независимо от результатов определения МПК для изониазида и этамбутола [121]. Согласно результатам *in vitro* исследований макролидов в отношении *M. kansasii* и двух исследований, которые показали хорошие исходы лечения при замене кларитромицина на изониазид [122, 123], авторы предполагают, что и изониазид, и макролид могут быть использованы в комбинации с рифампицином и этамбутолом.

Вопрос XI: Следует ли у пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, включить в режим терапии парентеральный амикацин или стрептомицин?

Предпосылки. Амикацин или стрептомицин иногда используются для терапии инфекции легких, вызванной НТМ. Исследования, в которых терапия стрептомицином продолжительностью 2–3 месяца добавлялась к многокомпонентному режиму лечения, показали высокий уровень конверсии культуры мокроты у пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii* [113, 124, 125]. Тем не менее их применение при инфекции, вызванной *M. kansasii*, в настоящее время не рекомендовано в связи с использованием высокоэффективных режимов терапии на основе рифампицина [1, 98, 115].

Рекомендация. Авторы предполагают, что ни парентеральный амикацин, ни стрептомицин не должны рутинно применяться для терапии пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii* (сильная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. В целом режимы терапии, включающие 3 пероральных препарата – рифампицин, этамбутол и изониазид или макролид, сопровождаются высокой частотой достижения стойкой конверсии и эффективности терапии при лечении инфекции легких, вызванной *M. kansasii*. Таким образом, учитывая хорошие результаты, наблюдаемые для пероральных схем терапии, отсутствие данных, подтверждающих пользу амикацина или стрептомицина, а также потенциальный риск НЯ, связанных с применением амикацина или стрептомицина, авторы убеждены, что использование этих парентеральных препаратов не является оправданным, за исключением случаев, когда отсутствует возможность применения режима на основе рифампицина, или в случае тяжелого течения заболевания.

Вопрос XII. Следует ли у пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, использовать режим терапии, включающий фторхинолон?

Предпосылки. Исследования *in vitro* продемонстрировали чувствительность клинических штаммов *M. kansasii* к фторхинолонам [117, 119, 126, 127], и в настоящее время фторхинолоны рекомендуются как часть многокомпонентного режима для терапии инфекции легких, вызванной устойчивыми к рифампицину штаммами *M. kansasii* [1]. Неизвестно, насколько показатели активности *in vitro* коррелируют с эффективно-

стью терапии, что могло бы привести к изменению текущих практических рекомендаций.

Рекомендации

1. У пациентов с инфекцией легких, вызванной чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, рекомендуется применение режима терапии, содержащего рифампицин, этамбутол и изониазид или макролид вместо фторхинолона (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

2. У пациентов с рифампицинорезистентными штаммами *M. kansasii* или непереносимостью терапии первой линии рекомендовано применение фторхинолона (например, моксифлоксацина) в качестве компонента режима терапии второй линии (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Эффективность терапии инфекции легких, вызванной *M. kansasii*, при применении режима на основе рифампицина обычно высока, однако выбор оптимальных препаратов для комбинации до конца не ясен. Хотя этамбутол обычно является предпочтительным препаратом для комбинации, вариантами выбора могут быть изониазид, макролид или фторхинолон. Поскольку имеется больше опыта и доказательств для режимов терапии, включающих изониазид или макролид в качестве сопутствующих препаратов, данные АМП являются предпочтительными. В случае инфекции, вызванной устойчивыми к рифампицину штаммами, режим, включающий этамбутол, азитромицин и фторхинолон, может привести к успешному исходу терапии.

Вопрос XIII. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, следует использовать режим терапии с приемом препаратов 3 раза в неделю или с их ежедневным приемом?

Предпосылки. Многокомпонентный режим терапии на основе рифампицина для терапии инфекции легких, вызванной *M. kansasii*, связан с высокой частотой излечения при применении в течение минимум 12 мес. [122, 128, 129]. Терапия с приемом препаратов 3 раза в неделю успешно использовалась для терапии неполостной формы инфекции легких, вызванной МАС [106, 107], и может снизить частоту НЯ и улучшить переносимость без влияния на эффективность у пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii* [123].

Рекомендации

1. У пациентов с неполостной узловой/бронхоэктатической формой инфекции легких, вызванной *M. kansasii*, получающих режим терапии, включающий рифампицин, этамбутол и макролид, рекомендован как ежедневный прием препаратов, так и прием 3 раза в неделю (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

2. У пациентов с полостной формой инфекции легких, вызванной *M. kansasii*, получающих режим терапии, включающий рифампицин, этамбутол и макролид, рекомендован ежедневный прием препаратов (условная ре-

комендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

3. У всех пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii*, получающих режим терапии, включающий изониазид, этамбутол и рифампицин, рекомендован ежедневный прием препаратов (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Полостная форма инфекции легких, вызванной НТМ, сопровождается более высокими показателями заболеваемости и летальности и требует более агрессивного подхода к лечению, чем неполостные формы [105,130]. Неясно, в какой степени этот принцип применим к пациентам с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii*, учитывая, что прием препаратов 3 раза в неделю может быть эффективным у пациентов с узловой/бронхоэктатической или полостной формами заболевания [123]. Однако принимая во внимание отсутствие рандомизированных исследований и небольшой размер выборки в единственном исследовании, где оценивалась терапия с приемом препаратов 3 раза в неделю, авторы пришли к заключению, что до получения дополнительных данных рекомендовать прерывистую терапию в случае полостной формы заболевания невозможно. Аналогичным образом, нет информации в пользу применения изониазида 3 раза в неделю у пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii*.

Вопрос XIV: У пациентов с микобактериозом легких, вызванным чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, продолжительность терапии должна составлять < 12 или ≥ 12 мес.?

Предпосылки. Терапия инфекции легких, вызванной *M. kansasii*, режимом терапии на основе рифампицина в течение минимум 12 мес. после отрицательного результата культурального исследования мокроты была рекомендована, согласно практическим рекомендациям ATS 2007 г. [1]. Однако результаты нескольких исследований позволили предположить, что фиксированная продолжительность лечения, равная 12 мес., может быть достаточной для излечения у большинства пациентов [113, 124, 128].

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, рекомендована терапия продолжительностью минимум 12 мес. (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Применяемые в настоящее время режимы терапии на основе рифампицина связаны с высокой эффективностью в случае, если она используется в течение минимум 12 мес. [113, 128]. На текущий момент нет рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих более короткие по продолжительности режимы лечения. Несмотря на то что некоторые эксперты говорят в пользу 12 мес. терапии после конверсии культуры, нет доказательных данных, говорящих о том, что режимы терапии продолжительностью

> 12 мес. могут предупредить рецидивы заболевания. Некоторые из сообщаемых случаев рецидивов могут быть результатом экзогенного реинфицирования – на это указывают длительные периоды времени между завершением лечения и возникновением рецидива [115, 128]. Таким образом, авторы рекомендуют сохранить фиксированную продолжительность 12 мес. вместо > 12 мес. после конверсии культуры у пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. kansasii*. Поскольку конверсия мокроты при использовании режимов на основе рифампицина отмечается обычно к 4-му месяцу лечения [111, 113, 114], рекомендуется консультация специалиста в случае отсутствия конверсии в указанные сроки.

Резюме по терапии инфекции легких, вызванной *M. kansasii*

Рекомендуется применение режима терапии, включающего рифампицин, этамбутол и изониазид или макролид, у пациентов с инфекцией легких, вызванной чувствительными к рифампицину штаммами *M. kansasii* (Таблица 2 и 3). Ни парентеральный амикацин, ни стрептомицин не рекомендуются для рутинного применения у таких пациентов. Авторы предполагают, что у пациентов с узловой/бронхоэктатической формой инфекции легких, вызванной *M. kansasii*, для режима терапии, включающего макролид, рифампицин и этамбутол, может быть использован как ежедневный прием препаратов, так и прием в режиме 3 раза в неделю. Однако у пациентов с полостной формой заболевания рекомендована ежедневная схема приема. Кроме того, в случае применения режима терапии, включающего изониазид, рифампицин и этамбутол, авторы рекомендуют ежедневный прием препаратов. У пациентов с инфекцией, вызванной резистентными к рифампицину штаммами *M. kansasii*, или в случае непереносимости одного из препаратов терапии первой линии, авторы рекомендуют назначение фторхинолона (например, моксифлоксацина) в качестве компонента режима терапии второй линии. Авторы рекомендаций также указывают на необходимость продолжения терапии у всех пациентов в течение минимум 12 мес.

Терапия инфекции легких, вызванной *M. хеорі* (Вопросы XV–XVIII)

Вопрос XV. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. хеорі*, следует ли использовать режим терапии, включающий фторхинолон?

Предпосылки. Инфекция легких, вызванная *M. хеорі*, является трудно поддающимся лечению заболеванием и связана с высокими показателями летальности от всех причин [131–135]: по данным популяционных исследований в Дании и Канаде, показатели 5-летней летальности для этого заболевания (51% и 43% соответственно) превышают таковые для других видов НТМ [136, 137]. Увеличение летальности может быть связано с фоновым заболеванием легких, нередко сопутствующим хроническим аспергиллезом легких [138, 139], а также частым образованием

полостей у пациентов с инфекцией *M. хелорі* [140]. Данные исследований *in vitro* указывают на низкие значения МПК фторхинолонов в отношении *M. хелорі*: активность *in vitro* моксифлоксацина сравнима с таковой кларитромицина [141]. Исследования на животных моделях показали, что добавление моксифлоксацина или кларитромицина к комбинации рифампицина и этамбутола сопровождается одинаковыми показателями эффективности [142].

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. хелорі*, рекомендуется применение многокомпонентного режима терапии, который включает моксифлоксацин или макролид (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Есть результаты исследований *in vitro*, которые показали, что макролиды или фторхинолоны активны в отношении *M. хелорі*, в то время как рифампицин и этамбутол не показали активности *in vitro* как отдельно, так и в комбинациях [143]. В связи с этим многокомпонентный режим терапии, включающий макролид или фторхинолон, вероятно, будет иметь более высокую активность.

Вопрос XVI. Следует ли у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. хелорі*, использовать для лечения 2-, 3- или 4-компонентный режим терапии?

Предпосылки. Несмотря на неблагоприятный прогноз при инфекции легких, вызванной *M. хелорі*, есть лишь единичные исследования выбора оптимального режима терапии [131]. Как и при других инфекциях, вызванных НТМ, применяется многокомпонентный режим терапии с целью предупреждения селекции резистентных штаммов, однако оптимальное количество препаратов и их комбинации не определены.

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. хелорі*, авторы рекомендуют режим терапии, включающий как минимум 3 препарата: рифампицин, этамбутол и макролид и/или фторхинолон (например, моксифлоксацин) с ежедневным приемом (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Результаты исследований на животных моделях и *in vitro* показали эффективность режимов терапии, включающих рифампицин, этамбутол и кларитромицин (или моксифлоксацин), при этом в случае добавления в комбинацию амикацина (см. Вопрос XVII) эффективность была еще более высокой. Учитывая высокие показатели летальности при инфекции *M. хелорі*, авторы указывают на высокий риск неэффективности 2-компонентных режимов терапии и строго рекомендуют как минимум 3-компонентную схему терапии. Тем не менее низкая достоверность оценки эффекта, по данным имеющихся исследований, привела к более мягкой формулировке рекомендации. Кроме того, при выборе режима следует учитывать отсутствие повсеместной доступности моксифлоксацина и небольшое количество данных по другим фторхинолонам.

Вопрос XVII. Следует ли у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. хелорі*, добавить в режим терапии парентеральный амикацин или стрептомицин?

Предпосылки. Пациенты с инфекцией легких, вызванной *M. хелорі*, часто имеют полостную форму заболевания [140], которая может плохо отвечать на терапию [131, 132, 134, 135] и характеризуется более высокими показателями летальности от всех причин в сравнении с другими НТМ [136, 137]. Основываясь на мнении экспертов, в рекомендациях 2007 г. было высказано предположение о целесообразности добавления стрептомицина к многокомпонентному пероральному режиму терапии [1]. Тем не менее существует значительная неопределенность в отношении наилучших схем терапии инфекции *M. хелорі*.

Рекомендация. У пациентов с полостной или прогрессирующей/тяжелой бронхоэктатической формой инфекции легких, вызванной *M. хелорі*, рекомендовано добавление парентерального амикацина к режиму терапии и консультация специалиста (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Текущая рекомендация основана на мнении экспертов и данных, полученных на животных моделях инфекции, вызванной *M. хелорі*, в которых на основании микробиологических показателей была показана польза добавления амикацина [142, 144]. Если нет убедительных доказательств обратного, то пациенты с инфекцией, вызванной *M. хелорі*, должны получать агрессивную терапию, учитывая высокую летальность при данной инфекции [131, 132, 136]. Основываясь на клиническом опыте, авторы, помимо высокой летальности, оценили в целом приемлемость и возможность проведения парентеральной терапии, а также потенциальные затраты и токсичность.

Вопрос XVIII. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. хелорі*, продолжительность терапии должна составлять < 12 или ≥ 12 мес. после конверсии культуры?

Предпосылки. Оптимальная продолжительность терапии инфекции легких, вызванной *M. хелорі*, неизвестна, как и влияние продолжительности терапии на частоту обострений. Рекомендации 2007 г. предполагали продолжительность лечения 12 мес. после конверсии культуры, признавая, что оптимальная продолжительность неизвестна [1].

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. хелорі*, терапия должна продолжаться в течение минимум 12 мес. после конверсии культуры (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Рассмотренные выше данные свидетельствуют о том, что исходы лечения улучшаются с увеличением продолжительности терапии. Авторы считают, что это перевешивает риск НЯ, связанных с более дли-

тельным лечением, и соглашаются с предыдущими рекомендациями [1].

Резюме по терапии инфекции легких, вызванной *M. хепорі*

У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. хепорі*, рекомендован ежедневный режим терапии, включающий как минимум 3 препарата: рифампицин, этамбутол и макролид и/или фторхинолон (например, моксифлоксацин) (Таблица 2 и Таблица 3). У пациентов с тяжелым течением инфекции легких, вызванной *M. хепорі*, учитывая частоту неблагоприятных исходов лечения, рекомендовано добавление к режиму терапии парентерального амикацина и консультация специалиста. Рекомендованная продолжительность терапии составляет ≥ 12 мес. после конверсии культуры.

Терапия инфекции легких, вызванной *M. abscessus* (Вопросы XIX–XXI)

Вопрос XIX. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. abscessus*, следует использовать режим терапии, содержащий макролид, или применять режим терапии без его включения?

Предпосылки. Макролиды обладают высокой активностью против *M. abscessus*, а также иммуномодулирующими свойствами. Резистентность к макролидам может развиваться за счет хромосомных мутаций в гене 23S рРНК (*rrl*), что приводит к высокому уровню мутационной устойчивости, и за счет индукции гена *erm(41)*, что обуславливает индуцибельную резистентность в присутствии макролидов [145]. *M. abscessus* subsp. (*abscessus*, *bolletii* и *massiliense*) являются быстрорастущими микобактериями, которые *in vitro* демонстрируют различную чувствительность к макролидам в зависимости от функционального статуса гена *erm(41)* [146]. Различные механизмы, приводящие к устойчивости к макролидам, затрудняют для клиницистов принятие решения о том, когда использовать макролид при лечении инфекции легких, вызванной *M. abscessus*.

Рекомендации

1. У пациентов с инфекцией легких, вызванной штаммами *M. abscessus* без индуцибельной или мутационной резистентности, рекомендуется макролидосодержащий многокомпонентный режим терапии (сильная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

2. У пациентов с инфекцией легких, вызванной штаммами *M. abscessus* с индуцибельной или мутационной резистентностью, рекомендуется макролидосодержащий режим терапии, если макролид используется в связи с иммуномодулирующими свойствами, при этом он не рассматривается как активный компонент режима терапии (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Инфекции, вызванные *M. abscessus*, могут быть жизнеугрожающими, поэтому применение макролидов потенциально может принести большую пользу. Макролиды высоко активны *in vitro* против штаммов *M. abscessus* без функционального гена *erm(41)* [147].

Значимо лучшие результаты лечения в исследованиях при инфекциях *M. abscessus* subsp. *massiliense* vs subsp. *abscessus* (неактивный vs активный ген *erm(41)*), где различия в исходах терапии, по всей видимости, зависят от активности макролидов, что говорит о пользе этого класса препаратов [58, 82, 148–150]. Несмотря на очень низкую достоверность в оценках эффекта, авторы расценили, что отнесение данной рекомендации к «сильной» является уместным, учитывая высокую заболеваемость и летальность при инфекциях *M. abscessus*, а также значимую потенциальную клиническую роль макролидов с учетом их активности *in vitro*.

В связи с различиями в ответах на терапию макролидами на основании присутствия функционального или нефункционального гена *erm(41)* очень важно провести идентификацию подвидов *M. abscessus* в дополнение к определению чувствительности *in vitro* к макролидам. Появление связанной с терапией мутационной резистентности к макролидам у пациентов с инфекцией *M. abscessus* с индуцибельной устойчивостью к макролидам или без нее предполагает, что мутации в 23S рРНК отвечают за высокий уровень резистентности к макролидам [145]. В этом случае они вряд ли будут оказывать антимикробный эффект в составе схемы терапии.

Макролиды продемонстрировали способность предупреждать обострения бронхоэктатической болезни у пациентов с хронической синегнойной инфекцией, несмотря на отсутствие антимикробной активности против *Pseudomonas* spp. [151, 152], которая является частым сопутствующим патогеном у пациентов с бронхоэктазами [153]. Тем не менее высокий риск приобретенной резистентности у других возбудителей должен приниматься во внимание при использовании макролидов из-за их иммуномодулирующего действия у пациентов, у которых выделенные штаммы имеют индуцибельную или мутационную устойчивость к макролидам [151, 152]. Во время курса терапии следует проводить частые посевы мокроты для мониторинга ответа на терапию и с целью обнаружения других микроорганизмов, таких как *M. avium* complex. В этом случае режим терапии должен быть скорректирован с учетом обнаруженных патогенов во избежание развития устойчивости к макролидам у вновь обнаруженных штаммов НТМ.

Вопрос XX. Какое количество АМП должно входить в многокомпонентный режим терапии у пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. abscessus*?

Предпосылки. Штаммы *M. abscessus* демонстрируют резистентность *in vitro* к большинству пероральных АМП и в целом чувствительны только к ограниченному числу парентеральных препаратов, включая тигециклин, имипенем, цефокситин и амикацин. Предшествующие рекомендации указывали на необходимость применения многокомпонентного режима терапии, содержащего ≥ 2 из указанных АМП, к которым возбудитель был чувствителен *in vitro*. Недавнее исследование показало отсутствие консенсуса среди практикующих врачей, применяющих различные режимы, направленные против данного воз-

будителя, которые в качестве начальной терапии включали от 2 до 5 препаратов [154].

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. abscessus*, рекомендован многокомпонентный режим терапии, включающий как минимум 3 активных препарата (на основании чувствительности *in vitro*) (условная рекомендация, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Учитывая, что инфекция легких, вызванная *M. abscessus*, обычно протекает тяжело, переменную и ограниченную чувствительность *in vitro* данных патогенов, возможность возникновения лекарственной устойчивости и быстрого прогрессирования поражения легких, авторы рекомендуют использовать режим терапии, содержащий ≥ 3 активных препаратов в случае выделения чувствительных к макролидам штаммов, или как минимум 4 препарата (когда это возможно), если штамм устойчив к макролидам. Это особенно имеет значение в первые месяцы лечения, когда бактериальная нагрузка более высокая. Выбор режима лечения после начальной фазы внутривенной терапии, учитывая отсутствие пероральных АМП с активностью в отношении *M. abscessus*, представляет проблему. Несмотря на то что макролиды все еще могут быть полезными, учитывая их иммуномодулирующий эффект, они не рассматриваются как активные препараты против *M. abscessus*, когда имеет место индуцибельная или мутационная резистентность. Авторы рекомендаций однозначно считают, что режимы лечения должны разрабатываться в сотрудничестве с экспертами по терапии этих тяжелых инфекций.

Вопрос XXI. У пациентов с микобактериозом легких, вызванным *M. abscessus*, следует использовать краткосрочную или долгосрочную терапию?

Предпосылки. В рекомендациях 2007 г. отмечено, что никакая стратегия лечения не могла бы надежно достичь цели в 12 мес. отрицательных результатов культурального исследования мокроты на фоне терапии [1]. В связи с этим было сделано предположение, что периодические курсы терапии или агрессивные режимы лечения, включающие несколько парентеральных препаратов, с продолжительностью несколько месяцев, могут быть эффективными стратегиями. Тем не менее оптимальная продолжительность терапии при инфекции легких, вызванной *M. abscessus*, в настоящее время неизвестна.

Рекомендация. У пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. abscessus*, может быть рекомендован как короткий, так и длительный режим терапии, а также требуется консультация специалиста (условная рекомендация для вмешательства или сравнения, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Одно исследование с маленькой выборкой, только косвенно затрагивающее данный вопрос, было расценено экспертами как исследование очень низкого качества и не могло служить основой рекомендации. Отсутствие работ, оценивающих продол-

жительность терапии, переменность используемых препаратов и их доступность, а также разнообразие условий их практического применения затруднило принятие авторами согласованного решения об оптимальной продолжительности терапии. Кроме того, эксперты высказали предположение, что при выборе терапии нужно обращать внимание на определенные подгруппы пациентов (имеющих узловую/бронхоэктатическую или полостную форму заболевания, больных с инфекцией легких, вызванной различными подвидами *M. abscessus*) и, что наиболее важно, на учет профиля чувствительности к амикацину и макролидам. Хотя оптимальная продолжительность терапии остается неизвестной, большинство пациентов с инфекцией *M. abscessus*, по литературным данным, получали лечение > 12 мес. Терапия при этом была разделена на фазу интенсивной терапии, во время которой применяются парентеральные препараты, и более длительную фазу продолжения лечения, где используются пероральные и иногда ингаляционные АМП [134, 155]. Авторы предполагают, что для определения продолжительности терапии у пациентов с инфекцией легких, вызванной *M. abscessus*, до ее начала необходима консультация специалиста.

Резюме по терапии инфекции легких, вызванной *M. abscessus*

Оптимальный выбор препаратов, режимов терапии и ее продолжительности остаются неизвестными. Если выделенные штаммы не обладают индуцибельной (обычно *M. massiliense*) или мутационной резистентностью к макролидам, то пациенты с инфекцией легких, вызванной *M. abscessus*, должны получать макролидосодержащий многокомпонентный режим терапии, включающий как минимум 3 активных препарата (на основании чувствительности *in vitro*) в фазе интенсивной терапии (фаза, включающая парентеральные препараты) (Таблицы 2 и 4). Если штаммы обладают индуцибельной (обычно *M. abscessus* или *M. bolletii*) или мутационной резистентностью, то авторы рекомендуют режим терапии, содержащий как минимум 4 активных препарата, когда это практически выполнимо. Применение макролидосодержащего режима, по мнению авторов, возможно, когда макролиды используются в связи с их иммуномодулирующими свойствами (хотя они не расцениваются как активные препараты в составе многокомпонентного режима терапии). Для фазы продолжения лечения (после парентерального компонента) рекомендуется терапия с использованием 2–3 активных препаратов. Некоторые эксперты предпочли бы прерывистый многокомпонентный режим терапии вместо перехода на длительную фазу продолжения лечения, однако почти во всех опубликованных исследованиях пациенты получали лечение в течение > 12 мес. В отсутствие данных в пользу более коротких или более длительных сроков лечения инфекции легких, вызванной *M. abscessus*, эксперты предлагают до начала терапии провести консультацию со специалистом, чтобы выбрать оптимальный режим терапии и ее продолжительность.

Таблица 4. Режимы терапии для *M. abscessus* в зависимости от чувствительности к макролидам (мутационная и индуцибельная резистентность)

Профиль чувствительности к макролидам		Количество препаратов***	Предпочтительный препарат	Частота приема
Мутационная*	Индукцибельная**			
Чувствительный	Чувствительный	ФИТ ≥ 3	<i>Парентеральные (выбрать 1–2)</i> Амикацин Имипенем (или цефокситин) Тигециклин <i>Пероральные (выбрать 2)</i> Азитромицин (кларитромицин)**** Клофазимин Линезолид	Ежедневно (для аминогликозидов возможно 3 раза в неделю)
		ФПЛ ≥ 2	<i>Пероральные/ингаляционные (выбрать 2–3)</i> Азитромицин (кларитромицин)**** Клофазимин Линезолид Амикацин ингаляционно	
Чувствительный	Резистентный	ФИТ ≥ 4	<i>Парентеральные (выбрать 2–3)</i> Амикацин Имипенем (или цефокситин) Тигециклин <i>Пероральные (выбрать 2–3)</i> Азитромицин (кларитромицин)***** Клофазимин Линезолид	Ежедневно (для аминогликозидов возможно 3 раза в неделю)
		ФПЛ ≥ 2	<i>Пероральные/ингаляционные (выбрать 2–3)</i> Азитромицин (кларитромицин)***** Клофазимин Линезолид Амикацин ингаляционно	
Резистентный	Чувствительный или резистентный	ФИТ ≥ 4	<i>Парентеральные (выбрать 2–3)</i> Амикацин Имипенем (или цефокситин) Тигециклин <i>Пероральные (выбрать 2–3)</i> Азитромицин (кларитромицин)***** Клофазимин Линезолид	Ежедневно (для аминогликозидов возможно 3 раза в неделю)
		ФПЛ ≥ 2	<i>Пероральные/ингаляционные (выбрать 2–3)</i> Азитромицин (кларитромицин)***** Клофазимин Линезолид Амикацин ингаляционно	

ФИТ – фаза интенсивной терапии; ФПЛ – фаза продолжения лечения.

* Мутационная резистентность: отсутствует – штамм определен как фенотипически чувствительный после 3–5 дней инкубации культуры; присутствует – штамм определен как фенотипически резистентный после 3–5 дней инкубации культуры или при секвенировании выявлена мутация гена *rml*, обуславливающая формирование устойчивости.

** Индуцибельная резистентность: функциональный ген *erm(41)* – штамм определен как резистентный после 14 дней инкубации или при секвенировании выявлена функциональная последовательность гена; нефункциональный ген *erm(41)* – штамм определен как чувствительный после 14 дней инкубации или при секвенировании выявлена усеченная последовательность или мутация С28 (у подвида *abscessus*).

*** Фаза интенсивной терапии имеет отношение ко времени, когда применяются парентеральные препараты; фаза продолжения лечения относится к последующей фазе терапии, которая обычно включает пероральные АМП, иногда в комбинации с ингаляционными антибиотиками.

**** Азитромицин (кларитромицин) активны в данной ситуации и должны использоваться, когда есть такая возможность.

***** Азитромицин (кларитромицин) вряд ли будут активны, но могут быть добавлены в связи с их иммуномодулирующим действием, однако не должны рассматриваться как активные против *M. abscessus* с функциональным геном *erm(41)*. В данной ситуации следует чаще проводить культуральное исследование мокроты для выявления потенциально новых микроорганизмов, таких как *M. avium* complex.

Хирургическая резекция для лечения инфекции легких, вызванной НТМ (Вопрос XXII)

Вопрос XXII. У пациентов с микобактериозом легких следует использовать сочетание терапевтического и хирургического лечения или только медикаментозное лечение?

Предпосылки. Инфекция легких, вызванная НТМ, часто трудно поддается лечению только с помощью антибактериальной терапии. Отдельным пациентам с неэффективностью медикаментозной терапии, полостной формой заболевания или осложнениями, такими как кровохарканье или тяжелые бронхоэктазы, может потребоваться резекция пораженного легкого. Решение о проведении хирургической резекции должно быть принято после оценки всех рисков и преимуществ хирургического лечения.

Рекомендация. У отдельных пациентов с инфекцией легких, вызванной НТМ, рекомендовано проведение хирургической резекции в качестве вспомогательного метода в дополнение к медикаментозной терапии после консультации специалиста (условная рекомендация для вмешательства или сравнения, очень низкая достоверность в оценке эффекта).

Обоснование и практическая реализация рекомендаций. Проведенные исследования различались по локализации, возрасту и полу пациентов, а также этиологически значимым возбудителям, которые включали *M. avium* [156–159], *M. kansasii* [111], *M. abscessus* [58, 59], *M. xenopi* [160] или сочетание различных видов [59, 158, 161–165]. Кроме того, в исследованиях отмечаются многочисленные потенциальные отклонения, в том числе различные показания для проведения операции, отбора пациентов и субъективной оценки послеоперационных результатов. Несмотря на это, хирургическая резекция была связана с улучшением результатов лечения, и у большинства пациентов (85–100%) после операции наблюдалась конверсия мокроты. АМТ продолжалась и во время, и после хирургического вмешательства, и активность применяемых препаратов варьировала как между исследованиями, так и между видами возбудителей (например, кларитромицин использовался в последних исследованиях, но не применялся в более ранних работах). Многие эксперты считают, что желательно добиться хотя бы конверсии мокроты перед проведением хирургической резекции, и авторы предлагают проведение оперативного вмешательства хирургу, имеющему опыт проведения подобных операций у пациентов с микобактериальной инфекцией [166].

Мониторинг ответа на терапию

Должны быть получены клинические, рентгенологические и микробиологические данные для оценки ответа на терапию. Рентгенография или КТ органов грудной клетки могут помочь в оценке рентгенологического ответа на терапию, несмотря на вариабельную картину, принимая во внимание частые фоновые заболевания легких. Поскольку продолжительность терапии зависит от времени конверсии культуры, то необходимо частое ис-

следование образцов мокроты с целью определения необходимой продолжительности терапии. Рекомендовано получение образцов мокроты для культурального исследования каждые 1–2 мес. для подтверждения того, что результат стал отрицательным. Индукция отделения мокроты может быть проведена с помощью гипертонического солевого раствора, если не удастся собрать самостоятельно откашливаемую мокроту. Проведение бронхоскопии следует рассмотреть только в исключительном случае для определения конверсии культуры. Помимо микробиологической оценки для определения ответа на терапию должны использоваться клинические и рентгенологические показатели.

Мониторинг нежелательных явлений

Применение препаратов для терапии инфекции легких, вызванной НТМ, часто сопровождается НЯ. Недавно проведенное рандомизированное исследование показало, что НЯ на фоне терапии наблюдались у более 90% пациентов в каждой из групп терапии [56]. В связи с этим следует информировать пациента о возможных реакциях, а их мониторинг является важным компонентом ведения больного. Быстрое обнаружение и купирование НЯ может снизить риск прерывания терапии у пациента и повысить шансы на завершение полного курса лечения. К сожалению, не было проведено исследований, которые бы оценивали оптимальную частоту или наиболее экономически эффективный подход для мониторинга нежелательных лекарственных реакций. Выбор частоты мониторинга должен быть индивидуальным и учитывать возраст, фоновые заболевания, сопутствующую терапию и ресурсы.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) проводится для определения концентрации препарата в сыворотке крови в конкретные временные точки после его приема для оценки того, достигнута или нет специфическая целевая концентрация препарата. Не было проведено рандомизированных исследований, в которых бы оценивалась практическая польза проведения ТЛМ. Однако в разных работах было показано значимое снижение сывороточной концентрации кларитромицина при совместном применении с рифампицином и в меньшей степени с рифабутином [167–169]. В двух исследованиях была описана взаимосвязь сывороточных концентраций макролидов и исходов терапии. В первом исследовании не было показано связи между концентрацией кларитромицина в сыворотке и исходами лечения [168], в то время как второе исследование обнаружило корреляцию между пиковой сывороточной концентрацией (C_{max}) азитромицина и благоприятными исходами терапии при его ежедневном приеме (250 мг), но не при прерывистом приеме (500 мг) [170].

Эксперты рекомендуют проведение ТЛМ в ситуациях, когда у пациента имеет место мальабсорбция,

применение субтерапевтических доз или клинически значимые лекарственные взаимодействия [171]. Примерами ситуаций, когда ТЛМ может быть полезен, являются задержка конверсии культуры мокроты или неэффективность терапии, которые не могут быть объяснены низкой комплаентностью или резистентностью

к препаратам, терапия амикацином или стрептомицином, повышающими риск нефротоксичности и ототоксичности, а также наличие сопутствующих состояний (например, снижение функции почек), которые могут привести к субтерапевтическим или токсическим концентрациям препарата.

Литература

- Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., et al.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571
- Marras T.K., Mendelson D., Marchand-Austin A., May K., Jamieson F.B. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1889-1891. DOI: 10.3201/eid1911.130737
- Adjemian J., Olivier K.N., Seitz A.E., Holland S.M., Prevots D.R. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:881-886. DOI: 10.1164/rccm.201111-2016OC
- Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015;36:13-34. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.002
- Henkle E., Hedberg K., Schafer S., Novosad S., Winthrop K.L. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:642-647. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-559OC
- van Ingen J., Hoefsloot W., Dekhuijzen P.N., Boeree M.J., van Soolingen D. The changing pattern of clinical *Mycobacterium avium* isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:1176-1180. PMID: 20819265
- Anisimova A.I., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sapozhnikova N.V., Chernokhaev I.V., Gavrilov P.V., et al. Mikobakterioz lungs: difficulties of diagnosis and treatment. *Medicinskij al'jans. Russian.* 2020;8(1):25-31. (Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколович Е.Г. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения. *Медицинский альянс.* 2020;8(1):25-31.) DOI: 10.36422/23076348-2020-8-1-25-31
- Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mikobakterioz: the modern state of the problem. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(4):276-282. Russian. (Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(4):276-282.)
- Karpina N.L., Asanov R.B., Shishkina E.R., Larionova E.E., Shabalina I.Yu., Ergeshov A.E. Clinical and microbiological aspects of the diagnosis of nontuberculous mycobacterioses in cavity formations in the lungs. *Bulletin of the Central Tuberculosis Research Institute.* 2020;4:73-80. Russian. (Карпина Н.Л., Асанов Р.Б., Шишкина Е.Р., Ларионова Е.Е., Шабалина И.Ю., Эргешов А.Э. Клинические и микробиологические аспекты диагностики нетуберкулезных микобактериозов при полостных образованиях в легких. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.* 2020;4:73-80.) DOI: 10.7868/S2587667820040081
- van Ingen J., Turenne C.Y., Tortoli E., Wallace R.J. Jr., Brown-Elliott B.A. A definition of the *Mycobacterium avium* complex for taxonomical and clinical purposes, a review. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018;68:3666-3677. DOI: 10.1099/ijsem.0.003026
- Tsukamura M. Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest.* 1991;99:667-669. DOI: 10.1378/chest.99.3.667
- Koh W.J., Chang B., Ko Y., Jeong B.-H., Hong G., Park H.Y., et al. Clinical significance of a single isolation of pathogenic nontuberculous mycobacteria from sputum specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:225-226. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.021
- Lee M.R., Yang C.Y., Shu C.C., Lin C.-K., Wen Y.-F., Lee S.-W., et al. Factors associated with subsequent nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with a single sputum isolate on initial examination. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:250.e1-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.025
- van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C., Hoefsloot W., Dekhuijzen P., Boeree M.J., et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax.* 2009;64:502-506. DOI: 10.1136/thx.2008.110957
- Jankovic M., Sabol I., Zmak L., Katalinic Jankovic V., Jakopovic M., Obrovac M., et al. Microbiological criteria in non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease: a tool for diagnosis and epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:934-940. DOI: 10.5588/ijtld.15.0633
- van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Iseman M.D., Heifets L.B., Daley C.L. Are phylogenetic position, virulence, drug susceptibility and *in vivo* response to treatment in mycobacteria interrelated? *Infect Genet Evol.* 2012;12:832-837. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.10.006
- Sugihara E., Hirota N., Niizeki T., Tanaka R., Nagafuchi M., Koyanagi T., et al. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection. *J Infect*

- Chemother. 2003;9:328-332. DOI: 10.1007/s10156-003-0267-1
18. Tanaka E., Amitani R., Niimi A., Suzuki K., Murayama T., Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:2041-2046. DOI: 10.1164/ajrccm.155.6.9196113
 19. Huang J.H., Kao P.N., Adi V., Ruoss S.J. *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest.* 1999;115:1033-1140. DOI: 10.1378/chest.115.4.1033
 20. Watanuki Y., Odagiri S., Suzuki K., Takahashi H., Takahashi K., Yoshiike Y., et al. Usefulness of bronchoscopy for the diagnosis of atypical pulmonary mycobacteriosis. *Kansenshogaku Zasshi.* 1999;73:728-733. DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.73.728
 21. Ikedo Y. The significance of bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary disease. *Kurume Med. J* 2001;48:15-19. DOI: 10.2739/kurumemedj.48.15
 22. Peres R.L., Maciel E.L., Morais C.G., Ribeiro F., Vinhas S., Pinheiro C., et al. Comparison of two concentrations of NALC-NaOH for decontamination of sputum for mycobacterial culture. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:1572-1575. PMID: 19919781
 23. Cruciani M., Scarparo C., Malena M., Bosco O., Serpelloni G., Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2321-2325. DOI: 10.1128/JCM.42.5.2321-2325.2004
 24. Chew W.K., Lasaitis R.M., Schio F.A., Gilbert G.L. Clinical evaluation of the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) compared with radiometric (Bactec) and solid media for isolation of *Mycobacterium* species. *J Med Microbiol.* 1998;47:821-827. DOI: 10.1099/00222615-47-9-821
 25. Idgoras P., Beristain X., Iturzaeta A., Vicente D., Pérez-Trallero E. Comparison of the automated nonradiometric Bactec MGIT 960 system with Löwenstein-Jensen, Coletsos, and Middlebrook 7H11 solid media for recovery of mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:350-354. DOI: 10.1007/s100960050492
 26. Sorlozano A., Soria I., Roman J., Huertas P., Soto M.J., Piedrola G., et al. Comparative evaluation of three culture methods for the isolation of mycobacteria from clinical samples. *J Microbiol Biotechnol.* 2009;19:1259-1264. DOI: 10.4014/jmb.0901.0059
 27. Rivera A.B., Tupasi T.E., Grimaldo E.R., Cardano R.C., Co V.M. Rapid and improved recovery rate of *Mycobacterium tuberculosis* in mycobacteria growth indicator tube combined with solid Löwenstein Jensen medium. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1:454-459. PMID: 9441101
 28. Alcaide F., Benítez M.A., Escribà J.M., Martín R. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 and the MB/BacT systems for recovery of mycobacteria from clinical specimens and for species identification by DNA AccuProbe. *J Clin Microbiol.* 2000;38:398-401. PMID: 10618124
 29. Lu D., Heeren B., Dunne W.M. Comparison of the automated mycobacteria growth indicator tube system (BACTEC 960/MGIT) with Löwenstein-Jensen medium for recovery of mycobacteria from clinical specimens. *Am J Clin Pathol.* 2002;118:542-545. DOI: 10.1309/65KN-2M7E-7MNN-XOTA
 30. Lee J.J., Suo J., Lin C.B., Wang J.D., Lin T.Y., Tsai Y.C. Comparative evaluation of the BACTEC MGIT 960 system with solid medium for isolation of mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:569-574. PMID: 12797700
 31. Hillemann D., Richter E., Rüscher-Gerdes S. Use of the BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 automated system for recovery of mycobacteria from 9,558 extrapulmonary specimens, including urine samples. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4014-4017. DOI: 10.1128/JCM.00829-06
 32. CLSI. Laboratory detection and identification of mycobacteria. 2nd ed. Vol. M48. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
 33. Alfa M.J., Manickam K., Sepehri S., Sitter D., Lenton P. Evaluation of BacT/Alert 3D automated unit for detection of nontuberculous mycobacteria requiring incubation at 30 degrees C for optimal growth. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2691-2693. DOI: 10.1128/JCM.00513-11
 34. Peter-Getzlaff S., Lüthy J., Voit A., Bloemberg G.V., Böttger E.C. Detection and identification of *Mycobacterium* spp. in clinical specimens by combining the Roche Cobas amplicor *Mycobacterium tuberculosis* assay with *Mycobacterium* genus detection and nucleic acid sequencing. *J Clin Microbiol.* 2010;48:3943-3948. DOI: 10.1128/JCM.00851-10
 35. Deggim-Messmer V., Bloemberg G.V., Ritter C., Voit A., Hömke R., Keller P.M., et al. Diagnostic molecular mycobacteriology in regions with low tuberculosis endemicity: combining real-time PCR assays for detection of multiple mycobacterial pathogens with line probe assays for identification of resistance mutations. *EBioMedicine.* 2016;9:228-237. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.016
 36. van Ingen J., de Zwaan R., Enaimi M., Dekhuijzen P.N., Boeree M.J., van Soolingen D. Re-analysis of 178 previously unidentifiable *Mycobacterium* isolates in the Netherlands in 1999-2007. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1470-1474. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03127.x
 37. Tortoli E., Pecorari M., Fabio G., Messinò M., Fabio A. Commercial DNA probes for mycobacteria incorrectly identify a number of less frequently encountered species. *J Clin Microbiol.* 2010;48:307-310. DOI: 10.1128/JCM.01536-09
 38. McNabb A., Eisler D., Adie K., Amos M., Rodrigues M., Stephens G., et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of *Mycobacterium* species isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3000-3011. DOI: 10.1128/JCM.42.7.3000-3011.2004
 39. Adékambi T., Colson P., Drancourt M. *rpoB*-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5699-5708. DOI: 10.1128/jcm.41.12.5699-5708.2003
 40. de Zwaan R., van Ingen J., van Soolingen D. Utility of *rpoB* gene sequencing for identification of nontuberculous mycobacteria in the Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2544-2551. DOI: 10.1128/JCM.00233-14

41. Roth A., Fischer M., Hamid M.E., Michalke S., Ludwig W., Mauch H. Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed spacer sequences. *J Clin Microbiol.* 1998;36:139-147. PMID: 9431937
42. van Ingen J., Hoefsloot W., Buijtsels P.C., Tortoli E., Supply P., Dekhuijzen P.N.R., et al. Characterization of a novel variant of *Mycobacterium chimaera*. *J Med Microbiol.* 2012;61:1234-1239. DOI: 10.1099/jmm.0.045070-0
43. Macheras E., Roux A.L., Bastian S., Leão S.C., Palaci M., Sivadon-Tardy V., et al. Multilocus sequence analysis and *rpoB* sequencing of *Mycobacterium abscessus* (sensu lato) strains. *J Clin Microbiol.* 2011;49:491-499. DOI: 10.1128/JCM.01274-10
44. Zelazny A.M., Root J.M., Shea Y.R., Colombo R.E., Shamputa I.C., Stock F., et al. Cohort study of molecular identification and typing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, and *Mycobacterium bollettii*. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1985-1995. DOI: 10.1128/JCM.01688-08
45. Alcaide F., Amlerová J., Bou G., Ceysens P.J., Coll P., Corcoran D., et al.; European Study Group on Genomics and Molecular Diagnosis (ESGMD). How to: identify nontuberculous *Mycobacterium* species using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:599-603. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.012
46. Buchan B.W., Riebe K.M., Timke M., Kostrzewa M., Ledebor N.A. Comparison of MALDI-TOF MS with HPLC and nucleic acid sequencing for the identification of *Mycobacterium* species in cultures using solid medium and broth. *Am J Clin Pathol.* 2014;141:25-34. DOI: 10.1309/AJCPUBUDEW2OAG
47. Leyer C., Gregorowicz G., Mougari F., Raskine L., Cambau E., de Briel D. Comparison of Saramis 4.12 and IVD 3.0 Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of mycobacteria from solid and liquid culture media. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2045-2054. DOI: 10.1128/JCM.00006-17
48. van Eck K., Faro D., Wattenberg M., de Jong A., Kuipers S., van Ingen J. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry fails to identify nontuberculous mycobacteria from primary cultures of respiratory samples. *J Clin Microbiol.* 2016;54:1915-1917. DOI: 10.1128/JCM.00304-16
49. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp, and other aerobic Actinomycetes. 3rd ed. Vol. M24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
50. CLSI. Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp, and other aerobic Actinomycetes. 1st ed. Vol. M62. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
51. Wallace R.J. Jr., Brown B.A., Griffith D.E., Girard W.M., Murphy D.T. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1766-1772. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665032
52. Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K., Watanabe I., Matsumoto H., Niimi A., et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:866-872. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9811086
53. Meier A., Heifets L., Wallace R.J. Jr., Zhang Y., Brown B.A., Sander P., et al. Molecular mechanisms of clarithromycin resistance in *Mycobacterium avium*: observation of multiple 23S rDNA mutations in a clonal population. *J Infect Dis.* 1996;174:354-360. DOI: 10.1093/infdis/174.2.354
54. Meier A., Kirschner P., Springer B., Steingrube V.A., Brown B.A., Wallace V.A. Jr., et al. Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:381-384. DOI: 10.1128/aac.38.2.381
55. Brown-Elliott B.A., Iakhiaeva E., Griffith D.E., Woods G.L., Stout J.E., Wolfe C.R., et al. *In vitro* activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J Clin Microbiol.* 2013;51:3389-3394. DOI: 10.1128/JCM.01612-13
56. Griffith D.E., Eagle G., Thomson R., Aksamit T.R., Hasegawa N., Morimoto K., et al.; CONVERT Study Group. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1559-1569. DOI: 10.1164/rccm.201807-1318OC
57. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard -2nd edition. CLSI document M24-A2. Wayne, Pennsylvania: Clinical Laboratory Standards Institute, 2011.
58. Jeon K., Kwon O.J., Lee N.Y., Kim B.-J., Kook Y.-H., Lee S.-H., et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:896-902. DOI: 10.1164/rccm.200905-0704OC
59. Jarand J., Levin A., Zhang L., Huitt G., Mitchell J.D., Daley C.L. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2011;52:565-571. DOI: 10.1093/cid/ciq237
60. 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;43:401-406. DOI: 10.1016/S1684-1182(10)60063-1
61. van Ingen J., Totten S.E., Helstrom N.K., Heifets L.B., Boeree M.J., Daley C.L. *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6324-6327. DOI: 10.1128/AAC.01505-12
62. Ferro B.E., Meletiadiis J., Wattenberg M., de Jong A., van Soolingen D., Mouton J., et al. Clofazimine prevents the regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* type strains exposed to amikacin and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:1097-1105. DOI: 10.1128/AAC.02615-15
63. Nash K.A., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Jr. A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from

- Mycobacterium chelonae*. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:1367-1376. DOI: 10.1128/AAC.01275-08
64. Bastian S., Veziris N., Roux A.L., Brossier F., Gaillard J.-L., Jarlier V., et al. Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group by erm(41) and rrl sequencing. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:775-781. DOI: 10.1128/AAC.00861-10
 65. Wallace R.J. Jr., Meier A., Brown B.A., Zhang Y., Sander P., Onyi G.O., et al. Genetic basis for clarithromycin resistance among isolates of *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium abscessus*. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:1676-1681. PMID: 8807061
 66. Hwang J.A., Kim S., Jo K.W., Shim T.S. Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course. Eur Respir J. 2017;49:1600537. DOI: 10.1183/13993003.00537-2016
 67. Lee G., Lee K.S., Moon J.W., Koh W.-J., Jeong B.-H., Jeong Y.J., et al. Nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:299-306. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201303-062OC
 68. Gochi M., Takayanagi N., Kanauchi T., Ishiguro T., Yanagisawa T., Sugita Y. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. BMJ Open. 2015;5:e008058. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008058
 69. 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;185:575-583. DOI: 10.1164/rccm.201107-1203OC
 70. Kitada S., Uenami T., Yoshimura K., Tateishi Y., Miki K., Miki M., et al. Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:660-664. DOI: 10.5588/ijtld.11.0534
 71. Koh W.J., Moon S.M., Kim S.Y., Woo M.-A., Kim S., Jhun B.W., et al. Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. Eur Respir J. 2017;50:1602503. DOI: 10.1183/13993003.02503-2016
 72. Koh W.J., Jeong B.H., Kim S.Y., Jeon K., Park K.U., Jhun B.W., et al. Mycobacterial characteristics and treatment outcomes in *Mycobacterium abscessus* lung disease. Clin Infect Dis. 2017;64:309-316. DOI: 10.1093/cid/ciw724
 73. Wallace R.J. Jr., Zhang Y., Brown-Elliott B.A., Yakrus M.A., Wilson R.W., Mann L., et al. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis. J Infect Dis. 2002;186:266-273. DOI: 10.1086/341207
 74. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace R.J. Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2012;25:545-582. DOI: 10.1128/CMR.05030-11
 75. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. Drug Resist Updat. 2012;15:149-161. DOI: 10.1016/j.drup.2012.04.001
 76. Olivier K.N., Griffith D.E., Eagle G., McGinnis J.P. 2nd, Micioni L., Liu K., et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:814-823. DOI: 10.1164/rccm.201604-0700OC
 77. Chaisson R.E., Benson C.A., Dube M.P., Heifets L.B., Korvick J.A., Elkin S., et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med. 1994;121:905-911. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00001
 78. Wallace R.J. Jr., Dunbar D., Brown B.A., Onyi G., Dunlap R., Ahn C.H., et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. Clin Infect Dis. 1994;18:736-743. DOI: 10.1093/clinids/18.5.736
 79. 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;135:10-16. DOI: 10.1164/arrd.1987.135.1.10
 80. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B., Zhang Y., Pan X., Girard W., et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:928-934. DOI: 10.1164/rccm.200603-450OC
 81. 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;12:195-202. DOI: 10.1007/s10156-011-0351-x
 82. Koh W.J., Jeon K., Lee N.Y., Kim B.-J., Kook Y.-H., Lee S.-H., et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:405-410. DOI: 10.1164/rccm.201003-0395OC
 83. Mougari F., Amarsy R., Veziris N., Bastian S., Brossier F., Berçot B., et al. Standardized interpretation of antibiotic susceptibility testing and resistance genotyping for *Mycobacterium abscessus* with regard to subspecies and erm41 sequevar. J Antimicrob Chemother. 2016;71:2208-2212. DOI: 10.1093/jac/dkw130
 84. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S., Meyohas M.C., Berlie H.C., Mercat A., et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome: a controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis. 1991;144:564-569. DOI: 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.564
 85. Pierce M., Crampton S., Henry D., Heifets L., LaMarca A., Montecalvo M., et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1996;335:384-391. DOI: 10.1056/NEJM199608083350603
 86. Havlir D.V., Dubé M.P., Sattler F.R., Forthal D.N., Kemper C.A., Dunne M.W., et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly

- azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1996;335:392-398. DOI: 10.1056/NEJM199608083350604
87. Shafran S.D., Singer J., Zarowny D.P., Phillips P., Salit I., Walmsley S., et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:377-383. DOI: 10.1056/NEJM199608083350602
 88. Benson C.A., Williams P.L., Currier J.S., Holland F., Mahon L.F., MacGregor R.R., et al.; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1234-1243. DOI: 10.1086/378807
 89. Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest.* 2004;126:566-581. DOI: 10.1378/chest.126.2.566
 90. Kadota J.I., Kurashima A., Suzuki K. The clinical efficacy of a clarithromycin-based regimen for *Mycobacterium avium* complex disease: a nationwide post-marketing study. *J Infect Chemother.* 2017;23:293-300. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.01.007
 91. Yeates R.A., Laufen H., Zimmermann T. Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34:400-405. PMID: 8880291
 92. Schembri S., Williamson P.A., Short P.M., Singanayagam A., Akram A., Taylor J., et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 2013;346:f1235. DOI: 10.1136/bmj.f1235
 93. Glud C., Als-Nielsen B., Damgaard M., Hansen J.F., Hansen S., Helø O.H., et al.; CLARICOR Trial Group. Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated meta-analysis of antibiotics for coronary heart disease. *Cardiology.* 2008;111:280-287. DOI: 10.1159/000128994
 94. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., Beller E.M., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD011825. DOI: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
 95. Brown B.A., Griffith D.E., Girard W., Levin J., Wallace R.J. Jr. Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease. *Clin Infect Dis.* 1997;24:958-964. DOI: 10.1093/clinids/24.5.958
 96. Wallace R.J. Jr., Brown B.A., Griffith D.E. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;16:215-221. DOI: 10.1016/0732-8893(93)90112-k
 97. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Murphy D.T., Wallace R.J. Jr. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996;23:983-989. DOI: 10.1093/clinids/23.5.983
 98. Medical Section of the American Lung Association. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt. 2):S1-S25. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.atstatement
 99. 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;101:130-138. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.04.002
 100. Morimoto K., Namkoong H., Hasegawa N., Nakagawa T., Morino E., Shiraishi Y., et al.; Nontuberculous Mycobacteriosis Japan Research Consortium. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1904-1911. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-246OC
 101. Zweijpenning S., Kops S., Magis-Escurra C., Boeree M.J., van Ingen J., Hoefsloot W. Treatment and outcome of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in a predominantly fibro-cavitary disease cohort. *Respir Med.* 2017;131:220-224. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.031
 102. Peloquin C.A., Berning S.E., Nitta A.T., Simone P.M., Goble M., Huitt G.A., et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1538-15644. DOI: 10.1086/420742
 103. Gordin F.M., Sullam P.M., Shafran S.D., Cohn D.L., Wynne B., Paxton L., et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1080-1085. DOI: 10.1086/514748
 104. Cohn D.L., Catlin B.J., Peterson K.L., Judson F.N., Sbarbaro J.A. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med.* 1990;112:407-415. DOI: 10.7326/0003-4819-76-3-112-6-407
 105. Lam P.K., Griffith D.E., Aksamit T.R., Ruoss S.J., Garay S.M., Daley C.L., et al. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1283-1289. DOI: 10.1164/rccm.200509-1531OC
 106. Wallace R.J. Jr., Brown-Elliott B.A., McNulty S., Phillely J.V., Killingley J., Wilson R.W., et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest.* 2014;146:276-282. DOI: 10.1378/chest.13-2538
 107. Jeong B.H., Jeon K., Park H.Y., Kim S.-Y., Lee K.S., Huh H.J., et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:96-103. DOI: 10.1164/rccm.201408-1545OC
 108. Griffith D.E., Adjemian J., Brown-Elliott B.A., Phillely J.V.,

- Prevots D.R., Gaston C., et al. Semiquantitative culture analysis during therapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:754-760. DOI: 10.1164/rccm.201503-0444OC
109. van Ingen J., Aksamit T., Andrejak C., Böttger E.C., Cambau E., Daley C.L., et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* 2018;51:1800170. DOI: 10.1183/13993003.00170-2018
110. Buhler V.B., Pollak A. Human infection with atypical acid-fast organisms; report of two cases with pathologic findings. *Am J Clin Pathol.* 1953;23:363-374. DOI: 10.1093/ajcp/23.4.363
111. 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;3:1035-1039. DOI: 10.1093/clinids/3.5.1035
112. Jenkins D., Bahar D., Chofnas I. Pulmonary disease due to atypical mycobacteria; current concepts. *Transactions 19th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis.* 1960:224-231.
113. 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;128:1048-1050. DOI: 10.1164/arrd.1983.128.6.1048
114. Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S., Hurst G.A. Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs. *Rev Infect Dis.* 1981;3:1028-1034. DOI: 10.1093/clinids/3.5.1028
115. Research Committee, British Thoracic Society. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax.* 1994;49:442-445. DOI: 10.1136/thx.49.5.442
116. Alcaide F., Calatayud L., Santín M., Martín R. Comparative in vitro activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4562-4565. DOI: 10.1128/AAC.48.12.4562-4565.2004
117. Guna R., Muñoz C., Domínguez V., García-García A., Gálvez J., de Julián-Ortiz J.-V., et al. *In vitro* activity of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin against clinical isolates of *Mycobacterium kansasii*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:950-953. DOI: 10.1093/jac/dki111
118. Brown B.A., Wallace R.J. Jr., Onyi G.O. Activities of clarithromycin against eight slowly growing species of nontuberculous mycobacteria, determined by using a broth microdilution MIC system. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1987-1990. DOI: 10.1128/aac.36.9.1987
119. Bakula Z., Modrzejewska M., Pennings L., Proboszcz M., Safianowska A., Bielecki J., et al. Drug susceptibility profiling and genetic determinants of drug resistance in *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01788-17. DOI: 10.1128/AAC.01788-17
120. Phillely J.V., Griffith D.E. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015;36:79-90. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.005
121. Harris G.D., Johanson W.G., Nicholson D.P. Response to chemotherapy of pulmonary infection due to *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112:31-36. DOI: 10.1164/arrd.1975.112.1.31
122. Shitrit D., Baum G.L., Priess R., Lavy A., Shitrit A., Raz M., et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. *Chest.* 2006;129:771-776. DOI: 10.1378/chest.129.3.771
123. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1178-1182. DOI: 10.1086/378742
124. Santin M., Dorca J., Alcaide F., Gonzalez L., Casas S., Lopez M., et al. Long-term relapses after 12-month treatment for *Mycobacterium kansasii* lung disease. *Eur Respir J.* 2009;33:148-152. DOI: 10.1183/09031936.00024008
125. Hornick D.B., Dayton C.S., Bedell G.N., Fick R.B. Jr. Nontuberculous mycobacterial lung disease: substantiation of a less aggressive approach. *Chest.* 1988;93:550-555. DOI: 10.1378/chest.93.3.550
126. 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;303:270-276. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.04.003
127. Srivastava S., Pasipanodya J., Sherman C.M., Meek C., Leff R., Gumbo T. Rapid drug tolerance and dramatic sterilizing effect of moxifloxacin monotherapy in a novel hollow-fiber model of intracellular *Mycobacterium kansasii* disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2273-2279. DOI: 10.1128/AAC.04441-14
128. Sauret J., Hernández-Flix S., Castro E., Hernández L., Ausina V., Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months' chemotherapy. *Tuber Lung Dis.* 1995;76:104-108. DOI: 10.1016/0962-8479(95)90550-2
129. Jenkins P.A., Banks J., Campbell I.A., Smith A.P. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax.* 1994;49:442-445. DOI: 10.1136/thx.49.5.442
130. Shu C.C., Lee C.H., Hsu C.L., Wang J.-T., Wang J.-Y., Yu C.-J., et al.; TAMI Group. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. *Lung.* 2011;189:467-474. DOI: 10.1007/s00408-011-9321-4
131. Andréjak C., Lescure F.X., Pukenyte E., Douadi Y., Yazdanpanah Y., Laurans G., et al.; Xenopi Group. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax.* 2009;64:291-296. DOI: 10.1136/thx.2008.096842
132. 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;97:439-444. DOI: 10.1053/rmed.2002.1444

133. 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 treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax*. 2008;63:627-634. DOI: 10.1136/thx.2007.087999
134. 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;152:120-142. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.166
135. Varadi R.G., Marras T.K. Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1210-1218. PMID: 19793424
136. Marras T.K., Campitelli M.A., Lu H., Chung H., Brode S.K., Marchand-Austin A., et al. Pulmonary nontuberculous mycobacteria-associated deaths, Ontario, Canada, 2001-2013. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:468-476. DOI: 10.3201/eid2303.161927
137. Andréjak C., Thomsen V.Ø., Johansen I.S., Riis A., Benfield T.L., Duhaut P., et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:514-521. DOI: 10.1164/rccm.200905-0778OC
138. Schwiesow J.N., Iseman M.D., Peloquin C.A. Concomitant use of voriconazole and rifabutin in a patient with multiple infections. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1076-1080. DOI: 10.1592/phco.28.8.1076
139. Johnston I.D. *Mycobacterium xenopi* infection and aspergilloma. *Tubercle*. 1988;69:139-143. DOI: 10.1016/0041-3879(88)90077-3
140. Carrillo M.C., Patsios D., Wagnetz U., Jamieson F., Marras T.K. Comparison of the spectrum of radiologic and clinical manifestations of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium xenopi*. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65:207-213. DOI: 10.1016/j.carj.2013.05.006
141. Ferro B.E., van Ingen J., Wattenberg M., van Soolingen D., Mouton J.W. Time-kill kinetics of slowly growing mycobacteria common in pulmonary disease. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2838-2843. DOI: 10.1093/jac/dkv180
142. Andréjak C., Almeida D.V., Tyagi S., Converse P.J., Ammerman N.C., Grosset J.H. Improving existing tools for *Mycobacterium xenopi* treatment: assessment of drug combinations and characterization of mouse models of infection and chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:659-665. DOI: 10.1093/jac/dks421
143. van Ingen J., Hoefsloot W., Mouton J.W., Boeree M.J., van Soolingen D. Synergistic activity of rifampicin and ethambutol against slow-growing nontuberculous mycobacteria is currently of questionable clinical significance. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:80-82. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.03.010
144. Lounis N., Truffot-Pernot C., Bentoucha A., Robert J., Ji B., Grosset J. Efficacies of clarithromycin regimens against *Mycobacterium xenopi* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3229-3230. DOI: 10.1128/AAC.45.11.3229-3230.2001
145. Maurer F.P., Rügger V., Ritter C., Bloemberg G.V., Böttger E.C. Acquisition of clarithromycin resistance mutations in the 23S rRNA gene of *Mycobacterium abscessus* in the presence of inducible *erm(41)*. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2606-2611. DOI: 10.1093/jac/dks279
146. Tortoli E., Kohl T.A., Brown-Elliott B.A., Trovato A., Leão S.C., Garcia M.J., et al. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66:4471-4479. DOI: 10.1099/ijsem.0.001376
147. Choi G.E., Shin S.J., Won C.J., Min K.-N., Oh T., Hahn M.-Y., et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:917-925. DOI: 10.1164/rccm.201111-2005OC
148. Park J., Cho J., Lee C.H., Han S.K., Yim J.J. Progression and treatment outcomes of lung disease caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. *Clin Infect Dis*. 2017;64:301-308. DOI: 10.1093/cid/ciw723
149. Roux A.L., Catherinot E., Soismier N., Heym B., Bellis G., Lemonnier L., et al.; OMA group. Comparing *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium abscessus* lung infections in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14:63-69. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.07.004
150. Lyu J., Kim B.J., Kim B.J., Song J.W., Choi C.-M., Oh Y.-M., et al. A shorter treatment duration may be sufficient for patients with *Mycobacterium massiliense* lung disease than with *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Respir Med*. 2014;108:1706-1712. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.002
151. Wang D., Fu W., Dai J. Meta-analysis of macrolide maintenance therapy for prevention of disease exacerbations in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15285. DOI: 10.1097/MD.00000000000015285
152. Kelly C., Chalmers J.D., Crossingham I., Relph N., Felix L.M., Evans D.J., et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012406. DOI: 10.1002/14651858.CD012406.pub2
153. Aksamit T.R., O'Donnell A.E., Barker A., Olivier K.N., Winthrop K.L., Daniels M.L.A., et al.; Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017;151:982-992. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.055
154. Novosad S.A., Beekmann S.E., Polgreen P.M., Mackey K., Winthrop K.L.; *M. abscessus* Study Team. Treatment of *Mycobacterium abscessus* infection. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:511-514. DOI: 10.3201/eid2203.150828
155. Pasipanodya J.G., Ogbonna D., Ferro B.E., Magombedze G., Srivastava S., Deshpande D., et al. Systematic review and meta-analyses of the effect of chemotherapy on pulmonary

- Mycobacterium abscessus* outcomes and disease recurrence. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01206-17. DOI: 10.1128/AAC.01206-17
156. Nelson K.G., Griffith D.E., Brown B.A., Wallace R.J. Jr. Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. Ann Thorac Surg. 1998;66:325-330. DOI: 10.1016/s0003-4975(98)00401-9
157. Shiraishi Y., Fukushima K., Komatsu H., Kurashima A. Early pulmonary resection for localized *Mycobacterium avium* complex disease. Ann Thorac Surg. 1998;66:183-186. DOI: 10.1016/s0003-4975(98)00373-7
158. 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;21:314-318. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01122-8
159. Watanabe M., Hasegawa N., Ishizaka A., Asakura K., Izumi Y., Eguchi K., et al. Early pulmonary resection for *Mycobacterium avium* complex lung disease treated with macrolides and quinolones. Ann Thorac Surg. 2006;81:2026-2030. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.01.031
160. Lang-Lazdunski L., Offredo C., Le Pimpec-Barthes F., Danel C., Dujon A., Riquet M. Pulmonary resection for *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection. Ann Thorac Surg. 2001;72:1877-1882. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03245-3
161. Koh W.J., Kim Y.H., Kwon O.J., Choi Y.S., Kim K., Shim Y.M., et al. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. J Korean Med Sci. 2008; 23:397-401. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.3.397
162. Yu J.A., Pomerantz M., Bishop A., Weyant M.J., Mitchell J.D. Lady Windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with nontuberculous mycobacterial disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40:671-675. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.028
163. Kang H.K., Park H.Y., Kim D., Jeong B.-H., Jeon K., Cho J.H., et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. BMC Infect Dis. 2015;15:76. DOI: 10.1186/s12879-015-0823-1
164. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. Ann Thorac Surg. 2004;78:399-403. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.103
165. van Ingen J., Verhagen A.F., Dekhuijzen P.N., van Soolingen D., Magis-Escurra C., Boeree M.J., et al. Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14:99-105. PMID: 20003702
166. Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A., Weyant M.J., Pomerantz M. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. Ann Thorac Surg. 2008;85:1887-1892; discussion 92-93. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.041
167. van Ingen J., Egelund E.F., Levin A., Totten S.E., Boeree M.J., Mouton J.W., et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:559-565. DOI: 10.1164/rccm.201204-0682OC
168. Koh W.J., Jeong B.H., Jeon K., Lee S.Y., Shin S.J. Therapeutic drug monitoring in the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:797-802. DOI: 10.1164/rccm.201206-1088OC
169. Magis-Escurra C., Alffenaar J.W., Hoefnagels I., Dekhuijzen P., Boeree M.J., van Ingen J., et al. Pharmacokinetic studies in patients with nontuberculous mycobacterial lung infections. Int J Antimicrob Agents. 2013;42:256-261. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.007
170. Jeong B.H., Jeon K., Park H.Y., Moon S.M., Kim S.-Y., Lee S.-Y., et al. Peak plasma concentration of azithromycin and treatment responses in *Mycobacterium avium* complex lung disease. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:6076-6083. DOI: 10.1128/AAC.00770-16
171. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N., Barry P.M., Brozek J.L., Cattamanchi A., et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63:e147-195. DOI: 10.1093/cid/ciw376