
ОБЗОР REVIEW

УДК 616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-35-45>

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© ¹М. А. Савченко, ²А. М. Пантелеев¹СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, Россия

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост частоты выявления микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (прирост за последние пять лет в среднем составлял 57% в год). Это определяет интерес к данной проблеме, особенно в свете низкой эффективности терапии данного заболевания, длительных сроков и стоимости лечения. История изучения МАК-инфекции при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) берет свое начало в начале 1980-х годов в США, когда смертность в течение года после выявления заболевания достигала 71%. Роль инфекции в танатогенезе пациентов удалось, впрочем, окончательно установить лишь к началу 1990-х годов. Выявление активности макролидов в отношении возбудителя значительно улучшило прогноз для пациентов, особенно в комбинации с высокоактивной антиретровирусной терапией. Широкое введение в практику противовирусных препаратов и возможность достичь иммунной реконституции позволили предотвращать развитие оппортунистических инфекций, но не смогли помочь в решении оставшихся неразрешенными вопросов терапии МАК-инфекции, главным из которых является лечение больных с резистентным к кларитромицину возбудителем. Нет единого мнения и касательно определения чувствительности нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: микобактериоз, ВИЧ-инфекция, МАК-инфекция

Контакт: Савченко Михаил Андреевич, inf.ma.savchenko@gmail.com

MYCOBACTERIOSIS TREATMENT CHALLENGES IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

© ¹Michail A. Savchenko, ²Aleksandr M. Panteleev¹City Tuberculous Clinic, St. Petersburg, Russia²Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin, St. Petersburg, Russia

Over the past decade, in Russian Federation there has been a steady increase in the incidence of MAC-infection in patients with HIV (the growth of nosology over the past five years, on average, was 57% per year). This determines the interest in this problem, especially in terms of the high inefficiency of treatment for the disease, the long term and cost of treatment. The history of the study of Mycobacterium Avium Complex-infection (MAC) originates in the early eighties in the United States, when the prognosis for a patient with AIDS and mycobacteriosis was extremely poor: mortality within one year after the detection of pathogen reached 71%. The role of infection in the thanatogenesis of patients was, however, established only by the beginning of the nineties. The detection of macrolide activity against the pathogen significantly improved the prognosis for patients, especially in combination with highly active antiretroviral therapy. The widespread introduction of antiviral drugs into practice and the ability to achieve immune reconstitution prevented the development of opportunistic infections, but did not solve the remaining issues of the treatment of the MAC-infection. The main one is the treatment of patients with a clarithromycin-resistant pathogen. There is no consensus on the sensitivity of non-tuberculous mycobacteria to antibacterials.

Key words: mycobacteriosis, HIV, MAC-infection

Contact: Савченко Михаил Андреевич, inf.ma.savchenko@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Савченко М.А., Пантелеев А.М. Проблемные вопросы терапии микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. № 3. С. 35–45. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-35-45>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Savchenko M.A., Panteleev A.M. Mycobacteriosis treatment challenges in patients with HIV-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. No. 3. P. 35–45. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-35-45>.

Введение. Эпидемия ВИЧ-инфекции является важнейшей проблемой системы здравоохранения. С момента диагностирования первого случая инфицирования за неполные сорок лет от синдрома приобретенного иммунодефицита скончалось более 32 млн человек [1, 2]. Этот показатель практически достигает масштабов пандемии чумы в Западной Европе в XIV веке (когда по приблизительным подсчетам в результате «черного мора» умерло от 30 до 40 млн человек).

Введение в практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) значительно изменило течение заболевания, перевело его в разряд хронических, управляемых инфекций [3]. Этиотропная терапия позволила улучшить качество жизни пациентов [4–6], увеличить ее продолжительность [7–10]. На фоне возможности достичь вирусологической супрессии и восстановления иммунитета с помощью эффективной противовирусной терапии в мире резко снизилась частота развития оппортунистических инфекций [11–13], сократилось число СПИД-ассоциированных смертей [14].

В то же время пациенты остаются в группе риска, так как ВИЧ выявляется на поздних сроках, часть больных не остаются на лечении (необходимость постоянного приема препаратов, побочные эффекты препаратов), или болезнь прогрессирует в результате вирусологической неудачи [15].

Российская Федерация отличается от других стран по скорости распространения ВИЧ-инфекции и вовлечению в эпидемический процесс пациентов с множественной коморбидностью в виде наркомании, гепатита С, позже — туберкулеза и других болезней [16].

В нашей стране остаются актуальными вопросы адекватного охвата терапией [17], удержания на терапии [18], а также улучшения осведомленности населения в вопросах данной патологии и элиминирования стигматизации [19]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках отчета по реализации проекта

организации Объединенных Наций СПИД (UN AIDS) 90–90–90 в 2017 г. 81% людей, живущих с ВИЧ в Российской Федерации, знали свой статус, лишь 45% из них получали лечение, и у 75% из тех, кто получал лечение, была достигнута подавленная вирусная нагрузка¹.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в последнее десятилетие в России приобрела новые качества. В первую очередь, это эпидемия тяжелых форм заболевания, где большинство выявленных пациентов — это пациенты с продвинутыми стадиями заболевания, а подавляющее число смертей у пациентов в РФ наступает в результате СПИД-ассоциированных состояний [20]. Одним из часто встречающихся СПИД-маркерных заболеваний является микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями [21].

История изучения нетуберкулезных микобактерий берет начало в 70-х годах XX века. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией эти возбудители обрели особое значение в 1990-х годах. J. В. Greene и P. Zakowski и соавт. в 1982 г. описывали первые случаи диссеминированной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (MAC) у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита [22, 23].

Изучение аспектов терапии данного заболевания значительно эволюционировало за годы работы с болезнью, но всегда сопровождалось большим количеством вопросов и противоречий [24, 25].

Стандартный режим антибактериальной терапии в те годы включал в себя ансамицин, клофазимин и этионамид. Например, этот режим в своем исследовании использовали С. С. Hawkins и соавт. в 1986 г., отсутствие клинического эффекта авторы объясняют непродолжительными сроками лечения и тяжестью состояния больных (терминальная стадия ВИЧ, глубокий иммунодефицит, истощение больных) [26]. Терапия и методы определения чувствительности заимствовались из фтизиатрической практики, что закономерно не приводило к успеху.

¹ <https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2018/september/russian-minister-health-90-90-90>.

Примечательно, что авторы статей нередко и вовсе сомневаются в целесообразности дополнительной терапии заболевания, связывая симптоматику с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Это явление описывает, к примеру, М. А. Jacobson в своей работе 1991 г. «История диссеминированного микобактериоза у пациентов со СПИД». Это объясняется тем, что симптомы микобактериоза развиваются длительно, зачастую неспецифичны (невысокий субфебрилитет, снижение массы тела, диарея) могут легко трактоваться как проявления синдрома приобретенного иммунодефицита, и тем более в отсутствии эффекта от проводимой многокомпонентной терапии. У специалистов складывалось ощущение, что выявление нетуберкулезных микобактерий в материале сродни выделению условно-патогенной микрофлоры или контаминации [27].

К 1990 г. С. Robert Horsburgh в своей статье зафиксировал резкий прирост случаев микобактериоза и приводит данные о том, что МАК-инфекция наблюдается у 15–24% пациентов на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции [28]. Тогда же, в 1990 г. J. Chiu впервые зарегистрировал в публикации уменьшение симптоматики патологии на фоне четырехкомпонентной терапии, включающей в себя амикацин, этамбутол, рифампицин и ципрофлоксацин [29]. Прогноз для пациента в то же время оставался неблагоприятным, медиана выживаемости от момента выявления заболевания составляла не более 180 дней [30].

Многообещающие и важные данные были получены в исследовании Jennifer Ноу в Австралии, изданные в 1990 г. [31]. Среди 25 пациентов с ВИЧ и микобактериозом достичь абацилляции удалось в 22 случаях на фоне терапии рифабутином (300–600 мг/день), изониазидом (300 мг/день), этамбутолом (15 мг/кг) и клофазимином (100 мг/день). Данные о чувствительности рифабутина не нашли корреляции с клиническим ответом и показателями бактериемии, также не было получено достоверных различий между модификациями дозы рифабутина. Более половины пациентов (14 человек) умерли за время наблюдения. Авторы сообщают, что ведущей причиной смерти во всех случаях стало прогрессирование ВИЧ или других оппортунистических состояний. Другие 11 пациентов к моменту публикации получали квадритерапию более 40 недель, в 6 случаях — более 50 недель. С учетом того, что часть пациентов также получали в дополнение и противовирусный препарат (на тот момент — зидовудин) и все имели многократные

отрицательные посева крови, интересно было бы проанализировать вопрос об отмене антибактериальной терапии, но это было бы значительным опережением времени. Напротив, авторы в рамках обсуждения называют неубедительной связь микобактериоза и выживаемости и рассуждают о случаях, когда выделение культуры возбудителя не требует специфической терапии.

Подтвердилась активность рифабутина в плацебоконтролируемом протоколе (Sullam P.M., 1994). Пациенты в группе рифабутина (600 мг), помимо которого в схему были включены клофизимин и этамбутол, достоверно быстрее достигали абацилляции крови и апирексии. Остальные клинические симптомы не различались в двух группах, например, в группе пациентов, получающих антибактериальные препараты, слабость и вовсе сохранялась дольше [32].

Поворотным моментом стало выявление активности *in vivo* кларитромицина в отношении *Mycobacterium avium*. В. Dautzenberg в 1991 г. опубликовал данные двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования [34]. В исследование включено лишь 15 пациентов, двое скончались на ранних сроках, в настоящее время кажется удивительным, что половина из оставшихся (первая группа) получала плацебо в течение 6 недель наблюдения, вторая группа пациентов получала кларитромицин в дозе 1000 мг. Во второй фазе исследования пациентам первой группы назначен кларитромицин в сочетании с изониазидом, рифампицином, клофазамином и этамбутолом. Пациентам второй группы назначены препараты плацебо в сочетании с вышеуказанной комбинацией препаратов. Обращает на себя внимание, что данные чувствительности возбудителя определялись методом пропорций на плотных питательных средах для изониазида и этамбутола и методом определения минимальной ингибирующей концентрации для рифампицина, клофазамин и кларитромицина. Малый размер выборок не позволил исследователям получить достоверные статистические различия, но безусловной была активность кларитромицина в отношении *Mycobacterium avium*: концентрация возбудителя снижалась у всех пациентов второй группы и возрастала после отмены препарата.

В 1994 г. дополнительно проведен двойной слепой рандомизированный клинический протокол АСТГ 157 с подбором доз кларитромицина (500, 1000, 2000 мг). В исследование было включено 154 пациента с ВИЧ-инфекцией, выделением *M. avium*

в посеве крови и симптоматикой заболевания. Средний возраст больных составил $34,4 \pm 6,5$ лет, а уровень CD4-лимфоцитов составлял от 5 до 86 кл/мкл. Эффект терапии оценивался на основании снижения уровня бактериемии (количественная оценка колоний), для анализа выживаемости больных проведена оценка данных по методу Каплана–Майера. Наилучший результат медианы выживаемости (249 дней) был среди пациентов, получавших кларитромицин 500 мг 2 раза в день (53 пациента), в сравнении с 215 днями в группе 1000 мг (51 пациент) и 203 днями в группе 2000 мг (50 пациентов). В последующем эта дозировка стала стандартной для терапии МАК-инфекции [34].

D. P. Chin и соавт. в 1994 г. окончательно подтвердили взаимосвязь микобактериальной бактериемии с высоким риском развития летального исхода, а также показали, что выживаемость пациентов, которым назначалась антибактериальная терапия, направленная на подавление нетуберкулезных микобактерий, была достоверно выше [35].

В работе D. I. Cohn (1999) решение о рациональной дозировке кларитромицина принято на основании данных о более высокой летальности в группе пациентов, получавших 2000 мг кларитромицина ежедневно, при том что прямой связи токсического воздействия высоких доз не было установлено [36]. Следует отметить, что все 85 пациентов получали комбинацию препаратов кларитромицин и этамбутол, которая и в настоящее время по клиническим рекомендациям США считается «достаточной» для терапии МАК-инфекции [37]. При этом в среднем к пятому месяцу наблюдения летальный исход от различных причин зафиксирован у 27 пациентов (31,7%), а спустя 10 месяцев — у 43 пациентов (50,5%). Практически все пациенты получали различные режимы антиретровирусной терапии, средний уровень CD4-лимфоцитов на старте терапии составлял $12,7 \pm 9,7$ кл/мкл. Авторы исследования указывают на отсутствие в группах достоверных различий как исходных клинико-лабораторных показателей, так и распределения причин летальных исходов среди больных.

Использование кларитромицина в качестве монотерапии приводило к развитию резистентности возбудителя к препарату и нарастанию микобактериальной бактериемии, поэтому следующим этапом было выявление наиболее эффективной комбинации для лечения заболевания [38].

В период с 1992 по 1995 г. 229 пациентов были включены в крупное многоцентровое исследование в США и Канаде, данные опубликованы в 1996 г.

St. D. Shafran и соавт. [39]. С одной стороны, в рамках этого протокола получены важнейшие данные: показана высокая эффективность комбинации кларитромицина, этамбутола и рифабутина, данная схема эффективнее снижала концентрации микобактерий, симптомы интоксикации по сравнению с четырехкомпонентной схемой, включавшей в себя рифампицин, этамбутол, цiproфлоксацин и клофазамин. Кроме того, отработана доза рифабутин с меньшим числом побочных явлений (частое развитие увеита при использовании дозы 600 мг), определена большая его активность в отношении МАК, чем рифампицин. Комбинация препаратов предотвращала развитие резистентности кларитромицина. С другой стороны, время наблюдения за пациентами составило лишь 16 недель, что несколько снижает значимость полученных данных, использованная доза макролидной основы: 2000 мг/сут. Авторы работы выборочно опирались на данные протокола ACTG 157, упомянутого выше: за основу взято время абациллирования крови, а не медиана выживаемости. После окончания исследования пациенты наблюдались в амбулаторном звене, где врач совместно с пациентом мог самостоятельно определить «подходящую» схему, поэтому сведений об отдаленных прогнозах режимов не приведено.

Согласно результатам проспективного рандомизированного клинического исследования, проведенного С. А. Venson и соавт. и опубликованного в 2003 г., наиболее эффективной также признана комбинация кларитромицина, этамбутола и рифабутин [40]. В исследование были включены 160 пациентов с ВИЧ-инфекцией, средний уровень CD4 составлял 8–9 кл/мкл (с распределением от 0 до 408 кл/мкл). Время наблюдения за пациентами вновь было довольно коротким: 16 недель (4 месяца лечения). Успех лечения определялся по данным микробиологического ответа. В то же время за период исследования вследствие прогрессирования микобактериоза скончалось 66 пациентов (41%). Не вполне ясно, почему результатом исследования не стал вывод о необходимости усиления терапии или расширения схем лечения. Логичным представляется, к примеру, последующее сравнение эффективности комбинации С+Е+R (кларитромицин + этамбутол + рифабутин) с аналогичной схемой с добавлением четвертого препарата (активность амикацина в отношении МАК была определена гораздо раньше). По всей видимости, исследователи посчитали достаточным снижение числа пациентов с микобактериозом, достигнутого по их данным, на фоне проводимой антиретровирус-

ной терапии и первичной профилактики. Возможно, есть и другая причина: длительное время считалось, что терапия МАК-инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией должна проводиться пожизненно. Впрочем, это не вполне применимо к данному исследованию, так как уже в 1998 г. J. A. Aberg сообщила об успешной отмене антибактериальной терапии спустя два года лечения [41].

Неразрешенным остается вопрос о сопоставимости эффективности различных препаратов из группы макролидов. Существует лишь несколько исследований, которые сообщают противоречивые сведения. В 1998 г. издана работа Th. T. Ward, согласно которой кларитромицин был предпочтительнее на основании стерилизации крови к 16-й неделе лечения и благоприятного клинического исхода [42]. Уже в 2000 г. по данным другого многоцентрового исследования (M. Dunne), в котором проводилось сравнение терапии азитромицином в дозе 250 мг, 500 мг и кларитромицином 1000 мг, достоверных различий смертности и снижения бактериемии (24 недели) между азитромицином 500 мг и кларитромицином 1000 мг не было получено [43]. В то же время авторы сходятся во мнении о более быстром регрессе симптомов на фоне терапии кларитромицином.

В свете изменяющегося спектра чувствительности к антибактериальным препаратам необходимо проведение дополнительных работ по сравнению эффективности того или иного препарата. Частое применение азитромицина могло дополнительно сместить чашу весов в пользу кларитромицина.

Несмотря на то, что в рекомендациях чаще всего азитромицин выступает в качестве альтернативного препарата для лечения МАК-инфекции, в Японии, к примеру, этот препарат до сих пор не одобрен для лечения микобактериоза [44].

Среди прочих лекарств, активных в отношении *Mycobacterium avium*, принято считать клофазимин, антибиотики из группы аминогликозидов и фторхинолонов.

Исследования активности клофазимина проводились в 1997 г. R. E. Chaisson в рамках протокола сравнения битерапии кларитромицином и этамбутолом и тритерапии кларитромицином, этамбутолом и клофазимином [45]. Значимой разницы между двумя группами получено не было, а число летальных исходов, объективно говоря, было очень высоким: 21 из 55 пациентов группы битерапии и 31 из 51 пациентов тритерапии.

Исследование S. Fournier 1999 г. с идентичными двумя группами и вовсе было остановлено в связи

с выявленной связью клофазимина с более высоким риском смерти [46]. Впрочем, маленький размер выборки (34 пациента) не позволил произвести значимой статистической обработки.

Парадоксально, но фактически на основании этих двух исследований в последующем клофазимин был удален из и так немногочисленного списка активных в отношении МАК препаратов. На основании работы В. Е. Фегго 2016 г., в которой вновь обсуждается высокая активность клофазимина в отношении нетуберкулезных микобактерий, а также синергизм препарата с амикацином и кларитромицином, складывается впечатление, что решение могло быть поспешным [47].

Более широкое применение в лечении микобактериоза нашла группа аминогликозидов, описано их использование и в качестве монотерапии, и в схемах без включения макролидов. S. D. Nightingale и соавт. исследовали эффективность внутривенного введения дважды в неделю трех разных доз липосомального гентамицина в течение 4 недель у 21 пациента со СПИД и МАК бактериемией [48]. Во всех трех группах (4, 10 и 7 больных соответственно) наблюдалось значимое снижение количества колоний микобактерий в посевах крови на 75% ($p < 0,005$) и не было зарегистрировано случаев лекарственной устойчивости изолятов. Из побочных явлений лишь в одном случае была зарегистрирована почечная недостаточность. К сожалению, исследование не получило продолжения и реальную клиническую значимость использования такого варианта лечения оценить не представляется возможным.

В исследовании J. Chiu, упомянутом выше, пероральный прием ципрофлоксацина, этамбутола и рифампицина сопровождался парентеральным введением амикацина в течение четырех недель. Использование данной схемы приводило к значимому снижению концентрации микобактерий в крови, но речь идет об очень малой выборке: лишь 17 пациентов с ВИЧ-инфекцией, из которых семеро выбыли из протокола в силу тех или иных побочных эффектов.

В более крупном анализе АСТГ (1994) 135 пациенты с микобактериальной бактериемией получали четырехкомпонентную (рифампицин, этамбутол, ципрофлоксацин и клофазимин) терапию на протяжении 24 недель [49]. В половине случаев (37 пациентов) в течение первых четырех недель к терапии также добавлялся амикацин парентерально. По результатам исследования достоверных различий между двумя группами не было выявлено ни в рамках абацилляции крови на 4-й и 12-й неделях лечения, ни в рам-

ках отдаленного прогноза. Средняя выживаемость составила 30 недель в обеих группах, что заставило исследователей признать отсутствие адекватной замены макролидам в лечении МАК-инфекции.

Очень важным наблюдением авторов является тот факт, что пациенты к 12-й неделе терапии, несмотря на регресс симптомов интоксикации и лихорадки, не только не прибавляли в весе, но в среднем потеряли около 4% массы тела, что безусловно является показателем отсутствия полноценной эффективности схемы лечения и прогностически неблагоприятным фактором. Впрочем, в силу высокой летальности у исследователей не было возможности отследить этот аспект.

Фторхинолоны — еще одна группа препаратов, которые потенциально активны в отношении нетуберкулезных микобактерий. Следует отметить, в большинстве работ препараты данной группы являются составной частью схемы лечения, а не независимым агентом. Помимо упомянутых выше работ, где ципрофлоксацин использовался в комбинации с рифабутином, этамбутолом и/или клофазимином, существуют публикации, указывающие на активность моксифлоксацина в отношении микобактериоза, вызванного *M. avium*.

В 2003 г. Luiz E. Bernudez и соавт. в исследовании инфицированных мышей показали высокую активность моксифлоксацина (400 мг) которая имела больший эффект в сочетании с мефлохином и этамбутолом [50]. Моксифлоксацин и этамбутол проявляли бактериостатический эффект, а мефлохин — бактерицидное действие.

В 2013 г. в Южной Корее моксифлоксацин использовался для лечения пациентов с микобактериозом органов дыхания и с различным профилем устойчивости к кларитромицину [51]. Препарат вводился в схему терапии, в среднем, через 410 дней лечения по стандартному режиму. Треть пациентов (29%) после введения препарата достигли абациллирования в сочетании с конверсией культуры. При этом большинство пациентов, которые отреагировали клинически на терапию моксифлоксацину имели сохранную чувствительность к кларитромицину (определялась МИК антибиотиков на разных этапах лечения), что противоречит фармакологическим данным об антагонизме препаратов, описанном в 2011 г. [52].

Не вполне ясной остается роль левофлоксацина в терапии МАК-инфекции. В рекомендациях европейской ассоциации СПИД (EACS) препарат указан наравне с амикацином в роли дополнительного агента к стандартной схеме в случае диссеминиро-

ванной инфекции. Активность левофлоксацина, с одной стороны, подтверждена многочисленными исследованиями *in vitro* (Rastogi N., 1996) [53], а с другой — не имеет клинического подтверждения данными протокольных исследований, особенно как самостоятельного агента. Напротив, в работах авторов из Японии, направленных на сравнение стандартного режима в сочетании с левофлоксацином и без него, эффективность стандартного режима была выше [54]. Ограничением данной статьи являются неравные размеры групп (группа стандартного режима была значительно больше), а также факт того, что речь идет о микобактериозе органов дыхания у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, нерешенной проблемой для клиницистов является лечение пациентов с кларитромицин-резистентной МАК-инфекцией [55, 56]. Не существует ни одного протокольного исследования, посвященного этому вопросу. Некоторые эксперты рекомендуют продолжать терапию кларитромицином на основе неопубликованных доказательств того, что встречается поликлональная инфекция с обоими восприимчивыми и устойчивыми к кларитромицину штаммами. Исследования на животных моделях показывают, что сочетание фторхинолонов и этамбутола обладает синергетической активностью против МАС и, следовательно, может быть полезным. Предлагаемое лечение для пациентов с устойчивой к кларитромицину инфекцией, следовательно, включает фторхинолон (моксифлоксацин или левофлоксацин), этамбутол и рифабутин. Возможно добавление амикацина, что также является сложной задачей с учетом токсического эффекта и парентерального пути введения препарата.

В то же время практика лечения легочного микобактериоза у пациентов без ВИЧ-инфекции опровергает и эти предположения. Группа врачей из Японии в 2016 г. при обнаружении резистентности к кларитромицину добавляла к лечению фторхинолоны (моксифлоксацин или левофлоксацин) или аминогликозиды, что по данным авторов никак не влияло на отдаленный прогноз, абациллирование и конверсию культуры [57].

Из многочисленных работ также очевидно, что корреляция чувствительности *in vitro* и *in vivo* микобактерий к препаратам сильно разнится. Принципиально различают природную резистентность возбудителя (внутриклеточное макрофагальное расположение возбудителя, действие клеточной стенки возбудителя в отношении антибиотиков) и приобретенную, последняя определяет необходимость

использования минимум двух активных препаратов. Абсолютно достоверным признают только определение минимальной ингибирующей концентрации кларитромицина. Смена макролидов при формировании резистентности не имеет никакого смысла в силу перекрестной устойчивости препаратов [58].

Перспективным выглядит использование линезолида и бедаквила в случае выявления резистентности к макролидам или отсутствия эффекта на фоне терапии по стандартному режиму, успешное применение первого зафиксировано и в описании отдельных клинических случаев [59], второго — пока только по данным активности *in vitro* [60, 61].

Другим перспективным направлением развития терапии микобактериоза видится интермиттирующий вариант лечения [62]. Большинство препаратов, используемых при терапии заболевания, применяется перорально и имеет яркие гастроинтестинальные побочные эффекты. В то же время различные диспептические явления характерны и для прогрессирования заболевания. Нередко пациенты, самостоятельно прервавшие лечение, сообщают о значительном улучшении самочувствия и прибавке массы тела.

Если в мировой литературе публикации по микобактериозу в качестве оппортунистического состояния при ВИЧ, начиная с 2004–2005 годов, становятся единичными, то в Российской Федерации, напротив, особенное внимание этой проблеме уделяется, начиная с 2010-х годов. Эта корреляция объясняется эпидемиологической обстановкой: в РФ наблюдается повышение частоты выявления микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМ) у людей, живущих с ВИЧ [63].

За период с 01.2011 по 02.2017 года выделено 1204 культуры НТМБ от 727 пациентов в ЦНИИТ г. Москва и региональных ПТД. Данных о числе реализованных инфекций среди указанных пациентов нет [64].

Большой проблемой в РФ является отсутствие единых стандартов определения лекарственной чувствительности возбудителей. Нередко в практике используются метод абсолютных концентраций и пропорций, постановка которых осуществляется после посева биологического материала на плотные и жидкие среды. Вероятно, также по аналогии с фтизиатрической практикой, особенно в свете того, что в России вплоть до 2008 г. микобактериоз относился к деятельности противотуберкулезных диспансеров.

На основе данных чувствительности, полученных посевом на жидкие и плотные среды, строят схемы

лечения в своих работах Л. Д. Гунтупова и соавт. (2011) и А. Э. Эргешов (2016). В обоих случаях авторы сообщают о положительной динамике микобактериоза органов дыхания на фоне подбора схемы по данным лекарственной чувствительности, однако, помимо противотуберкулезных препаратов резерва, во всех случаях в схему лечения пациентов включались макролиды, что может объяснять определенный процент успешной терапии [65, 66].

Несмотря на то, что с 2015 г. публикуются работы о необходимости определения МИК антибиотиков (Андреевская С.Н., 2015; Зимина В.Н., 2016), специфичных в лечении микобактериоза, до сих пор не существует и адекватной лабораторной базы для повсеместного выполнения данного вида исследования [67, 68].

Сроки лечения инфекции и критерии остановки терапии, впрочем, как и критерии эффективности терапии — вопрос, который крайне скудно освещен в мировой и отечественной литературе. Рекомендации Европейской Ассоциации СПИД (ЕАСС, 2018) предполагают 12-месячный курс лечения с переходом на вторичную профилактику. В то время как по рекомендациям ассоциации США (2019) отмена терапии осуществляется не только на основании курса лечения в один год, но и на фоне отсутствия симптомов МАК и сохранения уровня CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ более 100 кл/мкл в течение 6 месяцев.

Схожие сведения приводятся в обзорной работе Р. С. Karakousis, R. D. Moore и R. E. Chaisson (2004) с одним отличием: уровень CD4-лимфоцитов должен сохраняться более 100 кл/мкл на протяжении 3 месяцев [69].

Заключение. Микобактериоз у пациентов с ВИЧ-инфекцией, несмотря на многолетний опыт работы, остается крайне сложной для лечения патологией. За годы изучения четко удалось выработать рекомендации по первой эмпирической линии терапии заболевания, которая безусловно должна включать в себя кларитромицин, этамбутол и рифабутин. Рекомендаций по коррекции антибактериальной терапии в случае ее неэффективности не существует. Нерешенным остается вопрос адекватной замены макролидам в случае выявления устойчивости возбудителя.

В свете столь длительного курса лечения в сочетании с большим количеством побочных действий препаратов и отсутствием четких стандартов немаловажную роль могут сыграть выделение прогностических факторов и регламентирование критериев эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piot P. Uniting the world against AIDS // Speech at the Conference «Responsibility and Partnership — Together against HIV/AIDS». Bremen, 2007.
2. Беляков Н.А., Степанова Е.В., Рахманова А.Г. Характер и особенности ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // *Медицинский академический журнал*. 2009. Т. 9, № 3. С. 96–104. [Beliakov N.A., Stepanova E.V., Rakhmanova A.C. Features of HIV-infection in St. Petersburg. *Medical academic journal*. 2009. Vol. 9, No. 3, pp. 96–104. doi: 10.17816/MAJ9396-104.
3. Pettit A.C. Increased non-AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy initiation // *Journal of the International AIDS Society*. 2018. Vol. 21, No. 1. e25031. doi: 10.1002/jia2.25031.
4. Daas C.D., van den Berk G.E.L., Kleene M.-T. Health-related quality of life among adult HIV positive patients: assessing comprehensive themes and interrelated associations // *Qual Life Res*. 2019. doi: 10.1007/s11136-019-02203-y.
5. Ming Z., Prybylski D., Cheng F., Airawanwat R., Zhu Q., Liu W. Two-year prospective cohort study on quality of life outcomes among people living with HIV after initiation of antiretroviral therapy in Guangxi, China // *J. Association of Nurses in AIDS Care: JANAC*. 2014. Vol. 25. P. 603–613.
6. Dutra B.S., Lédo A.P., Lins-Kusterer L. Changes health-related quality of life in HIV-infected patients following initiation of antiretroviral therapy: a longitudinal study // *The Brazilian J. Infect. Dis*. 2019. Vol. 23, No. 4. P. 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.06.005>.
7. Siddiqi A.E., Hall H.I., Hu X., Song R. Population-based estimates of life expectancy after HIV diagnosis. United States 2008-2011 // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016. Vol. 72. P. 230–236.
8. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *Lancet*. 2008. Vol. 372, No. 9635. P. 293–299.
9. Johnson L.F., Mossong J., Dorrington R.E., Schomaker M., Hoffmann C.J., Keiser O. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies // *PLoS Med*. 2013. Vol. 10, No. 4. e1001418.
10. Van Sighem A.I., Gras L.A., Reiss P., Brinkman K., de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 10. P. 1527–1535.
11. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies // *Clin. Infect. Dis*. 2010. Vol. 50, No. 10. P. 1387–1396.
12. Lima V.D., Lourenco L., Yip B., Hogg R.S., Phillips P., Montaner J.S. AIDS incidence and AIDS-related mortality in British Columbia, Canada, between 1981 and 2013: a retrospective study // *Lancet HIV*. 2015. Vol. 2, No. 3. e92–97.
13. Granich R., Gupta S., Hersh B., Williams B., Montaner J., Young B. Trends in AIDS deaths, new infections and ART coverage in the top 30 countries with the highest AIDS mortality Burden; 1990-2013 // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 7. e0131353.
14. Buchacz K., Lau B., Jing Y. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010 // *J. Infect. Dis*. 2016. Vol. 214, No. 6. P. 862–872.
15. Masur, Henry. Recurring and emerging questions related to management of HIV-related opportunistic infections // *Topics in Antiviral Medicine*. 2018. Vol. 26, No. 3. P. 79–84.
16. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симаккина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 11 (2). P. 7–26. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rosental V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Azovtseva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A. Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of the situation // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019. No. 11 (2), pp. 7–26. (In Russ.)].
17. Азовцева О.В., Трофимова Т.С., Архипов Г.С., Огурцова С.В., Пантелеев А.М., Беляков Н.А. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. № 10 (3). С. 90–101. [Azovtseva O.V., Trofimova T.S., Arkhipov G.S., Ogurtsova S.V., Panteleev A.M., Belyakov N.A. Letal outcomes in patients with HIV infection, parallels with adequacy of diagnostics, dispenser and treatment // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018. Vol. 10, No. 3. P. 90–101 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-90-101>.
18. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кузнецова А.В., Мейлахс А.Ю., Амирханян Ю.А., Чайка Н.А. Мнения специалистов о факторах, способствующих и препятствующих вовлечению и удержанию ВИЧ-инфицированных пациентов в системе медицинского сервиса // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, No. 1. С. 101–107. [Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kuznetsova A.V., Meilakhs A.Yu., Amirkhanyan Yu.A., Chaika N.A. Opinions of specialists about the factors contributing to and hindering the involvement and retention of HIV-infected patients in the medical service system. *HIV infection and immunosuppression*, 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 101–107 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-1-101-107>.
19. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Кольцова О.В., Селютин Е.В., Погодина С.А., Линец Ю.П., Емельянов О.В., Липская Е.В., Беляков Н.А. Психологические установки и толерантность медицинского персонала в работе с ВИЧ-инфицированными людьми // *ВИЧ-инфекция*

- и иммуносупрессии. 2015. № 7 (4). С. 28–40. [Neznanov N.G., Khalezova N.B., Koltsova O.V., Selyutina E.V., Pogodina S.A., Linets Y.P., Emelyanov O.V., Lipskaya E.V., Belyakov N.A. Attitudes and tolerance of medical staff in HIV infected people. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, No. 7 (4), pp. 28–40 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-28-40>.
20. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. № 9 (2). С. 82–90. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. Countermeasures against HIV and increased HIV incidence in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, No. 9 (2), pp. 82–90 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-82-90>.
21. Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В., Соколова О.С., Зоннова А.В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 3. С. 40–45. [Panteleev A.M., Dracheva, M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Clinical and laboratory features of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *J. Infectol.*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 40–45 (In Russ.)].
22. Greene J.B., Sidhu G.S., Lewin S. et al. Mycobacterium avium-intracellulare: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers // *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 97. P. 539.
23. Zakowski P., Fligiel S., Berlin O.G.W., Johnson B.L.Jr. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency // *JAMA*. 1982. Vol. 248. P. 2980–2982.
24. Jacobson M.A., Hopewell P.C., Yajko D.M. Natural history of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS // *J. Infect. Dis.* 1991. Nov., Vol. 164, No 5. P. 994–998.
25. Corti M., Palmero D. Mycobacterium avium complex infection in HIV/AIDS patients // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2008. Vol. 6, No. 3. P. 351–363. doi: 10.1586/14787210.6.3.351.
26. Hawkins C.C., M.D., Estella J., M.D. et al. Mycobacterium avium Complex infections in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome // *Ann. Intern. Med.* 1986. Vol. 105. P. 184–188.
27. Sathe S., Gascone P., Lo W., Pinto R., Reichman L.B... Severe Anemia Is an Important Negative Predictor for Survival with Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare in Acquired Immunodeficiency Syndrome // *AJRCCM*. 1990. Vol. 142, No. 6, pt. 1.
28. Horsburgh C.R. Mycobacterium avium Complex Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324, No. 19. P. 1332–1338. doi: 10.1056/NEJM199105093241906.
29. Chiu J., Nussbaum J., Bozzette S. et al. Treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. California Collaborative Treatment Group // *Ann. Intern. Med.* 1990. Vol. 113. P. 358–361.
30. Horsburgh C.R., Gettings J., Alexander L.N., Lennox J.L. Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus, 1985–2000 // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33, Issue 11, 1 December. P. 1938–1943. <https://doi.org/10.1086/324508>.
31. Hoy J., Mijch A., Sandland M., Grayson L., Lucas R., Dwyer B. Quadruple-Drug Therapy for Mycobacterium avium-intracellulare Bacteremia in AIDS Patients // *The Journal of Infectious Diseases*. 1990. Vol. 161, Issue 4, April. P. 801–805. <https://doi.org/10.1093/inid/161.4.801>.
32. Sullam P.M., Gordin F.M., Wynne B.A. Rifabutin Treatment Group, Efficacy of Rifabutin in the Treatment of Disseminated Infection Due to Mycobacterium avium Complex // *Clin. Infect. Dis.* Vol. 19, Issue 1, July 1994, P. 84–86. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.1.84>.
33. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S. Activity of clarithromycin against Mycobacterium avium infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol. 144. P. 564–569.
34. Chaisson R.E., Benson C.A., Dube M.P. 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. Vol. 121. P. 905–911.
35. Chin D.P., Reingold A.L., Stone E.N. The Impact Of Mycobacterium Avium Complex Bacteremia And Its Treatment On Survival Of Aids Patients-A Prospective Study // *J. Infect. Dis.* 1994. Vol. 170, Issue 3, September. P. 578–584. <https://doi.org/10.1093/infid/170.3.578>.
36. Cohn D.L., Fisher E.J., Peng G.T. Community Programs for Clinical Research on AIDS, A Prospective Randomized Trial of Four Three-Drug Regimens in the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease in AIDS Patients: Excess Mortality Associated with High-Dose Clarithromycin // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29, Issue 1, 1 July. P. 125–133. <https://doi.org/10.1086/520141>.
37. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/24/2019.
38. Heifets L., Mor N., Vanderkolk J. Mycobacterium avium strains resistant to clarithromycin and azithromycin // *Antimicrob Agents Chemother.* 1993. Vol. 37. P. 2364–2370.
39. Shafran S.D., Singer J., Zarowny D.P. 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. Vol. 335. P. 377–383.
40. Benson C.A., Williams P.L., Currier J.S. 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. Vol. 37, Issue 9, No. 1 P. 1234–1243. <https://doi.org/10.1086/378807>.

41. Aberg J.A., Yajko D.M., Jacobson M.A. Eradication of AIDS-Related Disseminated Mycobacterium avium Complex Infection after 12 Months of Antimycobacterial Therapy Combined with Highly Active Antiretroviral Therapy // *Journal of Infectious Diseases*. 1998. Vol. 178, Issue 5. P. 1446–1449. <https://doi.org/10.1086/314469>.
42. Ward T.T., Rimland D., Kauffman C. For the Veterans Affairs HIV Research Consortium, Randomized, Open-Label Trial of Azithromycin Plus Ethambutol vs. Clarithromycin Plus Ethambutol as Therapy for Mycobacterium avium Complex Bacteremia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection // *Clin. Infect. Dis.* 1998. Vol. 27, Issue 5. P. 1278–1285. doi: 10.1086/514999.
43. Dunne M., Fessel J., Kumar P. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Azithromycin and Clarithromycin in the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus // *Clin. Infect. Dis.* 2000. Vol. 31, Issue 5, No. 15. P. 1245–1252. doi: 10.1086/317468.
44. Nakagawa T., Hashimoto H., Yagi M. et al. Multicentre, open label, randomised controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for noncavitary nodular/bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease with rifampicin, ethambutol and clarithromycin (iREC): study protocol // *BMJ Open Respir. Res.* 2019. Vol. 6. e000434. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000434 (intervention).
45. Chaisson R.E., Keiser P., Pierce M. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic Mycobacterium avium complex disease in patients with HIV infection // *AIDS*. 1997. Vol. 11. P. 311–317.
46. Fournier S., Burguiere A.M., Flahault A., Vincent V., Treilhout M.P., Eliasiewicz M. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin-ethambutol therapy for Mycobacterium avium complex septicemia in AIDS patients // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 1999. Vol. 18. P. 16–22.
47. Ferro B.E. Clofazimine Prevents the Regrowth of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium avium Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015. 7 Dec., Vol. 60. No. 2. P. 1097–1105. doi: 10.1128/AAC.02615-15.
48. Nightingale S.D., Saletan S.L., Swenson C.E. Liposome-encapsulated gentamicin treatment of Mycobacterium avium–Mycobacterium intracellulare complex bacteremia in AIDS patients // *Antimicrob Agents Chemother.* 1993. Vol. 37. P. 1869–1872.
49. Parenti D.M., Williams P.L., Hafner R. A phase II/III trial of antimicrobial therapy with or without amikacin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in HIV-infected individuals. AIDS Clinical Trials Group Protocol 135 Study Team // *AIDS*. 1998. Vol. 12. P. 2439–2446.
50. Bermudez L.E., Kolonoski P., Petrofsky M. Mefloquine, Moxifloxacin, and Ethambutol Are a Triple-Drug Alternative to Macrolide-Containing Regimens for Treatment of Mycobacterium avium Disease // *J. Infectious Dis.* 2003. Vol. 187, Issue 12. P. 1977–1980. <https://doi.org/10.1086/375352>.
51. Koh Won-Jung. Treatment of refractory Mycobacterium avium complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013. Vol. 57, No. 5. P. 2281–2285. doi: 10.1128/AAC.02281-12.
52. Go-Eun Choi, Ki-Nam Min, Choul-Jae Won et al. Activities of Moxifloxacin in Combination with Macrolides against Clinical Isolates of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy Jun.* 2012. Vol. 56, No 7. P. 3549–3555. doi: 10.1128/AAC.00685-12.
53. Rastogi N., Goh K.S., Bryskier A., Devallois A. In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-line antituberculous drugs against Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. Vol. 40, No 7. P. 1610–1616.
54. Shimomura H., Ono A., Imanaka K. Retrospective investigation of combination therapy with clarithromycin and levofloxacin for pulmonary Mycobacterium avium complex disease // *J. Pharm. Health Care Sci.* 2015. Vol. 1. P. 24. Published 2015 Sep 3. doi: 10.1186/s40780-015-0025-4.
55. Heifets L. Susceptibility testing of Mycobacterium avium complex isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. Vol. 40, No. 8. P. 1759–1767.
56. Griffith D.E. Treatment of Mycobacterium avium Complex (MAC) // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 39, No 03. P. 351–361. doi: 10.1055/s-0038-1660472.
57. Kadota T., Matsui H., Hirose T. Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant Mycobacterium avium complex lung disease // *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16. P. 31. Published 2016 Jan 27. doi: 10.1186/s12879-016-1384-7.
58. Van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Drug Resistance Updates.* 2012. Vol. 15, Issue 3. P. 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.04.001>.
59. Nannini E.C. Successful Treatment of Refractory Disseminated Mycobacterium avium Complex Infection with the Addition of Linezolid and Mefloquine // *J. Infection.* Vol. 44, Issue 3. P. 201–203.
60. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of M. intracellulare and M. avium infections // *Europ. Respiratory J.* 2017. Mar., Vol. 49, No 3. 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
61. Martin A., Godino I.T., Aguilar-Ayala D.A. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* Vol. 68, No. 8. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001025>.
62. Nakagawa T., Hashimoto H., Yagi M. Multicentre. Open label, randomised controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for non-cavitary nodular/bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease with rifampicin, ethambutol and clarithromycin (iREC): study protocol // *BMJ Open Respir. Res.* 2019. No. 6 (1): e000434. Published 2019 May 30. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000434.

63. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2017. № 4 (24). С. 4–14. [Zyuzya Yu.R., Kuzina M.G., Parkhomenko Yu.G. Morphological features of mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria. *Clinical and experimental morphology*, 2017, No. 4 (24), pp. 4–14 (In Russ.)].
64. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н. Мониторинг видовой разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов genotype mycobacterium cm/as (Hain lifescience, Германия) // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. № 95 (5). С. 54–59. [Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Y., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of genotype mycobacterium cm/as (Hain lifescience, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, No. 95 (5), pp. 54–59 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59>.
65. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // *Практическая медицина*. 2011. № 51. С. 39–50. [Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovieva I.P., Makarova M.V., Khachaturyants E.N. Mycobacteriosis in phthisiopulmonary practice: a review of the literature and our own experience. *Practical medicine*, 2011, No. 51, pp. 39–50 (In Russ.)].
66. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. № 94 (9). С. 39–43. [Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Karpina N.L., Larionova E.E., Chernousova L.N. Mycobacteriosis in the practice of pulmonologists and phthisiologists. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, No. 94 (9), pp. 39–43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-39-43>.
67. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андриевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. Т. 94, № 4. С. 43–50. [Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andrievskaya I.Y., Kiseleva E.A., Chernousova L.N. Drug susceptibility of low growing non-tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol. 94, No. 4, pp. 43–50 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50>.
68. Зимина 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). С. 276–282. [Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacteriosis: current state of the problem. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2017, No. 19 (4), pp. 276–282 (In Russ.)].
69. Karakousis P.C., Moore R.D., Chaisson R.E. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy // *Lancet Infect Dis*. 2004. Sep; Vol. 4, No. 9. P. 557–565. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01130-2.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 27.04.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — А.М.Пантелеев. Вклад в сбор данных — А.М.Пантелеев, М.А.Савченко. Вклад в анализ данных и выводы — А.М.Пантелеев, М.А.Савченко. Вклад в подготовку рукописи — А.М.Пантелеев, М.А.Савченко.

Сведения об авторах:

Савченко Михаил Андреевич — врач-инфекционист Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина»; 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3; e-mail: inf.ma.savchenko@gmail.com;

Пантелеев Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»; 196158, Санкт-Петербург, Звездная ул., д. 12; e-mail: alpanteleev@gmail.com.