|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Документація Американського торакального товариства | | |
| **Офіційна заява Американського торакального товариства/Американського товариства інфекційних хвороб: Діагностика, лікування та профілактика захворювань, спричинених нетуберкульозними мікобактеріями**  **Девід Е. Гріффіт (David E. Griffith), Тімоті Аксаміт (Timothy Aksamit), Барбара Е. Браун-Елліотт (Barbara A. Brown-Elliott), Антоніно Катанзаро (Antonino Catanzaro), Чарльз Делей (Charles Daley), Фред Гордін (Fred Gordin), Стівен М. Голланд (Steven M. Holland), Роберт Горсбург (Robert Horsburgh), Гвен Г’юїт (Gwen Huitt), Майкл Ф. Ядемарко (Michael F. Iademarco), Майкл Айзмен (Michael Iseman), Кеннет Олівер (Kenneth Olivier), Стівен Руосс (Stephen Ruoss), С. Фордем фон Рейн (C. Fordham von Reyn), Річард Дж. Воллес мол. (Richard J. Wallace, Jr.) та Кевін Вінтроп (Kevin Winthrop), від імені Підкомітету з питань захворювань, спричинених мікобактеріями, Американського торакального товариства**  Ця офіційна заява Американського торакального товариства (ATS) та Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA) була прийнята Радою директорів ATS у вересні 2006 року та Радою директорів IDSA у січні 2007 року. | | |
| **ЗМІСТ**  Резюме  Діагностичні критерії захворювання легень, спричиненого нетуберкульозними мікобактеріями  Основні лабораторні особливості НТМ  Профілактика захворювань, пов’язаних із охороною здоров’я та гігієною  Профілактика та лікування захворювань, спричинених НТМ  Вступ  Методи  Таксономія  Епідеміологія  Патогенез  Імунний захист та імунодефіцит  Захворювання легень  Морфотип тіла  Пригнічення фактора некрозу пухлини  Лабораторні дослідження  Збір, обробка, знезараження та фарбування зразків  Зразки з дихальних шляхів  Рідини тіла, абсцеси та тканини  Кров  Обробка зразків  Мікроскопія мазка  Методи культивування  Інкубування культур НТМ  Ідентифікація НТМ  Тестування антимікробної чутливості до НТМ  Методи молекулярного типування НТМ  Клінічні картини та діагностичні критерії  Захворювання легень  Кістозний фіброз  Алергічні захворювання  Реципієнти  Дисеміноване захворювання  Захворювання лімфатичної системи  Захворювання шкіри, м’яких тканин та кісток    Цей документ має вебдодаток, доступ до якого можна отримати зі змісту цього випуску за посиланням [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)  **Am J Respir Crit Care Med Vol 175. pp 367-416, 2007 DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST Вебсайт:** [**www.atsjournals.org**](http://www.atsjournals.org) |  | Захворювання та профілактика захворювань, пов’язаних із охороною здоров’я та гігієною  Види НТМ: Клінічні аспекти та рекомендації щодо лікування  Комплекс *M. avium* (MAC)  *M*. *kansasii*  *M. abscessus*  *M*. *chelonae*  *M*. *fortuitum*  *M*. *genavense*  *M*. *gordonae*  *M*. *haemophilum*  *M*. *immunogenum*  *M*. *malmoense*  *M*. *marinum*  *M*. *mucogenicum*  *M*. *nonchromogenicum*  *M*. *scrofulaceum*  *M*. *simiae*  *M*. *smegmatis*  *M*. *szulgai*  *M*. *terrae* complex  *M*. *ulcerans*  *M*. *xenopi*  Інші види/збудники НТМ  Програма досліджень захворювань, спричинених НТМ  Перелік рекомендацій  **РЕЗЮМЕ**  **Діагностичні критерії захворювання легень, спричиненого нетуберкульозними мікобактеріями**  Мінімальна оцінка стану пацієнта із підозрою на захворювання легень, спричиненого нетуберкульозними мікобактеріями (НТМ), повинна включати: *(1)* рентгенографію органів грудної клітки або, за відсутності кавітації, комп’ютерну томографію органів грудної клітки з високим розрішенням (КТВР); *(2)* три або більше зразків мокротиння для аналізу на кислотостійкі бактерії (КСБ); та *(3)* виключення інших розладів, таких як туберкульоз (ТБ). Клінічні, рентгенологічні та мікробіологічні критерії однаково важливі, і всі вони повинні бути виконані, щоб поставити діагноз захворювання легень, спричиненого НМТ. Ці критерії застосовуються до симптоматичних пацієнтів із контрастуванням вузликового або порожнинного типу або КТВР, що вказує на мультифокальний бронхоектаз із множинними дрібними вузликами. Ці критерії найкраще підходять для комплексу *Mycobacterium avium* (MAC), *M. kansasii* та *M. abscessus*. Про більшість інших НТМ недостатньо відомо, щоб бути впевненим, що ці діагностичні критерії є загальноприйнятими для всіх збудників захворювань органів дихання, спричинених НТМ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Клінічні критерії.***  1. Легеневі симптоми, контрастування вузликового або порожнинного типу на рентгенограмі органів грудної клітки або КТВР, що вказує на мультифокальний бронхоектаз із множинними дрібними вузликами.  та  2. Відповідне виключення інших діагнозів.  ***Мікробіологічні критерії.***  1. Позитивні культури є результатами принаймні двох окремих зразків відхарканого мокротиння. (Якщо результати вихідних зразків мокротиння не інформативні, розгляньте можливість повторних мазків та культур мокротиння на КСБ).  або  2. Позитивні культури є результатом принаймні одного промивання бронхів.  або  3. Трансбронхіальна або інша біопсія легень з мікобактеріальними гістопатологічними ознаками (гранулематозне запалення або КСБ) та позитивною культурою на НТМ або біопсія, що вказує на мікобактеріальні гістопатологічні особливості (гранулематозні при запаленні або КСБ) та одним або кількома промиваннями мокротиння або бронхів з позитивною культурою на НТМ.  4. Необхідна консультація з фахівцем, коли виділяються НТМ, що іноді або часто представляють ризик забруднення навколишнього середовища.  5. Слід спостерігати за пацієнтами, у яких є підозра на захворювання легень, спричинене НТМ, але які не відповідають діагностичним критеріям, доки діагноз не буде чітко встановлений або виключений.  6. Формулювання діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ, саме по собі не вимагає початку терапії, яка є рішенням, заснованим на потенційних ризиках та перевагах терапії для окремих пацієнтів.  **Основні лабораторні особливості НТМ**  1. Кращою процедурою фарбування є метод флуорохрому. Зразки слід культивувати як на рідких, так і на твердих живильних середовищах. Види, які потребують особливих умов росту та/або нижчих температур інкубації, включають *M. haemophilum*, *M. genavense* та *M. conspicuum*. Ці види можуть викликати захворювання шкіри та лімфатичних вузлів.  2. Загалом НТМ слід ідентифікувати на рівні видів. Методи швидкої ідентифікації видів включають комерційні зонди ДНК (MAC, *M. kansasii* та *M. gordonae*) та високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Для деяких ізолятів НТМ, особливо ізолятів швидко зростаючих мікобактерій (ШЗМ) (*M. fortuitum*, *M abscessus* та *M. chelonae*), можуть бути необхідними інші методи ідентифікації, включаючи розширений тест для визначення чутливості *in vitro* до антибіотиків, секвенування ДНК або аналіз ендонуклеази рестрикції (АЕР) полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).  3. Рутинний тест для визначення чутливості до ізолятів MAC рекомендується лише для кларитроміцину.  4. Рутинний тест для визначення чутливості до ізолятів *M. kansasii* рекомендується лише для рифампіцину.  5. Рутинний тест для визначення чутливості, як для таксономічної ідентифікації, так і для лікування ШЗМ (*M. fortuitum*, *M abscessus* та *M. chelonae*), має включати амікацин, іміпенем (лише *M. fortuitum*), доксициклін, фторовані хінолони, сульфаніламід або триметоприм/сульфаметоксазол, цефокситин, кларитроміцин, лінезолід та тобраміцин (лише *M. chelonae*). |  | **Профілактика захворювань, пов’язаних із охороною здоров’я та гігієною**  Профілактика інфекцій, спричинених НТМ та пов’язаних із охороною здоров’я, вимагає, щоб на післяопераційні рани, місця ін’єкцій та внутрішньовенні катетери не потрапляла водопровідна вода або рідини, що походять з водопровідної води. Ендоскопи також не можна очищувати під водопровідною водою, а клінічні зразки – водопровідною водою або льодом.  **Профілактика та лікування захворювань, спричинених НТМ**  1. Лікування захворювання легень, спричиненого MAC. Для більшості пацієнтів з вузликовою/бронхоектатичною хворобою рекомендується схема кларитроміцину (1000 мг) або азитроміцину (500 мг), рифампіцину (600 мг) та етамбутолу (25 мг/кг) тричі на тиждень. Для пацієнтів із фіброзно-порожнинним захворюванням легень, спричиненим MAC, або важкою вузликовою/бронхоектатичною хворобою рекомендується схема кларитроміцину (500-1000 мг) або азитроміцину (250 мг), рифампіцину (600 мг) або рифабутину (150-300 мг) та етамбутолу (15 мг/кг) щодня з урахуванням амікацину або стрептоміцину три рази на тиждень на початку терапії. Пацієнтів слід лікувати до настання негативного впливу культури на терапію протягом 1 року.  2. Лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC. Терапія повинна включати кларитроміцин (1000 мг/добу) або азитроміцин (250 мг/добу) та етамбутол (15 мг/кг/добу) з рифабутином (150-350 мг/добу) або без нього. Терапію можна припинити після полегшення симптомів та відновлення клітинного імунітету.  3. Профілактика дисемінованого захворювання, спричиненого MAC. Слід проводити профілактику дорослим із синдромом набутого імунодефіциту (СНІД) з показником CD4+ T-лімфоцитів менше 50 клітин/мкл. Було доведено ефективність азитроміцину 1200 мг/тиждень або кларитроміцину 1000 мг/добу. Рифабутин 300 мг/добу також ефективний, але переноситься не так добре.  4. Лікування захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*. Схема ізоніазиду (300 мг/добу), рифампіцину (600 мг/добу) та етамбутолу (15 мг/кг/добу) щодня. Пацієнтів слід лікувати до настання негативного впливу культури на терапію протягом 1 року.  5. Лікування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*. Не існує схем медикаментозного лікування із доведеною або передбачуваною ефективністю для лікування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*. Схеми комбінованого медикаментозного лікування, які включають кларитроміцин 1000 мг/добу, можуть спричинити поліпшення симптомів та рецидив захворювання. Резекція локального захворювання у комбінації з терапією комбінованого медикаментозного лікування на основі кларитроміцину демонструє найкращі шанси на вилікування цього захворювання.  6. Лікування нелегеневого захворювання, спричиненого ШЗМ *(M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum).* Схема лікування для цих організмів заснована на чутливості *in vitro*. Для захворювання, спричиненого *M. abscessus*, часто використовують схему на основі макролідів. Хірургічне втручання може також бути важливим елементом успішної терапії.  7. Лікування шийного лімфаденіту, спричиненого НТМ. Шийний лімфаденіт, спричинений НТМ, в більшості випадків обумовлений MAC і лікується переважно хірургічним втручанням із показником ефективності лікування понад 90 %. Схему на основі макролідів слід розглядати для пацієнтів із тяжким лімфаденітом, спричиненим MAC, або поганою відповіддю на хірургічну терапію.  **ВСТУП**  Це третя заява за останні 15 років, повністю присвячена захворюванням, спричиненим НТМ (1, 2). Нинішній безпрецедентно високий рівень інтересу до захворювань, спричинених НТМ, є результатом двох основних останніх тенденцій: зв’язок між інфекцією, спричиненою НТМ, та СНІДом та визнання того, що захворювання легень, спричинене НТМ, зустрічається зі |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| зростаючою частотою у населення без СНІДу. Крім того, інфекції, спричинені НТМ, виникають у нерозпізнаних раніше умовах з новими клінічними проявами. Іншим важливим фактором, що сприяє підвищенню обізнаності про важливість НТМ як людських збудників, є вдосконалення методології в лабораторії мікобактеріології, що призводить до посиленого виділення та більш швидкої та точної ідентифікації НТМ із клінічних зразків. Відповідно до досягнень лабораторії мікобактеріології, ця заява робить акцент на окремих видах НТМ та характерних для них клінічних синдромах. Основною метою є сприяння аналізу ізолятів НТМ працівником охорони здоров’я, включаючи визначення клінічної та прогностичної значущості ізолятів НТМ та можливих методів лікування.  Існують суперечки практично в усіх аспектах цієї дуже широкої галузі, і, за можливістю, цим суперечкам приділяється увага. Отже, робиться спроба надати достатньо інформації, щоб клініцист розумів рекомендації у відповідному контексті, особливо ті, що надані з неналежною або недосконалою допоміжною інформацією. Крім того, коли немає переконливих доказів для однієї рекомендації, пропонуються альтернативні рекомендації або варіанти.  Ця заява також включає нові теми, не розглянуті в попередніх заявах, включаючи розуміння патогенезу захворювання, спричиненого НТМ, описи нових збудників НТМ, клінічні зони нових захворювань, спричинених НТМ, такі як кістозний фіброз, нові прояви захворювання, спричиненого НТМ, такі як алергічне захворювання легень та наслідки захворювання, спричиненого НТМ, для громадського здоров’я, такі як профілактика та нагляд. Ця заява також використовуватиме веб-ресурси на веб-сайті Американського торакального товариства (ATS) для ілюстрації та посилення вибраних тем, обговорення додаткових тем, не включених до цього документа, а також можливості оновлення інформації у цій мінливій галузі.  Все ще існують великі прогалини у наших знаннях. Обмеження систематичних даних зумовили необхідність того, щоб багато рекомендацій у цьому документі базувались на думці експертів, а не на емпірично отриманих даних. Безперечно, потрібно проводити більше досліджень захворювань, спричинених НТМ. Комітет, організований для створення цього документа, включає вчених та лікарів, які проживають у США. Отже, цей документ представляє перспективу США щодо захворювань, спричинених НТМ, які можуть бути неприйнятними для захворювань, спричинених НТМ, в інших частинах світу.  **МЕТОДИ**  Огляд наявної літератури та подальша оцінка рекомендацій були здійснені членами авторського колективу. Пошук доказових даних включав пошук журналів у ручну, перегляд попередніх рекомендацій та пошук електронних баз даних, включаючи MEDLINE та PubMed. Розглядались лише статті, написані англійською мовою. Остаточні рішення щодо формулювання рекомендацій приймалися шляхом голосування серед членів комітету. Рекомендації оцінюються на основі системи, розробленої Службою охорони здоров’я США та Американським товариством інфекційних хвороб (IDSA) (3). Рейтингова система включає лист із вказівкою на силу рекомендації, а римська цифра вказує на якість доказових даних, що підтверджують рекомендацію (3) (Таблиця 1). Таким чином, клініцисти можуть використовувати рейтинг, щоб розмежувати рекомендації, засновані на даних клінічних випробувань, та рекомендації, що ґрунтуються на думках експертів, що входять до складу авторського колективу, обізнаного з відповідною клінічною практикою та науковим обґрунтуванням такої практики, коли дані клінічних випробувань недоступні. Рейтинги, що слідують кожній нумерованій рекомендації, стосуються всіх пунктів нумерованої рекомендації. Кожен член |  | авторського колективу заявив про конфлікт інтересів. Ці рекомендації були розроблені за фінансування ATS.  **ТАКСОНОМІЯ**  Коли в 1997 році було підготовлено останню заяву ATS про НТМ, було виявлено приблизно 50 видів НТМ. Наразі зареєстровано понад 125 видів НТМ (4, 5). Перелік видів НТМ, ідентифікованих з 1990 року, наведено у веб-додатку. Вичерпний перелік усіх затверджених видів НТМ можна знайти в Інтернеті за посиланням www.bacterio.cict.fr/m/ mycobacterium.html. Останнім часом спостерігається різке зростання не тільки загальної кількості видів мікобактерій, але й кількості клінічно значущих видів. Клініцисти можуть обґрунтовано запитати: «Чому так багато нових видів НТМ?» Збільшення стосується вдосконалених мікробіологічних методів виділення НТМ із клінічних зразків і, що ще більш важливо, досягнень молекулярних методів із розробкою та прийняттям послідовності генів 16S рРНК як стандарту для визначення нових видів.  Ранні таксономічні дослідження порівнювали до 100 тестів для контролю росту та біохімічних досліджень великої кількості штамів у багатьох спільних лабораторіях. Робота була зосереджена навколо Міжнародної робочої групи з таксономії мікобактерій. Нові види були визначені щодо здатності фенотипово відокремлювати новий таксон від встановлених видів. Ця робота була трудомісткою і не достатньою для відокремлення багатьох видів НТМ. Згодом види були ідентифіковані шляхом порівняння геномної ДНК; нові види були подібними (гомологія) менше ніж на 70 % у експериментах з ДНК із встановленими видами. Цей тип порівняння був високотехнічним, трудомістким і вимагав порівняння можливих нових видів із усіма встановленими подібними видами. За своєю суттю цей метод обмежував ідентифікацію нових видів.  Різкі зміни у таксономії мікобактерій відбулися завдяки доступності та надійності секвенування ДНК. Дослідники визнали, що мікобактеріальний ген 16S рРНК був висококонсервативним, і що відмінності в послідовності на 1 % або більше загалом визначали новий вид (4, 5). Також критичною для різких змін була поява загальнодоступних баз даних, які зберігали послідовності генів 16S рРНК встановлених видів мікобактерій. Розпізнати новий вид НТМ наразі відносно просто: необхідно провести аналіз послідовності гена 16S рРНК підозрюваного нового виду та порівняти результати з результатами, що містяться в базах даних. В усьому світі нові види з’являються у лабораторіях, а не завдяки таксономістам мікобактерій. Цілком імовірно, що кількість нових видів буде продовжувати швидко зростати, оскільки аналіз секвенування генів 16S рРНК проводиться на зростаючій кількості ізолятів клінічного захворювання, які неможливо ідентифікувати за допомогою комерційних зондів нуклеїнових кислот. Можливо, кількість видів НТМ збільшиться до більш ніж 150 до публікації наступної заяви про захворювання, спричинені НТМ.  Отже, це розширення нових видів НТМ є наслідком нових методів ідентифікації, які здатні відокремити тісно пов’язані види НТМ, на відміну від раптової появи нових видів НТМ. Наприклад, *М. triplex, M. lentiflavum, M. celatum* та *M. conspicuum* (серед іншого) раніше могли бути визначені як MAC на основі традиційних біохімічних та/або фенотипових аналізів. Клінічне значення поділу цих видів може бути незначним, але клініцист неминуче продовжуватиме стикатися з новими позначеннями видів НТМ.  **ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**  НТМ широко поширені в навколишньому середовищі з високим рівнем виділення в усьому світі (6, 7). Організми можна знайти в ґрунті і |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ТАБЛИЦЯ 1. СИЛА РЕКОМЕНДАЦІЙ НА ОСНОВІ ЯКОСТІ ДОКАЗОВИХ ДАНИХ (АДАПТОВАНО З АМЕРИКАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ/РЕЙТИНГОВОЇ СИСТЕМИ СЛУЖБИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я США)** | | | | | |
| Категорії, що відображають силу кожної рекомендації щодо або проти використання | | | Оцінки, що відображають якість доказових даних, на яких ґрунтуються рекомендації | | |
| Категорія | Визначення | Оцінка | | | Визначення |
| 1. Хороші доказові дані, що підтверджують рекомендації щодо використання 2. Помірні доказові дані, що підтверджують рекомендації щодо використання 3. Погані доказові дані, що підтверджують рекомендації щодо або проти використання 4. Помірні доказові дані, що підтверджують рекомендації проти використання 5. Хороші доказові дані, що підтверджують рекомендації проти використання | | I Доказові дані принаймні одного належним чином рандомізованого, контрольованого дослідження  II Доказові дані щонайменше одного належного клінічного випробування без рандомізації, когортних або контрольованих аналітичних досліджень (бажано з більш ніж одного центру), багаторазових досліджень або суттєвих результатів неконтрольованих експериментів  III Доказові дані визнаних авторитетів на основі клінічного досвіду, описових досліджень або звітів експертної комісій | | | |
|  | | | | | |
| воді, включаючи як природні, так і штучні джерела води (*M. kansasii, M. xenopi* та *M. simiae* виділяються майже виключно з міських джерел води і рідко з інших джерел навколишнього середовища). Коли використовуються однакові методи, рівень виділення НТМ з навколишнього середовища надзвичайно схожий у різних географічних районах (6, 7). Немає доказів передачі НТМ від тварини до людини або від людини до людини (7-11). Навіть у пацієнтів із кістозним фіброзом (КФ), дуже сприйнятливої популяції та популяції, в якій інші умовно-патогенні організми передаються між пацієнтами, відсутні документи про передачу НТМ від людини до людини (12). Підозрюється, що захворювання людини набувається внаслідок впливу навколишнього середовища, хоча конкретне джерело інфекції зазвичай неможливо визначити (13).  НТМ можуть спричинити як безсимптомну інфекцію, так і симптоматичне захворювання у людей. Частота безсимптомної інфекції була встановлена ​​в ході досліджень на антитіла та шкірних тестів. У районах, де інфекція, спричинена *M. tuberculosis,* зустрічається рідко, можна припустити, що антитіло до загального мікобактеріального антигену, ліпоарабіноманану (LAM), зумовлене переважно інфекцією, спричиненою НТМ. Антитіло до LAM зустрічається у дітей у США, швидко зростає у віці від 1 до 12 років, а потім це переходить до захворювання (14). Шкірні тести у дорослих вказують на те, що значна частина людей раніше перенесла безсимптомну інфекцію, спричинену НТМ (15, 16). Шкірні тести із очищеним білкових похідних *M. intracellulare* (PPD-B), проведені серед новобранців ВМС США у 1960-х роках, показали, що реакції з індурацією більше 4 мм були більш поширеними на південному сході, ніж на півночі США, що свідчить про більш високу вихідну частоту інфекції, спричиненої НМТ, у цих районах (16). Реакції на шкірні тести, отримані з НТМ, недостатньо специфічні для виду, щоб вказати, яка нетуберкульозна мікобактерія могла спричинити ці безсимптомні інфекції, і цілком можливо, що перехресна реактивність з інфекцією, спричиненою *M. tuberculosis,* викликала деякі реакції. Однак, оскільки організми MAC є найпоширенішою причиною захворювань, спричинених НТМ, у США, цілком ймовірно, що MAC також був найпоширенішою причиною інфекції. У цих пацієнтів безсимптомна інфекція, спричинена НТМ, не призвела до прихованої інфекції, тому на відміну від ТБ наразі немає доказів того, що НТМ пов’язані із повторним захворюванням.  Захворювання, спричинені НТМ, спостерігались у більшості промислово розвинених країн; показники захворюваності коливаються від 1,0 до 1,8 випадків на 100 000 осіб (17). Ці загальні показники захворюваності є оцінками на основі кількості повідомлених ізолятів НТМ. MAC є найпоширенішим видом НТМ, що викликає захворювання з більшості видів, але розглядалося | | |  | багато видів (Таблиця 2). Показники у більшості розвинених країн подібні, але інформація про спостереження обмежена. Оскільки захворювання, спричинені НТМ, не передаються, вони не підлягають звітності в США. Незважаючи на те, що кілька звітів свідчать про те, що частота захворювань, спричинених НТМ, зросла за останні кілька десятиліть, це спостереження остаточно не встановлено через відсутність належного нагляду. Найпоширенішим клінічним проявом захворювання, спричиненого НТМ, є захворювання легень, але важливі також лімфатичні захворювання, захворювання шкіри/м’яких тканин та дисеміноване захворювання (18, 19). У США в період 1981-1983 рр. 94 % ізолятів НТМ, про які повідомляли в лабораторію Центрів контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ), були легеневими, тоді як 3 % – лімфатичними вузлами, а 3 % – ізолятами шкіри/м’яких тканин (19). Наприкінці 1980-х – на початку 1990-х років про ізоляти НТМ, пов’язані з дисемінованим захворюванням, у хворих на СНІД повідомлялося майже так само часто, як про легеневі ізоляти (20, 21). Зовсім недавно ЦКЗ опублікували результати ізолятів НТМ, про які повідомляли державні лабораторії охорони здоров’я, до бази даних Лабораторної системи громадського здоров’я (PHLIS) за період 1993-1996 рр. (22) Протягом цього періоду з виділених НТМ 75 % були легеневими, тоді як 5 % – з крові, 2 % – зі шкіри/м’яких тканин, а 0,4 % – з ізолятів лімфатичних вузлів. Найчастіші потенційно патогенні види та відповідні показники за 4-річний період (на 1 000 000 осіб) становили: MAC – 29-36 ізолятів; *M. fortuitum* – 4,6-6 ізолятів та *M. kansasii* – 2-3,1 ізолятів. У регіональному масштабі про всі три види НТМ найчастіше повідомлялося з південного сходу США. Однак існують значні обмеження щодо інтерпретації та екстраполяції цих даних. Повідомлення про види НТМ, які можуть мати відношення до захворювання, до PHLIS було добровільним, і не всі штати використовувалися. Отже, дані не відображають абсолютного поширення видів НТМ у США. Крім того, кількість ізолятів подається як «показники звіту», *«що відображає відсутність підтвердження клінічної значущості звіту»* (наголос у звіті). Оскільки звіти не були перевірені, інтерпретувати зв’язок цих ізолятів з клінічними даними важко.  Загалом, інформації про поширеність захворювання, спричиненого НТМ, окрім інформації, опублікованої в заяві ATS про НТМ 1997 року, немає, за винятком того, що в більшості державних лабораторій громадського здоров’я ізоляти НТМ, особливо ізоляти MAC, є більш поширеними, ніж ізоляти *M. tuberculosis* (21, 22).  Більш детальна епідеміологічна інформація наведена в обговореннях конкретних синдромів захворювання та для окремих видів НТМ, а також у Таблиці 2.  **ПАТОГЕНЕЗ**  За останні два десятиліття було зроблено три важливі спостереження щодо патогенезу інфекцій, спричинених НТМ: | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ТАБЛИЦЯ 2. КЛІНІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ, СПРИЧИНЕНЕ НЕТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ МІКОБАКТЕРІЯМИ (ВИДИ В АЛФАВІТНОМУ ПОРЯДКУ)** | | | | | |
| Поширене | Сторінка | Коментар | Непоширене | Сторінка | Коментар |
| Захворювання легень | | | | | |
| *M. abscessus* | 396 | В усьому світі; може виявляти супутні симптоми з MAC | *M. asiaticum\** |  | Рідко виділяється |
| Комплекс *M. avium* | 386 | В усьому світі; найпоширеніший збудник НТМ у США | *M. celatum\** |  | Перехресна реактивність із зондом ТБ-ДНК |
| *M. kansasii* | 395 | США, Європа, ПАР, вугледобувні регіони | *M. chelonae* | 398 |  |
| *M. malmoense* | 399 | Сполучене Королівство, Північна Європа; непоширений в США | *M. fortuitum* | 398 | Пов’язаний з аспірацією |
|  |  |  | *M. haemophilum* | 399 | Рідко виділяється |
| *M. xenopi* | 402 | Європа, Канада; непоширений в США; пов’язаний із псевдоінфекцією | *M. scrofulaceum M. shimoidei\** | 400 | Південна Африка; непоширені в США |
|  |  |  | *M. simiae* | 401 | Південний захід США, пов’язаний із псевдоспалахами |
|  |  |  | *M. smegmatis* | 401 | Рідко виділяється |
|  |  |  | *M. szulgai* | 401 | Рідко виділяється, не забруднює навколишнє середовище |
| Лімфаденіт | | | | | |
| Комплекс *M. avium* | 386 | В усьому світі; найпоширеніший збудник НТМ у США | *M. abscessus* |  | Рідко виділяється |
| *M. malmoense* | 399 | Сполучене Королівство, Північна Європа (особливо Скандинавія) | *M. chelonae* | 398 |  |
| *M. scrofulaceum* | 400 | В усьому світі; раніше поширений, тепер рідко виділяється | *M. fortuitum* | 398 |  |
|  |  | в США | *M. genavense* | 399 | Вибагливий вид (див. Лабораторні дослідження) |
|  |  |  | *M. haemophilum* | 399 | Вибагливий вид (див. Лабораторні дослідження) |
|  |  |  | *M. kansasii* |  | Рідко виділяється |
|  |  |  | *M. szulgai* | 401 | Рідко виділяється |
| Дисеміноване захворювання | | | | | |
| Комплекс *M. avium* | 386 | В усьому світі; СНІД; найпоширеніші НТМ | *M. abscessus* | 396 | Імуносупресивний збудник, не пов’язаний зі СНІДом |
|  |  | збудник, не пов’язаний зі СНІДом, у США | *M. celatum\** |  | СНІД |
| *M. chelonae* | 398 | США; імуносупресивні ураження шкіри, не пов’язані зі СНІДом | *M. conspicuum\** |  | СНІД; імуносупресивний збудник, не пов’язаний зі СНІДом |
|  |  |  | *M. fortuitum* | 398 | Імуносупресивний збудник, не пов’язаний зі СНІДом |
| *M. haemophilum* | 399 | СНІД; США, Австралія; імуносупресивний збудник, не пов’язаний зі СНІДом | *M. genavense* | 399 | СНІД |
| *M. kansasii* | 395 | СНІД; США, ПАР | *M. immunogenum* | 399 | РІдко, пов’язаний із псевдоспалахами |
|  |  |  | *M. malmoense* | 399 | Сполучене Королівство, Північна Європа; імуносупресивний збудник, не пов’язаний зі СНІДом |
|  |  |  | *M. marinum* | 400 | В усьому світі; СНІД |
|  |  |  | *M mucogenicum* | 400 | Інфекції, пов’язані з центральними венозними катетерами |
|  |  |  | *M. scrofulaceum* | 400 | Рідко виділяється |
|  |  |  | *M. simiae* | 401 | Південний захід США, пов’язаний із псевдоінфекцією |
|  |  |  | *M. szulgai* | 401 | Рідко виділяється |
|  |  |  | *M. xenopi* | 402 | Європа, Канада; пов’язаний із псевдоінфекцією |
| Захворювання шкіри, м’яких тканин та кісток | | | | | |
| *M. abscessus* | 396 | Травма | Комплекс *M. avium* | 386 | В усьому світі |
| *M. chelonae* | 398 | США, пов’язаний з кератитом та | *M. haemophilum* | 399 | Кінцівки, прохолодні ділянки тіла |
|  |  | дисеміноване захворювання | *M. immunogenum* | 399 | Рідко виділяється, пов’язаний із псевдоспалахами |
| *M. fortuitum* | 398 | Травма, ванни для ніг | *M. kansasii* |  | Рідко виділяється |
| *M. marinum* | 400 | В усьому світі, прісна та морська вода | *M. malmoense* | 399 | Сполучене Королівство, Північна Європа |
| *M. ulcerans* | 402 | Австралія, тропіки, Африка, Південно-Східна Азія, не США | *M. nonchromogenicum* | 400 | Теносиновіт |
|  |  |  | *M. smegmatis* | 401 | Рідко виділяється |
|  |  |  | *M. szulgai* | 401 | Рідко виділяється |
|  |  |  | Комплекс *M. terrae* | 402 | Теносиновіт |
| Забруднювач зразків | | | | | |
| *M. gordonae* | 399 | Найпоширеніший забруднювач НТМ |  |  |  |
| *M. haemophilum* | 399 |  |  |  |  |
| *M. mucogenicum* | 400 |  |  |  |  |
| *M. nonchromogenicum* | 400 |  |  |  |  |
| Комплекс *M. terrae* | 402 |  |  |  |  |
| *Визначення скорочень:* MAC **=** *компекс Mycobacterium avium*; НТМ **=** нетуберкульозні мікобактерії.  \* *Див.* веб-додаток. | | | | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. У пацієнтів із ВІЛ, дисеміновані інфекції, спричинені НТМ, як правило, зустрічаються лише після того, як кількість CD4+ T-лімфоцитів знизилась до 50 мкл, що свідчить про те, що для стійкості до мікобактерій необхідні специфічні Т-клітинні продукти або заходи (23, 24).  2. У групі пацієнтів без ВІЛ генетичні синдроми дисемінованої інфекції, спричиненої НТМ, були пов’язані зі специфічними мутаціями інтерферону (IFN)-y та шляхів синтезу та відповіді інтерлейкіну (IL)-12 (25, 26) (рецептор IFN-y 1 [IFN7R1], рецептор IFN-7 2 [IFN7R2], субодиниця **B**1 рецептора IL-12 [IL12RB1], субодиниця IL-12 p40 |  | [IL12p40], перетворювач сигналу та активатор транскрипції 1 [STAT1] та основний модулятор ядерного фактора-KB [NEMO]).  3. Існує також зв’язок між бронхоектазом, вузликовими інфекціями легень, спричиненими НТМ, та певними особливостями статури, переважно у жінок в постменопаузі (наприклад, воронкоподібна деформація грудної клітки, сколіоз, пролапс лівого клапана) (27).  **Імунний захист та імунодефіцит**  Спочатку мікобактерії фагоцитуються макрофагами, які реагують на вироблення IL-12, який, в свою чергу, регулює |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| IFN-7 (28). IFN-7 активує нейтрофіли та макрофаги для знищення внутрішньоклітинних збудників, включаючи мікобактерії. Між IFN-7 та IL-12 існує петля позитивного зворотного зв’язку, що є критично важливим для контролю мікобактерій, а також деяких інших внутрішньоклітинних інфекцій. Дисеміноване захворювання, спричинене НТМ, є певним проявом імунодефіциту, або набутого, такого як ВІЛ та ятрогенні фактори, або генетичного, спричиненого дефектами вищезазначених генів шляху IFN-7/IL-12. Однак ці генетичні фактори лише схильні до дисемінованого захворювання.  **Захворювання легень**  Захворювання легень, спричинене НТМ, часто зустрічається при структурних захворюваннях легень, таких як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхоектаз, КФ, пневмоконіоз, попередній ТБ, легеневий альвеолярний протеїноз та порушення моторики стравоходу (12,19, 29-32). Аномальні генотипи КФ та фенотипи a1-антитрипсину (AAT) можуть у деяких пацієнтів викликати інфекцію, спричинену НТМ (33-35). Захворювання легень, спричинене НТМ, також зустрічається у жінок без чітко визначених провокуючих факторів (32, 36-38). Бронхоектаз та інфекція, спричинена НТМ, як правило, MAC, часто співіснують, що ускладнює визначення причинності. Ці пацієнти можуть переносити кілька штамів MAC з часом, що передбачає або поліклональну інфекцію, або рецидивуючу інфекцію з різними штамами (38). Незрозуміло, чи пов’язана ця проблема з місцевими відхиленнями (наприклад, бронхоектазом) чи імунодефіцитом. В одному дослідженні з Японії було досліджено 170 пацієнтів з інфекцією легень, спричиненою MAC: з 622 братів і сестер цих пацієнтів 3 мали захворювання легень, спричинене MAC. Наслідком є ​​те, що ризик інфекції, спричиненої MAC, у братів і сестер набагато вищий за попередньо оцінену захворюваність популяції (11).  **Морфотип тіла**  Жінки з вузликовими інфекціями легень, спричиненими НТМ та пов’язаними з бронхоектазом, мають подібні клінічні особливості та статуру, іноді включаючи сколіоз, воронкоподібну деформацію грудної клітки, пролапс лівого клапана та гіпермобільність суглобів (27). Ці фенотипові особливості можуть бути маркерами для певних генотипів, які впливають як на морфотип тіла, так і на чутливість до інфекції, спричиненої НТМ. Крім того, сам морфотип може впливати на чутливість до інфекцій, спричинених мікобактеріями, через такі особливості, як поганий дренаж трахеобронхіального секрету або неефективний мукоциліарний кліренс.  **Пригнічення фактора некрозу пухлини**  IFN-7 та IL-12 контролюють мікобактерії значною мірою завдяки підвищенню регуляції фактора некрозу пухлини (ФНП)-альфа, здійсненому переважно моноцитами/макрофагами. Критична роль ФНП-альфа у контролі внутрішньоклітинних інфекцій стає зрозумілою завдяки застосуванню блокаторів ФНП-альфа. Потужні антитіла, що блокують ФНП-альфа, інфліксимаб та адалімумаб та розчинний рецептор етанерцепт є ефективними протизапальними засобами та призводять до відносно високих показників розвитку активної форми ТБ у осіб із прихованою інфекцією (39, 40). Початок ТБ після застосування інфліксимабу коливається від кількох тижнів до кількох місяців. На додаток до ТБ, блокатори ФНП-альфа можуть призводити до інвазивних грибкових інфекцій, таких як аспергіли, гістоплазмоз та кокцидіоідомікоз (41). Зараження мікобактеріями та грибками спостерігається з усіма трьома засобами, але значно більше з інфліксимабом, ніж етанерцептом. Адалімумаб слід розглядати як засіб, що має подібні ризики. Ризик, який представляють блокатори ФНП-альфа щодо схильності до інфекцій, спричинених НТМ, або сприяння прогресуванню активної форми інфекції, спричиненої НТМ, невідомий. Поки не буде отримано детальної інформації, думка експертів полягає в тому, що пацієнти з активною формою захворювання, спричиненого НТМ, повинні отримувати блокатори ФНП-альфа, лише якщо вони також отримують належну терапію захворювання, спричиненого НТМ. |  | **ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  З моменту публікації останньої заяви ATS щодо НТМ, Інститут клінічних та лабораторних стандартів (CLSI), раніше відомий як Національний комітет з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS), опублікував затверджений стандарт для тесту для визначення чутливості до НТМ лабораторіями мікобактеріології (42, 43). Інститут проводить глобальний форум для розробки стандартів та керівних принципів. Усі запропоновані інститутом стандарти проходять акредитований процес консенсусу перед тим, як їх публікують як «прийняті стандарти». Інститут припускає, що для підтримання ефективності, результативності та послідовності інтерпретації результатів тестів важливо, щоб інші організації, пов’язані з охороною здоров’я, дотримувались тих самих стандартів та практики, що затверджені CLSI. Якщо в тексті не зазначено інше, рекомендації в цьому документі відповідають опублікованим стандартам CLSI.  **Збір, обробка, знезараження та фарбування зразків**  Зразки для ідентифікації мікобактерій та тесту для визначення чутливості можуть бути зібрані майже з будь-якої ділянки тіла. Під час збору всіх зразків слід уникати потенційних джерел забруднення, особливо водопровідної води, оскільки мікобактерії часто присутні у навколишньому середовищі. Зразки слід подавати без фіксаторів. Важливо дотримуватись рутинних заходів безпеки, збираючи зразки у стерильні, герметичні, одноразові, марковані, затверджені лабораторією контейнери. Транспортні середовища та консерванти зазвичай не рекомендуються, хоча охолодження зразків за температури 4 °C є кращим, якщо транспортування до лабораторії затримується більше ніж на 1 годину. Для діагностичних цілей може знадобитися збір декількох зразків з дихальних шляхів в окремі дні у амбулаторних хворих. Зразки для аналізу мікобактерій можуть бути відправлені або надіслані поштою. Термінова доставка з холодоагентами, такими як холодні пакети, є оптимальною, хоча мікобактерії все ще можуть бути виділені через кілька днів після збору навіть без цих заходів. Чим довша затримка між збором та обробкою, тим більший ризик надмірного росту бактерій. Лікування поширеними антибіотиками, такими як макроліди та хінолони, може негативно вплинути на виділення НТМ. Тому, за можливістю, застосування антибіотиків слід обмежити під час діагностичної оцінки захворювань, спричинених НТМ.  **Зразки з дихальних шляхів**  Для встановлення діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ, слід відбирати три зразки вранці в різні дні. У пацієнтів, у яких не виділяється мокротиння, мокротиння також можна індукувати. Індуковане мокротиння є ефективним методом діагностики ТБ; однак подібних даних, що встановлюють ефективність індукції мокротиння для діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ, немає (44). Крім того, оптимальна методологія індукції мокротиння у таких умовах не визначена. Якщо мокротиння виділити не вдається, може знадобитися бронхоскопія з біопсією легень або без неї. Через клінічну подібність між захворюванням легень, спричиненим НТМ, та ТБ під час виконання цих процедур слід дотримуватися відповідних запобіжних заходів для запобігання нозокоміальній передачі ТБ. Також важливо проводити відповідні процедури очищення бронхоскопів, які включають уникання водопровідної води, яка може містити мікобактерії навколишнього середовища.  **Рідини тіла, абсцеси та тканини**  Рекомендується асептичний збір якомога більшої кількості рідини тіла або абсцесу шляхом голкової аспіраційної пункційної біопсії або хірургічних втручань. Тампони не рекомендуються для збору зразків, оскільки вони часто не застосовуються належним чином, що призводить до обмеженого матеріалу культури, а також підлягає десикації, таким чином |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| зменшення шансів на виділення НТМ. Якщо використовується тампон, він повинен бути насичений рідиною для забезпечення достатньої кількості матеріалу для культури. При подачі тканини зразок не слід обгортати марлею або розводити в рідкому матеріалі. Якщо доступна лише маленька кількість тканини, її можна занурити у невелику кількість стерильного сольового розчину, щоб уникнути надмірного висихання.  **Кров**  Доступно кілька комерційних мікобактеріальних систем культур крові для НТМ (*див.* веб-додаток). Коагульована кров або кров, зібрана в етилендіамінтетраоцтовій кислоті (ЕДТА), є неприйнятною. Для швидко зростаючих мікобактерій (ШЗМ) ці спеціальні мікобактеріальні системи не потрібні, оскільки більшість видів ШЗМ ростуть у звичайних системах культури крові.  **Обробка зразків**  Щоб мінімізувати забруднення або надмірного обростання культур бактеріями та грибками, слід проводити обробку та знезараження зразків, зібраних з нестерильних ділянок тіла. Зразки із забруднених ділянок містять інші організми, які можуть рости швидше, ніж НТМ, і заважають виділенню мікобактерій. Оскільки НТМ, особливо ШЗМ, набагато більш чутливі до знезараження, ніж *M. tuberculosis*, ці процедури не повинні бути надмірно інтенсивними, щоб усунути можливі мікобактерії. Зразки тканин або рідини зі стерильних ділянок не потребують знезараження. Тканини слід асептично обробляти у стерильному фізіологічному розчині або бичачому альбуміні, а потім безпосередньо інокулювати на живильному середовищі.  Найпоширеніший метод обробки/знезараження використовує гідроксид N-ацетил-1-цистеїну-натрію (NALC-NaOH). Цей метод часто використовується разом із процедурою 5 % щавлевої кислоти («подвійна обробка») для зразків пацієнтів із КФ або бронхоектазом, мокротиння яких, як відомо, забруднене аеробними грамнегативними паличками, особливо *Pseudomonas aeruginosa* (42, 45). Інструкції щодо поширених методів обробки/знезараження описані в іншому місці (46-48). Оскільки НТМ можуть бути чутливим до знезараження щавлевою кислотою, при зниженому результаті культури, іншим варіантом є використання двоступеневого методу знезараження, що зберігає щавлеву кислоту лише для тих зразків, які обросли бактеріями, відмінними від НТМ (47-49).  **Мікроскопія мазка**  Рекомендованим методом фарбування клінічних зразків для КСБ, включаючи як *M. tuberculosis*, так і НТМ, є метод флуорохрому, хоча фарбування за Цілем-Нельсеном або фарбування за Кіньоном є прийнятними, але менш чутливими альтернативами. Фарбування за Грамом недостатньо для виявлення мікобактерій. У багатьох випадках НТМ, особливо ШЗМ, можуть бути більш чутливими до процедури знебарвлення КСБ і можуть взагалі не фарбуватися флуорохромом. Тому при підозрі на ШЗМ може бути доцільним застосовувати слабший процес знебарвлення. Також слід зазначити, що негативні мазки не обов’язково означають, що НТМ, особливо ШЗМ, відсутні у клінічному зразку.  Для діагностичних цілей може бути корисним напівкількісний аналіз мазків. Мазки з флуорохрому класифікують від 1+ (1-9 організмів на 10 полів зору під великим збільшенням) до 4+ (**>** 90 організмів на поле зору під великим збільшенням) (47). Навантаження організмів на клінічний матеріал зазвичай відображається кількістю організмів, що спостерігаються при мікроскопічному дослідженні пофарбованих мазків. Забруднення навколишнього середовища, яке зазвичай включає невелику кількість організмів, рідко призводить до позитивного мазка. Попередні дослідження показали, що зразки з великою кількістю мікобактерій, виділених культурою, пов’язані з позитивними мазками і, навпаки, зразки з низькою кількістю мікобактерій, |  | виділених культурою, рідше мають позитивні мазки (50).  **Методи культивування**  Усі культури мікобактерій повинні містити як тверді, так і бульйонні (рідкі) живильні середовища для виявлення та посилення росту (43). Однак культури бульйонних живильних середовищ можуть бути незадовільними через надмірний ріст бактерій. Культури в бульйонних живильних середовищах дають більше мікобактерій і швидші результати, ніж культури на твердих живильних середовищах. Переваги твердих живильних середовищ перед бульйонними живильними середовищами полягають у тому, що вони дозволяють спостерігати морфологію колоній, темпи росту, розпізнавання змішаних (більше одного виду мікобактерій) інфекцій та кількісне визначення зараженого організму, і служать резервною копією, коли культури рідких живильних середовищ забруднені.  ***Бульйонні живильні середовища.*** Однією з найпоширеніших бульйонних систем є нерадіометрична пробірка з індикатором росту мікобактерій (ПІРМ) (Becton Dickinson, Спаркс, Меріленд), яка містить модифіковане живильне середовище Міддлбрука 7H9 разом із датчиком кисню на основі гасіння флуоресценції для виявлення росту мікобактерій. У міру зростання мікобактерій та виснаження присутнього кисню індикатор флуоресцирує під впливом ультрафіолету. Детальне обговорення методів культивування бульйонного (рідкого) живильного середовища див. у веб-додатку.  ***Тверді живильні середовища.*** Рекомендовані тверді живильні середовища включають або середовища на основі яєць, такі як середовище Левенштейна-Йенсена, або середовища на основі агару, такі як живильні середовища Міддлбрука 7H10 та 7H11. Середовища на основі агару можуть також використовуватися для тесту для визначення чутливості. Двофазні середовища, такі як система Septi-Chek (Becton Dickinson), забезпечують посилене виділення більшості НТМ в одній системі, але це не системи швидкого виявлення.  CLSI рекомендує напівкількісне (0-4+) звітування про кількість колоній НТМ на твердому живильному середовищі. Один позитивний зразок з дихальних шляхів із невеликою кількістю колоній (наприклад, тільки позитивна культура бульйону) менш імовірно є клінічно значущим, ніж зразок із великою кількістю колоній (наприклад, ріст як на твердому, так і на бульйонному живильному середовищі). Цей підхід також допомагає оцінити відповідь на терапію. Після успішної терапії захворювання легень, спричиненого MAC, та принаймні 10 місяців негативних культур під час терапії, одна позитивна культура, яка є негативним мазком на КСБ та низькою позитивною культурою (**<** 10 колоній на твердому живильному середовищі та/або позитивна культура лише у бульйонних живильних середовищах), як правило представляє або забруднення (хибнопозитивні культури), або тимчасові нові інфекції, а не рецидив вихідного заражаючого штаму (38, 51).  *M. haemophilum, M. genavense, M. avium* subsp. *paratuberculosis* (раніше *М. paratuberculosis*) та *M. ulcerans* – це приклади вибагливих НТМ, які потребують спеціальних добавок для виділення на культурі. *M. haemophilum* росте лише на середовищах, доповнених залізовмісними сполуками, такими як цитрат заліза амонію, гемін або гемоглобін. Оскільки *M. haemophilum* може виникати на шкірі та кінцівках, усі зразки з уражень шкіри, суглобів або кісток слід культивувати методом, придатним для виділення цього виду. *M. genavense* та *M. avium* subsp. *paratuberculosis* потребує мікобактину J, а *M. ulcerans* може бути оптимально виділений за допомогою добавок яєчного жовтка.  **Інкубування культур НТМ**  Оптимальна температура для більшості культур НТМ становить від 28 °C до 37 °C. Більшість клінічно значущих повільно зростаючих мікобактерій добре ростуть при первинному виділенні за температури від 35 °C до 37 °C, за винятком: нещодавно описаного *M. conspicuum*, який вимагає температури від 22 °C до 30 °C протягом декількох тижнів і зростає лише за температури 37 °C в рідких живильних середовищах; *M. haemophilum*, який вимагає температури від 28 °C до 30 °C; *M. ulcerans*, який повільно зростає за температури від 25 °C до 33 °C, а також деяких штамів *M. chelonae*, які |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| вимагають температури від 28 °C до 33 °C (5). Культури для ШЗМ та *M. marinum* слід інкубувати за температури від 28 °C до 30 °C. Усі зразки шкіри, суглобової рідини та кісток слід культивувати за температури від 28 °C до 30 °C та від 35 °C до 37 °C. Для оптимального виділення всіх видів може знадобитися повторний набір середовищ за двох температур інкубації.  Більшість НТМ ростуть протягом 2-3 тижнів у субкультурі. Для виявлення *M. ulcerans* або *M. genavense* культури слід інкубувати принаймні від 8 до 12 тижнів. Швидко зростаючі мікобактерії зазвичай ростуть протягом 7 днів після субкультури. Раніше виявлення НТМ можна очікувати за допомогою систем на основі рідини. У випадку зазначення у лабораторному звіті, час у днях на виявлення росту мікобактерій може бути корисним для клініцистів як ознака виділення швидко зростаючого виду. |  | виборі належних процедур тестування, включаючи відповідний вибір середовища та температуру інкубації. Однак останні дослідження показали, що ідентифікація за допомогою звичайного біохімічного аналізу дуже трудомістка, що призводить до значних затримок у діагностиці (52).  Опубліковано детальний опис методів, процедур та заходів контролю якості (47, 48). Ізоляти НТМ, які утворюють колонії в субкультурі за 7 днів або менше, називають «швидко зростаючими мікобактеріями» або ШЗМ. І навпаки, ті ізоляти НТМ, яким потрібно більше 7 днів для формування зрілих колоній в субкультурі, називають «повільно зростаючими мікобактеріями». Хоча багато загальноприйнятих та традиційних лабораторних тестів для оцінки мікобактерій зазвичай не використовують, швидкість росту все ще потрібна для попередньої класифікації нетуберкульозної мікобактерії.  Традиційно НТМ також поділяють на три групи на основі вироблення пігменту. Ці особливості росту рідко описуються в сучасних лабораторіях мікобактеріології, але наявність пігментації та гладка морфологія колоній швидко виключає ізолят, що належить до комплексу *M. tuberculosis*, який утворює непігментовані та грубі колонії.  При біохімічному тестуванні НТМ використовується група тестів на основі швидкості росту НТМ. Застосування лише звичайних випробувань не дозволяє ідентифікувати велику кількість нещодавно описаних НТМ, і тому повинні застосовуватися новіші методи, включаючи ВЕРХ та молекулярні методи.  ***Хемотаксономічні тести: ВЕРХ.*** ВЕРХ – це практичний, швидкий та надійний метод ідентифікації багатьох повільно зростаючих видів НТМ. ВЕРХ також можна використовувати для безпосереднього аналізу первинних культур мікобактерій, вирощених у середовищі BACTEC 7H12B (Becton Dickinson), та ідентифікації MAC безпосередньо за зразками з позитивними результатами мазка на КСБ (53). Однак ВЕРХ має обмеження. Розпізнавання деяких нових видів та видів у комплексі *M. simiae* є важким. Також повідомлялося, що деякі види в межах групи *M. fortuitum* та групи *M. smegmatis* важко розділити, і розрізнити *M. abscessus* та *M. chelonae* може бути неможливою (54). Аналіз ВЕРХ буде менш корисним у майбутньому, оскільки ідентифікація видів НТМ буде здійснюватися молекулярними методами.  ***Генотипові методи ідентифікації НТМ.*** Доступні на ринку молекулярні зонди. Мічені ефіром акридію ДНК-зонди, специфічні для MAC (або окремо для *M. avium* та *M. intracellulare*), *M. kansasii* та *M. gordonae*, були схвалені Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) і наразі використовуються у багатьох клінічних лабораторіях (AccuProbe; Gen-Probe, Inc., Сан-Дієго, Каліфорнія) для швидкої ідентифікації НТМ. Цей метод заснований на вивільненні цільової 16S рРНК з організму. Випробування можна проводити з використанням ізолятів із твердих або рідких живильних середовищ, ідентифікація цих видів може бути здійснена протягом 2 годин. Дослідження показали 100 % специфічність із чутливістю від 85 до 100 %. Лише деякі види НТМ мають доступні зонди, що є основним обмеженням. Крім того, існує потенціал для перехресної реакції зонда на *M. tuberculosis* з *M. celatum* (55).  АЕР. Сучасний метод АЕР, прийнятий для ідентифікації НТМ, заснований на зчепленні ПЛР з послідовністю гена 441-bp, що кодує 65-кД білок теплового шоку (*hsp65*) з подальшим травленням ферментів рестрикції. Розмір фрагментів рестрикції, як правило, залежить від видів (56-59). В одному дослідженні 100 % із 129 непігментованих ШЗМ були ідентифіковані за допомогою АЕР (60). Однак деякі таксони можуть вимагати додаткових ендонуклеаз для ідентифікації видів (60).  Метод АЕР є відносно швидким, не вимагає життєздатних організмів і визначає багато видів НТМ, які неможливо ідентифікувати лише за допомогою фенотипових або хемотаксономічних методів. Однак ця система не доступна на ринку; отже, |
| ***Рекомендації*:**  1. Лабораторії необхідно надати якомога більше матеріалу для культури НТМ та інструкцій щодо мікобактерій (C, III).  2. Усі культури НТМ повинні включати як метод швидкого виявлення бульйонних (рідких) середовищ, так і культури твердих бульйонних середовищ (C, III).  3. Кількісне визначення кількості колоній на живильних середовищах слід проводити для полегшення клінічного діагнозу (C, III).  4. Додаткові живильні середовища та спеціальні умови культивування (нижчі температури інкубації) слід використовувати для матеріалу з уражень шкіри, суглобів та кісток (A, II).  5. Час (у днях) для виявлення росту мікобактерій повинен бути зазначений у лабораторному звіті (C, III). |
| **Ідентифікація НТМ**  Через різницю в антимікробній чутливості, що визначає варіанти лікування, ідентифікація НТМ за видом стає все більш клінічно важливою (43). Кілька факторів збільшують ймовірність клінічної значущості ізолятів НТМ, включаючи виділення з кількох зразків або ділянок, виділення організму у великих кількостях (зразки позитивних мазків на КСБ) або виділення ізоляту НТМ із достатньо стерильної ділянки, такої як кров. Однак для початкових клінічних ізолятів мікобактерій іноді важко визначити клінічну значущість ізоляту без ідентифікації видів. Отже, настійно рекомендується ідентифікація більшості ізолятів мікобактерій за видом, а не просто як групи, такі як «група *М. chelonae/abscessus*». Якщо після консультації між клініцистом та лаборантом та у випадку, якщо певна лабораторія не має необхідної технології для ідентифікації видів ізоляту НТМ, ізолят можна надіслати до референтної лабораторії для подальшого аналізу.  Не менш важливо визнати, що не всі клінічно отримані ізоляти НТМ, особливо з мокротиння, потребуватимуть ідентифікації. Наприклад, пігментована швидко зростаюча мікобактерія, виділена у невеликій кількості лише з одного зразка мокротиння у пацієнта, який проходить терапію захворювання легень, спричиненого MAC, не потребуватиме ідентифікації цього ізоляту, оскільки він, ймовірно, не буде клінічно значущим. Усвідомлення контексту, з якого отримують ізолят НТМ, може бути критично важливим при визначенні потреби в ідентифікації цього ізоляту. Знову ж таки, зв’язок між клініцистом та лаборантом є критично важливим для проведення такого типу визначення.  ***Фенотипове тестування.*** Попередньо НТМ можна класифікувати за швидкістю росту та пігментацією, що допоможе орієнтуватися у |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| клініцисту може знадобитися тісно співпрацювати з лабораторією громадського здоров’я або довідковою лабораторією для визначення найкращого методу ідентифікації видів для конкретного ізоляту НТМ.  Аналіз послідовності ДНК. 16S рРНК становить приблизно 1500 нуклеотидних послідовностей, кодованих 16S рибосомною ДНК (рДНК), яка є висококонсервативним геном із областями, загальними для всіх організмів (консервативні області), а також ділянками, де відбуваються варіації нуклеотидів (варіабельні ділянки). Для ідентифікації мікобактерій аналіз послідовності зосереджується на двох гіперзмінних послідовностях, відомих як області A і B. Послідовність області A зазвичай є достатньою для ідентифікації більшості видів НТМ, хоча секвенування області B може бути необхідним, особливо при ідентифікації неописаних видів або тих видів, які неможливо диференціювати лише за послідовністю області А (5). Приклади включають *M. kansasii/M. gastri*, а також *M. ulcerans* і *M. marinum*, і *M. shimoidei* та *M. triviale*. Ізоляти *M. chelonae* та *M. abscessus* неможливо диференціювати в областях A та B, хоча вони відрізняються в інших місцях гена 16S рРНК (хоча лише 4 bp) (60, 61).  Проблеми цього методу полягають у тому, що види нещодавньої дивергенції можуть містити дуже схожі послідовності генів 16S рРНК. Наприклад, різниця між *M. szulgai* та *M. malmoense* полягає у двох нуклеотидах, хоча відомо, що це два різні види. Крім того, для мікобактерій не встановлено значення різниці міжлінійних нуклеотидних послідовностей, яке однозначно визначає різні види (48).  Автоматизація аналізу послідовності шляхом впровадження комерційних систем, таких як MicroSeq 500 16S rDNA Bacterial Sequencing Kit (PE Applied Biosystems, Фостер-Сіті, Каліфорнія), в якій аналізується послідовність 500 bp НТМ та порівнюється з комерційно підготовленою базою даних, зробила секвенування більш ефективним для використання в клінічній лабораторії. Однак одним із основних обмежень цієї системи є те, що база даних MicroSeq має лише один запис на кожен вид (як правило, тип штаму) (61). Це особливо проблематично, коли невідомий ізолят не має точного збігу в базах даних. Наразі про ізоляти можна повідомити як про «найбільш тісно пов’язані» з видом, залежно від різниці послідовностей між невідомим ізолятом та записом бази даних (62, 63). |  | **Тестування антимікробної чутливості до НТМ** |
| ***Контекст*:**  Продовжуються дискусії щодо ролі тесту для визначення чутливості *in vitro* для лікування пацієнтів із захворюванням, спричиненим НТМ. Суперечки насамперед випливають із спостереження, що на відміну від *M. tuberculosis*, відповідь MAC на протитуберкульозні препарати, такі як рифампіцин та етамбутол, може бути непередбачуваною на основі сучасних методів тесту для визначення чутливості *in vitro*. НТМ, такі як *M. kansasii*, *M. marinum* або *M. fortuitum*, чутливі *in vitro* до декількох антимікробних препаратів, а клінічна відповідь на терапевтичні препарати майже паралельна схемі чутливості *in vitro*, хоча це спостереження не оцінювалось рандомізованими контрольованими дослідженнями. На відміну від цього, MAC має обмежену чутливість *in vitro*, і було показано, що клінічна відповідь корелює лише з макролідами. Нарешті, організми, такі як *M. abscessus* та *M. simiae*, мають обмежену чутливість *in vitro*, з обмеженими доказовими даними про кореляцію між чутливістю *in vitro* до будь-якого препарату та клінічною відповіддю при лікуванні захворювання легень цими препаратами. Цікаво, що щодо інфекцій шкіри та м’яких тканин, спричинених *M. abscessus*, існує зв’язок між чутливістю *in vitro* та клінічною відповіддю, хоча це спостереження не було оцінено в перспективі. У лабораторії визначено межі чутливості, щоб розрізнити популяції мікобактерій, визначених як чутливі та стійкі. Однак для багатьох НТМ не було підтверджено, що ці лабораторні обмеження є клінічно значущими, тому існує мало даних для підтвердження тесту для визначення чутливості до багатьох видів НТМ як вказівки для вибору антибіотиків. Поки не стане зрозумілим та уточненим взаємозв’язок між чутливістю *in vitro* до багатьох НТМ та їх клінічною відповіддю на антимікробні препарати, клініцист повинен використовувати дані про чутливість *in vitro* з урахуванням їх обмежень та з усвідомленням того, що, на відміну від ТБ, деякі захворювання, спричинені НТМ, можуть не бути вилікувані у окремого пацієнта протягом терапії на основі результатів чутливості *in vitro*. Використання тесту для визначення чутливості *in vitro* до НТМ описано нижче та узгоджується з рекомендаціями CLSI. |
| ***Повільно зростаючі мікобактерії.*** Для повільно зростаючих НТМ не рекомендується застосовувати єдиний метод чутливості для всіх видів. Щодо ізолятів MAC, CLSI рекомендує метод на основі бульйонного живильного середовища, причому прийнятними є методи мікророзведення або макророзведення (43). Поки не будуть проведені подальші багатоцентрові дослідження з іншими повільно зростаючими мікобактеріями, методи тесту для визначення чутливості на основі бульйонного та твердого живильного середовища можуть виконуватися за умови, що кожна лабораторія затвердить кожен метод для кожного випробуваного виду, а також будуть забезпечені вимоги щодо контролю якості та перевірки кваліфікації.  *MAC.* Початкові ізоляти пацієнтів з раніше нелікованим захворюванням легень, спричиненим MAC, слід протестувати на кларитроміцин для встановлення базових значень. Ізолят можна також зберегти для подальшого тестування, особливо для того, щоб визначити, чи призведуть майбутні ізоляти до рецидиву або нових інфекцій шляхом ДНК-типування базових та подальших ізолятів (51). Інші ізоляти, які необхідно протестувати, включають:  1. Ізоляти пацієнтів, які раніше отримували терапію макролідами, щоб визначити чутливість ізолятів до макролідів.  2. Ізоляти пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, у схемах лікування, що містять макроліди, які виявляються ефективними або неефективними через 6 місяців терапії, що містить макроліди.  3. Ізоляти від хворих на СНІД, у яких розвивається бактеріємія під час профілактики макролідами. |
| ***Рекомендації*:**  1. Клінічно значущі ізоляти НТМ слід регулярно ідентифікувати за видом. Важливим винятком є ​​MAC, оскільки диференціація між *M. avium* та *M. intracellulare* ще не є клінічно значущою. Хоча це не рекомендовано, ця диференціація може мати епідеміологічну значущість, а в майбутньому і терапевтичну (C, III).  2. ШЗМ (особливо *M. chelonae*, *M. abscessus* та *M. fortuitum*) слід ідентифікувати за видом, використовуючи визнану прийнятну методологію, таку як АЕР або біохімічне тестування, а не лише ВЕРХ (A, II).  3. Чутливість ШЗМ до восьми препаратів, включаючи амікацин, цефокситин, кларитроміцин, ципрофлоксацин, доксициклін, лінезолід, сульфаметоксазол та тобраміцин, також може бути використана для полегшення ідентифікації *M. abscessus*, *M. chelonae* та *M. fortuitum* (C, III).  4. Спілкування між клініцистом та лаборантом є важливим для визначення важливості та обсягу ідентифікаційного аналізу для клінічного ізоляту НТМ (C, III). |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 4. Позитивні культури крові через 3 місяці лікування схемами, що містять макроліди, для пацієнтів із дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC.  Неліковані ізоляти MAC зазвичай мають мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) 4 мкг/мл або менше до кларитроміцину і вважаються чутливими. На відміну від цього, рецидивні штами після лікування неминуче мають рівень мікроелемента кларитроміцину 32 мкг/мл або більше і більше не відповідають на лікування макролідами. Ізоляти MAC мають лише одну копію рибосоми, а отже, монотерапія макролідами несе значний ризик розвитку мутаційної стійкості. Не дивно, що всі стійкі до кларитроміцину ізоляти мають мутації в аденині в положенні 2058 або 2059 гена 23S рРНК, який є передбачуваним місцем зв’язування макролідів на рибосомній одиниці (64, 65). Для лікування пацієнтів зі стійкими до макролідів ізолятами MAC слід проконсультуватися із фахівцем.  Штами, які виявляються проміжними за чутливістю до кларитроміцину, зустрічаються рідко, і це має бути підтверджено іншим тестуванням. Слід уважно стежити за пацієнтами з цими проміжними МІК, щоб виявити стійкість до макролідів. Макроліди слід включати до схем лікування для цих пацієнтів, якщо ізолят не буде виявлений під час подальшого тестування як стійкий до макролідів.  Оскільки не встановлено кореляції між результатами чутливості *in vitro* до MAC та клінічною відповіддю на інші препарати, крім макролідів, у документі CLSI 2003 року зазначено, що кларитроміцин є єдиним препаратом, для якого рекомендується тест для визначення чутливості до ізолятів MAC (43).  Роль розширеного тесту для визначення чутливості *in vitro* для стійких до макролідів ізолятів MAC не доведена. Однак деякі експерти припускають, що можна протестувати інші антимікробні препарати, такі як 8-метоксифторхінолон, моксифлоксацин та лінезолід для пацієнтів, які не пройшли початкову терапію на основі макролідів (43). Хоча опублікованих даних небагато, деякі експерти вважають, що моксифлоксацин має активність *in vitro* проти MAC при клінічно досяжних рівнях у сироватці крові. Нещодавно повідомлялося, що із 189 ізолятів MAC лише 13 % досліджених ізолятів мали МІК 8 мкг/мл або менше для лінезоліду; однак є звіти про успішну комбіновану медикаментозну терапію лінезолідом при лікуванні MAC (66, 67). Тестування протитуберкульозних препаратів не дає корисної клінічної інформації.  *M.kansasii.* У документі CLSI 2003 року зазначено, що для ізолятів *М. kansasii* слід регулярно проводити лише тест для визначення чутливості до рифампіцину (43). МІК усіх препаратів у нелікованих (диких) штамах знаходяться у вузькому діапазоні, і неефективність лікування, як правило, пов’язана зі стійкістю до рифампіцину. Стійкість до ізоніазиду та етамбутолу, набута під час терапії, також може зустрічатися, але стійкість до цих засобів зазвичай пов’язана зі стійкістю до рифампіцину (68). Ізоляти, чутливі до рифампіцину, також чутливі до рифабутину, який може бути замінений рифампіцином у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), включаючи деякі інгібітори протеази та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (*див.* Дисеміноване захворювання, спричинене MAC). Якщо ізолят виявляється стійким до рифампіцину, слід перевірити чутливість до вторинних препаратів, включаючи амікацин, ципрофлоксацин, кларитроміцин, етамбутол, рифабутин, стрептоміцин, сульфоаміди та ізоніазид. Тест для визначення чутливості до нового 8-метоксифторхінолону, моксифлоксацину, слід проводити окремо, оскільки ципрофлоксацин є представником класу лише для ципрофлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину. Крім того, стандартні критичні концентрації 0,2 та 1 мкг/мл для ізоніазиду, що використовуються для тестування штамів *M. tuberculosis*, не повинні тестуватися як МІК для нелікованих штамів від 0,5 до 5 мкг/мл. Таким чином, стандартна концентрація 0,2 мкг/мл виявляється стійкою, а стандартна концентрація 1,0 мкг/мл може дати змінні результати, навіть при кількох культурах одного штаму (43). |  | *M. marinum*. Рутинний тест для визначення чутливості до цього виду не рекомендується (43). Відсутня документація про значний ризик мутаційної стійкості до протимікобактеріальних препаратів, а також немає помітної мінливості схеми чутливості до клінічно корисних препаратів (69). Захворювання, спричинене *M. marinum*, як правило, локалізоване, а кількість присутніх організмів низька; 95 % культур біопсії тканин мають негативний результат мазка на КСБ (2). Ізоляти *M. marinum* чутливі до кларитроміцину, а також до сульфаніламідів, тетрациклінів, рифампіцину та етамбутолу. Ципрофлоксацин не рекомендується застосовувати, оскільки деякі штами є стійкими, а монотерапія несе ризик мутаційної стійкості (70). Однак деякі експерти повідомляють, що новий 8-метоксифторхінолон, моксифлоксацин, начебто є більш активним *in vitro* і може бути розглянутий для комбінованої медикаментозної терапії. Слід розглянути тест для визначення чутливості для пацієнтів, у яких залишаються позитивні культури після більше 3 місяців терапії.  Інші повільно зростаючі НТМ (*M. simiaecomplex*, комплекс *M. terrae/nonchromogenicum*, *M. malmoense*, *M. xenopi*). Оскільки досліджено занадто мало ізолятів кожного виду, наразі не можна рекомендувати жодного конкретного методу чутливості до НТМ, що рідше виділяються та включають кілька нещодавно описаних видів (5, 43). Поки не будуть доступні додаткові дані, слід проводити тестування стійкого до рифампіцину *M. kansasii* (тобто, слід тестувати рифампіцин та вторинні препарати) (43).  ***ШЗМ.*** CLSI рекомендує визначення МІК мікророзведення для тесту для визначення чутливості до ШЗМ. Тести в агарі, включаючи Е-тест (тест на епсилометр), не можна рекомендувати через невідповідність результатів (71). Метод мікророзведення бульйону описаний в документі, затвердженому NCCLS M24A 2003 року (40). МІК для іміпенему є проблематичним для ізолятів *M. chelonae*, *M. abscessus* та *M. imunogenum* через відсутність відтворюваності (43, 72). Для більшості ізолятів *M. abscessus* та *M. chelonae* іміпенем є кращим карбапенемом, на відміну від меропенему та ертапенему (73). Іміпенем все ще може мати клінічну значущість у схемах лікування для цих організмів. Навпаки, МІК для іміпенему з ізолятами групи *M. fortuitum*, групи *M. smegmatis* та *M. mucogenicum* відтворювані.  Справжня стійкість до аміноглікозидів із *M. abscessus* незвична, але зустрічається, особливо у пацієнтів, які тривалий час лікуються аміноглікозидами, таких як пацієнти з КФ або хронічним отитом. Дослідження чутливості *in vitro* свідчать про те, що тобраміцин є найактивнішим аміноглікозидом для *M. chelonae*; тому рекомендується повідомляти МІК тобраміцину лише для цього виду (43).  Тестування кларитроміцину *in vitro* може спричинити проблеми з інтерпретацією ШЗМ. Таким чином, CLSI рекомендує, щоб ізоляти групи *M. fortuitum* з невизначеними або неясними кінцевими точками чутливості до кларитроміцину повідомлялися як стійкі, поки не будуть доступні додаткові дані з цими ізолятами (43). Недавні дослідження показали, що всі ізоляти *M. fortuitum* містять індукований ген еритроміцин-метилази *erm* (39), який надає стійкість до макролідів (74). Наявність цього гена зі змінною експресією, ймовірно, відповідає за це явище. Подібні гени erm були зареєстровані у інших видів ШЗМ, стійких до макролідів (наприклад, *M. smegmatis*), але не у *M. abscessus*, незважаючи на загальну погану відповідь на терапію макролідами (75).  ***Вибагливі види НТМ.*** Що стосується попередньої групи НТМ, що рідше виділяються, наразі не можна рекомендувати жоден стандартизований метод через відсутність досвіду та доступних даних щодо методів та результатів.  *M. haemophilum*. Як правило, ізоляти чутливі до протитуберкульозних препаратів першого ряду (крім етамбутолу, кларитроміцину та сульфаніламідів) (76).  *M. genavense*, *M. avium* subsp. paratuberculosis, *M. ulcerans*. Тест для визначення чутливості до цих видів є складним, оскільки вони не ростуть у стандартних середовищах чутливості без |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| добавок та тривалої інкубації; отже, стандартизовані вказівки щодо процедур чутливості *in vitro* недоступні для тестування цих видів (77-82). |  | ***Інші методи типування.*** Для порівняння штамів використовувались інші методи, включаючи випадкову ампліфікацію поліморфної ПЛР ДНК, електрофорез з мультилокусними ферментами із використанням множинних клітинних ферментів конститутивних генів та гібридизацію з багатокопійними вставними послідовностями елементів у *M. avium*, але не в *M. intracellulare*.  **КЛІНІЧНІ КАРТИНИ ТА ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ**  **Захворювання легень**  ***Епідеміологія.*** Хронічне захворювання легень є найпоширенішим клінічним проявом НТМ (19, 87, 88). MAC, *M. kansasii* та *M. abscessus*, у вказаному порядку, були найпоширенішими легеневими збудниками НТМ у США в період 1981-1983 рр. (19) У цьому дослідженні переважали чоловіки із захворюванням легень, спричиненим НТМ, загалом та захворюваннями, спричиненими усіма видами, за винятком *M. chelonae* (ймовірно, *M. abscessus*) та *M. simiae* (19). Середній вік пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим НТМ, становив 57 років (19). У звіті ЦКЗ із середини 1990-х років, MAC, *M. kansasii* та *M. fortuitum* були найпоширенішими легеневими збудниками в США в період 1993-1996 рр. (22) Захворювання, спричинене усіма видами, за винятком *M. abscessus,* переважало у чоловіків, а більшість ізолятів зустрічалися у пацієнтів у віці від 50 років. З огляду на недавню інформацію, яка відображає переважання пацієнток у постменопаузі серед пацієнтів із захворюваннями легень, спричиненими MAC, цілком ймовірно, що ці епідеміологічні оцінки наразі не є дійсними (36, 37).  ***Симптоми та ознаки.*** Симптоми захворювання легень, спричиненого НТМ, є різними та неспецифічними. Однак практично в усіх пацієнтів спостерігається хронічний або періодичний кашель. Інші симптоми варіативно включають виділення мокротиння, втому, нездужання, задишку, лихоманку, кровохаркання, біль у грудях та втрату ваги. Конституційні симптоми поступово стають все більш поширеними при прогресуванні захворювання легень, спричиненого MAC. Оцінка часто ускладнюється симптомами, спричиненими співіснуючими захворюваннями легень, такими як бронхоектаз, хронічне обструктивне захворювання дихальних шляхів, пов’язане з курінням, КФ та пневмоконіоз.  Фізичні дані неспецифічні і відображають основну легеневу патологію, таку як бронхоектаз та хронічне обструктивне захворювання легень. При аускультації органів грудної клітки результати можуть включати хрипи, потріскування та скрипи. Пацієнтами з вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою MAC, є, як правило, жінки в постменопаузі, багато з яких також мають характерний морфотип з тонкою статурою, а також можуть мати сколіоз, воронкоподібну деформацію грудної клітки, пролапс лівого клапана (27).  ***Рентгенологічні дослідження.*** Рентгенологічні особливості захворювання легень, спричиненого НТМ, залежать від того, чи є захворювання легень насамперед фіброзно-порожнинним (подібним до ТБ) або характеризується вузликами та бронхоектазом (вузликова/бронхоектатична хвороба) (*див.* веб-додаток). Порівняно з рентгенологічними даними при ТБ, пацієнти із захворюванням, спричиненим НТМ, та переважно фіброзно-порожнинними рентгенографічними змінами, як правило, мають такі особливості: *(1)* тонкостінні порожнини з меншим помутнінням паренхіми, *(2)* менш бронхогенне, але більш суміжне поширення хвороби, і *(3)* для більш вираженого залучення плеври до уражених ділянок легень (2, 88, 89). Однак жодна з цих відмінностей не є достатньо конкретною, щоб виключити діагноз ТБ на основі рентгенограми. НТМ може спричинити зниження прозорості легеневої тканини або одиночний легеневий вузол без кавітації. Базальна хвороба плеври зустрічається не часто, а плевральний випіт – рідко.  У пацієнтів із переважно непорожнинним захворюванням відхилення на рентгенограмі органів грудної клітки в основному виявляються в середньому та нижньому відділах легень. Дослідження з КТВР органів грудної клітки показали, що до 90 % пацієнтів із непорожнинним захворюванням середнього та нижнього відділів легень, спричиненим MAC, мають пов’язаний множинний |
| ***Рекомендації*:**  1. Тест для визначення чутливості до кларитроміцину рекомендується проводити для нових, раніше нелікованих ізолятів MAC. Кларитроміцин рекомендується як «препарат класу» для тестування нових макролідів, оскільки кларитроміцин та азитроміцин мають спільну перехресну стійкість та чутливість. Інші препарати не рекомендуються для тесту для визначення чутливості до нових, раніше нелікованих ізолятів MAC. Немає визнаного значення для тестування протитуберкульозних препаратів першого ряду з MAC з використанням сучасної методології (A, II)  2. Тест для визначення чутливості до кларитроміцину слід проводити для ізолятів MAC у пацієнтів, які не отримували схем лікування макролідами або профілактики (A, II).  3. Раніше неліковані штами *M. kansasii* слід тестувати *in vitro* лише на рифампіцин. Ізоляти *M. kansasii*, які виявляють чутливість до рифампіцину, також будуть чутливими до рифабутину (A, II).  4. Ізоляти *M. kansasii*, стійкі до рифампіцину, слід тестувати на панелі вторинних препаратів, включаючи рифабутин, етамбутол, ізоніазид, кларитроміцин, фторхінолони, амікацин та сульфаніламіди (A, II).  5. Ізоляти *M. marinum* не вимагають тесту для визначення чутливості, якщо у пацієнта не буде спостерігатися неефективного лікування через кілька місяців (A, II).  6. Наразі немає рекомендацій щодо одного конкретного методу тесту для визначення чутливості *in vitro* для вибагливих видів НТМ та деяких НТМ, що рідше виділяються (C, III).  7. Повинні проводитися валідація та контроль якості для тесту для визначення чутливості до антимікробних препаратів із усіма видами НТМ (C, III). |  |
| **Методи молекулярного типування НТМ**  Методи молекулярного типування стали цінним епідеміологічним інструментом при дослідженні спалахів, псевдоспалахів та епідемій НТМ. Якщо лабораторію, яка проводить методи молекулярного типування ізолятів НТМ, неможливо легко ідентифікувати, клініцист або дослідник повинен зв’язатися з Міністерством охорони здоров’я штату або ЦКЗ для консультації щодо лабораторій, які можуть допомогти з цим аналізом.  ***Гель-електрофорез в імпульсному полі.*** Гель-електрофорез в імпульсному полі (PFGE) є одним із найпоширеніших та цінних методів молекулярного типування НТМ. Цей метод включає виділення ізолятів у агарозні гелі, лізис ДНК та травлення хромосомної ДНК із специфічними ендонуклеазами рестрикції (79-81). Це трудомістка процедура, оскільки організми повинні активно вирощуватися таким чином, щоб було достатньо біомаси для отримання точних результатів. Крім того, більше половини ДНК зі штамів *M. abscessus* спонтанно лізуватиметься або перетравлюватиметься під час процедури, хоча це можна виправити додаванням тіосечовини для стабілізації запущеного буфера (79-81).  Однак, незважаючи на обмеження, PFGE наразі є найпоширенішим методом типування для диференціації штамів ШЗМ та інших НТМ. Неспоріднені штами більшості видів ШЗМ є дуже неоднорідненими, а моделі поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) для одного і того ж штаму ідентичні або нерозбірливі (83-86). |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| бронхоектаз, у багатьох пацієнтів є скупчення невеликих (< 5 мм) вузликів у суміжних ділянках легені (90-94). Ці висновки гістопатологічно відповідають бронхоектазу, бронхіолярному та перибронхіолярному запаленням та утворенню гранульом (94). Кавітація також часто супроводжує ці відхилення. Інші види НТМ, включаючи *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. simiae* та *M. kansasii* (і, можливо, інші види), також можуть бути пов’язані з цією рентгенограмою (32, 95)  Простої рентгенограми органів грудної клітки може бути достатньо для оцінки пацієнтів із фіброзно-порожнинним захворюванням. Однак зараз регулярно призначається КТВР органів грудної клітки для демонстрації характерних відхилень від вузликового/бронхоектатичного захворювання легень, спричиненого НТМ.  ***Мікобактеріальні культури.*** Орієнтованого діагнозу, заснованого на клінічних та рентгенологічних ознаках, недостатньо для початку терапії. Виділення НТМ у культурі є важливим для діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ. Слід підкреслити, що НТМ дуже поширені в природі; отже, відбувається забруднення зразків із дихальних шляхів. Одна позитивна культура мокротиння, особливо з невеликою кількістю організмів, як правило, розглядається як невизначена для діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ. Види НТМ, які, як правило, не є патогенними та зазвичай виділяються через забруднення зі зразків із дихальних шляхів, включають *M. gordonae*, комплекс *M. terrae*, *M. mucogenicum* та *M. scrofulaceum* (Таблиця 2). Інші види, які, як відомо, присутні у водопровідній воді, які можуть демонструвати забруднення при виділенні з одного зразка, включають *M. simiae* та *M. lentiflavum*.  Пацієнтам слід мати принаймні три зразки мокротиння, які збираються в окремі дні та аналізуються на КСБ, щоб оптимізувати позитивну прогностичну цінність аналізу мокротиння. У дослідженні, що оцінювало зв’язок MAC, виділеного з мокротиння, та нових порожнинних або інфільтративних уражень на рентгенограмі органів грудної клітки (96), у 114 пацієнтів спостерігалося одне виділення MAC (із трьох зразків) і лише у 2 із цих пацієнтів, зразки яких були позитивними до КСБ, згодом розвинулися нові рентгенологічні аномалії органів грудної клітки. Крім того, у 26 із 29 (90 %) пацієнтів, у яких MAC був виділений з двох зразків, та у 39 із 40 (98 %) пацієнтів із MAC, виділеним із трьох зразків, спостерігалися прогресуючі рентгенологічні аномалії. Усі 116 пацієнтів, які мали чотири або більше ізолятів MAC, мали прогресуючі рентгенологічні аномалії. Крім того, 181 із 185 (98 %) пацієнтів, які мали два або більше ізолятів MAC, як правило, на перших трьох зразках мокротиння, також мали прогресуючі рентгенологічні аномалії.  Клінічні дослідження встановили обґрунтованість промивань бронхів як джерела культури *М. tuberculosis* (44). Обмежені дані свідчать про те, що промивання бронхів також може бути корисним для діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ (MAC) (97). Існує єдиний консенсус щодо того, що промивання бронхів є більш чутливим, ніж звичайне дослідження відхарканого мокротиння, і менше ризику забруднення навколишнього середовища, якщо бронхоскопічні зразки захищені від водопровідної води (*див.* Захворювання та профілактика захворювань, пов’язаних із охороною здоров’я та гігієною). Рутинне використання бронхоскопії для діагностики та спостереження за пацієнтами із захворюваннями легень, спричиненими НТМ, не встановлено.  Виділення НТМ із мокротиння може іноді ускладнити або затримати діагностику інших важливих захворювань легень (98, 99). У пацієнтів із недіагностичними мікробіологічними та рентгенографічними дослідженнями (тобто пацієнтів, які не відповідають діагностичним критеріям) або якщо існує занепокоєння щодо наявності іншого захворювання, що викликає рентгенологічні аномалії, для діагностики може знадобитися біопсія легень (бронхоскопічна або хірургічна). Якщо зразок тканини з трансбронхіальної, черезшкірної або відкритої біопсії легень дає організм НТМ і виявляє гістопатологічні зміни, типові для захворювання, спричиненого мікобактеріями (тобто гранулематозного запалення з КСБ або без них), цього само по собі достатньо для встановлення діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ. Якщо біопсія легень |  | демонструє негативну культуру (що може статися, коли трансбронхіальні біопсії проводяться через невеликий розмір зразка тканини), але демонструє мікобактеріальні особливості гістопатології (без наявності в анамнезі гранулематозу або інших захворювань, спричинених НТМ), вважається, що захворювання легень, спричинене НТМ, присутнє, коли один або більше зразків мокротиння або промивань бронхів демонструють позитивну культуру до НТМ.  ***Інші тести.*** Існував великий інтерес до наявності видоспецифічних антигенів для шкірних тестів. На жаль, багато антигенних епітопів присутні у різних видах мікобактерій, і спостерігаються значні перехресні реакції з різними мікобактеріальними антигенами для шкірних тестів. Подвійний шкірний туберкуліновий тест PPD та *M. avium* sensitin можуть допомогти розрізнити культурно-позитивне захворюванням легень через MAC та вірус *M. tuberculosis* (100). Однак *M. avium* sensitin не розробляється для комерційного використання в якості шкірного тесту. |
|  | ***Рекомендації*:**  1. Мінімальна оцінка пацієнта з підозрою на захворювання легень, спричиненого НТМ, повинна включати: *(1)* рентгенографію органів грудної клітки або, за відсутності кавітації, КТВР органів грудної клітки; *(2)* три або більше зразків мокротиння для аналізу на КСБ та *(3)* виключення інших розладів, таких як ТБ та злоякісні утворення легень. У більшості пацієнтів діагноз можна поставити без бронхоскопії або біопсії легень (A, II).  2. Захворювання, спричинене *M. tuberculosis*, часто є предметом диференціальної діагностики для пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим НТМ. Емпірична терапія ТБ, особливо з позитивними мазками на КСБ та результатами тестування ампліфікації нуклеїнової кислоти, може бути необхідною до підтвердження діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ (C, III). |
|  | ***Діагностичні критерії.*** Надто суворі критерії можуть затримати або запобігти діагностиці з подальшим ризиком прогресуючого захворювання. І навпаки, незначні критерії можуть призвести до непотрібного впливу потенційно токсичної та дорогої терапії на пацієнтів. Оскільки захворювання легень, спричинені НТМ, як правило, повільно прогресуючі (відносно ТБ), зазвичай достатньо часу для збору належного клінічного матеріалу, зокрема кількох зразків із дихальних шляхів, необхідних для встановлення діагнозу. Для пацієнтів, у яких діагноз не встановлений, слід звернутися за консультацією до фахівця.  З огляду на велику кількість виявлених видів НТМ, широкий спектр вірулентності НТМ та мінливу чутливості організму до НТМ, малоймовірно, що єдиний набір діагностичних критеріїв буде корисним або точним для всіх видів НТМ за будь-яких клінічних обставин. Обмеженням усіх діагностичних критеріїв, розроблених дотепер, є те, що за необхідності вони були розроблені на основі досвіду із поширеними та описаними збудниками дихальних шляхів, такими як MAC, *M. kansasii* та *M. abscessus*.Передбачається, але не доведено, що концепції, викладені в цих настановах, стосуються інших менш поширених збудників НТМ із дихальних шляхів. Запропоновані критерії діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ, наведені в Таблиці 3.  Попередні настанови ATS включали рекомендації, засновані на кількісному визначенні мазків та культур, у діагностичних критеріях. Однак багато лабораторій не повідомляють про кількісні результати мазків та культур, особливо ті, що використовують лише рідкі (бульйонні) живильні середовища. Тому діагноз захворювання легень, спричиненого НТМ, іноді повинен бути встановлений на основі мазка та позитивної або негативної культури без кількісного визначення. Як зазначено в Лабораторних дослідженнях, рекомендуються культури як рідких, так і твердих живильних середовищ, та кількісне визначення зростання мікобактерій на культурах твердих живильних середовищ.  Раніше висловлювалось припущення, що дихальні шляхи можуть бути заражені НТМ без захворювань, особливо у |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ТАБЛИЦЯ 3. КЛІНІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, СПРИЧИНЕНОГО НЕТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ МІКОБАКТЕРІЯМИ**\* | | |
| Клінічні критерії (два)  1. Легеневі симптоми, контрастування вузликового або порожнинного типу на рентгенограмі органів грудної клітки або комп’ютерна томографія з високим розрішенням, що вказує на мультифокальний бронхоектаз із множинними дрібними вузликами (A, I)\*  **та**  2. Відповідне виключення інших діагнозів (A, I)  Мікробіологічні критерії  1. Позитивні культури, отримані як мінімум з двох окремих зразків мокротиння (A, II). Якщо результати (1) не інформативні, слід розглянути необхідність повторних мазків мокротиння на КСБ та культури (C, III).  **або**  2. Позитивні культури є результатом принаймні одного промивання бронхів (C, III)  **або**  3. Трансбронхіальна або інша біопсія легень з мікобактеріальними гістопатологічними ознаками (гранулематозне запалення або КСБ) та позитивною культурою на НТМ або біопсія, що вказує на мікобактеріальні гістопатологічні особливості (гранулематозні при запаленні або КСБ) та одним або кількома промиваннями мокротиння або бронхів з позитивною культурою на НТМ (A, II)  4. Необхідна консультація з фахівцем, коли виділяються НТМ, що іноді або часто представляють ризик забруднення навколишнього середовища (C, III)  5. Слід спостерігати за пацієнтами, у яких є підозра на захворювання легень, спричинене НТМ, але які не відповідають діагностичним критеріям, доки діагноз не буде чітко встановлений або виключений (C, III)  6. Формулювання діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ, саме по собі не вимагає початку терапії, яка є рішенням, заснованим на потенційних ризиках та перевагах терапії для окремих пацієнтів (C, III) | | |
| \* Для отримання інформації про якість доказових даних *див.* Таблицю 1. | | |
| пацієнтів із хронічним респіраторним захворюванням (18, 19, 84). Цей стан називали «колонізацією», і найчастіше описували його при MAC. Концепція колонізації дихальних шляхів із НТМ не була ретельно перевірена. Недостатньо відомо про патофізіологію захворювання легень, спричиненого НТМ, щоб бути впевненим, що колонізація насправді не є недостатньо вираженою або повільно прогресуючою інфекцією. Жодних патологічних досліджень не проводилось, щоб продемонструвати відсутність тканинної інвазії, а більш пізні дослідження з КТВР показали, що у цих пацієнтів часто спостерігається комбінація множинного бронхоектазу та вузликових паренхіматозних захворювань, які наразі зумовлені захворюванням, спричиненим мікобактеріями (90-94). Колонізація без інфекції (тобто, без тканинної інвазії) є недоведеним станом для НТМ. З огляду на повільне прогресування захворювання легень, спричиненого НТМ, клініцист зобов’язаний зібрати достатню кількість зразків із дихальних шляхів для аналізу на КСБ та стежити за пацієнтами протягом належного періоду часу для підтвердження або спростування діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ. Якщо діагноз залишається сумнівним, пацієнт повинен залишатися під спостереженням та проконсультуватися з фахівцем.  Оскільки НТМ можна виділити через забруднення навколишнього середовища, включаючи забруднення клінічних зразків, загалом для діагностики НТМ необхідно більше одного позитивного зразка. Виняток, викладений у діагностичних настановах вище, – це пацієнт із класичними симптомами та рентгенографічними результатами вузликового/бронхоектатичного захворювання легень, спричиненого НТМ, у якого не виділяється мокротиння для аналізу на КСБ. Для цього конкретного типу пацієнтів виділення НТМ, особливо MAC, з одного бронхоскопічного зразка вважається достатнім для діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ. Для більшості НТМ, крім MAC, необхідна консультація із фахівцем для визначення значущості НТМ, виділених з одного бронхоскопічного зразка. Значущість однієї культури мокротиння, позитивної для нетуберкульозної мікобактерії, є невизначеною. У дослідженні 118 чоловіків, що працюють у золотодобувній галузі в Південній Африці, у яких було виділено НТМ, лише 27 % відповідали визначенням випадків ATS щодо захворювання легень, спричиненого НТМ (2, 101). Ця популяція пацієнтів мала високий показник захворюваності на ТБ та ВІЛ-інфекцію; тому більшість пацієнтів (70 %) розпочали емпіричну протитуберкульозну терапію до ідентифікації виду мікобактеріального ізоляту. *M. kansasii*, чутливий до протитуберкульозних препаратів, був найпоширенішим виділеним видом НТМ. Тому для багатьох пацієнтів контрольні (підтверджуючі) зразки КСБ із дихальних шляхів продемонстрували |  | негативні результати. Автори дійшли висновку, що (у 1997 році) визначення випадків ATS було важко застосувати у досліджуваній популяції з високим ризиком. Отже, для вибраних пацієнтів рішення щодо лікування може залежати від патогенного потенціалу ізолятів НТМ, особливо вірулентних видів НТМ, таких як *M. kansasii*, навіть якщо кілька зразків не є позитивними або доступними. Для прийняття цього рішення може бути корисною консультація із фахівцем. За більшості обставин та для більшості ізолятів НТМ із дихальних шляхів одна позитивна культура не є достатньою для діагностики захворювання легень, спричиненого НТМ.  І навпаки, можуть також існувати обставини, коли пацієнти відповідають діагностичним критеріям захворювання легень, спричиненого НТМ, але насправді не мають прогресуючого захворювання або достатньо тяжкої форми захворювання для терапії. Така обставина може виникнути при багаторазовому виділенні низько вірулентного НТМ, такого як *M. fortuitum*, або НТМ, які зазвичай пов’язані із забрудненням зразків (*див.* Таблицю 2). Цим пацієнтам потрібна ретельна клінічна оцінка та збір кількох зразків для аналізу на КСБ з часом та, іноді, більш інвазивні діагностичні процедури. Силою діагностичних настанов є акцент на тривалому спостереженні за пацієнтом через невиражений характер захворювання, спричиненого НТМ. Більшість діагностичних невизначеностей можна подолати за допомогою цього підходу, включаючи визначення значущості виділення менш вірулентних видів НТМ (наприклад, *M. fortuitum*) та видів НТМ, які зазвичай є забруднювачами (*M. gordonae* та комплекс *M. terrae*). Для цього також може знадобитися консультація із фахівцем.  Інтерпретація НТМ у мокротинні ВІЛ-інфікованих пацієнтів представляє особливу проблему. Загалом, для пацієнтів із патологічною рентгенограмою органів грудної клітки, як і раніше застосовуються діагностичні критерії, рекомендовані для осіб із послабленим імунітетом, з акцентом на виключенні інших можливих легеневих збудників. За відсутності рентгенологічних доказів захворювання легень, ізоляти НТМ із дихальних шляхів у ВІЛ-серопозитивних осіб можуть бути обумовлені дисемінованим захворюванням, спричиненим НТМ, або можуть бути передвісником дисемінованого захворювання або демонструвати інфекцію без хронічних наслідків (102). Крім того, деякі види НТМ, які зазвичай вважаються непатогенними, асоціювались із захворюваннями легень у ВІЛ-інфікованої особи. Враховуючи ці міркування, діагностика захворювання легень, спричиненого НТМ, зазвичай не є складною, якщо використовується комбінація клінічних, рентгенологічних та бактеріологічних критеріїв.  Нарешті, існують клінічні проблеми, які не були безпосередньо вирішені у цих діагностичних настановах. Наприклад, значущість |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| НТМ, виділених у пацієнта під час терапії ТБ легень, є невизначеною. Значущість двох видів НТМ, виділених одночасно у пацієнта, також невідома. Особливо добре розпізнається комбінація MAC та *M. abscessus*. На жаль, недостатньо інформації для відповіді на ці питання, тому пацієнти за таких обставин мають звертатися в індивідуальному порядку. Ці події можуть траплятися з більшою частотою через покращення виділення НТМ лабораторіями мікобактеріології. Пацієнти, які мають такі клінічні стани, повинні бути ретельно оцінені на індивідуальній основі, і їм може знадобитися консультація із фахівцем.  **Кістозний фіброз**  ***Епідеміологія.*** До 1990 року НТМ рідко асоціювались із КФ (103). З того часу у багатьох центрах у США та в Європі повідомляють про поширеність НТМ у зразках із дихальних шляхів від 4 до 20 % у обстежених популяціях із КФ. У недавній великій перехресній оцінці поширеності НТМ у США протягом року систематично збирали три зразки з дихальних шляхів у приблизно 1000 осіб у віці 10 років і старше з 21 географічного центру із захворюваністю на КФ (12). НТМ були виділені принаймні з одного з цих зразків у 13 % суб’єктів. Більшість із них мали одну позитивну культуру (70 %), але 16 % мали дві, а 13 % – три позитивні культури. Результати мазка були позитивними у 26 % зразків із позитивною культурою. Найпоширенішими виділеними видами були MAC (76 %) та *M. abscessus* (18 %), причому у кількох суб’єктів (4 %) спостерігалися обидва види. Поширеність НТМ сильно корелює з віком, наближаючись до 40 % у пацієнтів старше 40 років (12), хоча у дітей спостерігається значна частка *M. abscessus* і вони частіше відповідають мікробіологічним критеріям ATS щодо захворювання (104, 105).  ***Патофізіологія.*** Причини високої поширеності НТМ у пацієнтів із КФ не зрозумілі. Основним структурним захворюванням дихальних шляхів та зміненим мукоциліарним кліренсом можуть бути провокуючі фактори. Подібна поширеність НТМ була описана при первинній циліарній дискінезії, яка також характеризується бронхоектазом та зміненим мукоциліарним кліренсом (106). Підвищена поширеність мутацій у гені CF (регулятор трансмембранної провідності при КФ [CFTR]) була відзначена у осіб похилого віку із НТМ та вузликовим/бронхоектатичним захворюванням легень, що свідчить про можливу роль CFTR у схильності до інфекції, спричиненої НТМ (33-35). Передача інших патогенних мікроорганізмів між пацієнтами із КФ, таких як *Burkholderia cepacia*, та часте скупчення пацієнтів у лікарняних палатах протягом тривалого періоду часу викликають питання щодо передачі від людини до людини або внутрішньолікарняного поширення інфекції через систему водопостачання. Два одноцентрові та велике багатоцентрове дослідження з використанням молекулярно-епідеміологічних методів не продемонстрували жодних доказів передачі від людини до людини (12, 104, 107). Подібність частоти відвідувань клініки, днів госпіталізації та використання аерозольних інгаляційних апаратів серед пацієнтів із КФ з позитивними культурами та без них свідчить про відсутність більшого впливу водопровідної води серед пацієнтів із КФ, спричиненим НТМ (12, 104). Незважаючи на те, що загальнодоступні джерела передачі не є загальнодоступними, водопровідна вода залишається потенційним джерелом занепокоєння, як було зазначено в недавньому дослідженні спалаху *M. simiae*, яке включало пацієнта із КФ та множинними позитивними ізолятами мазка (108).  ***Діагностика.*** Загалом, діагностичні критерії захворювання легень, спричиненого НТМ, перелічені раніше в цій заяві, застосовуються також для пацієнтів із КФ. Однак діагностувати захворювання, спричинене цими організмами, може бути досить важко через супутні симптоми та рентгенологічні зміни, пов’язані із КФ. Буде важко виключити інші причини, враховуючи часту наявність інших організмів, таких як *P. aeruginosa* та *Staphylococcus* |  | *aureus*, які пов’язані з подібним клінічним захворюванням. Незважаючи на супутні симптоми, результати КТВР, пов’язані з вузликовою/бронхоектатичною хворобою, можуть відрізнятися від фонових даних КФ (29, 92, 109, 110) (*див.* веб-додаток).  ***Лікування.*** Незважаючи на те, що більшість пацієнтів із КФ, у яких виділяються НТМ, швидше за все, не відповідатимуть мікробіологічним критеріям захворювання на момент початкової позитивної культури, необхідний пильний нагляд за цими пацієнтами. Повідомлялося про численні повідомлення про клінічне погіршення стану та смерть, пов’язані зі стійким виділенням цих організмів, особливо про сильний ріст *M. abscessus* зі зразків із нижніх дихальних шляхів (111-120). Важливо, щоб немікобактеріальні збудники були максимально вилікувані перед початком специфічного протимікобактеріального лікування, враховуючи супутній спектр протимікобактеріальних препаратів для загальних збудників КФ, для полегшення оцінки клінічної відповіді на протимікобактеріальне лікування. Оцінка впливу лікування захворювання, спричиненого НТМ, на клінічні параметри, такі як ОФВ1, може бути додатково обумовлена можливим імуномодулюючим впливом макролідів при КФ (121). Потенційним наслідком широкого застосування низькодозової та тривалої терапії азитроміцином у пацієнтів із КФ є еволюція стійких до макролідів НТМ. Ретельна оцінка можливої ​​інфекції легень, спричиненої НТМ, включаючи множинні культури мокротиння для НТМ, повинна передувати будь-якому початку монотерапії макролідами, а культури для НТМ слід періодично отримувати після цього. Отримання КТВР органів грудної клітки та серійні показники функції легень, ваги та інших клінічних заходів перед початком специфічного протимікобактеріального лікування можуть бути корисними для подальшої оцінки відповіді на лікування. Нестійке поглинання пероральних препаратів у пацієнтів із КФ із недостатністю підшлункової залози та можливою взаємодією лікарських засобів можуть впливати на рівень цих препаратів у секреції з органів дихання (122).  Хірургічне лікування захворювання, спричиненого НТМ, на тлі КФ може бути пов’язане з підвищеним ризиком смертності. Резекція, лобектомія або пневмонектомія повинні бути застосовані для тих, у кого ОФВ1 перевищує 30 % і спостерігається тяжке, симптоматичне, локалізоване захворювання, що не відповідає на агресивну медикаментозну терапію (123-125). Нещодавнє дослідження НТМ, виділених у пацієнтів із КФ перед і після трансплантації, виявило сильну кореляцію між наявністю виділення НТМ до та після трансплантації. Однак захворювання, спричинене НТМ, після трансплантації була відносно рідкісною, і смертність у пацієнтів із захворюванням, спричиненим НТМ, після трансплантації не відрізнялася від смертності без захворювання, спричиненого НТМ (105). Поганий контроль інфекції, спричиненої мікобактеріями, за допомогою медикаментозного лікування та, зокрема, виділення *M. abscessus* до трансплантації може бути факторами ризику розвитку захворювання, спричиненого НТМ, після трансплантації (105, 126, 127). Якщо захворювання піддається лікуванню за допомогою медикаментозної терапії перед трансплантацією, ризик та вплив виділення НТМ після трансплантації можуть викликати менше занепокоєння (105, 116, 128-130). |
|  | ***Рекомендації*:**  1. Дорослі та підлітки із КФ мають проходити періодичні, щонайменше щорічні скринінги культури на НТМ. У періоди клінічного спаду, при відсутності відповіді на лікування збудників, не спричинених НТМ, у всіх пацієнтів із КФ, включаючи дітей, слід проводити аналіз на НТМ (A, II).  2. Пацієнтам, які розглядають монотерапію макролідами як імунотерапію КФ, до початку терапії та періодично після цього слід проходити скринінг мокротиння на НТМ, а пацієнти з повторним виділенням НТМ не повинні отримувати монотерапію макролідами (C, III).  3. Діагностичні критерії та схеми лікування інфекції легень, спричиненої НТМ, у пацієнтів із КФ мають такі самі показники, як і у |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| пацієнтів без КФ, хоча їх може бути важче застосувати через основне захворювання та супутні інфекції (C, III). |  | захворювання легень, спричиненого МАС. Пацієнти, як правило, молодші за осіб із захворюваннями легень, пов’язаними із MAC або іншими НТМ (131). Поява симптомів дуже гостра. Задишка, кашель та лихоманка – найпоширеніші симптоми. Іноді гіпоксемічна дихальна недостатність вимагає госпіталізації або доставлення у відділення реанімації. Пацієнти, як правило, не палять, подібно до пацієнтів з іншими формами алергічного пневмоніту. Хоча все ще не повідомляється, можуть зустрічатися хронічні форми алергічного захворювання легень, спричиненого НТМ.  Мікробіологічні дані є критично важливими для діагностики алергічного захворювання легень, спричиненого MAC, але без виділення, без клінічних, рентгенологічних чи патологічних результатів, що відповідають алергічному захворюванню, спричиненому MAC. Культури, отримані з мокротиння, промивання бронхів, бронхоальвеолярного промивання, біопсії тканин та гідромасажної ванни, демонструють ізоляти MAC. Ідентичне співпадіння цих ізолятів MAC із гідромасажної ванни та культур зі зразків пацієнтів було продемонстровано при аналізі PFGE геномної ДНК або електрофорезі з мультилокусними ферментами. Гістопатологія полягає в ненекротизуючих гранульомах, хоча некротизуючі гранульоми, пневмосклероз або інтерстиціальна пневмонія також можуть бути описані у деяких пацієнтів (149). Розподіл цих дискретних гранульом, як правило, є центролобулярним та бронхіоцентричним, що відрізняє алергічне захворювання легень, спричинене MAC, від саркоїдозу або алергічного пневмоніту. Гістопатологія сама по собі недостатньо відмітна, щоб дозволити діагностувати алергічне захворювання, без візуалізації організму або культури нетуберкульозної мікобактерії. Навіть у випадку неспецифічності, виявлення характерної гістопатології під час біопсії може бути достатньо, щоб викликати підозру для діагностики.  Рентгенографія органів грудної клітки та КТ органів грудної клітки демонструють ненормальні результати в усіх випадках (*див.* веб-додаток). Результати включають дифузні інфільтрати з помітною вузликовістю по всіх легеневих відділах. Крім того, на КТВР часто присутні помутніння на матовому склі, а також мозаїчний малюнок. Тестування легеневої функції демонструє змішані відхилення. Аналізи крові недостатньо специфічні, щоб мати діагностичну цінність.  Встановлення діагнозу алергічного захворювання, спричиненого MAC, цілком схоже на встановлення діагнозу інших захворювань легень, спричинених НТМ. Ключовими елементами діагностики є сумісний клінічний анамнез (включаючи вплив гідромасажної ванни), мікробіологія, рентгенологічні дослідження та гістопатологія, за наявністю. Навіть без патології діагноз алергічного захворювання легень, спричиненого MAC, може бути встановлений таким чином: дуже гострий початок респіраторних симптомів; вплив гідромасажної ванни; характерні рентгенологічні результати; та ізоляти MAC у мокротинні, бронхоальвеолярне промивання, тканини та гідромасажна ванна.  ***Лікування.*** Лікування алергічного захворювання, спричиненого MAC, говорить про суперечки щодо того, чи є це запальний процес, інфекційний процес чи комбінація запалення та інфекції. Немає суттєвих даних, на яких би базувалися конкретні рекомендації щодо лікування; тому рекомендації ґрунтуються на висновку експерта. На додаток до вимоги про уникнення стимулюючого впливу джерела антигену MAC (забруднена гідромасажна ванна) на пацієнта, обговорюється використання протимікобактеріальної терапії, кортикостероїдів або їх комбінації або відсутності. Кортикостероїди можуть прискорити одужання та покращити газообмін. На відміну від інших форм захворювання легень, спричиненого MAC, протимікобактеріальна терапія може бути ефективно проведена протягом більш короткого періоду часу (тобто від 3 до 6 місяців), за умови, що симптоми зникають, мокротиння очищається та рентгенографія органів грудної клітки демонструє кращі результати. Не всі алергічні захворювання, спричинені MAC, потребують лікування протимікобактеріальною терапією. Як правило, прогноз може бути добрим, навіть без протимікобактеріальної терапії (448).  Для профілактики алергічних захворювань рекомендується дотримуватися рекомендацій виробників щодо регулярних процедур технічного обслуговування гідромасажних ванн. Купання перед використанням гідромасажної ванни |
| **Алергічні захворювання**  Нещодавно було визнано синдром захворювання легень, спричиненого НТМ, із проявами, подібними до алергічного захворювання легень. Цей синдром раніше називали «захворюванням легень, спричиненим гідромасажною ванною». Хоча ведуться дискусії, але є компоненти як запалення легень, так і інфекції, що призводить до унікальних особливостей, які суттєво відрізняються від інших захворювань легень, спричинених НТМ (131-138). Неясно, чи відповідають антигени MAC виключно за відповідь господаря, чи існують інші кофактори у гідромасажній ванні (органічні чи неорганічні) або чутливість господаря, яка може сприяти процесу захворювання. У цьому обговоренні термін «гідромасажна ванна» стосується будь-якого закритого, хронічно не дренованого спа-центру, зазвичай включаючи систему вентиляції. Незважаючи на те, що цей синдром описаний переважно з джерелами стоячої води, цей синдром згадувався щонайменше в одному випадку, пов’язаному з домашнім душем (137). Через потенціал набуття цього розладу з багатьох джерел, його зазвичай називатимуть алергічним захворюванням.  ***Епідеміологія.*** Вплив MAC, пов’язаний із захворюванням легень, спричиненим гідромасажною ванною, є загальновизнаною формою алергічного захворювання легень, спричиненого НТМ Інші НТМ, крім MAC, також можуть призвести до алергічного захворювання легень, пов’язаного з гідромасажними ваннами. MAC, як і інші мікобактеріальні організми, має схильність до зростання у закритих гідромасажних ваннах (139-141). Мікобактерії відносно стійкі до дезінфікуючих засобів і можуть рости в широкому діапазоні температур (особливо високих температур). Крім того, мікобактерії також досить стійкі до засобів, що використовуються для дезінфекції, включаючи сполуки четвертинного амонію, фенольні сполуки, йодофори та глутаральдегід. Очікується, що дезінфекція басейнів, терапевтичних басейнів та спа-центрів або гідромасажних ванн хлором знищує немікобактеріальну флору, а отже, може призвести до росту мікобактерій за відсутності конкуруючого живильного середовища. Також збільшеному зростанню НТМ сприяє відсутність дотримання рекомендацій виробника щодо чищення та технічного обслуговування. Пацієнти часто входять у гідромасажну ванну перед купанням, поширюючи забруднення. Цікаво, що пацієнти часто проводять додатковий час у гідромасажній ванні, коли починаються респіраторні симптоми, бажаючи додаткового терапевтичного полегшення, лише щоб отримати більш інтенсивну легеневу відповідь.  Синдром, подібний до алергічного пневмоніту, пов’язаного з НТМ, також може бути пов’язаний із професійним впливом металообробних рідин (142, 143). Мікобактерії ростуть в органічних сполуках цих авідів, включаючи парафіни, соснові олії та поліциклічні ароматичні вуглеводні (144). Мікобактерії також стійкі до важких металів у металообробних рідинах (145). Вплив цих аерозолів призводить до алергічного пневмоніту, подібного до того, який спостерігається при впливі в гідромасажній ванні, але майже виключно пов’язаний з *M. imunogenum*, швидко зростаючою мікобактерією (142, 143). Незважаючи на дезінфекцію кількома засобами, *M. imunogenum* був видалений з металообробної рідини і пов’язаний з рецидивом алергічного пневмоніту (142, 146-148). Це спостереження свідчить про те, що *M. imunogenum* стійкий до більшості біоцидів, що використовуються для рутинної дезінфекції металообробних рідин. Однак примітно, що *M. imunogenum* не видалений з легень уражених працівників. Не чітко встановлено, що *M. imunogenum* є збудником алергічного захворювання або що цей синдром ідентичний алергічному захворюванню, подібному до гідромасажних ванн.  ***Діагностика.*** Характерний прояв алергічного захворювання легень, спричиненого MAC, було порівняно з іншими групами |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| також загалом рекомендується. Вважається, що для пацієнтів із задокументованим захворюванням легень, спричиненим MAC, слід уникати антигену MAC. Хоча використання кортикостероїдів та антимікробних препаратів залишається суперечливим, існує експертна думка, що пацієнти повинні повністю уникати повторного впливу закритих гідромасажних ванн. Як мінімум, закриту гідромасажну ванну в будинку пацієнта слід розміщувати на відкритому повітрі. Деякі експерти виступають за повне переміщення гідромасажної ванни з приміщень пацієнта.  Подібним чином, для металевих шліфувальних машин уникнення мікобактеріального (*M. immunogenum*) антигену є основою терапії. Введення кортикостероїдів також може бути пов’язане з клінічним поліпшенням. *M. imunogenum* стійкий *in vitro* до всіх засобів, крім кількох антимікробних препаратів, і роль антибіотикотерапії не встановлена. |  | цих інфекцій спричинені *M. avium* (20, 154-159). Хоча найчастіше повідомляється про ізоляти MAC та *M. kansasii* з південного сходу США, розповсюджені НТМ зустрічаються з однаковими показниками у всіх географічних регіонах та в усіх групах ризику ВІЛ, що, ймовірно, відображає ступінь чутливості до інфекції, спричиненої НТМ, у цій популяції (22, 159). Механізм набуття організму у осіб із ВІЛ невідомий, хоча передбачається, що це відбувається через потрапляння організму з джерела навколишнього середовища. У пацієнтів, у яких відбувається колонізація дихальних та шлунково-кишкових шляхів, підвищений ризик розвитку дисемінованого захворювання (102). З інфекцій, спричинених іншими організмами, найчастіше повідомляється про *M. kansasii*; однак інші НТМ, включаючи *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. celatum*, *M. conspicuum*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. malmoense* та *M. simiae*, також були описані як причина захворювання легень або дисемінованого захворювання, спричиненого НТМ, при СНІДі (20, 160-169).  Дисеміноване захворювання внаслідок НТМ у осіб із ВІЛ зустрічається лише у пацієнтів із дуже послабленим імунітетом, про що свідчить дуже низький вміст CD4+ T-клітин (20, 154-157). Дослідження природного анамнезу хворих на СНІД в епоху доантиретровірусної терапії показали, що майже у 40 % пацієнтів із менше 10 CD4+ T-клітинами/мкл розвинулося дисеміноване захворювання, спричинене НТМ, протягом 1 року (156). У багатьох пацієнтів із підтвердженим дисемінованим захворюванням, спричиненим НТМ, середній показник кількості CD4+ T-клітин при спостереженні зазвичай становив менше 25 клітин/мкл (156, 157). Усі люди, у яких менше 50 CD4+ T-клітин/мкл, зазнають ризику дисемінованого захворювання, спричиненого НТМ, причому ризик зростає із поступовим зменшенням кількості клітин. Також було продемонстровано, що дисеміноване захворювання, спричинене MAC, є поліклональним у деяких пацієнтів (170). Наразі невідомо, чому деякі збудники НТМ рідко спричиняють дисеміноване захворювання при такому стані. Наприклад, *M. abscessus* викликає захворювання легень у подібних клінічних умовах, як MAC, але не пов’язаний із дисемінованою інфекцією у пацієнтів зі СНІДом. Подібним чином, *M. intracellulare* відповідає за більшість захворювань легень, спричинених MAC, у США, а *M. avium* відповідає за більшість дисемінованих захворювань, спричинених MAC, у пацієнтів зі СНІДом.  Дисеміноване захворювання, спричинене НТМ, дуже рідко зустрічається з будь-якою формою імуносупресії, окрім прогресуючого ВІЛ. Однак повідомляється про розповсюдження НТМ серед дорослих пацієнтів без СНІДу у пацієнтів із послабленим імунітетом із трансплантацією нирок або серця, хронічним застосуванням кортикостероїдів та лейкемією. Найчастіше залучені види ШЗМ, *M. chelonae* та *M. abscessus*, але, як повідомляється, інші види, в тому числі MAC, *M. kansasii* та *M. haemophilum*, викликають захворювання при цьому стані (87, 160, 171-178). Як зазначається у патогенезі, рідкісні генетичні розлади також можуть бути пов’язані з дисемінованою інфекцією, спричиненою НТМ.  ***Клінічна картина.*** У пацієнтів із прогресуючою ВІЛ-інфекцією клінічні прояви дисемінованого захворювання, спричиненого НТМ, мають мінливий характер, і їх можна сплутати з іншими інфекціями. Класичними скаргами у осіб із дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC, є лихоманка (> 80 %), нічне потовиділення (> 35 %) та втрата ваги (> 25 %) (156). Крім того, у багатьох пацієнтів із MAC розвивається біль у животі або діарея. Фізичні дані у пацієнтів із MAC неспецифічні і можуть включати біль у животі або гепатоспленомегалію, хоча пальпуюча лімфаденопатія не є поширеною. Лабораторні відхилення можуть включати тяжку анемію з гематокритом менше 25 %, підвищеною лужною фосфатазою та підвищеною лактатдегідрогеназою (20, 157, 179). Фізичні та лабораторні відхилення, пов’язані з MAC, як правило, виникають протягом 1-2 місяців до початку бактеріємії з організмом (180).  У пацієнтів без СНІДу та дисемінованого захворювання, спричиненого НТМ, захворювання, спричинене MAC, зазвичай представляється як лихоманка невідомого походження, тоді як захворювання, спричинене *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus* та *M. haemophilum*, як правило, представляється як |
| ***Контекст*:**  1. Наразі невідомо жодних методів усунення НТМ із джерела стоячої води вдома чи промислових металообробних рідин.  2. Оптимальна терапія при алергічному пневмоніті, спричиненому MAC, та захворюванні легень, подібному до алергічного пневмоніту, спричиненому *M. imunogenum*, невідома.  ***Рекомендації*:**  1. Щодо закритих басейнів та гідромасажних ванн, виробники загалом рекомендують дотримуватися регулярних процедур технічного обслуговування (включаючи зливання та ретельне очищення ванни та системи фільтрації) та купання перед використанням гідромасажної ванни (C, III).  2. Для будь-якого пацієнта із встановленим алергічним пневмонітом (захворювання легень, спричинене гідромасажною ванною) слід перш за все повністю уникати впливу мікобактеріального антигену. Для захворювання легень, спричиненого гідромасажною ванною, рекомендується уникати впливу антигену MAC, включаючи уникання використання закритої гідромасажної ванни, а для металевих шліфувальних машин рекомендується уникати впливу антигену *M. imunogenum*, включаючи уникання металообробної рідини (A, II).  3. Пацієнти з тяжкою формою захворювання або дихальною недостатністю повинні отримувати преднізон у дозі 1-2 мг/кг/добу, зменшуючи дозу протягом 4-8 тижнів (С, ІІІ).  4. Пацієнтам із послабленим імунітетом, пацієнтам із стійкими захворюваннями після усунення впливу антигену MAC (з кортикостероїдами або без них) або пацієнтам з бронхоектазом слід почати приймати антимікробні препарати з активністю проти MAC, що рекомендовано в інших розділах цього документа, з урахуванням коротшої (3-6 місяців) тривалості терапії (C, III). |  |
| **Реципієнти**  Інфекція, спричинена НТМ, спостерігалася з різною частотою у реципієнтів на гемопоетичні стовбурові клітини; однак нещодавня серія свідчить про те, що показник може зростати. У серії з 571 пацієнта приблизно 3 % мали інфекцію, спричинену НТМ, а інфекція легень була найпоширенішим захворюванням (150). Інфекція легень, спричинена НТМ, нечасто зустрічається у реципієнтів на солідні органи, а не легені. Серед реципієнтів на легені НТМ можуть спостерігатися частіше, ніж *M. tuberculosis*, як причина інфекції легень. Найпоширенішими організмами є MAC та *M. kansasii* (151-153). Інфекція легень, як правило, трапляється в кінці посттрансплантаційного курсу і часто пов’язана з попереднім хронічним відторгненням (130).  **Дисеміноване захворювання**  ***Епідеміологія.*** Дисеміноване захворювання, спричинене НТМ, є однією з найпоширеніших та найтяжчих інфекцій у осіб із прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Незважаючи на те, що повідомлялося про різні види НТМ, переважна більшість (> 90 %) цих інфекцій спричинені MAC, причому понад 90 % |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| множинні підшкірні вузлики або абсцеси, які можуть спонтанно проходити (88, 160, 171, 174-177).  Аутопсійні дослідження продемонстрували, що у пацієнтів зі СНІДом та дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC, уражається більшість внутрішніх органів, навіть якщо локалізуючі ознаки та симптоми не виражені (171). Клінічне захворювання легень не є поширеним явищем для хворих на СНІД. В одній серії із 200 пацієнтів із встановленим дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC, лише у 5 пацієнтів (2,5 %) було виявлено супутнє захворювання легень, спричинене MAC (181). Іноді повідомляється, що MAC є причиною інфекції легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без ознак поширення (182). Хоча MAC не є частою причиною паренхіматозного захворювання легень, він зазвичай виділяється з дихальних шляхів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У дослідженні природного анамнезу пацієнтів, у яких менше 50 CD4+ T-клітин/мкл, під час спостереження приблизно у 10 % спостерігався MAC, виділений зі зразка з дихальних шляхів (102). У цьому дослідженні жоден із пацієнтів, у яких спостерігався MAC у мокротинні, не мав активної форми захворювання легень, хоча у високого відсотка цих людей врешті-решт розвинулася дисемінована інфекція, спричинена MAC. Отже, виявлення MAC у зразку з дихальних шляхів повинно попередити клініциста про необхідність дослідження на дисеміноване захворювання та розгляду профілактичної терапії. Проте перспективний скринінг зразків із дихальних шляхів не рекомендується.  На додаток до природної клінічної картини MAC у хворих на СНІД, як описано вище, у осіб, які розпочали антиретровірусну терапію, може розвинутися «синдром відновлення імунної системи» або «парадоксальна реакція» внаслідок MAC (183-186). Ці симптоми описують відповідь пацієнтів, які нещодавно розпочали високоактивну терапію ВІЛ-інфекції, та у яких потім розвиваються місцеві запальні симптоми, пов’язані з їх основною інфекцією, спричиненою MAC. Гнійна лімфаденопатія з набряками та болем у шийних, пахвових або паховими вузлах є найпоширенішим проявом цього синдрому. Інші прояви можуть включати легеневі інфільтрати, абсцеси м’яких тканин або захворювання шкіри. У пацієнтів часто спостерігається лихоманка, але нема інших компонентів синдрому, що спостерігаються у пацієнтів з бактеріємією, спричиненою MAC.  Метод діагностики дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, як правило, неінвазивний, оскільки понад 90 % осіб із дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC, мають позитивні культури крові. Для безсимптомних осіб із низьким вмістом CD4+ Т-клітин не рекомендуються звичайні культури. Для симптоматичних пацієнтів з двома негативними культурами крові іноді показана біопсія та культура кісткового мозку або печінки. Особам із лімфаденопатією часто показано висічення легкодоступного вузла для гістопатології та культури, оскільки більшість із цих осіб не мають бактеріємії. Пацієнтам із внутрішньогрудною, внутрішньочеревною або заочеревинною аденопатією для діагностики може знадобитися тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія уражених лімфатичних вузлів.  **Захворювання лімфатичної системи**  ***Епідеміологія.*** Найпоширенішою формою захворювання, спричиненого НТМ, у дітей є шийна аденопатія (187). Інфекція підщелепних, субмаксилярних, шийних або преаурикулярних лімфатичних вузлів у дітей у віці від 1 до 5 років є найпоширенішим проявом лімфаденіту, спричиненого НТМ (187-191). За відсутності ВІЛ-інфекції лімфаденіт, спричинений НТМ, рідко вражає дорослих. Випадки шийної аденопатії найчастіше спостерігаються одночасно з тим, що антитіла до LAM швидко зростають у популяції. Ці висновки можуть демонструвати, що діти у цьому віці можуть частіше контактувати з джерелами НТМ, такими як ґрунт та вода. Дорослі з позитивними результатами шкірних тестів на антигени НТМ, ймовірно, набули безсимптомної інфекції за останні роки. Показники MAC шийної аденопатії почали різко зростати в США наприкінці 1970-х років (189). Факторів ризику, що спричиняють розвиток шийного лімфаденіту у дітей, не виявлено, але у дітей, які отримують |  | імунізацію бацилами Кальметта-Герена, знижується ризик розвитку шийної аденопатії, спричиненої MAC (192, 193).  Наразі приблизно 80 % випадків підтвердженої культури лімфаденіту, спричиненого НТМ, обумовлені MAC (189). У США та Австралії інші випадки спричинені *M. scrofulaceum*, тоді як у Скандинавії, Сполученому Королівстві та інших районах Північної Європи *М. malmoense* та *M. haemophilum* стали основними збудниками після MAC (194-197). Показник поширеності MAC змінився порівняно з періодом 30 років тому, коли у більшості географічних районів повідомлялося про *M. scrofulaceum* як про найпоширеніший етіологічний фактор (187, 189). Існує припущення, що водопровідна вода була джерелом *M. scrofulaceum*, а широке використання хлорування призвело до зникнення цього виду, який є відносно чутливим до хлору, порівняно з іншими видами НТМ.  ***Клінічна картина.*** Захворювання виникає раптово і рідко пов’язане із системними симптомами. Уражені лімфатичні вузли, як правило, односторонні (95 %) і не є чутливими. Вузли можуть швидко збільшуватися і навіть розриватися з утворенням синусових вузлів, що призводить до тривалого місцевого дренування. Інші вузлові групи поза головою та шиєю, включаючи середостінні вузли, можуть іноді уражатися (189). Аксіальна КТ з підвищеним контрастом при лімфаденіті, спричиненому НТМ, демонструє асиметричну аденопатію з кільцево-посилюючими масами, які можуть уражати жир і шкіру, але з мінімальним запальним розтягуванням підшкірного жиру (191).  Найважливішим альтернативним діагнозом є туберкульозний лімфаденіт. У США повідомляється, що лише близько 10 % підтвердженого культурою шийного лімфаденіту, спричиненого мікобактеріями, у дітей спричинені *М. tuberculosis* (189). На відміну від цього, у дорослих понад 90 % підтвердженого культурою мікобактеріального лімфаденіту обумовлено *M. tuberculosis* (2). Важливо відрізнити туберкульоз від лімфаденіту, спричиненого НТМ, оскільки перший вимагає не тільки медикаментозної терапії, але й відстеження громадського здоров’я. При лімфаденіті, спричиненому НТМ, як правило, в анамнезі немає випадків ТБ, скринінгові шкірні туберкулінові тести PPD членів сім’ї, як правило, є негативними, а рентгенограма органів грудної клітки є нормальною. Хоча результати не є інформативними, усім пацієнтам, дітям і дорослим із підозрою на лімфаденіт, спричинений мікобактеріями, слід пройти шкірний туберкуліновий тест. Діти з лімфаденітом, спричиненим НТМ, які пройшли помірний шкірний туберкуліновий тест (5 шкірних туберкулінових тестів), мають діапазон відповідей від негативних до позитивних; до однієї третини в одній серії демонстрували відповіді на індурацію 10 мм і більше (198). Наразі жоден комерційний матеріал для шкірного тесту на НТМ не доступний для клінічного використання в США.  ***Діагностика.*** Користь тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії для отримання діагностичного матеріалу є різною (199-201). Однак у більшості випадків спостерігаються множинні гранульоми або інші типи сумісної цитопатології, такі як суміш дегенеруючих гранулоцитів, лімфоцитів та епітеліоїдних гістіоцитів.  Передбачуваний діагноз лімфаденіту, спричиненого НТМ, заснований на гістопатологічному вигляді лімфатичного вузла, що демонструє казеозні гранульоми з КСБ або без них, а в більшості випадків – негативний результат шкірного туберкулінового тесту. Неможливість завдяки культурі лімфатичних вузлів виявити *М.* *tuberculosis* надає вагоміші передбачувані доказові дані для діагностики лімфаденіту, спричиненого НТМ.  Точний діагноз лімфаденіту, спричиненого НТМ, ставиться шляхом виділення збудника з культур лімфатичних вузлів. Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія або висікання та дренування уражених лімфатичних вузлів без повної резекції уражених вузлів може супроводжуватися утворенням фістул із хронічним дренуванням (188). Також іноді використовують ексцизійну біопсію. Слід наголосити: ексцизійна біопсія преаурикулярних лімфатичних вузлів несе за собою значний ризик ураження лицьового нерва. Навіть із висіченим вузлами, що демонструють сумісну гістопатологію, лише від 50 до 82 % виявлять позитивні культури (188, 189). Деякі |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| випадки із позитивними результатами мазка, негативними результатами культури, можуть бути зумовлені вибагливими видами, такими як *M. haemophilum* або *M. genavense* (162, 202). Отже, культура підозрюваного лімфаденіту, спричиненого НТМ, повинна включати процедури виділення цих вибагливих видів (*див.* Лабораторні дослідження).  ***Лікування.*** Рекомендації щодо лікування лімфаденіту, спричиненого НТМ, викладені в обговореннях окремих видів НТМ. Основоположним принципом для більшості випадків локалізованого лімфаденіту, спричиненого НТМ, що виникають у пацієнтів із послабленим імунітетом внаслідок будь-якого виду НТМ, є повна резекція лімфатичних вузлів.  **Захворювання шкіри, м’яких тканин та кісток**  ***Епідеміологія.*** Видами НТМ, які найчастіше викликають локалізовані інфекції шкіри та підшкірної клітковини, є *M.* *fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. Marinum* та *M*. *ulcerans* (88, 173, 203). Однак практично всі види НТМ описані як причини захворювань шкіри (87, 88, 203).  ***Клінічна картина.*** Приклади уражень шкіри, спричинених НТМ, можна переглянути у веб-додатку. Локалізоване дренування або утворення абсцесу на місці проколених ран (наприклад, після наступу на цвях) або відкриті травми або переломи найчастіше обумовлені видами ШЗМ *M. fortuitum*, *M. abscessus* або *M. chelonae* (173). Також спостерігаються внутрішньолікарняні інфекції шкіри та м’яких тканин, спричинені цими трьома видами (83, 173, 204-213). Сюди входять інфекції тривалих внутрішньовенних або перитонеальних катетерів, постін’єкційні абсцеси, інфекції після ліпосакції або інфекції хірургічних ран шкіри після маммопластики, інфекції після коронарного шунтування серця або інфекції рогівки після лазерної кератопластики *in situ* (LASIK) (173, 204, 209, 211, 214-217). Діагноз ставлять шляхом посіву конкретного збудника з дренажного матеріалу або біопсії тканини. Біопсія тканин – найчутливіший засіб отримання зразка для культури.  Хронічна гранулематозна інфекція, спричинена НТМ, може розвинутися в оболонках сухожиль, синовіальних сумках, суглобах та кістках після безпосереднього зараженням організмами через випадкові травми, хірургічні розрізи, проколені рани або ін’єкції, включаючи внутрішньосуглобові або бурсальні стероїди. *M. marinum* та MAC особливо часто спричиняють тендосиновіт кисті, хоча також можуть спостерігатися *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* та *M. kansasii* (87, 203, 218, 219). Комплекс *M. terrae* (особливо *M. nonchromogenicum*) також був виділений із синовіальної тканини кисті або зап’ястя, і він, як правило, пов’язаний із невираженою формою хронічного захворювання. Остеомієліт, спричинений НТМ, після травми тупим предметом відзначений у однієї серії пацієнтів (220). Іноді осьові кістки та кінцівки були інфоковані без видимих ​​травм, імовірно через гематогенну інфекцію. Після операції на серці спостерігався остеомієліт грудини, спричинений *М. abscessus* або *M.* *fortuitum*, як із епідемічним, так і зі спорадичним захворюванням (204, 205, 209, 216).  **Захворювання та профілактика захворювань, пов’язаних із охороною здоров’я та гігієною**  Попередні заяви про НТМ спеціально не стосувалися профілактики захворювань, спричинених НТМ. Оскільки НТМ зустрічаються у навколишньому середовищі, і багато питань щодо набуття НТМ та патофізіології залишаються без відповіді, важко було розробити практичні та ефективні стратегії для уникнення захворювань, спричинених НТМ. Однак поступово з’являється інформація у цих галузях, і вивчено вже достатньо, щоб розпочати реалістичне обговорення профілактики захворювань, спричинених НТМ. Широка або всеохоплююча дискусія щодо профілактики захворювань все ще потребує кращого визначення та ідентифікації резервуару(ів), відповідального(их) за більшість захворювань, спричинених НТМ (особливо захворювань легень), факторів, пов’язаних із передачею захворювання, та ризиків чутливості. Дві основні галузі, де наразі найактуальнішою є профілактика захворювань, спричинених НТМ, – це не випадково, дві галузі, в яких джерело організму |  | зрозуміле: передача захворювання шкіри та м’яких тканин, пов’язане з охороною здоров’я, та алергічне захворювання легень із закритих джерел стоячої води.  Протягом останніх двох десятиліть було описано багато випадків захворювань, спричинених НТМ, а також спалахів, пов’язаних із охороною здоров’я (множинні або рецидивуючі інфекції, спричинені НТМ, пов’язані з одним приладом або процедурою), та псевдоспалахів (передбачуваних спалахів через хибнопозитивні культури НТМ). Дослідження спалахів, пов’язаних із охороною здоров’я, або псевдоспалахів, спричинених НТМ, включаючи використання хромосомного ДНК-типування з ПФГЕ, показали, що водопровідна вода, лід, приготовлений з водопровідної води, оброблена водопровідна вода, що використовується для діалізу, та дистильована вода, що використовується для приготування розчинів, таких як генцианвіолет, є поширеними джерелами вказаних організмів (83, 209-211, 213, 206, 212, 221, 222). НТМ були виявлені у комунальній системі водопостачання чи системі постачання очищеної води у 95 із 115 (83 %) центрах діалізу по всій території США (223). У дослідженні запасів питної води у Лос-Анджелесі, штат Каліфорнія, ізоляти MAC були виділені у 42 із 108 (32 %) випробуваних місць, які включали будинки, лікарні, комерційні будівлі та водойми (224). *M. kansasii*, *M. xenopi* та *M. simiae* виділяються майже виключно з міських джерел води і рідко з інших джерел навколишнього середовища (225). Кілька видів мікобактерій, включаючи *M. xenopi*, *M. smegmatis*, *M. simiae* та MAC, є термофільними, виживають і добре ростуть за температури 45 °C. Ці види здатні рости в лікарняній воді за температури до 55 °C. Види НТМ, включаючи *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* та *M. mucogenicum*, не переносять температур вище 45 °C і, як правило, зустрічаються лише в системах холодного водопостачання.  Біоплівки, які є плівковим шаром на твердих (трубопровід) та рідких (вода) поверхнях, вважаються частим місцем зростання мікобактерій (226). Клітинна стінка, насичена мікобактеріальними жирними кислотами та воском, призводить до гідрофобної поверхні клітин, що сприяє прилипанню до твердих субстратів (наприклад, труб та листя) у водних середовищах, що призводить до стійкості мікобактерій та їх стійкості до змивання при високих потоках. В одному дослідженні 50 зразків біоплівки в різних системах водопостачання Німеччини, 90 % відібраних біоплівок містили мікобактерії (226). Ця плівка присутня майже в усіх системах збору та водопровідних системах і, ймовірно, надає аліментарну підтримку організмів.  Більшість спалахів та псевдоспалів захворювань, спричинених мікобактеріями, пов’язаних із охороною здоров’я, включають ШЗМ, особливо *M. fortuitum* та *M. abscessus*.Ці види мікобактерій, як і інші, неймовірно витривалі, і протистоять активності ртутьорганічних сполук, хлору, 2 %-их концентрацій формальдегіду та лужного глутаральдегіду та інших поширених дезінфікуючих засобів (225).  Спалахи НТМ, пов’язані з охороною здоров’я, включають спалахи, пов’язані з операцією на серці (в першу чергу середні рани після стернотомії), ін’єкціями, особливо з альтернативною медичною допомогою (через забруднені біологічні препарати або багатодозові флакони), пластичною хірургією, ліпосакцією, LASIK, спалахи, пов’язаними з діалізом, тривалими центральними внутрішньовенними катетерами, заміщенням трубки для тимпаностомії середнього вуха та різні хірургічні процедури (83, 206, 213, 215-217, 222, 227-239). Загальним фактором спалахів, пов’язаних із охороною здоров’я, вважається вплив рідини, зараженої НТМ, як правило, водопровідної води, на чутливих осіб.  Нещодавно в Каліфорнії та Джорджії повідомлялося про спалахи мікобактерій фурункульозу *M. fortuitum* та *M. mageritense* (останній – нещодавно описаний ШЗМ), пов’язаний із ваннами для ніг у манікюрних салонах (240-243). В усіх випадках НТМ культивували у пацієнтів та на вхідному всмоктувальному фільтрі гідромасажних ванн (спа-центрів для ніг), які містили волосся та інше сміття. Ізоляти з гідромасажної ванни згодом були молекулярно |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ідентифіковані як ті самі штами, що були виділені у пацієнтів. Крім того, для кожного пацієнта головним фактором ризику було попереднє гоління ніг.  Спорадичні інфекції в медичних закладах описувались у тих самих умовах, що і спалахи та псевдоспалахи мікобактерій. Найпоширенішою спорадичною інфекцією, пов’язаною з охороною здоров’я, є катетерний сепсис через центральні венозні катетери. Інфекції хірургічної рани найчастіше спостерігаються після операції на молочній залозі (збільшення або зменшення, але рідко при мастектомії при раку молочної залози). Однак про них також повідомлялося після введення протезів, таких як (серед іншого) штучні клапани серця, штучні коліна та стегна, імплантати кришталиків та металеві стрижні, введені в хребці або довгі кістки для стабілізації переломів (244, 245).  Псевдоспалахи, пов’язані з охороною здоров’я, найчастіше пов’язані з бронхоскопією, включаючи використання нестерильної місцевої анестезії, забруднених та/або неправильно функціонуючих окремих бронхоскопів, забрудненої води для кінцевого полоскання (водопровідною водою) та забруднених автоматизованих засобів для промивання ендоскопів, які використовували кінцевий цикл полоскання водопровідною водою (246-249). Бронхоскопія вважається нестерильною процедурою, але, з урахування інфекцій, спричинених НТМ, пов’язаних з охороною здоров’я, водопровідна вода неприйнятна, особливо для кінцевого полоскання. Псевдоспалахи, пов’язані з бронхоскопом, найчастіше включають ШЗМ (особливо *M. abscessus* та *M. imunogenum*), але також включають повільно зростаючі види НТМ (143).  Також повідомлялося про численні небронхоскопічні псевдоспалахи захворювання, які, як правило, включають ШЗМ та забруднені розчини з водопровідної води (рідина або лід). Нещодавно були описані шістдесят п’ять ізолятів *M. simiae* 62 пацієнтів у базовій лікарні у місті Х’юстон, штат Техас (250). Організм вирощували в різних зразках води, отриманих у лікарні та професійному корпусі. У жодного із пацієнтів, у яких було виділено *M. simiae*, не спостерігалося клінічних захворювань, і жоден не отримував антибактеріальну терапію. Тридцять один ізолят *М. simiae*, пов’язаний зі спалахом у навколишньому середовищі та серед людей, демонстрував на ПФГЕ незрозумілі або тісно пов’язані моделі і вважався клональним. Резервуаром для цього псевдоспалаху стала забруднена система водопостачання в лікарні. Подібний спалах був описаний у Сан-Антоніо, штат Техас (108). Знову водопровідна вода була встановлена як джерело організмів.  Псевдоспалахи захворювань, спричинених мікобактеріями, пов’язаних із охороною здоров’я, є проблематичними з ряду причин. Сюди входять неналежна терапія при підозрі на ТБ, ризики побічних явищ, пов’язаних із лікарськими засобами, непотрібні витрати на лікарню та пацієнтів, психологічний стрес для пацієнтів, що дізнаються про серйозне захворювання, якого насправді не мають, а також можливість розвитку медико-правових ускладнень. Хибнопозитивні культури також затримують замовлення тестів для встановлення альтернативного діагнозу.    ***Рекомендації*:**  1. Профілактика спалахів та псевдоспалах НТМ, пов’язаних із охороною здоров’я:  a. Внутрішньовенні катетери: Пацієнтам із постійними центральними катетерами, особливо реципієнтам на кістковий мозок, слід уникати контакту або забруднення катетера водопровідною водою (B, II).  b. Фіброоптичні ендоскопи: Слід уникати використання водопровідної води в автоматизованих ендоскопічних пральних машинах, а також при ручному очищенні. Прилади слід ополіскувати спиртом. Див. «Настанови Асоціації спеціалістів з інфекційного контролю та епідеміології (APIC) щодо запобігання та контролю за інфекціями при гнучкій ендоскопії» за посиланням [www.apic.org](http://www.apic.org) для |  | детального обговорення очищення та дезінфекції ендоскопічного обладнання (A, II).  c. Місцеві ін’єкції: Уникати бензалконію хлориду (наприклад, Зефірану) в якості дезінфікуючого засобу для шкіри, оскільки він сприяє зростанню мікобактерій, таким як *M. abscessus*.Уникати використання багатодозових флаконів (A, II).  d. Визнати та уникати ризику альтернативної медицини, яка передбачає ін’єкції невідомих або не затверджених речовин (C, III).  e. Хірургічне втручання: (*1*) Не використовувати водопровідну воду та/або лід, приготований з водопровідної води, в операційній, особливо під час операції на серці або маммопластики (A, II). (*2*) Не промивати і не забруднювати відкриті рани водопровідною водою (A, II). (*3*) Амбулаторні установи, які проводять пластичні операції, такі як ліпосакція або пластична операція збільшення молочної залози, повинні ретельно дотримуватися рекомендацій щодо стерилізації (C, III).  f. Збір мокротиння: Не дозволяти хворому пити або полоскати рот водопровідною водою перед збором зразку мокротиння (C, III).  2. Визнання спалахів: Ознайомитися зі спалахами, пов’язаними з охороною здоров’я, і псевдоспалахами, а також організмами (зазвичай ШЗМ), які найчастіше зустрічаються, і почати лікування якомога швидше, щоб зупинити цю передачу (C, III).    Рекомендації щодо профілактики захворювання легень, спричиненого НТМ, залишаються незрозумілими. Визначити джерела навколишнього середовища, відповідальні за набуття багатьох НТМ, дуже складно. Наприклад, геномне типування клінічних ізолятів MAC демонструє значну неоднорідність у виділених штамах MAC, можливо, через тривале та широко розповсюджене середовище проживання цих організмів. Існує майже стільки ж штамів MAC, скільки ізолятів MAC. Це різноманіття штамів ускладнить ідентифікацію конкретних джерел інфекції, спричиненої MAC. Однак той факт, що популяції, чутливі до інфекції, спричиненої НТМ, такі як пацієнти з КФ та пацієнтки у постменопаузі, які підхопили повторну інфекцію, спричинену НТМ, піднімає питання: чи може охорона навколишнього середовища захистити пацієнтів від інфекції легень, спричиненої НТМ? Наприклад, закритий душ є відомим джерелом НТМ, особливо MAC (137). Чи повинні пацієнти з відомими або попередніми захворюваннями легень, спричиненими мікобактеріями, або відомим бронхоектазом уникати душу (або інших джерел розпиленої води)? Щодо цих важливих питань не був досягнутий консенсус серед експертів.  Також проблематичними є загальнодоступні або лікарняні системи водопостачання, які, як відомо, забруднюються видами мікобактерій, такими як *M. xenopi*, *M. avium*, *M. kansasii* та *M. simiae*. Хоча вони пов’язані з псевдоспалахами, у чутливого господаря (наприклад, у пацієнта з бронхоектазом) ці види можуть спричинити захворювання (108). Це питання слід розглянути працівникам охорони здоров’я.  **ВИДИ НТМ: КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ**  Види НТМ, які зустрічаються клінічно, обговорюються нижче. Оскільки MAC та *M. kansasii* є найпоширенішими клінічно значущими НТМ (у США), вони обговорюються спочатку. Інші НТМ перелічені в алфавітному порядку за назвами видів.  Першим етапом для визначення нетуберкульозної мікобактерії, після негативного результату на *М. tuberculosis* за результатами тесту на ампліфікацію нуклеїнової кислоти, часто є швидкість росту ізоляту НТМ, особливо при швидкому зростанні. Оскільки ШЗМ часто виділяють за подібних клінічних обставин, |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| представники цієї групи організмів відзначаються за скороченням ШЗМ.  Існує кілька важливих міркувань щодо перегляду наведеної нижче інформації.    ***Контекст та загальні рекомендації*:**  1. НТМ – це рідкісні клінічні збудники; насправді деякі види частіше виділяються в результаті забруднення зразків, ніж внаслідок захворювання. Однак навіть ці види можуть за певних обставин викликати клінічне захворювання. Тому клініцист завжди повинен знати контекст, в якому був отриманий ізолят НТМ, щоб точно оцінити клінічну значущість цього ізоляту. Коли виникають питання щодо клінічної значущості ізоляту НТМ, настійно рекомендується консультація з фахівцем (C, III).  2. Рекомендації щодо лікування найпоширеніших НТМ даються на підставі лише кількох встановлених випадків. З урахуванням цього обмеження, якщо не зазначено інше, тривалість терапії для більшості легеневих збудників НТМ заснована на рекомендаціях щодо лікування найпоширеніших видів, таких як MAC та *M. kansasii* (наприклад, 12 місяців негативних результатів культур мокротиння під час терапії). Для дисемінованого захворювання тривалість лікування для більшості збудників НТМ така ж, як і для дисемінованої інфекції, спричиненої MAC (C, III).  3. Лікування захворювання, спричиненого НТМ, як правило, не є аналогічним лікуванню ТБ. Чутливість *in vitro* для багатьох НТМ погано корелює з клінічною відповіддю на протимікобактеріальні препарати. Рекомендації щодо рутинного тесту для визначення чутливості *in vitro* до ізолятів НТМ обмежені (*див.* Лабораторні дослідження). Клініцист повинен використовувати дані про чутливість *in vitro* з урахуванням їх обмежень. *Див.* розгорнуте обговорення чутливості *in vitro* у Лабораторних дослідженнях (B, II).  4. Емпірична терапія при підозрі на захворювання легень, спричиненого НТМ, не рекомендується (C, III).  5. Не існує загальновизнаних критеріїв вибору пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим НТМ, для резекції. Як правило, чим складніше медикаментозне лікування збуднику НТМ, тим більша ймовірність операції з точки зору співвідношення переваг/ризиків. Консультація з фахівцем настійно рекомендуються (C, III).    **Комплекс *Mycobacterium avium* (MAC)**  ***Організм.*** Комплекс *M. avium* або MAC (також МАІ) включає принаймні два види мікобактерій, *M. avium* та *M. intracellulare*. Ці два види неможливо диференціювати на основі традиційних фізичних та біохімічних випробувань. Існують специфічні зонди ДНК для ідентифікації та диференціації *M. avium* та *M. intracelluare*. *M. avium* є найважливішим збудником при дисемінованому захворюванні, тоді як *M. intracellulare* – найпоширеніший респіраторний збудник. Наразі не існує жодної переваги щодо прогнозування та лікування для рутинного поділу ізолятів MAC на *M. avium* або *M. intracellulare*. Однак таке відокремлення може бути важливим для дослідницьких цілей і може мати прогностичні та терапевтичні наслідки в майбутньому.  ***Епідеміологія.*** Організми MAC поширені в багатьох ділянках навколишнього середовища, включаючи воду та ґрунт, а також у тварин (17, 88). Встановлено, що MAC колонізує природні джерела води, закриті системи водопостачання, басейни та гідромасажні ванни (133, 139, 251-253). Захворювання легень, спричинене MAC, частіше зустрічається на південному сході США, ніж в інших регіонах країни, але, як |  | зазначалося раніше, дані досить обмежені (22). Зазвичай вважається, що джерела навколишнього середовища, особливо природні води, є резервуаром для більшості людських інфекцій, спричинених MAC. Аерозолі прісної та солоної води можуть містити MAC, і вони також були запропоновані як засоби, що призводять до передачі захворювання дихальних шляхів, спричиненого MAC (140, 252). Рідко ідентифікуються конкретні місця, в яких пацієнти набувають MAC, але вплив рециркуляційних систем гарячого водопостачання було визначено як один із шляхів набуття MAC у хворих на СНІД (251, 253). Однак для цього джерела можна простежити менше 15 % випадків, що вказує на те, що інші природні резервуари також важливі. Особи, інфіковані MAC, не є розповсюджувачами організмів для інших осіб, а також немає доказів передачі від тварини до людини.  ***Захворювання легень, спричинене MAC.*** Клінічні картини. Природний анамнез захворювання легень, спричиненого MAC, залежить від наявності одного з двох типів клінічного захворювання. Рентгенограми органів грудної клітки та КТВР, що показують типові відхилення двох форм захворювання легень, спричиненого MAC, наведені у веб-додатку. Традиційно визнаним проявом захворювання легень, спричиненого MAC, є апікальне фіброзно-порожнинне захворювання легень, іноді з великими порожнинами, у чоловіків у віці 40-50 років, які курять сигарети і, часто, надмірно споживають алкоголь (254, 255). Якщо її не лікувати, ця форма захворювання, як правило, прогресує протягом відносно короткого періоду часу, від 1 до 2 років, і може призвести до значної легеневої та дихальної недостатності (254, 255).  Захворювання легень, спричинене MAC, також проявляється вузликовими та інтерстиціальними вузликовими інфільтратами, які часто зачіпають праву середню частку або язик, переважно у світлошкірих жінок у постменопаузі, які не курять (36, 37, 90, 91, 256). Захворювання легень, спричинене MAC, у цій популяції іноді позначається як «синдром леді Віндомер» (256). Ця форма захворювання, яку називають «вузликовим бронхоектазом» або «вузликовою бронхоектатичною хворобою», прогресує набагато повільніше, ніж кавернозний ТБ легень, так що для демонстрації клінічних або рентгенографічних змін необхідне тривале спостереження (від кількох місяців до кількох років). Однак навіть при цій недостатньо вираженій формі захворювання смерть може бути пов’язана з прогресуванням захворювання (36). Ця форма захворювання легень, спричиненого MAC, рентгенологічно характеризується результатами КТВР, які включають множинні невеликі периферичні легеневі вузлики з центром на бронхо-судинному дереві та циліндричний бронхоектаз. Структура КТРВ для цих переважно периферичних, невеликих вузликових щільностей була названа «деревом у бруньках» і відображає запальні зміни, включаючи бронхіоліт.  На підтримку MAC в якості збудника в цій ситуації, ВІЛ-серонегативні пацієнти зі скупченням дрібних вузликів на периферії легені, пов’язаних з ектатичними змінами дренуючих бронхів, часто мають позитивні культури дихальних шляхів на MAC та гранулематозне запалення, що лікується завдяки трансбронхіальній біопсії, що передбачає тканину інвазію MAC, а не колонізацію дихальних шляхів (109). Крім того, пацієнти з позитивною культурою, які отримували терапію, спрямовану на MAC, відповідали на конверсію мокротиння або поліпшення результатів рентгенографії.  У пацієнтів із вузликовим/бронхоектатичним захворюванням легень, спричиненим MAC, часто спостерігаються додаткові мікробіологічні результати, пов’язані з бронхоектазом, включаючи культури дихальних шляхів, позитивні на *P. aeruginosa*, а іноді і на інші НТМ, такі як *M. abscessus*. Загострення бронхоектазу, спричиненого не мікобактеріями, часто ускладнюють оцінку та лікування захворювання, спричиненого MAC, а стратегії, спрямовані на бронхоектатичну хворобу, такі як кліренс дихальних шляхів, можуть полегшити симптоми пацієнтів.  Невідомо, чи є бронхоектаз наслідком інфекції, спричиненої мікобактеріями, або іншими процесами та схильністю до подальшої інфекції, спричиненої мікобактеріями. Зазначені вище спостереження сумісні з інфекцією, спричиненою мікобактеріями, та гранулематозним запаленням як процесом, що спричиняє бронхоектаз у деяких пацієнтів, але вони не надають доказів (109). В одному нещодавньому |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| дослідженні вивчали висічену легеневу тканину у пацієнтів із кавернозним ТБ легень, спричиненим MAC, а також припустили, що етіологією бронхоектазу було гранулематозне запалення (257). Однак при деяких захворюваннях, таких як КФ або перенесений ТБ легень, бронхоектаз призводить до захворювання, спричиненого MAC. Планова оцінка основних причин бронхоектазу, таких як КФ або дефіцит ААТ, у пацієнтів із вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою МАС, наразі є первинним інструментом дослідження, за винятком осіб у групі високого ризику. Немає єдиної думки щодо рутинного тестування цих станів у пацієнтів із вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою MAC.  ***Медикаментозне лікування захворювання легень, спричиненого MAC (M. avium, M. intracellulare)*** Медикаментозне лікування захворювання легень, спричиненого MAC, протитуберкульозними препаратами у ВІЛ-негативних пацієнтів дало суперечливі результати. Основними обмеженнями для ефективної терапії була відсутність антимікробних препаратів з низькою токсичністю та хорошою активністю *in vivo* проти організму. Більшість протитуберкульозних препаратів першого ряду мають у 10-100 разів меншу активність *in vitro* проти ізолятів MAC, ніж проти *M. tuberculosis*.У кількох дослідженнях, у яких початковий показник конверсії мокротиння був високим (> 50 %), тривале спостереження з метою встановлення постійної конверсії мокротиння зазвичай не документувалось (258-261). Два дослідження, що оцінювали тривалу відповідь на лікування протитуберкульозними препаратами, запропонували приблизно на 50 % більш тривалу сприятливу відповідь (258, 262). Рецидиви після медикаментозної терапії із схемами лікування протитуберкульозними препаратами були загальними, і найкращі результати часто спостерігалися у пацієнтів, які перенесли резекцію (263, 264).  Роль тесту для визначення чутливості *in vitro*, особливо для протитуберкульозних препаратів, не встановлена. Нещодавно опубліковане проспективне та порівняльне дослідження з оцінки протитуберкульозних препаратів для лікування захворювання легень, спричиненого MAC, було розпочато наприкінці 1980-х років у Сполученому Королівстві (255). Пацієнти отримували рифампіцин та етамбутол або рифампіцин, етамбутол та ізоніазид. Не було взаємозв’язку між відповіддю на лікування та чутливістю *in vitro* ізоляту MAC пацієнта до протитуберкульозних препаратів. Одне дослідження припустило, що початкова відповідь на терапію у пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, корелювала з кількістю препаратів у схемі лікування, до яких MAC демонстрував чутливість *in vitro* (265). Однак суттєвої кореляції між відповіддю на лікування та кількістю препаратів із чутливістю *in vitro* не було при тривалому спостереженні за цими пацієнтами. Ще два недавні дослідження в Японії також не змогли продемонструвати кореляцію між чутливістю *in vitro* до рифампіцину, етамбутолу та стрептоміцину та клінічною відповіддю на захворювання, спричинене MAC (449, 450). Залишаються важливими та невирішеними питання щодо MAC та тесту для визначення чутливості *in vitro*, включаючи те, які концентрації лікарських засобів слід перевіряти та чи може оцінка комбінацій лікарських засобів бути більш передбачуваною, ніж окремі лікарські засоби, щодо клінічного результату.  Основним терапевтичним прогресом у лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC, стало введення нових макролідів, кларитроміцину та азитроміцину, які мають значну *in vitro* та клінічну активність проти MAC. Структурно азитроміцин є азалідом; однак, через подібність азалідів до макролідів, термін «макролід» буде використовуватися для позначення їх комбінації. Хоча МІК кларитроміцину для MAC знаходяться в межах пікових досяжних рівнів у сироватці крові (1-4 мкг/мл), можливо, найбільшою потенційною перевагою цих нових препаратів є їх підвищена концентрація у фагоцитах і тканинах, включаючи легені (266-268).  У першому опублікованому дослідженні схем, що містять макроліди, при захворюванні легень, спричиненому MAC, кларитроміцин вводили у дозах від 500 до 2000 мг/добу в багатоцентровому відкритому дослідженні для ВІЛ-негативних пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC (269). Хоча це дослідження було обмежене змінними та суперечливими комбінаціями препаратів, воно продемонструвало взаємозв’язок між чутливістю до макролідів *in vitro* та клінічною відповіддю на монотерапію кларитроміцином та схемами, що містять кларитроміцин, при захворюванні легень, спричиненому MAC. |  | В окремому проспективному, не порівняльному дослідженні пацієнти із захворюванням легень, спричиненим MAC, отримували кларитроміцин по 500 мг двічі на добу спочатку у вигляді монотерапії, а супутні ліки (стрептоміцин, етамбутол та рифабутин або рифампіцин) додавали або через 4 місяці монотерапії макролідами, або з конверсією мокротиння до негативної культури КСБ, залежно від того, що сталося раніше (270). Отримуючи монотерапію кларитроміцином, у 18 із 19 пацієнтів (95 %) спостерігалося поліпшення результатів культур мокротиння, рентгенограми органів грудної клітки або їх комбінації. Розвиток стійких до кларитроміцину ізолятів MAC (МІК > 32 мкг/мл) був пов’язаний з мікробіологічним рецидивом. У не порівняльному дослідженні з подібним дизайном пацієнти із захворюванням легень, спричиненим MAC, спочатку отримували азитроміцин 600 мг/добу в якості монотерапії (271). Після додавання супутніх препаратів, подібних до препаратів із випробувань монотерапії кларитроміцином, показники конверсії мокротиння через 6 місяців були порівнянними між схемами, що містять азитроміцин та кларитроміцин (67 та 74 %).  Ці дослідження пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, у комбінації з випробуваннями монотерапії макролідами для ВІЛ-серопозитивних пацієнтів із дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC, дозволяють припускати, що макроліди є єдиними засобами, що використовуються для лікування захворювання, спричиненого MAC, і існує взаємозв’язок між чутливістю *in vitro* та (клінічною) відповіддю *in vivo* (266, 269-272). Усі непроліковані штами MAC чутливі до макролідів (МІК кларитроміцину 0,25 та 4,0 мкг/мл), тоді як мікробіологічні рецидиви, пов’язані з рецидивом симптомів, виявляють ізоляти з МІК 32 мкг/мл або більше, причому більшість ізолятів демонструють МІК 1024 мкг/мл або більший (273). Ці ізоляти рецидивів мають точкову мутацію в області зв’язування макролідів (пептидилтрансферази) гена 23S рРНК, яка не спостерігається у чутливих непролікованих штамах (52, 53). Ця мутація призводить до перехресної стійкості між кларитроміцином та азитроміцином та, мабуть, усіма іншими макролідами. Пацієнти із захворюванням легень або дисемінованим захворюванням, які мають ізоляти MAC, стійкі до макролідів, не сприятливо відповідають на стандартні схеми, що містять макроліди (274).  В аналізі 50 пацієнтів, які отримували схеми, що містять кларитроміцин, в одному центрі, у 36 з 39 пацієнтів (92 %), які пройшли принаймні 6 місяців терапії, відбулася конверсія мокротиння на негативну культуру КСБ з 12 місяцями негативної культури мокротиння під час терапії (266). В іншому дослідженні 32 пацієнти із захворюванням легень, спричиненим MAC, отримували щоденну схему, що містить азитроміцин, із супутніми препаратами, подібними до тих, що вводилися в дослідженні кларитроміцину (266, 275). У 17 із 29 пацієнтів (59 %), що отримували принаймні 6 місяців терапії, спостерігалася конверсія мокротиння з 12 місяцями негативної культури мокротиння КСБ. Дослідження в Японії оцінило вплив схеми 4 препаратів на основі кларитроміцину, у ВІЛ-серонегативних пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC (276). За винятком пацієнтів, заражених штамами, стійкими до кларитроміцину, конверсія мокротиння у пацієнтів, заражених чутливими штамами, становила 84 %. Однак в іншому подібному дослідженні не вдалося продемонструвати подібну перевагу схем, що містять кларитроміцин (277).  Результати випробувань комбінованого медикаментозного лікування на основі макролідів у пацієнтів зі СНІДом та десимінованим захворюванням, спричиненим MAC, підтверджують перевагу схем, що містять макроліди, для лікування MAC і в цій ситуації (278, 279).  Медикаментозна терапія три рази на тиждень. Переривчаста терапія захворювання легень, спричиненого MAC, пропонує потенційні переваги менших витрат на ліки та меншої кількості побічних ефектів. Повідомлялося про два випробування періодичного введення азитроміцину при захворюванні легень, спричиненому MAC (275, 280, 281). У першому випробуванні азитроміцин отримували три рази на тиждень, тоді як супутні ліки – щодня. У другому випробуванні азитроміцин та всі супутні ліки отримували три рази на тиждень. Для пацієнтів, які пройшли принаймні 6 місяців терапії, 55 % пацієнтів з першою схемою лікування та 65 % пацієнтів з другою схемою лікування (з перервами), досягли критерію успішності лікування |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| з 12 місяцями негативної культури мокротиння під час терапії. Результати через 6 місяців були повідомлені для одного додаткового дослідження з кларитроміцином та супутніми препаратами три рази на тиждень (281). З 41 пацієнта, який пройшов щонайменше 6 місяців терапії, у 32 (78 %) конверсія мокротиння на культуру КСБ була негативною. У контрольній групі нещодавнього багатоцентрового дослідження схем на основі макролідів з інгаляційним інтерфероном-гамма або без нього (IFN-7) три рази на тиждень для пацієнтів із тяжким та/або раніше пролікованим захворюванням легень, спричиненим MAC, показник успіху конверсії мокротиння був надзвичайно низьким. Факторами, що сприяли поганій відповіді на терапію, були кавернозний ТБ легень, попереднє лікування захворювання легень, спричиненого MAC, та хронічне обструктивне захворювання легень або бронхоектаз (282)  ***Суперечки та невирішені питання при лікуванні захворювань легень, спричинених MAC.*** У сукупності вищезазначені дослідження створюють основу для рекомендації, згідно з якою макроліди є найважливішим елементом у схемах комбінованого медикаментозного лікування захворювання легень. Незважаючи на те, що ці дослідження були проспективними та мали послідовні схеми лікування, вони також мали значні обмеження, оскільки в основному були одноцентровими, не порівняльними дослідженнями, які включали невелику кількість пацієнтів. Хоча показники клінічної та мікробіологічної відповіді були відносно високими, ці важливі та невирішені питання щодо лікування захворювання легень, спричиненого MAC, не були безпосередньо розглянуті в цих не порівняльних дослідженнях. Деякі важливі невирішені суперечки при лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC, викладені в Таблиці 4. Детальніше обговорення цих суперечок представлене у веб-додатку.  Ці суперечки підкреслюють деякі важливі відмінності в терапевтичному підході до пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, та дисемінованим захворюванням, спричиненим MAC. По-перше, хоча існує дозозалежна токсичність та непереносимість кларитроміцину та азитроміцину у пацієнтів літнього віку із захворюванням, спричиненим MAC, не було продемонстровано збільшення рівня смертності від доз кларитроміцину більше 100 мг/добу, як це було продемонстровано у пацієнтів зі СНІДом (283-285). По-друге, рифампіцин є рифаміцином, який вибирають для більшості пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, тоді як рифабутин, як правило, використовується в схемах лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC. Рифабутин ефективний у схемах комбінованого медикаментозного лікування захворювання, спричиненого MAC, він, як правило, добре переноситься у популяції молодих ВІЛ-інфікованих пацієнтів та має менш тяжкі взаємодії лікарських засобів, ніж рифампіцин, що є критично важливим при ускладнених антиретровірусних схемах лікування (286-289). Рифабутин також впливає на метаболізм кларитроміцину (і на рівні) менше, ніж рифампіцин; однак, кларитроміцин посилює токсичність рифабутину (16, 278). Однак найважливішими елементами для вибору рифампіцину замість рифабутину для пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, є те, що рифабутин переноситься набагато гірше у пацієнтів похилого віку із захворюванням легень, спричиненим MAC, навіть при дуже низьких дозах (наприклад, 150 мг/добу), ніж у молодих пацієнтів (266, 270, 271, 275, |  | 276, 290-292). Згідно з колективним досвідом експертів із захворювання легень, спричиненого MAC, пацієнти літнього віку із захворюванням легень, спричиненим MAC, не переносять схем, що містять рифабутин, або не дотримуються їх. Крім того, навіть незважаючи на те, що рифампіцин знижує рівень кларитроміцину більше, ніж рифабутин, немає чітких переваг рифабутину над рифампіцином при захворюванні легень, спричиненому MAC (266, 275, 276). Виходячи з цих двох міркувань, рифампіцин є рекомендованим рифаміцином для більшості пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC.  ***Рекомендоване медикаментозне лікування захворювання легень, спричиненого MAC.*** Медикаментозна терапія захворювання легень, спричиненого MAC, включає кілька препаратів; тому ризик побічних реакцій на лікарські засоби та/або токсичності є відносно високим. Крім того, ще не встановлено оптимальну терапевтичну схему. З цих причин лікування захворювання, спричиненого MAC, може бути найкращим чином здійснено лікарями, що мають досвід лікування захворювань, спричинених мікобактеріями. Ця рекомендація особливо важлива для пацієнтів з непереносимістю лікарських засобів першого ряду, з інфекцією, спричиненою ізолятом MAC, стійким до макролідів, або для пацієнтів, які раніше не отримували медикаментозну терапію.  Також однозначно до макроліду необхідно включати супутні препарати (препарати з меншою активністю проти MAC), щоб запобігти появі ізолятів MAC, стійких до макролідів. Макроліди ніколи не слід застосовувати як монотерапію для лікування захворювання легень, спричиненого MAC.  Вибір терапевтичної схеми для конкретного пацієнта певною мірою залежить від цілей терапії для цього пацієнта. Наприклад, найбільш агресивна терапія (наприклад, включаючи ін’єкційний засіб) може підходити для пацієнтів із тяжким захворюванням (особливо кавернозним ТБ легень), для яких необхідно досягти мікробіологічного та клінічного поліпшення. Менш агресивна терапія може підходити для пацієнтів із невираженим захворюванням, особливо для пацієнтів із непереносимістю лікарських засобів та потенційними взаємодіями лікарських засобів. Деякі експерти вважають, що через часті та серйозні побічні явища, пов’язані з лікарськими засобами, мікробіологічне лікування може бути неможливим, особливо для осіб літнього віку з супутніми захворюваннями, які важко переносять схеми комбінованого медикаментозного лікування MAC. Для цих пацієнтів інфекцію, спричинену MAC, можна розглядати як хронічне, як правило, невиражене, невиліковне захворювання, та можуть бути доречними менш агресивні або навіть супресивні стратегії лікування. Отже, вибір терапевтичної схеми може бути різним для різних популяцій пацієнтів. Ці настанови пропонують декілька варіантів лікування, які можна вибрати на основі клінічної картини та потреб окремого пацієнта.  Варіанти схеми лікування захворювання легень, спричиненого MAC, викладені в Таблиці 5. Ключовими елементами терапії MAC є макроліди, кларитроміцин та азитроміцин та етамбутол. Потім ці засоби комбінують із супутніми препаратами, як правило, рифаміцином та, можливо, ін’єкційним аміноглікозидом. Можливі кілька комбінацій цих препаратів, які часто продиктовані |
| **ТАБЛИЦЯ 4. СУПЕРЕЧКИ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, СПРИЧИНЕНОГО КОМПЛЕКСОМ *Mycobacterium avium*** | | |
| 1. Не проводилося прямих порівняльних досліджень між схемами кларитроміцину та азитроміцину для лікування захворювання легень, спричиненого MAC. Тому немає жодної продемонстрованої переваги одного макроліду при лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC.  2. Не дивлячись на часте застосування в попередніх дослідженнях, не існує однозначної переваги регулярного включення ін’єкційного засобу (амікацину або стрептоміцину) на ранніх етапах схем лікування захворювання, спричиненого MAC (266, 270, 271, 275, 276, 449).  3. Не було продемонстровано переваги одного рифаміцину (рифабутину чи рифампіцину) при лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC, але через часті побічні явища з рифабутином більшість експертів рекомендують рифампіцин (266, 270, 271, 275, 276, 286-292).  4. Не проводилось досліджень, що оцінювали схеми лікування захворювання легень, спричиненого MAC, двома або трьома препаратами, але загалом схеми лікування двома препаратами не рекомендуються через занепокоєння щодо розвитку стійкості до макролідів (293).  5. Ролі інших препаратів, таких як фторхінолони та клофазимін, у лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC, не встановлені (281, 294, 295).  6. Попередня невдала або неефективна терапія захворювання легень, спричиненого MAC, макролідом або без нього, зменшує шанси на подальший успіх лікування, навіть із чутливими до макролідів ізолятами МАС (266, 275, 276).  7. Певний сприятливий ефект схем лікування макролідами для пацієнтів із бронхоектазом може бути обумовлений імуномодулюючими ефектами макроліду (296). | | |
| Детальніше обговорення цих суперечок *див.* у веб-додатку. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| переносимістю пацієнта до певних препаратів та їх комбінацій. Деякі часто рекомендовані схеми детально описані нижче.  Для більшості пацієнтів із вузликовою/бронхоектатичною хворобою або з фіброзно-порожнинним захворюванням, які не переносять щоденної терапії, або тих, хто не потребує агресивної стратегії лікування (тобто, пацієнтів, для яких придушення захворювання є відповідною метою), рекомендується переривчаста терапія три рази на тиждень. Рекомендовані періодичні дози препарату включають *(1)* кларитроміцин 1000 мг або азитроміцин 500-600 мг, *(2)* етамбутол 25 мг/кг та *(3)* рифампіцин 600 мг, що дають три рази на тиждень.  Рекомендована схема для пацієнтів із фіброзно-порожнинним захворюванням або тяжкою вузликовою/бронхоектатичною хворобою включає *(1)* кларитроміцин 1000 мг/добу (або 500 мг двічі на добу) або азитроміцин 250 мг/добу, *(2)* етамбутол 15 мг/кг/добу та *(3)* рифампіцин 10 мг/кг/добу (максимум, 600 мг/добу). Для багатьох пацієнтів дози кларитроміцину, можливо, доведеться розділити (наприклад, 500 мг двічі на добу) через шлунково-кишкову непереносимість. Також для пацієнтів із невеликою масою тіла (< 50 кг) або старше 70 років може знадобитися зменшення дози кларитроміцину до 500 мг/добу або 250 мг двічі на добу через шлунково-кишкову непереносимість. Деякі пацієнти, які не переносять щоденні лікарські засоби, навіть із коригуванням дози, повинні спробувати схему переривчастого лікування. Парентеральні препарати – це варіант, який залежить від ступеню тяжкості захворювання та відповіді на лікування.  Більш агресивна і менш переносима схема лікування для пацієнтів із тяжким та дисемінованим (мультилобарним), особливо фіброзно-порожнинним захворюванням, включає кларитроміцин 1000 мг/добу (або 500 мг двічі на добу) або азитроміцин 250 мг/добу, рифабутин 150-300 мг/добу або рифампіцин 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг/добу), етамбутол (15 мг/кг/добу) та розгляд питання про включення амікацину або стрептоміцину протягом перших 2 або 3 місяців терапії (*див. нижче*).Обрані пацієнти цієї категорії захворювань також можуть бути розглянуті для хірургічного втручання. У пацієнтів, які отримують кларитроміцин та рифабутин, слід ретельно контролювати токсичність, пов’язану з рифабутином, особливо гематологічну (лейкопенія) та офтальмологічну токсичність (увеїт).  Насправді, дозування лікарських засобів для пацієнтів із вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою MAC, може вимагати певної креативності та імпровізації, щоб підтримувати пацієнтів на комбінованій медикаментозній терапії. В основному для пацієнток літнього віку часто необхідне поступове введення лікарських засобів (тобто, одного препарату, доданого до схеми медикаментозного лікування з інтервалом 1-2 тижні) для оцінки переносимості кожного препарату та його дози. Початок лікування пацієнта із вузликовою/бронхоектатичною хворобою, який одночасно отримує повні дози усіх лікарських засобів, часто призводить до побічних реакцій на лікарські засоби, що вимагають припинення усіх лікарських засобів та зміни медикаментозної терапії. Деякі експерти рекомендують починати лікування з невеликих доз |  | макроліду, потім поступово збільшуючи терапевтичну дозу протягом 1-2 тижнів. Згодом додають етамбутол, а потім рифаміцин з інтервалом від 1 до 2 тижнів. Бажано дозувати лікарські засоби від MAC один раз на добу, як це рекомендується для протитуберкульозних препаратів, але деяким пацієнтам потрібно буде розділити дозу для перенесення необхідних лікарських засобів. Пацієнти, яким потрібна більш ускладнена схема медикаментозного лікування, повинні проконсультуватися з фахівцем щодо терапії.  Періодичне застосування амікацину або стрептоміцину протягом перших 2-3 місяців терапії слід враховувати при дисемінованому, особливо фіброзно-порожнинному захворюванні, або для пацієнтів, які раніше не отримували медикаментозну терапію. Нещодавнє проспективне порівняльне випробування схем лікування захворювання, спричиненого MAC, стрептоміцином або без нього продемонструвало кращі показники конверсії мокротиння у пацієнтів, які отримували стрептоміцин (449). Колективний клінічний досвід також підтверджує використання парентеральної терапії аміноглікозидами при дисемінованій або стійкій до ліків інфекції, спричиненої MAC. Незважаючи на те, що в цій клінічній ситуації стрептоміцин застосовувався більше, ніж амікацин, немає даних, що свідчать про перевагу одного препарату над іншим. Дози стрептоміцину або амікацину при терапії захворювання, спричиненого MAC, залежать від віку пацієнта, ваги та функції нирок. Останні дані свідчать про те, що пацієнти переносять амікацин або стрептоміцин по 25 мг/кг три рази на тиждень протягом перших 3 місяців терапії (297). Однак ця доза може бути непрактичною для внутрішньом’язового введення і може важко переноситися протягом довших періодів. Для пацієнтів літнього віку з вузликовою/бронхоектатичною хворобою або пацієнтів, які потребують тривалої парентеральної терапії (наприклад, 6 місяців і більше), деякі експерти рекомендують дозу від 8 до 10 мг/кг два-три рази на тиждень, з максимальною дозою 500 мг для пацієнтів старше 50 років (2). Для дисемінованого захворювання рекомендується принаймні 2 місяці переривчастої (двічі або три рази на тиждень) терапії стрептоміцином або амікацином, хоча більш тривала парентеральна терапія аміноглікозидами може бути бажаною у пацієнтів з дуже тяжким захворюванням або у тих, хто не переносить інших засобів.  Оскільки ототоксичність та вестибулярна токсичність через аміноглікозиди зазвичай незворотні, пацієнтів, які отримують стрептоміцин або амікацин, слід проінформувати про ознаки та симптоми токсичності (хиткість ходи, шум у вухах, погіршення слуху) на початку терапії та знову при наступних візитах, та необхідність припинення або зменшення дозування або частоти, якщо спостерігаються ознаки токсичності. Необхідно провести базове аудіометричне дослідження та повторне інтервальне тестування під час парентеральної терапії аміноглікозидами. Деякі експерти віддають перевагу амікацину, а не стрептоміцину через відчутну різницю у вираженості вестибулярної токсичності між цими двома препаратами.  Як зазначено у суперечках щодо лікування MAC, не було досліджень, що оцінювали б ефективність схем лікування |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ТАБЛИЦЯ 5. ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, СПРИЧИНЕНОГО КОМПЛЕКСОМ *Mycobacterium avium*: РЕКОМЕНДАЦІЇ ЗГІДНО ЗІ СТАДІЄЮ ТА/АБО СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ** | | | | | | | | | | |
|  | Початкова терапія вузликової/бронхоектатичної хвороби\* | Якість доказових даних† | | Початкова терапія кавернозного туберкульозу легень | Якість доказових даних† | | |  | Прогресуюче (тяжке) або раніше проліковане захворювання | Якість доказових даних† |
| Макролід | Кларитроміцин 1000 мг 3 р/тиждень або азитроміцин 500-600 мг 3 р/тиждень | B, II | Кларитроміцин 500‡-1000 мг/добу або азитроміцин 250-300 мг/добу | | | A, II | Кларитроміцин 500‡-1000 мг/добу або азитроміцин 250-300 мг/добу | | | B, II |
| Етамбутол | 25 мг/кг 3 р/тиждень |  | 15 мг/кг/добу | | |  | 15 мг/кг/добу | | |  |
| Рифаміцин | Рифампіцин 600 мг 3 р/тиждень |  | Рифампіцин 450‡-600 мг/добу | | |  | Рифабутин 150‡-300 мг/добу або рифампіцин 450‡-600 мг/добу | | |  |
| в/в аміноглікозид | Жоден |  | Стрептоміцин або амікацин§ або жоден | | |  | Стрептоміцин або амікацин§ | | |  |
| *Визначення скорочень:* в/в **=** внутрішньовенний; 3 р/тиждень **=** три рази на тиждень.  \* Не рекомендується для тяжкого або раніше пролікованого захворювання.  † Оцінка усієї схеми комбінованої медикаментозної терапії, не обов’язково для окремих засобів. Для отримання інформації про якість доказових даних *див.* Таблицю 1.  ‡Нижча доза для маси тіла <50 кг.  $*Див.* текст рекомендацій щодо дозування. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| захворювання легень, спричиненого MAC, двома або трьома препаратами. Існує також занепокоєння, що схема лікування двома препаратами для пацієнтів із кавернозним ТБ легень, спричиненим MAC, може сприяти появі стійких до макролідів ізолятів MAC. В цілому, кларитроміцин або азитроміцин з етамбутолом щодня є прийнятним для деяких пацієнтів (тобто, легкого перебігу захворювання, непереносимості ліків, придушення захворювання) з вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою MAC. Жодна інша схема лікування двома препаратами не рекомендується (*див.* веб-додаток).  Ефективність та методи лікування дітей (наприклад, хворих на КФ) вищезазначеними схемами не досліджувалась, так само як і дози препарату та вміст препаратів у сироватці крові для таких препаратів, як кларитроміцин та рифабутин.  ***Моніторинг захворювання під час терапії та кінцевої точки лікування.***  Цілі терапії включають симптоматичне, рентгенологічне та мікробіологічне поліпшення. Основною кінцевою точкою мікробіологічного лікування захворювання легень, спричиненого MAC, є конверсія культур мокротиння на негативні. Успішна відповідь пацієнта на терапію повинна бути задокументована при негативному результаті культур мокротиння на MAC. Тому мазки на КСБ та культури мокротиння слід отримувати щомісяця під час терапії захворювання легень, спричиненого MAC, для оцінки відповіді. У пацієнтів повинно спостерігатися клінічне поліпшення протягом 3-6 місяців та конверсія мокротиння на негативну протягом 12 місяців під час лікування схемами, що містять макроліди (266). За відсутності відповіді протягом цих періодів слід негайно виявити можливу невідповідність (можливо, через непереносимість лікарських засобів) або стійкість до макролідів або наявність анатомічних обмежень для успішної терапії (наприклад, вогнищевий полікістоз або кавернозний ТБ легень). Пацієнтам, які не відповіли на схему на основі макролідів і у яких є прогресуюче, симптоматичне захворювання, буде необхідна альтернативна схема медикаментозного лікування або хірургічне втручання. Симптоматичне поліпшення також має важливе значення, але може бути ускладненим прогресуванням або загостренням основних захворювань, таких як бронхоектаз та ХОЗЛ. Подібним чином, хоча очікується рентгенологічне поліпшення, рентгенологічна оцінка може бути складною як через супутнє захворювання легень, так і через обмежений потенціал для поліпшення захворювань, пов’язаних із MAC. Рентгенологічна оцінка вузликової/бронхоектатичної хвороби, спричиненої MAC, у пацієнтів, які отримували або не отримували лікування, недостатньо чітко визначена. Попередні дослідження свідчать про те, що негативна культура протягом 12 місяців під час застосування кларитроміцину або азитроміцину є належним результатом для більшості пацієнтів (266-269). Недавні дослідження генотипування підтверджують 12-місячну негативну культуру як обґрунтовану кінцеву точку лікування, оскільки нові позитивні культури мокротиння для MAC після початкової конверсії мокротиння та негативна культура протягом 10-12 місяців, як правило, зумовлені повторним зараженням (новий генотип MAC), а не рецидивом захворювання (51).    ***Контекст*:**  Наведені нижче рекомендації стосуються пацієнтів з чутливими до макролідів ізолятами MAC.  ***Рекомендації*:**  1. Рекомендованою початковою схемою для більшості пацієнтів з вузликовим/бронхоектатичним захворюванням легень, спричиненим MAC, є схема три рази на тиждень, що включає кларитроміцин 1000 мг або азитроміцин 500 мг, етамбутол 25 мг/кг та рифампіцин 600 мг, що вводяться тричі на тиждень (A, II).  2. Рекомендована початкова схема лікування фіброзно-порожнинного або тяжкого вузликового/бронхоектатичного захворювання легень, спричиненого MAC, включає кларитроміцин 500-1000 мг/добу або азитроміцин 250 мг/добу, етамбутол 15 мг/кг/добу та рифампіцин 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг). Початкові 2 місяці етамбутолу при дозі 25 мг/кг/добу більше не рекомендується (A, II). Рекомендації щодо альтернативного лікування, включаючи застосування парентеральних препаратів, проілюстровані в Таблиці 5 (B, II). |  | 3. Переривчаста медикаментозна терапія не рекомендується пацієнтам із кавернозним ТБ легень, пацієнтам, які раніше отримували лікування, або пацієнтам із середньою або тяжкою формою захворювання (C, III).  4. Основною мікробіологічною метою терапії є 12 місяців негативного результату культур мокротиння під час терапії; отже слід збирати мокротиння у пацієнтів для дослідження КСБ протягом усього лікування (A, II).  5. Макроліди не слід використовувати як монотерапію MAC через ризик розвитку ізолятів MAC, стійких до макролідів (A, II).  6. Макролід з одним супутнім препаратом, етамбутолом, може бути достатнім для вузликової/бронхоектатичної хвороби, спричиненої MAC, але його не слід застосовувати пацієнтам із фіброзно-порожнинним захворюванням через ризик виникнення стійкості до макролідів (A, II).  7. Пацієнти найкраще відповідають на схеми лікування MAC при першому введенні; тому дуже важливо, щоб пацієнти отримували рекомендовану комбіновану медикаментозну терапію при першому лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC (A, II).  8. Пацієнтам, які важко переносять схеми лікування MAC або не відповідають на терапію, слід звернутися за консультацією до фахівця (C, III).    ***Лікування стійкого до макролідів захворювання легень, спричиненого MAC.*** Лікування стійкого до макролідів захворювання, спричиненого MAC, включає прийняття складних клінічних рішень, вибір лікарських засобів та тривалу терапію, аналогічно медикаментозному лікуванню ТБ із множинною лікарською стійкістю. Враховуючи складність лікування, ризик ускладнень та необхідність досягнення оптимального результату в проблематичній клінічній ситуації, терапія стійкого до макролідів захворювання, спричиненого MAC, повинна проводитися лише після консультації з фахівцем, який має досвід проведення терапії захворювання, спричиненого MAC. Широке використання додаткових препаратів перед направленням може погіршити оптимальний шанс пацієнта на терапевтичну відповідь.  У пацієнтів зі стійкістю до макролідів може бути або кавернозний ТБ верхньої частки легень, або вузликова/бронхоектатична хвороба. Двома основними факторами ризику розвитку стійкого до макролідів захворювання, спричиненого MAC, є монотерапія макролідами або лікування макролідами та неналежними супутніми препаратами (274). У недавньому дослідженні пацієнтів зі стійким до макролідів захворюванням легень, спричиненим MAC, стратегія лікування, пов’язана з найбільшим успіхом, включала як використання парентерального аміноглікозиду (стрептоміцинорамікацин), так і резекцію («зменшення») захворювання (для пацієнтів із кавернозним ТБ легень або вузликовою/бронхоектатичною хворобою) (274). Оптимальна схема медикаментозного лікування штамів, стійких до макролідів, є основним питанням, яке слід розглянути в майбутніх дослідженнях, оскільки стійкі штами стають все більш поширеними. Схема лікування 4 препаратами: ізоніазидом (300 мг/добу), рифампіцином (600 мг/добу) та етамбутолом (25 мг/кг/добу протягом перших 2 місяців, потім 15 мг/кг/добу) із стрептоміцином протягом перших 3-6 місяців, виявилася ефективною для окремих пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, в епоху до появи макролідів (259). На думку деяких експертів, у цій ситуації рифабутин слід замінити рифампіцином через загальну слабку відповідь на лікарські засоби та кращу активність рифабутину проти MAC *in vitro*. Крім того, амікацин може замінити стрептоміцин, а ізоніазид є необов’язковим для цих пацієнтів. Інші препарати раніше використовувались у схемах комбінованого медикаментозного лікування, але вони обмежені доказовими даними клінічної ефективності та токсичності (наприклад, клофазамін, циклозерін, етіонамід та капреоміцин). Новий 8-метоксифторхінолон, моксифлоксацин, демонструє кращу активність *in vitro* проти MAC, ніж попередні хінолони, але більшість ізолятів MAC стійкі *in vitro*, і немає даних про його активність *in vivo* при |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| захворюванні легень, спричиненому MAC. Включення макроліду в схеми лікування для стійких до макролідів ізолятів MAC не рекомендується. Показник тривалого успіху в епоху макролідів для рятувальних схем без хірургічного втручання для лікування стійких до макролідів захворювань дуже низький.  Роль імунної терапії у пацієнтів, які не отримували медикаментозної терапії, не встановлена. Попередній огляд даних нещодавно неопублікованого великого багатоцентрового дослідження інгаляційної допоміжної терапії IFN-у при інфекції легень, спричиненій MAC, не демонструє додаткової користі цієї терапії, якщо вона включена в схему лікування макролідами на основі трьох препаратів. IFN-7 використовується для лікування інфекції, спричиненої НТМ, у обраних пацієнтів із дефіцитом IFN-7. Подібним чином роль інгаляційних антибіотиків, таких як тобраміцин та амікацин, не встановлена.  ***Неефективність лікування.*** У пацієнтів спостерігається неефективність лікування, якщо у них не було відповіді (мікробіологічної, клінічної чи рентгенографічної) через 6 місяців відповідної терапії або конверсії мокротиння на негативну культуру КСБ через 12 місяців відповідної терапії. Багато факторів можуть перешкоджати успішному лікуванню захворювання легень, спричиненого MAC, включаючи недотримання медикаментозного лікування, побічні ефекти або непереносимість лікарських засобів, попередню терапію захворювання легень, спричиненого MAC, відсутність відповіді на схему медикаментозного лікування або появу ізоляту MAC, стійкого до макролідів.  ***Повторне зараження MAC.*** Для пацієнтів, у яких спочатку спостерігається конверсія мокротиння (три послідовні негативні культури КСБ) під час медикаментозної терапії, але у яких згодом розвиваються позитивні культури на MAC після припинення терапії, було показано, що багато з них були повторно заражені новими штамами MAC (генотипи), а захворювання не проявлялося внаслідок рецидиву із початковим штамом MAC (генотип) (38, 51). Час позитивної культури тісно пов’язаний або з рецидивом, або з повторним зараженням. Пацієнти, у яких культури мокротиння стають негативними під час терапії та які припиняють протимікобактеріальну терапію після менш ніж 10 місяців негативних культур, а потім демонструють кілька позитивних культур, можуть мати рецидив захворювання із вихідним штамом MAC (генотип). Однак пацієнти, у яких 10-12 місяців спостерігаються негативні культури під час терапії, а потім – окремі або множинні позитивні культури MAC, частіше повторно заражаються новим штамом MAC. Ізоляти повторного зараження так само чутливі до макролідів, навіть коли вони виникають під час терапії, і майже виключно спостерігаються у пацієнтів із основним бронхоектазом (51). Клінічна значущість ізолятів MAC повторного зараження відрізняється. Більшість ізолятів, як правило, пов’язані з рецидивом клінічних симптомів і, як правило, вказують на відновлення клінічного захворювання та потребують відновлення терапії MAC, тоді як окремі ізоляти MAC, що виникають після завершення терапії, можуть не бути передвісником відновленого або прогресуючого захворювання, спричиненого MAC, яке вимагає терапії. Це явище повторного зараження також демонструє, що для деяких пацієнтів MAC є хронічним рецидивуючим станом, а повторне зараження є відображенням основного захворювання, ймовірно, бронхоектазу, який спочатку був (або не був) спричинений інфекцією, спричиненою MAC. Роль генотипування MAC у рутинному догляді за пацієнтами, які отримують медикаментозну терапію, ще не визначена; однак це може бути корисним для визначення значущості позитивних культур у пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, під час або після терапії.  ***Лікарська токсичність та моніторинг токсичності.*** Схеми комбінованого медикаментозного лікування захворювання, спричиненого MAC, часто пов’язані з небажаними явищами через лікарські засоби, включаючи токсичність, побічні ефекти та алергічні реакції, особливо у пацієнтів літнього віку з вузликовою/бронхоектатичною хворобою, вага яких часто становить від 45 до 55 кг (Таблиця 6). Токсичність кларитроміцину залежить від дози та рівня у сироватці крові (283, 284). Дорослі пацієнти зазвичай не можуть переносити кларитроміцин понад 1000 мг/добу, хоча деякі пацієнти літнього віку з низьким кліренсом креатиніну або низькою масою тіла потребують менших доз (тобто 250-500 мг/добу) через токсичність (283, 284). |  | Найпоширенішою токсичністю, яка спостерігається при застосуванні кларитоміцину, є токсичність з боку шлунково-кишкового тракту (металевий присмак, нудота та блювота).  Токсичність азитроміцину залежить від дози та рівня у сироватці крові. Більшість дорослих пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, не переносять дози азитроміцину, що перевищують 300 мг/добу, через часті небажані явища, включаючи шлунково-кишкові симптоми (головним чином діарею) та оборотне зниження слуху (285). Отже, максимальні рекомендовані дози становлять 250 мг/добу або 500 мг три рази на тиждень.  Токсичність рифабутину залежить від дози, часто спостерігається та вимагає коригування дози. Показано, що кларитроміцин удвічі підвищує рівні рифабутину в сироватці крові, ймовірно, пригнічуючи печінковий метаболізм рифабутину. Токсичність рифабутину, включаючи шлунково-кишкові симптоми, увеїт та синдром поліартралгії, є поширеною у пацієнтів, які отримують рифабутин від 450 до 600 мг/добу, а також отримують кларитроміцин при захворюванні легень, спричиненому MAC (291, 292). Найпоширенішою токсичністю рифабутину є лихоманка, озноб та грипоподібна хвороба. Полегшення цих симптомів відбуватиметься при зменшенні дози рифабутину. Зниження загального вмісту лейкоцитів нижче 5000 клітин/мкл також характерне для доз рифабутину від 300 до 600 мг/добу, хоча зниження вмісту лейкоцитів до рівня менше 2000 клітин/мкл або абсолютного вмісту гранулоцитів менше 1000 клітини/мкл спостерігається не часто (291). Хоча 300 мг/добу рифабутину може бути відповідною дозою за певних обставин, зниження до 150 мг/добу, особливо у пацієнтів літнього віку з вузликовою/бронхоектатичною хворобою, може бути необхідним, коли рифабутин застосовують із кларитроміцином.  Токсичність, пов’язана з рифампіцином, включає шлунково-кишкові симптоми, гепатотоксичність, реакції гіперчутливості та, рідко, тяжкі імунологічні реакції (гостра ниркова недостатність, тромбоцитопенія). Більшість експертів вважають, що токсичність з рифампіцином зустрічається набагато рідше, ніж з рифабутином. Основним фактором, що стосується застосування рифампіцину у осіб літнього віку із захворюванням легень, спричиненим MAC, є можливість взаємодій лікарських засобів внаслідок індукції мікросомальних ферментів печінки. Ці пацієнти часто отримують безліч інших препаратів, ефективність яких може бути порушена при одночасному застосуванні рифампіцину.  Офтальмологічна токсичність етамбутолу частіше трапляється при лікуванні пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC, ніж у пацієнтів, які приймають етамбутол під час терапії ТБ, ймовірно, через більшу тривалість дії етамбутолу при захворюванні, спричиненому MAC, порівняно з ТБ, де етамбутол зазвичай вводять не більше ніж 2 місяці. Ризик виявляється більшим, коли етамбутол дають щодня, а не періодично (три рази на тиждень) (298). В одному дослідженні 229 пацієнтів, які отримували етамбутол як частину терапії захворювань легень, спричинених MAC, у 6 % пацієнтів щоденної терапії порівняно з 0 % пацієнтів терапії три рази на тиждень розвивалася офтальмологічна токсичність етамбутолу (298).  Моніторинг пацієнтів на токсичність, враховуючи кількість лікарських засобів та літній вік цих пацієнтів, є надзвичайно важливим. Моніторинг повинен включати перевірку гостроти зору (етамбутол та рифабутин), розрізнення червоного/зеленого забарвлення (етамбутол), ферменти печінки (кларитроміцин, азитроміцин, рифабутин, рифампіцин, ізоніазид, етіонамід), слухову та вестибулярну функції (стрептоміцин, амікацин, кларитроміцин, азитроміцин), ниркову функцію (стрептоміцин та амікацин), а також вміст лейкоцитів та тромбоцитів (рифабутин) (284, 285, 292, 299). Пацієнти, які отримують як кларитроміцин, так і рифабутин, повинні спостерігатися на предмет розвитку токсичності, пов’язаної зі взаємодією цих лікарських засобів (292, 299). Кларитроміцин посилює токсичність рифабутину (особливо увеїт), тоді як рифаміцини, рифампіцин більше, ніж рифабутин, знижують рівень кларитроміцину в сироватці крові (300). Детальна інформація наведена у розділі про моніторинг токсичності лікарських засобів.  ***Хірургічне лікування захворювання легень, спричиненого MAC.*** Пацієнти, у яких захворювання переважно локалізоване в одній легені, і які можуть переносити резекцію, також можуть розглядатися для хірургічного втручання |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ТАБЛИЦЯ 6. ПОШИРЕНІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТА ТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, СПРИЧИНЕНИХ НЕТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ МІКОБАКТЕРІЯМИ** | | |
| Лікарський засіб | Основні побічні ефекти/токсичність | Процедури з моніторингу |
| Ізоніазид | Гіперчутливість (лихоманка, висип) | Клінічні симптоми |
|  | Гепатит | Клінічні симптоми; періодичне визначення рівня АлАт або АсАт, особливо протягом перших 3 місяців терапії |
|  | Підвищений рівень фенітоїну в сироватці крові (дилантин) | Контролювати рівень у сироватці крові |
|  | Периферична нейропатія, пов’язана з дефіцитом піридоксину | Клінічні симптоми |
| Етамбутол | Неврит зорового нерва (неможливість розрізнення червоного/зеленого кольору, втрата гостроти зору) | Негайно припинити застосування препарату після втрати зору; періодичне та симптоматичне тестування на розрізнення червоного/зеленого кольору та гостроту зору (щомісяця при 25 мг/кг/добу); перевірка зору для симптоматичних пацієнтів |
| Рифампіцин, рифабутин | Зміна забарвлення виділень та сечі на помаранчевий колір; зміна кольору м’яких контактних лінз | Жоден |
|  | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота) | Клінічні симптоми |
|  | Гіперчутливість (лихоманка, висип) | Клінічні симптоми |
|  | Гепатит | Клінічні симптоми; визначення рівня АсАт або АлАт на основі симптомів |
|  | Підвищений печінковий метаболізм багатьох речовин, включаючи протизаплідні таблетки, кетоконазол, хіндин, преднізон, пероральні гіпоглікемічні препарати (сульфонілсечовина), дигіталіс, метадон, варфарин, кларитроміцин та інгібітори протеази | За можливості контролювати клінічний статус та відповідні рівні в сироватці крові. |
|  | «Грипоподібний» синдром, тромбоцитопенія, ниркова недостатність | Клінічні симптоми; аналіз кількості тромбоцитів, креатинін у сироватці крові, як вказано |
| Лише рифабутин | Поліміалгія, поліартралгія, лейкопенія, гранулоцитопенія, передній увеїт (рифабутин з кларитроміцином) | Клінічні симптоми: періодичний аналіз кількості WBC |
| Стрептоміцин, амікацин, тобраміцин | Вестибулярна токсичність/токсичність слухового ходу (запаморочення, вертиго, атаксія, шум у вухах, втрата слуху) | Клінічні симптоми, включаючи зміни слуху, здатність ходити, запаморочення; періодичні перевірки слуху у пацієнтів з високим ризиком або у тих, хто має слухові/вестибулярні симптоми; періодичний рівень амікацину в сироватці крові |
| Азитроміцин, кларитроміцин | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
|  | Зниження слуху | Клінічні симптоми |
|  | Гепатит | Періодична лужна фосфатаза, АсАт та АлАт протягом перших 3 місяців |
| Лише кларитроміцин | Пригнічує печінковий метаболізм кількох засобів, включаючи рифабутин, деякі інгібітори протеази | За можливості контролювати клінічний статус та відповідні рівні в сироватці крові |
| Ципрофлоксацин, офлоксацин | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
|  | Центральна нервова система (головний біль, безсоння) | Клінічні симптоми |
| Моксифлоксацин | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
|  | Центральна нервова система (безсоння, збудження, тривожність) | Клінічні симптоми |
|  | Опорно-руховий апарат (тендиніт) | Клінічні симптоми |
| Цефокситин | Гіперчутливість (лихоманка, висип, еозинофілія) | Клінічні симптоми |
|  | Гематологічні розлади (анемія, лейкопенія) | Періодичний клінічний аналіз крові |
| Тетрацикліни (доксициклін, | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
| міноциклін) | З боку шкіри (світлочутливість, висип, гіперпігментація) | Клінічні симптоми |
|  | Центральна нервова система (запаморочення, вертиго [міноциклін]) | Клінічні симптоми |
| Сульфаніламіди, триметоприм | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
| сульфаметоксазол | З боку органів кровотворення (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія) | Періодичний клінічний аналіз крові |
|  | Гіперчутливість (лихоманка, висип, синдром Стівенса-Джонсона) | Клінічні симптоми |
| Іміпенем | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
|  | Гіперчутливість (анафілаксія, висип) | Клінічні симптоми |
|  | Центральна нервова система (судоми, стан сплутаності свідомості) | Клінічні симптоми |
|  | Гепатит | Періодичний аналіз печінкових ферментів |
|  | З боку органів кровотворення (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія) | Періодичний клінічний аналіз крові |
| Лінезолід | Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея) | Клінічні симптоми |
|  | З боку органів кровотворення (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія) | Періодичний клінічний аналіз крові |
|  | Периферична нейропатія | Клінічні симптоми |
| *Визначення скорочень:* АлАт **=** аланінамінотрансфераза; АсАт **=** аспартатамінотрансфераза; WBC **=** лейкоцити. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| за певних обставин. До них належать: погана відповідь на медикаментозну терапію, розвиток стійкого до макролідів захворювання, спричиненого MAC, або наявність значних ускладнень, пов’язаних із захворюваннями, таких як кровохаркання. Для деяких пацієнтів, які успішно пройшли резекцію, прогноз був кращим, ніж для пацієнтів, які отримували медикаментозне лікування (263, 264). За можливістю цю операцію слід проводити торакальним хірургам, які мають значний досвід, оскільки резекція легень при захворюванні легень потенційно пов’язана зі значною захворюваністю та смертністю (301, 302).  Кілька одноцентрових ретроспективних досліджень, що включають невелику кількість пацієнтів, свідчать про те, що хірургічне втручання може бути пов’язане зі |  | сприятливим результатом лікування (301-306). Деякі експерти припускають, що ці дослідження демонструють перевагу хірургічного втручання для відібраних груп пацієнтів, у яких захворювання, спричинене MAC, погано відповідає на медикаментозну терапію (наприклад, у пацієнтів зі стійким до макролідів захворюванням, спричиненим MAC). Однак існують значні обмеження щодо широкого застосування цих результатів. По-перше, не існує загальновизнаних або єдиних критеріїв відбору пацієнтів із інфекцією легень, спричиненою MAC, для хірургічної терапії. Імовірно, пацієнтам доведеться відповідати передопераційним критеріям, подібним до критеріїв до пацієнтів, які переносять резекцію легень через рак. По-друге, про ці дослідження повідомляють центри, які мають досвід хірургічного лікування захворювань, спричинених мікобактеріями. Навіть за наявності досвіду таке |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| хірургічне втручання пов’язане з відносно високою захворюваністю. По-третє, ці дані представляють відібрану популяцію пацієнтів, і результати цих звітів можуть не відображати більш мінливі клінічні та мікробіологічні результати, які очікуються у пацієнтів із тяжким прогресуючим захворюванням. Особливою обставиною, яка заслуговує на обговорення, є резекція одиночного легеневого вузлика, спричиненого MAC. Хоча даних, що безпосередньо оцінюють цю проблему, небагато, консенсус експертів полягає в тому, що за відсутності інших захворювань, пов’язаних із MAC, резекція одиночного вузлика може призвести до вилікування без необхідності антибіотикотерапії. Невідомо, чи застосовується цей підхід до інших НТМ. |  | із бронхоектазом включають аутогенний дренаж, пристрої з коливальним позитивним тиском на видиху та високочастотні компресійні прилади. Ці методи мають додаткові переваги для очищення слизу у пацієнтів, і їх слід враховувати у осіб зі значними проблемами утворення слизу та очищення. Відмова від куріння важлива для поліпшення роботи дихальних шляхів. Інші потенційно важливі міркування включають харчування та збільшення ваги, а також фізичні вправи та функціональний стан серцево-судинної системи.  ***Лімфаденіт, спричинений MAC.*** Епідеміологія. За оцінками, у США щороку трапляється 300 випадків лімфаденіту, спричиненого MAC, із підтвердженим результатом культури (19). Однак ця кількість, швидше за все, буде заниженою, оскільки у багатьох випадках лімфаденіту зразки не культивують або з культур не зростає організм. Частота цієї форми захворювання, спричиненого MAC, зростає в США (189). Шийна аденопатія, спричинена MAC, – це майже виключно захворювання дітей, причому більшість випадків зустрічається у осіб віком до 3 років. Захворювання переважає у жінок і майже всі зареєстровані випадки захворювання зустрічаються у світлошкірих (307). Лімфаденіт, спричинений MAC, також розглядається у ВІЛ-інфікованих осіб, особливо як прояв синдрому відновлення імунної системи; можуть бути задіяні шийні, середостінні або внутрішньочеревні вузли (183-186).  Лікування. Резекція без хіміотерапії є рекомендованим методом лікування дітей із шийним лімфаденітом, спричиненим НТМ, у тому числі із захворюванням, спричиненим MAC та *M. scrofulaceum* (188, 308-310). Показник успішності цієї процедури становить приблизно 95 % (308). Успішне лікування за допомогою резекції часто супроводжується діагностикою при тонкоголковій аспіраційній пункційній біопсії або інцизійній біопсії. Інцизійна біопсія або використання лише протитуберкульозних препаратів (без макроліду) часто супроводжувалося стійкою клінічною формою захворювання, включаючи формування синусових шляхів та хронічний дренаж, а їх слід уникати (188-191, 195). Дітям із рецидивуючими захворюваннями зазвичай проводять другу операцію. Альтернативою для рецидивуючих захворювань або для дітей, у яких спостерігається високий хірургічний ризик (наприклад, ризик ураження лицьового нерва з преаурикулярними вузлами), може бути використання схеми комбінованого медикаментозного лікування кларитроміцином, як і при захворюванні легень (188, 307-311). Досвід використання такого підходу обмежений, але доведена активність кларитроміцину проти MAC в інших клінічних умовах та попередні звіти підтверджують цей комбінований підхід.  Клінічна проблема виникає, коли дитина із гранулематозом, із КСБ або без них, при огляді висічених лімфатичних вузлів, також демонструє позитивний результат шкірного туберкулінового тесту PPD (наприклад, > 15 мм). Рекомендується курс протитуберкульозної терапії при очікуванні результатів культури лімфатичних вузлів, особливо коли є фактори ризику розвитку ТБ (наприклад, позитивний сімейний анамнез та дитина, яка народилася за кордоном). Якщо культури не дають мікобактерій, протитуберкульозну терапію слід припинити, якщо немає значних факторів ризику розвитку ТБ.  ***Захворювання шкіри, м’яких тканин та скелета.*** Для дорослих пацієнтів із позалегеневим, локальним захворюванням, спричиненим MAC, що включає шкіру, м’які тканини, сухожилля та суглоби, а іноді і кістки, зазвичай проводять комбінацію резекції (або хірургічного лікування) та хіміотерапії. Рекомендована схема медикаментозного лікування цих інфекцій така ж, як і при захворюванні легень, спричиненому MAC. Чи достатньо у цій ситуації лише схеми лікування трьома препаратами, невідомо. Оптимальна тривалість лікування також невідома, але зазвичай рекомендується 6-12 місяців хіміотерапії.  ***Дисеміноване захворювання, спричинене MAC.*** Епідеміологія. Дисеміноване захворювання, спричинене MAC, зустрічається переважно у хворих на СНІД. Цей прояв захворювання, спричиненого MAC, був надзвичайно рідкісним до 1980 року, але, за оцінками, у 1994 році у США він досяг 37 000 випадків (17). Показник дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, помітно знизилася з того часу (312). У дітей, хворих на СНІД, показник дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, подібний до дорослих. |
| ***Контекст*:**  1. Немає встановлених критеріїв відбору пацієнтів.  2. Існують потенційно тяжкі періопераційні ускладнення.  3. Є небагато центрів мікобактеріальної хірургії.  ***Рекомендації*:**  1. Резекція обмеженого (вогнищевого) захворювання у пацієнта з належним серцево-легеневим резервом для проведення часткової або повної резекції легень може бути успішною у комбінації зі схемами комбінованого медикаментозного лікування захворювання легень, спричиненого MAC (B, II).  2. Резекція одиночного легеневого вузлика через MAC може призвести до вилікування (С, III).  3. Хірургічне втручання при захворюваннях легень, спричинених мікобактеріями, повинно проводитися в центрах медичної та хірургічної діагностики захворювань, спричинених мікобактеріями (C, III). |  |
| ***Міркування щодо затримки чи відмови від лікування.*** Різниця між колонізацією та інвазивними захворюваннями не має значення; швидше за все, розділяються пацієнти з вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою MAC, які потребують негайної терапії, спрямованої на MAC, та пацієнти, у кого таке рішення може бути відкладено. Якщо приймається рішення щодо спостереження за таким пацієнтом (наприклад, пацієнт з мінімальними симптомами та рентгенологічними результатами не потребує лікування на відміну від пацієнта із серйозними медіальними ураженнями), лікар повинен продовжувати збирати зразки з дихальних шляхів для аналізу на КСБ, а також проводити подальші рентгенографічні дослідження, як правило, КТВР, протягом відносно тривалого періоду часу (можливо, протягом усього життя пацієнта), оскільки захворювання, спричинене MAC, може прогресувати через деякий час, а симптоми пацієнта та рентгенограма органів грудної клітки, швидше за все, будуть погіршуватися. Ми рекомендуємо ретельно оцінити кожен ізолят MAC з дихальних шляхів в контексті загального стану пацієнта. На відміну від цього, пацієнти із фіброзно-порожнинним захворюванням верхніх часток мають більш прогресуюче та деструктивне захворювання. Відмова від терапії для цих пацієнтів не принесе користі.  ***Допоміжне лікування інфекції, спричиненої MAC.*** Слід також розглянути можливість використання допоміжної терапії, крім антибіотиків, для пацієнтів із інфекцією легень, спричиненою MAC. Ця терапія в основному спрямована на лікування бронхоектазу, пов’язаного із вузликовою/бронхоектатичною інфекцією, спричиненою MAC. У минулому деяких пацієнтів із вузликовою/бронхоектатичною хворобою, спричиненою MAC, лікували різними неспецифічними заходами, включаючи бронхолітичні засоби, постуральний дренаж, відмову від куріння та антибіотики широкого спектру дії, а не специфічною протимікобактеріальною терапією при захворюванні легень (254). Очевидно, що ці заходи можуть бути доцільними та можуть бути пов’язані із симптоматичним та об’єктивним поліпшенням бронхоектазу, не пов’язаним із MAC (254). Нові методи для підвищення кліренсу слизу у пацієнтів |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Неліковане дисеміноване захворювання, спричинене MAC, є хворобою, що загрожує життю. У доантиретровірусну епоху з 191 пацієнта зі СНІДом із діагнозом дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, лише 13 % прожили 1 рік без лікування (289). Смертність у цій групі пацієнтів була обумовлена як MAC, так і іншими ускладненнями ВІЛ.  Лікування. Успішне лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, у хворих на СНІД засноване на лікуванні як інфекції, спричиненої мікобактеріями, так і ВІЛ-інфекції – останньої для поліпшення основного послаблення імунітету. Це часто ускладнює завдання, що вимагає від пацієнта дотримання комбінованої медикаментозної терапії та боротьби з можливими несприятливими побічними реакціями на лікарські засоби. Клініцист повинен знати про фармакокінетичну взаємодію протимікобактеріальних та антиретровірусних препаратів. Тому належна клінічна допомога, як правило, вимагає досвіду або консультації з фахівцями в цій галузі.  Основним компонентом терапії дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, є макролід, оскільки схеми лікування без застосування макролідів виявилися неефективними. Хоча монотерапія кларитроміцином продемонструвала свою ефективність у зниженні рівня бактеріємії, спричиненої MAC, стійкість та неефективність розвинулись майже у половини пацієнтів, які отримували лише кларитроміцин (272). Тому монотерапія дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, протипоказана. І кларитроміцин, і азитроміцин продемонстрували свою ефективність у схемах комбінованого медикаментозного лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC (282, 293); однак було показано, що кларитроміцин лікує бактеріємію швидше, ніж азитроміцин (282), і був краще оцінений у схемах лікування. Етамбутол вважається другим препаратом, який використовується з макролідом в усіх схемах лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC.  Багато клініцистів додають рифаміцин як третій препарат при лікуванні дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, хоча невідомо, чи є додаткова користь. Якщо застосовується рифаміцин, більшість експертів застосовують рифабутин, оскільки він одночасно активніший *in vitro* проти MAC, ніж рифампіцин, і його простіше використовувати з більшістю антиретровірусних засобів. У схемі, що не містить макролідів, було показано, що рифабутин ефективно знижує бактеріємію, спричинену MAC, але результати були менш помітними, коли рифабутин було додано до схеми лікування кларитроміцином та етамбутолом (288). В одному дослідженні рифабутин у дозі 300 мг/добу не давав додаткових клінічних переваг для схеми застосування двох препаратів, але призвів до зменшення рецидиву через штами, стійкі до макролідів (293). В іншому дослідженні рифабутин у дозі 450 мг/добу, мабуть, давав помірні клінічні переваги при застосуванні в якості третього препарату (313).  Початкова терапія для лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, представлена в Таблиці 7. Усіх пацієнтів слід лікувати кларитроміцином, 1000 мг/добу або 500 мг два рази на добу, або, в якості альтернативи, азитроміцином у дозі 500 мг на добу. Етамбутол слід водити по 15 мг/кг щодня. Якщо додавати рифабутин, його слід застосовувати у дозі 300 мг на добу з коригуванням при взаємодії з антиретровірусними препаратами, як обговорюється нижче. Для пацієнтів із штамами, стійкими до макролідів, схеми лікування набагато менш успішні. Препаратами, які слід розглянути для включення, є аміноглікозиди, такі як амікацин, та хінолон, такий як моксифлоксицин. Клофазимін пов’язаний із надмірною смертністю при лікуванні дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, і його не слід застосовувати (281, 295). Не було досліджень щодо переривчастої терапії дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, як це було зроблено у пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим MAC.  Лікування дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, у хворих на СНІД ускладнюється побічними ефектами лікарських засобів та взаємодією лікарських засобів. Комбінація кларитроміцину та рифабутину може призвести до високих рівнів рифабутину в сироватці крові та пов’язана з артралгією, увеїтом, нейтропенією та порушенням функції печінки (314, 315). У разі виникнення цих побічних ефектів дозу рифабутину слід буде знизити або взагалі припинити. Кларитроміцин не слід застосовувати у дозах понад 500 мг два рази на добу, так як більш високі |  | дози пов’язані з надмірною смертністю у цій популяції (316). Показано, що рифабутин знижує рівень кларитроміцину в сироватці крові, що також викликає занепокоєння при комбінації двох препаратів (290). Крім того, рифабутин є індуктором ізоферментів цитохрому Р-450 і, отже, перешкоджає метаболізму багатьох інгібіторів протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, що використовуються для лікування ВІЛ-інфекції. Рифабутин не можна застосовувати з деякими з цих препаратів, і його слід застосовувати у модифікованій дозі разом з іншими. Поточні настанови щодо використання рифабутину під час терапії ВІЛ можна знайти за посиланням [www.cdc.gov/nchstp/tb/TB\_HIV\_DRUGS/TOC.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB_HIV_DRUGS/TOC.htm).  Лікування захворювання, спричиненого MAC, у хворих на СНІД слід розглядати як довічне, якщо відновлення імунної функції не досягається антиретровірусною терапією. Постійний моніторинг не показаний, якщо у пацієнта немає ознак або симптомів активної інфекції, спричиненої MAC. Лікування захворювання, спричиненого MAC, може бути припинено з низьким ризиком повторного виникнення у пацієнтів без симптомів та вмістом CD4+ Т-клітин понад 100 клітин/мкл принаймні протягом 12 місяців (312). Пацієнти мають низький ризик рецидиву захворювання, спричиненого MAC, якщо вони пройшли принаймні 12 місяців лікування захворювання, спричиненого MAC, залишаються безсимптомними щодо MAC і мають стійке збільшення (наприклад, > 6 місяців) вмісту CD4+ Т-лімфоцитів на понад 100 клітин/мкл після ВААРТ. Вторинна профілактика повинна бути відновлена, якщо вміст CD4+ Т-лімфоцитів зменшується до менш ніж 100 клітин/мкл.  Лікування дисемінованого захворювання, спричиненого НТМ, крім MAC, не було настільки добре досліджене у ВІЛ-інфікованих осіб. Більшість повідомлень про лікування *М. kansasii* були в епоху до ВААРТ. Коротка відповіді на протимікобактеріальну терапію були досить сприятливими, особливо у осіб із захворюваннями, зосередженими в легенях (317-319). Схеми лікування пацієнтів із захворюванням, спричиненим M. kansasii та іншими видами, крім MAC, повинні відповідати рекомендаціям щодо лікування осіб без ВІЛ, враховуючи тривалішу схему лікування. Зокрема, осіб із ізолятами культури крові слід лікувати протимікобактеріальними препаратами принаймні від 6 до 12 місяців після відновлення імунної функції.  Профілактика. Виходячи з високого показника захворюваності та смертності, настійно рекомендується профілактична терапія дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, для усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких менше 50 CD4+ Т-клітин/мкл (312). На основі як ефективності, так і простоти застосування, азитроміцин у дозі 1200 мг | |
|  | **ТАБЛИЦЯ 7. СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ДИСЕМІНОВАНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ, СПРИЧИНЕНОГО *Mycobacterium avium,* У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ** | |
|  | Бажані (A, I)\* | Альтернативні (B, I)\* |
|  | Лікування | |
|  | Кларитроміцин 500 мг перорально два рази на добу  **+** | Азитроміцин 500 мг щодня |
|  | Етамбутол 15 мг/кг перорально щодня  **±** | Етамбутол 15 мг/кг щодня |
|  | Рифабутин† 300 мг перорально щодня | Рифабутин† 300-450 мг перорально щодня |
|  | Профілактика‡ | |
|  | Азитроміцин 1200 мг перорально щотижня | Кларитроміцин 500 мг перорально два рази на добу  або  Рифабутин† 300 мг перорально щодня |
|  | \* Для отримання інформації про якість доказових даних *див.* Таблицю 1.  †Дозу рифабутину, можливо, доведеться коригувати на основі взаємодії лікарських засобів (*див.* текст).  ‡Профілактична терапія, призначена для осіб із < 50 CD4+ клітин/мкл; можна припинити, якщо > 100 клітин/мкл. | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| один раз на тиждень є найбільш бажаним лікарським засобом (Таблиця 6) (320). Кларитроміцин також ефективний; однак, оскільки його слід давати двічі на добу, а ризик прориву стійких до макролідів штамів вищий при добовому кларитроміцині, ніж при щотижневому азитроміцині, він вважається лише альтернативним засобом (321). Рифабутин є дещо менш ефективним, і його слід застосовувати лише тоді, коли макролід не переноситься (289).  Перш ніж розпочати профілактику, дисеміноване захворювання, спричинене MAC, слід виключити після клінічної оцінки, яка може включати отримання культури крові на MAC, за необхідності.  Оскільки лікування рифабутином може призвести до стійкості до рифампіцину серед осіб, які страждають на активну форму ТБ, активну форму ТБ слід також виключити перед тим, як рифабутин застосовуватиметься для профілактики.  ***Припинення первинної профілактики.*** Первинна профілактика захворювання, спричиненого MAC, повинна бути припинена у дорослих та підлітків, які відповіли на ВААРТ збільшенням вмісту CD4+ Т-лімфоцитів до більш ніж 100 клітин/мкл протягом більше 3 місяців (312, 322). Первинна профілактика повинна бути відновлена, якщо вміст CD4+ Т-лімфоцитів зменшується до менш ніж 50-100 клітин/мкл.  Хоча виявлення організмів MAC у дихальних шляхах або шлунково-кишковому тракті може передбачити дисеміновану інфекцію, спричинену MAC, відсутні дані щодо ефективності профілактики кларитроміцином, азитроміцином, рифабутином або іншими препаратами у пацієнтів із організмами MAC у цих відділах та негативним результатом культури крові. Тому не можна рекомендувати рутинний скринінг зразків з дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту на MAC.  ***M. kansasii***  ***Організм.*** Водопровідна вода, ймовірно, є основним резервуаром *M. kansasii*, що спричиняє захворювання людини, оскільки рідко виявляються інші джерела навколишнього середовища (323-326). Штами з тим самим фаготипом, що і штами, виділені у пацієнтів, були виділені із систем постачання питної води в Нідерландах, а у Франції виявлені ізоляти навколишнього середовища того самого генотипу, що і клінічні ізоляти (325, 327). Дослідження ізолятів *M. kansasii*, засновані на ДНК, дозволяють припустити, що серед ізолятів навколишнього середовища та людини присутній п’ять-сім підвидів або типів (328-333). Підтип I є переважним підвидом *M. kansasii* серед клінічних ізолятів і є основним підтипом, відповідальним за інфекцію людини (328-336).  ***Епідеміологія.*** *М. kansasii* є другою за частотою причиною захворювання, спричиненого НТМ, у США. Захворювання легень, спричинене *М. kansasii*, зустрічається у таких густонаселених районах, як Південно-Східна Англія та Уельс, а також південь та центральна частина США (334-337). У дослідженні захворювання легень, спричиненого НТМ, у Техасі випадки *M. kansasii* значно частіше траплялися у міських, ніж сільських районах (338). У географічних районах, де поширена ВІЛ-інфекція, навіть за межами районів із епідемією захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, показник захворювання, спричиненого *M. kansasii*, може бути високим (339).  *M. kansasii* в першу чергу вражає світлошкірих чоловіків середнього віку, але може вражати дорослих пацієнтів будь-якої статі, раси чи віку. Фактори ризику зараження *M. kansasii* включають пневмоконіоз, хронічне обструктивне захворювання легень, попереднє захворювання, спричинене мікобактеріями, злоякісні пухлини та алкоголізм (338). Комбінація ВІЛ-інфекції та силікозу може призвести до вираженої чутливості до *M. kansasii* (340).  ***Захворювання легень.*** Клінічна картина. Захворювання легень, спричинене *M. kansasii*, найбільш наближене до клінічного перебігу *M. tuberculosis*.Симптоми захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, як правило, ідентичні симптомам, пов’язаним із ТБ легень. Відхилення рентгенографії органів грудної клітки також дуже схожі на реактивацію ТБ легень, включаючи порожнинні інфільтрати верхньої частки. Непорожнинне або вузликове/бронхоектатичне захворювання легень, подібне до захворювання, спричиненого MAC, також нещодавно було описано у пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим *M. kansasii* (95). Природний анамнез |  | нелікованого захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, включає прогресування клінічного, бактеріологічного та рентгенологічного захворювання (341).  ***Лікування.*** Штами *M. kansasii* інгібуються рифампіцином, ізоніазидом, етамбутолом, етіонамідом, стрептоміцином та кларитроміцином у концентраціях, легко досяжних у сироватці крові за звичайних терапевтичних доз (342-344). Оскільки концентрації протитуберкульозних препаратів, що використовувались при тесті для визначення чутливості, були обрані за їх користю до *M. tuberculosis*, а оскільки *M. kansasii* менш чутливий до цих препаратів, деякі ізоляти *M. kansasii* можуть бути стійкими до ізоніазиду при 0,2 або 1 мкг/мл і до стрептоміцину при 2 мкг/мл. Ці ізоляти чутливі до дещо вищих концентрацій лікарських засобів, а лабораторні дані про стійкість до низьких концентрацій цих двох препаратів не мають клінічного чи терапевтичного значення, якщо застосовується схема, що містить рифампіцин (342, 343, 345). Таким чином, за відсутності попереднього лікування протимікобактеріальними препаратами слід застосовувати ізоніазид або стрептоміцин проти *М. kansasii*. *M. kansasii* також чутливий *in vitro* до досяжних рівнів кларитроміцину, сульфаметоксазолу, амікацину, фторхінолонів та рифабутину в сироватці крові, хоча інформація про клінічну користь цих препаратів обмежена (56, 342, 347). Ізоляти, як правило, стійкі до досяжних в сироватці рівні р-аміносаліцилової кислоти, капреоміцину та піразинаміду.  Рандомізованих досліджень лікування захворювань, спричинених *М. kansasii*, не проводилось.Однак було проведено кілька ретроспективних та проспективних досліджень різних схем лікування (341, 344, 345, 347-350). Раніше дані про лікування протимікобактеріальними препаратами в епоху до рифампіцину були невтішними: показники конверсії мокротиння через 6 місяців становили від 52 до 81 %, а частота рецидивів становила приблизно 10 % у пацієнтів, які досягли початкової відповіді (344, 350).  З наявністю рифампіцину результати медикаментозної терапії захворювання, спричиненого *М. kansasii,* різко покращились. Чотиримісячний показник конверсії мокротиння при схемах, що містять рифампіцин, становив 100 % у 180 пацієнтів із трьох досліджень (344, 345, 347). У двох пацієнтів терапія виявилася неефективною після первинної конверсії мокротиння, і обидва випадки були пов’язані з розвитком стійкості до рифампіцину (344). Показники тривалих рецидивів при схемах, що містять рифампіцин, були дуже низькими, і лише один рецидив був зареєстрований серед 134 пацієнтів (0,8 %), які проходили тривале спостереження у трьох дослідженнях (344, 345, 348). Через відмінні результати застосування протимікобактеріальних препаратів хірургічне втручання не застосовується при лікуванні звичайних випадків захворювання легень.  Рекомендацією ATS 1997 року щодо лікування захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, у дорослих була схема, що включала ізоніазид (300 мг), рифампіцин (600 мг) та етамбутол (25 мг/кг протягом перших 2 місяців, потім 15 мг/кг) щодня протягом 18 місяців з принаймні 12 місяцями негативного результату культур мокротиння (2). Рекомендація щодо 2-місячного застосування етамбутолу в дозі 25 мг/кг/добу не була перевірена і була заснована на попередніх дослідженнях комбінованої медикаментозної терапії захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, з дуже високими початковими мікробіологічними відповідями (344, 345, 347). Беручи до уваги те, що рифампіцин є найважливішим компонентом для успішного лікування (344, 347, 347), успішність лікування демонструється при схемах, що містять рифампіцин та не містять етамбутолу, 15 мг/кг етамбутолу використовувалося при успішних схемах лікування, а офтальмологічна токсичність залежить від дози при щоденному введенні етамбутолу, імовірно, етамбутол можна вводити по 15 мг/кг/добу протягом усього курсу лікування (349, 350).  Подібним чином, не було жодних проспективних досліджень, що оцінювали б ефективність 18-місячної терапії та коротшого (9 або 12 місяців) лікування. Рекомендація щодо 18-місячного лікування була заснована на дуже низькому рівні рецидивів при такій тривалості застосування препарату. Коротші, фіксовані курси лікування продемонстрували свою ефективність, але в останніх дослідженнях спостерігався більш високий рівень рецидивів порівняно з попередніми дослідженнями. Одне дослідження з 40 пацієнтами продемонструвало, що додавання періодичного стрептоміцину |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| по 1 г двічі на тиждень протягом перших 3 місяців до рекомендованої раніше схеми лікування трьома препаратами протягом 12 місяців призвело до вилікування усіх пацієнтів, крім одного (347). Британська рада медичних досліджень завершила випробування щоденних низьких доз етамбутолу (15 мг/кг) та щоденного рифампіцину, що протягом 9 місяців отримували 155 дорослих пацієнтів (349). Конверсія мокротиння була досягнута у 99,4 % пацієнтів, але з показником рецидивів 10 % при 5-річному спостереженні. У третьому дослідженні 14 пацієнтів отримували рифампіцин та ізоніазид (INH) протягом 12 місяців, та етамбутол (25 мг/кг) протягом перших 6 місяців (351). Друга група з 14 пацієнтів отримувала таку саму схему, але загалом 18 місяців. В усіх пацієнтів в обох схемах конверсія мокротиння показала негативний результат. Після 12-30 місяців спостереження лише один пацієнт із 12-місячної групи лікування та жоден пацієнт з 18-місячної групи не захворів повторно після завершення терапії. І нарешті, нещодавнє дослідження 15 пацієнтів, які три рази на тиждень отримували терапію рифампіцином (600 мг), етамбутолом (25 мг/кг) та кларитроміцином (500-1000 мг), продемонструвало, що 12 місяців негативного результату культури мокротиння пов’язані з відсутністю рецидивів захворювання після 46 місяців спостереження (95). Як і при захворюванні легень, спричиненому MAC, кінцевою точкою лікування захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, може бути 12 місяців негативного результату культур мокротиння, особливо при схемі лікування трьома препаратами (352).  Рекомендована схема лікування захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, включає рифампіцин (600 мг/добу), ізоніазид (300 мг/добу) та етамбутол (15 мг/кг/добу) протягом 12 місяців негативного результату культур мокротиння Як зазначалося раніше, одне дослідження з 15 пацієнтах, які отримували рифампіцин, етамбутол та кларитроміцин три рази на тиждень, свідчить про те, що переривчаста терапія захворювання, спричиненого *M. kansasii*, може бути успішною (95).  Пацієнти, у яких ізоляти *M. kansasii* стали стійкими до рифампіцину в результаті попередньої терапії, успішно лікувалися за схемою, що складається з високих доз ізоніазиду (900 мг), піридоксину (50 мг/добу), високих доз етамбутолу (25 мг/кг/добу) та сульфаметоксазолу (1,0 г три рази на добу) у комбінації зі стрептоміцином або амікацином щодня або п’ять разів на тиждень протягом перших 2-3 місяців, а потім періодично стрептоміцином або амікацином протягом 6 місяців (342). Терапію продовжували до тих пір, поки у пацієнта не спостерігалося негативного результату культур мокротиння протягом 12-15 місяців. При такій схемі конверсія мокротиння відбулася у 18 із 20 пацієнтів (90 %) в середньому через 11 тижнів, і стався лише один рецидив (8 %) у пацієнтів, які мали негативний результат культури протягом щонайменше 12 місяців терапії (342). Відмінна активність *in vitro* кларитроміцину та моксифлоксацину проти *M. kansasii* свідчить про те, що ці препарати можуть бути корисними також у схемах повторного лікування (95). Схеми комбінованого медикаментозного лікування, що містять макролід (наприклад, кларитроміцин або азитроміцин), моксифлоксацин та, принаймні, один інший засіб на основі чутливості *in vitro*, наприклад, етамбутол або сульфаметоксазол, ймовірно, будуть ефективними для лікування пацієнта зі стійким до рифампіцину захворюванням, спричиненим *M. kansasii*. |  | чутливості *in vitro*, включаючи кларитроміцин або азитроміцин, моксифлоксацин, етамбутол, сульфаметоксазол або стрептоміцин (A, II).  4. Пацієнти, які проходять терапію захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, повинні проходити пильний клінічний моніторинг з частими дослідженнями мокротиння на мікобактеріальні культури протягом усієї терапії (C, III). |
|  | ***Дисеміноване захворювання, спричинене M. kansasii.*** Епідеміологія. *М. kansasii* є другою найпоширенішою нетуберкульозною мікобактерією, що спричиняє захворювання у хворих на СНІД (20). На відміну від MAC, захворювання легень спостерігається у більш ніж половини пацієнтів (318, 319, 353). Лише бактеріємія зустрічається набагато рідше, ніж у осіб, заражених MAC, і зустрічається у менш ніж 25 % осіб. Середній вміст CD4+ Т-клітин під час діагностики становив менше 50 клітин/мкл у більшості досліджень осіб із *M. kansasii* та ВІЛ-інфекцією (319, 339, 353).  Лікування. Схема лікування дисемінованого захворювання повинна бути такою ж, як і при захворюванні легень. Через критично важливу роль рифаміцинів при лікуванні захворювання, спричиненого *M. kansasii*, важливо розробити сумісні схеми лікування захворювання, спричиненого *M. kansasii*, та антиретровірусного лікування. Настанови щодо застосування рифаміцинів у пацієнтів, які приймають інгібітори протеази та ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, опубліковані та оновлені ЦКЗ (<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/>). Варіантом лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують схему антиретровірусної терапії, несумісну з рифаміцинами, є заміна макроліду або моксифлоксацину на рифаміцин.  Рекомендації щодо тривалості терапії дисемінованого захворювання, спричиненого *M. kansasii*, у хворих на СНІД чи інших хворих із імунодефіцитом такі ж, як рекомендації щодо тривалості терапії дисемінованої інфекції, спричиненої MAC. Не існує рекомендованої схеми профілактики чи інгібування при дисемінованому захворюванні, спричиненому *M. kansasii*.  ***M. abscessus* (ШЗМ)**  ***Епідеміологія.*** Південний схід США від Флориди до Техасу є основною ендемічною зоною захворювання, спричиненого *M. abscessus*, хоча про захворювання повідомляється з усіх географічних районів США (22).  ***Клінічна картина.*** Захворювання шкіри, м’яких тканин та кісток. Захворювання шкіри, спричинене *M. abscessus*, зазвичай супроводжується випадковою травмою чи хірургічним втручанням у різних клінічних умовах (173). Шкірні ураження, як правило, представляють фіолетові вузлики (*див*. веб-додаток). Деякі незначні інфекції зникнуть спонтанно або після хірургічного лікування. Однак кілька досліджень абсцесів після ін’єкцій, при яких не проводилась терапія, виявили захворювання, яке зберігалось у більшості пацієнтів протягом 8-12 місяців до спонтанного вилікування. Кілька тематичних досліджень та одне клінічне випробування пацієнтів із захворюванням шкіри, спричиненим іншими ШЗМ, які лікували на основі чутливості *in vitro*, показали хороші результати (173, 354-357).  Захворювання легень. *M. abscessus* є третім найпоширенішим збудником НТМ дихальних шляхів у США і становить приблизно 80 % ізолятів респіраторних захворювань, спричинених ШЗМ (32). Найбільшою групою пацієнтів із цим захворюванням легень є світлошкірі жінки, жінки, що не палять, і жінки старше 60 років, без схильних умов або раніше визнаних захворювань легень. До основних порушень, пов’язаних із захворюванням, належать бронхоектаз та попередня інфекція, спричинена мікобактеріями. Як і при захворюванні легень, спричиненому MAC, походженням бронхоектазу у цих пацієнтів може бути інфекція, спричинена *M. abscessus*, але немає безперечних доказів. Інші рідкісні стани включають шлунково-кишкові розлади з хронічною блювотою, ліпоїдна пневмонія, КФ та відхилення ААТ (32). Відмінною рисою пацієнтів із визнаним основним захворюванням легень є те, що захворювання, спричинене |
| ***Контекст*:**  Наведені нижче рекомендації стосуються пацієнтів із чутливими до рифампіцину ізолятами *M. kansasii*, якщо не зазначено інше.  ***Рекомендації*:**  1. Пацієнти повинні отримувати щоденну схему, включаючи рифампіцин 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг), етамбутол 15 мг/кг/добу, ізоніазид 5 мг/кг/добу (максимум 300 мг) та піридоксин (50 мг/добу) (A, II). Початкові 2 місяці етамбутолу при дозі 25 мг/кг/добу більше не рекомендується (A, II).  2. Тривалість лікування захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, повинна включати 12 місяців негативної культури мокротиння (A, II).  3. Пацієнтам зі стійким до рифампіцину захворюванням, спричиненим *M. kansasii,* рекомендується схема лікування трьома препаратами на основі |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *M. abscessus,* виникає у молодому віці, як правило, у пацієнтів до 50 років, і майже у всіх пацієнтів до 40 років є одне попереднє захворювання (32).  На рентгенограмі органів грудної клітки у пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим *M. abscessus*, зазвичай спостерігається багаточасткове, плямисте, ретикулонодулярне або змішане інтерстиціально-альвеолярне помутніння з переважанням верхньої частки (*див.* веб-додаток). Кавітація відбувається лише приблизно у 15 % випадків (32). КТВР легень часто демонструє супутні циліндричні бронхоектази та безліч маленьких (< 5 мм) вузликів (*див.* веб-додаток). В цілому рентгенограма схожа на вузликову/бронхоектатичну форму захворювання легень, спричиненого MAC (32). Приблизно у 15 % пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим *M. abscessus*, також буде виділено MAC із мокротиння, що свідчить про тісний взаємозв’язок розладів (32).  Зазвичай ці симптоми подібні до симптомів інших збудників НТМ дихальних шляхів, особливо MAC, включаючи кашель та легку стомлюваність. Природний анамнез цього захворювання в першу чергу залежить від наявності або відсутності основних розладів. Для більшості пацієнтів із захворюванням, спричиненим *M. abscessus,* та без основних розладів, окрім бронхоектазу, захворювання є невираженим і повільно прогресуючим. У деяких пацієнтів спостерігаються незначні рентгенологічні зміни протягом багатьох років. Швидкоплинне, швидко прогресуюче захворювання може виникати у зв’язку з розладами шлунково-кишкового тракту та КФ. У дослідженні, опублікованому в 1993 році, смерть настала внаслідок інфекції, спричиненої *M. abscessus*, у 20 % випадків, хоча за поточними підрахунками рівень смертності нижчий (32).  ***Лікування.*** Ізоляти *M. abscessus* однаково стійкі до стандартних протитуберкульозних препаратів (358-360). Через різну чутливість *in vitro* до деяких препаратів рекомендується тест для визначення антимікробної чутливості до усіх клінічно значущих ізолятів. Набута мутаційна стійкість до кларитроміцину (ген 23S рРНК) та амікацину (ген 16S рРНК) може відбуватися, оскільки ізоляти *M. abscessus* мають лише одну копію гена. Неліковані ізоляти *M. abscessus*, як правило, мають низькі або проміжні МІК, порівняно з досяжним рівнем препарату, для кларитроміцину (100 %), амікацину (90 %) та цефокситину (70 %). Деякі ізоляти мають низькі або проміжні МІК для лінезоліду. Деякі ізоляти (50 %) також мають низькі МІК для іміпенему, хоча, як зазначалося, це визначення не є надійним (*див.* Лабораторні дослідження). Ізоляти також мають низькі МІК для клофазиміну, хоча CLSI для цього засобу досі не розглядав методології та граничних показників МІК.  При серйозних інфекціях шкіри, м’яких тканин та кісток, спричинених *M. abscessus*, кларитроміцин 1000 мг/добу або азитроміцин 250 мг/добу слід комбінувати з парентеральними препаратами (амікацин, цефокситин або іміпенем). Макроліди є єдиними пероральними препаратами, які проявляють активність *in vitro* проти *M. abscessus* (359, 361). Найактивнішим із парентеральних препаратів є амікацин. Амікацин вводиться внутрішньовенно у дозі від 10 до 15 мг/кг на добу дорослим пацієнтам із нормальною функцією нирок, щоб забезпечити пікові рівні в сироватці крові в низьких межах 20 мг/мл. Дозування один раз на добу клінічно недоведене, але є обґрунтованим. Меншу дозу (10 мг/кг) слід застосовувати пацієнтам старше 50 років та/або пацієнтам, у яких передбачається тривала терапія (> 3 тижнів). Дозування амікацину три рази на тиждень у дозі 25 мг/кг також є обґрунтованим, але може важко переноситися довше 3 місяців (297). Амікацин у комбінації з високими дозами цефокситину (до 12 г/добу, що вводиться внутрішньовенно розділеними дозами) рекомендується для початкової терапії (мінімум 2 тижні) до тих пір, поки не відбудеться клінічне поліпшення. Обмежена доступність цефокситину може вимагати вибору альтернативного засобу, такого як іміпенем (500 мг два/чотири рази на добу), який є обґрунтованою альтернативою цефокситину (175, 359, 360). Для серйозного захворювання необхідні мінімум 4 місяці терапії, щоб забезпечити високу ймовірність вилікування. При інфекціях кісток рекомендується 6 місяців терапії (354). Хірургічне втручання зазвичай показано при тяжких захворюваннях, абсцесах |  | або коли медикаментозна терапія ускладнена. Видалення сторонніх тіл, таких як імплантати грудей або черезшкірні катетери, є важливим і, можливо, необхідними для відновлення.  На відміну від ефективності схем медикаментозного лікування при захворюванні, що не є захворюванням легень, було показано, що жодні схеми антибіотикотерапії, засновані на чутливості *in vitro*, не призводять до тривалої конверсії мокротиння у пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим *M. abscessus*. 12 місяців негативного результату культур мокротиння під час терапії можуть бути обґрунтованими, але не існує стратегії медикаментозного лікування для надійного досягнення цієї мети. Альтернативні цілі терапії, такі як симптоматичне поліпшення, рентгенологічна регресія інфільтратів або покращення позитивності культури мокротиння, за винятком негативного результату культури конверсії мокротиння, є більш реалістичними на цьому етапі для захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*. Монотерапії макролідами недостатньо для мікробіологічного вилікування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*. Комбінована терапія (як зазначено *вище*) амікацином плюс цефокситином або іміпенемом протягом 2-4 місяців, як правило, призводить до поліпшення клінічних та мікробіологічних результатів, однак вартість та захворюваність є суттєвими перешкодами для курсу терапії. Для пацієнтів зі стійкими до макролідів ізолятами *M. abscessus* або непереносимістю макролідів більшість експертів рекомендують комбінацію парентеральних препаратів на основі чутливості *in vitro*. У деяких пацієнтів симптоми можна контролювати за допомогою переривчастою терапії кларитроміцином або азитроміцином окремо або в комбінації з одним або декількома парентеральними препаратами. Супресивна терапія, включаючи переривчасту парентеральну антибіотикотерапію або терапію пероральними макролідами, може бути здійснена для контролю симптомів та прогресування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*. Оскільки побічні ефекти та токсичність є поширеними явищами агресивної парентеральної терапії, для цих пацієнтів рекомендується консультація з фахівцем. Загалом, при сучасних варіантах антибіотикотерапії, *М. abscessus* є хронічною невиліковною інфекцією для більшості пацієнтів.  Терапія захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*, частіше надається при обмеженому захворюванні та комбінації резекції ураженої легені та хіміотерапії (32). Пацієнтам із вогнищевим захворюванням легень, які можуть переносити резекцію легень, слід здійснити хірургічне втручання після початкового періоду антибактеріальної медикаментозної терапії, щоб зменшити мікробне навантаження. Застереження, обговорені при резекції захворювання легень, є доречними і для *M. abscessus*. Для пацієнтів із основними шлунково-кишковими розладами або іншими порушеннями ковтання лікування основного захворювання може призвести до поліпшення захворювання легень, спричиненого ШЗМ.  Препарати, які демонструють певний потенціал, але не є широко дослідженими, включають три нові класи препаратів – оксазолідинони, гліцилцикліни та кетоліди, які демонструють певну активність *in vitro* проти *M. abscessus* (362). Приблизно 50 % ізолятів *M. abscessus* чутливі або проміжні за чутливістю *in vitro* до лінезоліду, першого схваленого FDA оксазолідинону (363). Невелика кількість пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим *M. abscessus*, отримували лінезолід та супутні препарати, як правило, макролід, та мали змішані результати. Тривала терапія лінезолідом при зазвичай рекомендованих дозах антибактеріальних препаратів (600 мг два рази на добу) часто пов’язана із серйозними побічними ефектами, такими як анемія, периферична нейропатія, нудота та блювота. Менша доза, 600 мг/добу, пов’язана з меншою кількістю побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту та органів кровотворення, і все ще може мати значну протимікобактеріальну активність (363). Похідні тетрацикліну, гліцилцикліни, особливо тигециклін, також мають активність *in vitro* проти *M. abscessus*. Цей препарат необхідно вводити внутрішньовенно, але він може спричиняти нудоту та анорексію у деяких пацієнтів, якщо його довго застосовувати від захворювання, спричиненого мікобактеріями. Телітроміцин, кетолід, в обмежених тестуваннях має активність *in vitro* проти деяких ізолятів *M. abscessus*, але клінічно не оцінювався. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Контекст*:**  1. Наразі не існує надійної схеми антибіотикотерапії, навіть на основі чутливості *in vitro* та включаючи парентеральні препарати для лікування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*.  ***Рекомендації*:**  1. Єдиним передбачуваним варіантом радикального лікування обмеженого (вогнищевого) захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*, є резекція ураженої легені у комбінації з комбінованою медикаментозною хіміотерапією (A, II).  2. Періодичне введення комбінованої медикаментозної терапії, що включає макролід та один або кілька парентеральних препаратів (амікацин, цефокситин або іміпенем) або комбінацію парентеральних препаратів протягом декількох місяців, може допомогти контролювати симптоми та прогресування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus* (C, III). |  | поганим, а багатьом пацієнтам потрібна трансплантація рогівки для відновлення зору або для лікування інфекції (231).  Оптимальна терапія захворювання легень, спричиненого *M. chelonae*, невідома. На основі чутливості *in vitro* схема, що включає кларитроміцин із другим засобом (на основі чутливості *in vitro*), мабуть, була б успішною у випадку 12 місяців негативного результату культур мокротиння.  ***M. fortuitum* (ШЗМ)**  ***Організм.*** Група *M. fortuitum* завжди включала три види/таксони: *M. fortuitum*, *M. peregrinum* та невизначений третій біоваріантний комплекс. Нещодавно з цією групою організмів були описані додаткові види, включаючи *M. houstonense* та *M. boenickei* та інші. Інші відомі види, включаючи *M. mageritense* та *M. senegalense*, були запропоновані як представники цієї групи. Поділ цих видів можна здійснити лише за допомогою молекулярних досліджень.  ***Клінічна картина.*** Захворювання легень, спричинене *M. fortuitum*, клінічно схоже на захворювання легень, спричинене *M. abscessus* (32). Хоча *M. abscessus* відповідає за більшість захворювань легень, спричинених ШЗМ, важливим винятком є ​​невелика група пацієнтів із шлунково-кишковими розладами з хронічною блювотою та захворюваннями легень, спричиненими ШЗМ, у яких *M. abscessus* та *M. fortuitum* зустрічаються з однаковою частотою (32). Крім цієї специфічної ситуації, захворювання легень, спричинене *M. fortuitum*, зустрічається рідко.  Шкіра, кістки та м’які тканини є важливими областями інфекції, спричиненої *M. fortuitum* та іншими ШЗМ. Нещодавно гідромасажні ванни, які зазвичай використовуються під час педикюру у манікюрних салонах, були визначені як джерело як спорадичних, так і скупчених спалахів фурункульозу, пов’язаного з *M. fortuitum* та іншими ШЗМ (241-243). Фурункульоз, спричинений *M. fortuitum* у манікюрних салонах, у більшості жінок вилікувався спонтанно або за допомогою пероральної антибіотикотерапії, хоча захворювання у більшості пацієнтів тривало, як правило, від декількох місяців до року; у однієї спочатку нелікованої особи спостерігалося лімфатичне дисеміноване захворювання, що врешті-решт вимагало антибіотикотерапії (241-243).  ***Лікування.*** Ізоляти *М. fortuitum* зазвичай чутливі до багатьох пероральних антимікробних препаратів, включаючи нові макроліди та хінолони, доксициклін та міноциклін та сульфоаміди (359-361). Ізоляти чутливі до амікацину (100 %), ципрофлоксацину та офлоксацину (100 %), сульфаніламідів (100 %), цефоксину (50 %), іміпенему (100 %), кларитроміцину (80 %) та доксицикліну (50 %). Недавні дослідження показали, що всі ізоляти *M. fortuitum* та супутні види *M. smegmatis* та *M. houstonense* містять індукуючий ген еритроміцин-метилази *erm* (39), який надає стійкість до макролідів (62, 63). Таким чином, незважаючи на чутливі МІК, які спостерігаються у 80 % ізолятів для кларитроміцину, макроліди слід застосовувати з обережністю. Чутливість до лікарських засобів цього виду є важливою для ефективної терапії.  При захворюванні легень, спричиненому *M. fortuitum*, терапію щонайменше двома препаратами, що мають активність *in vitro* проти клінічного ізоляту, слід проводити протягом принаймні 12 місяців негативного результату культур мокротиння. Оптимальний вибір препаратів невідомий, і, ймовірно, буде залежати від переносимості пацієнтів; однак будь-яка комбінація двох препаратів, заснована на чутливості *in vitro*, повинна бути успішною.  При серйозному захворюванні шкіри, кісток та м’яких тканин, спричиненому *M. fortuitum*, необхідні мінімум 4 місяці терапії щонайменше двома препаратами з активністю *in vitro* проти клінічного ізоляту, щоб забезпечити високу ймовірність лікування. При інфекціях кісток рекомендується 6 місяців терапії (173). Хірургічне втручання зазвичай показано при тяжких захворюваннях, абсцесах або коли медикаментозна терапія ускладнена. Видалення сторонніх тіл, таких як імплантати грудей та черезшкірні катетери, є важливим і, можливо, необхідними для відновлення. |
| ***M. chelonae* (ШЗМ)**  ***Організм.*** Важливо диференціювати ізоляти, позначені як *«М. chelonae/abscessus»* до виділених видів, оскільки обидва види можуть спричинити інфекції шкіри, кісток та м’яких тканин, але терапія захворювання, спричиненого *M. chelonae*, потенційно легша, ніж терапія інфекції, спричиненої *M. abscessus* (*див.* Лабораторні дослідження).  ***Клінічна картина.*** Захворювання шкіри, кісток та м’яких тканин є найважливішими клінічними проявами інфекції, спричиненої *M. chelonae*. Дисеміноване захворювання, спричинене *M. chelonae*, може також виникати у пацієнтів із послабленим імунітетом та демонструє характерні ураження шкіри (368). Приклад шкірної інфекції, спричиненої *M. chelonae*, наведено у веб-додатку.  Епідемічні та епізодичні випадки кератиту, спричиненого НТМ, були пов’язані з носінням контактних лінз та офтальмологічною операцією, особливо LASIK (217, 233, 234). Хоча як швидко, так і повільно зростаючі НТМ пов’язані з інфекцією внаслідок LASIK, *M. chelonae* є найбільш поширеним етіологічним препаратом (233).  *M. chelonae* – менш поширена причина захворювання легень, ніж *М. abscessus*. Симптоми та рентгенологічна картина подібні до *M. abscessus* та *M. fortuitum* (32).  ***Лікування.*** Ізоляти *M. chelonae* чутливі або проміжні за чутливістю до тобраміцину (100 %), кларитроміцину (100 %), лінезоліду (90 %), іміпенему (60 %), амікацину (50 %), клофазиміну, доксицикліну (25 %) та ципрофлоксацину (20 %). Проти *M. chelonae* тобраміцин активніший *in vitro*, ніж амікацин. Іміпенем має перевагу над цефокситином, оскільки ізоляти *M. chelonae* є однаково стійкими до цефокситину (359, 360, 364).  Єдине клінічне випробування для лікування захворювання шкіри, спричиненого *M. chelonae*, як прояв дисемінованої інфекції, спричиненої *M. chelonae*, використовувало лише кларитроміцин. Усіх пацієнтів (дорослих), які отримували монотерапію по 500 мг два рази на добу протягом 6 місяців, вилікували, за винятком одного пацієнта (8 %), у якого стався рецидив із ізолятом, який розвинув мутаційну стійкість до кларитроміцину (356).  При серйозному захворюванні шкіри, кісток та м’яких тканин необхідні мінімум 4 місяці комбінованої медикаментозної терапії (принаймні спочатку для мінімізації ризику стійкості до макролідів), щоб забезпечити високу ймовірність лікування. При інфекціях кісток рекомендується 6 місяців терапії (354). Хірургічне втручання зазвичай показано при тяжких захворюваннях, абсцесах або коли медикаментозна терапія ускладнена. Видалення сторонніх тіл, таких як імплантати грудей та черезшкірні катетери, є важливим або, навіть, необхідними для відновлення.  При інфекціях рогівки лікування препаратами першого ряду часто включає місцеві та пероральні препарати. Амікацин, фторхінолони, кларитроміцин та азитроміцин, як правило, є препаратами вибору, залежно від чутливості *in vitro* організму, що виділяється із зараженої тканини. Результат для таких інфекцій є зазвичай |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***M. genavense***  ***Організм.*** *M. genavense* не було виділено з ґрунту або води, але його вдалося виділити у собаки та різноманітних домашніх птахів, включаючи папугоподібних (365). *M. genavense* вимагає додаткових живильних середовищ для росту (*див.* Лабораторні дослідження). Ідентифікація цього організму вимагає ВЕРХ або молекулярних методів.  ***Клінічна картина.*** Більшість клінічних ізолятів *M. genavense* походять від хворих на СНІД (162, 366-369). Ізоляти людини були виділені з культур крові, кісткового мозку, печінки, селезінки та інших тканин. Слід враховувати *M. genavense* у хворих на СНІД із підозрою на дисеміноване захворювання, спричинене MAC, але чиї звичайні культури КСБ є негативними.  ***Лікування.*** Дані про чутливість *in vitro* обмежені через надзвичайну вибагливість організму. Наявні дані свідчать про те, що більшість ізолятів чутливі до амікацину, рифаміцинів, фторхінолонів, стрептоміцину та макролідів (162, 366). Етамбутол має обмежену активність проти *M. genavense* (366).  Оптимальна терапія не визначається, але комбінована медикаментозна терапія, що включає кларитроміцин, виявляється більш ефективною, ніж терапія без кларитроміцину (368-370).  ***M. gordonae***  ***Організм.*** *M. gordonae* – це пігментовані повільно зростаючі мікобактерії, які зазвичай виділяються у вигляді жовтих/оранжевих колоній через 3 тижні або більше за температури 37 °C.  ***Епідеміологія.*** *М. gordonae* часто зустрічається в навколишньому середовищі та в клінічних лабораторіях, але майже завжди вважається непатогенним. *M. gordonae* – найчастіше виділений мікобактеріальний забруднювач. Він легко виділяється з прісної води, трубопроводів та лабораторних кранів (88, 203). Завдяки сучасній технології доступні комерційні зонди ДНК для підтвердження ідентифікації видів, таким чином усуваючи затримки у звітності.  ***Клінічна картина.*** В недавньому дослідженні до 1992 року було виявлено лише 23 підтверджених клінічно значущих випадків, і ці випадки спричинили точну молекулярну ідентифікацію. Однак іноді *М. gordonae* викликає інфекції, особливо у пацієнтів із основним захворюванням або імуносупресією, такими як СНІД, стероїдна терапія або карцинома, або у пацієнтів, які проходять перитонеальний діаліз, у реципієнтів та у дітей (371-376).  Виділення *M. gordonae* за відсутності інвазивного захворювання може призвести до діагностичної плутанини та неналежної терапії. Це також проблематично в лабораторії та спричиняє зайві витрати часу та коштів (377). Крім того, повідомлялося про псевдоспалахи захворювання, спричиненого *M. gordonae*. Ці спалахи стосуються забрудненої водопровідної води або льоду, місцевих анестетиків та комерційного антибіотичного розчину, що використовується для придушення росту немікобактеріальних видів та сприяння виявленню мікобактерій у лабораторії (246, 377, 378). Існує гіпотеза, що *M. gordonae* присутній у водопровідній воді, яка потрапляє в організм пацієнтів перед відхаркуванням, відсмоктуванням трахеї або бронхоскопією, і, таким чином, забруднює зразки з дихальних шляхів (379, 380). Таким чином, бажано уникати промивання або пиття водопровідної води або інших напоїв, виготовлених з водопровідної води, протягом декількох годин перед збором зразків з дихальних шляхів (381). Подібні пропозиції було зроблено для того, щоб уникнути забруднення іншими видами водопровідної води, такими як *M. mucogenicum* та *M. simiae*, у тому ж документі.  ***Лікування.*** Незважаючи на те, що даних про чутливість небагато, антимікробні препарати, найактивніші *in vitro*, включають етамбутол, рифабутин, кларитроміцин, лінезолід та фторхінолони (382, 383). |  | ***M. haemophilum***  ***Організм.*** *M. haemophilum* був виділений у пацієнтів у різних регіонах світу (194-197, 384, 385). *M. haemophilum* потребує спеціального живильного середовища з геміном або залізовмісними сполуками для росту. Оптимальна температура росту від 28 °C до 30 °C необхідна для інфекції, спричиненої *M. haemophilum*, для прохолодних ділянок тіла, включаючи кінцівки (64, 160, 386, 387).  ***Клінічна картина.*** Через незвичні вимоги до культури *M. haemophilum* за деяких обставин слід додавати живильні середовища для виділення організму. У класичному розумінні, *M. haemophilum* слід розглядати з позитивним мазком КСБ, дренуючим ураженням шкіри без зростання на звичайних живильних середовищах КСБ. Зразки пацієнтів із послабленим імунітетом (особливо реципієнтів органів), ураженням шкіри або виразкою, аспірацією лімфатичних вузлів, суглобовою рідиною або іншими недіагностованими ураженнями, що мають позитивний результат мазка КСБ, слід культивувати на *M. haemophilum*.Нарешті, зразки, отримані при адениту у дітей з послабленим імунітетом, слід культивувати на *M. haemophilum*.  Дисемінована інфекція, спричинена *M. haemophilum*, пов’язана з послабленням імунітету при трансплантації твердих органів, тривалому застосуванні стероїдів, СНІДі та трансплантації кісткового мозку (64, 151, 160, 384-389).  *M. haemophilum* також був виділений у незаражених дітей з лімфаденітом (194, 202).  ***Лікування.*** Наразі не існує стандартизованих методів тесту для визначення чутливості до *M. haemophilum*.До лікарських засобів, які виявляються активними *in vitro*, відносяться амікацин, кларитроміцин, ципрофлоксацин, рифампіцин та рифабутин (160, 390-394). Доксициклін та сульфаніламіди демонструють різну чутливість, але всі ізоляти стійкі до етамбутолу (160, 392). За відсутності стандартизованої методології дані тесту для визначення чутливості *in vitro* слід здійснювати з обережністю.  Оптимальна терапія дисемінованого захворювання невідома; однак про успішну терапію повідомляли при різних схемах лікування, включаючи кларитроміцин, рифампіцин, рифабутин та ципрофлоксацин (64, 160, 391, 392). Одна резекція зазвичай є належним лікуванням лімфаденіту у осіб із послабленим імунітетом.  ***M. immunogenum* (ШЗМ)**  ***Організм.*** *M. immunogenum* тісно пов’язаний з *M. abscessus* та *M. chelonae*. *M. immunogenum* погано росте за звичайних температур для інкубації мікобактерій. Через перекриття моделі ВЕРХ з іншими ШЗМ для підтвердження ідентифікації необхідні молекулярні методи.  ***Клінічна картина.*** Ізоляти *M. imunogenum* були пов’язані з численними псевдоспалахами, спричиненими забрудненими автоматизованими машинами для очищення бронхоскопів, і були виділені з металообробних рідин (143, 206, 395, 396).  Клінічно значущі ізоляти були виділені з уражень шкіри, виразок рогівки, суглобової рідини, ділянок центрального венозного катетера та крові (143). Також повідомлялося про захворювання легень, спричинене цим організмом (396).  ***Лікування.*** Ізоляти *M. immunogenum* чутливі до амікацину та кларитроміцину, але стійкі до ципрофлоксацину, доксицикліну, цефокситину, тобраміцину та сульфаметоксазолу (143).  Оптимальна терапія захворювання, спричиненого цим організмом, невідома; проте успішна терапія, ймовірно, ускладнена через значну стійкість організму до антибіотиків.  ***M. malmoense***  ***Організм.*** *M. malmoense* виділено з природних вод Фінляндії та ґрунтів Заїру та Японії (397-399). У багатьох районах Північної Європи *М. malmoense* є другою |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| найпоширенішою нетуберкульозною мікобактерією, виділеною з мокротиння та зразків шийних лімфатичних вузлів у дітей, а першою є MAC. У США рідко повідомляється про *M. malmoense*, причому більшість ізолятів вдалося виділити у Флориді, Техасі та Джорджії (400, 401).  ***Клінічна картина.*** Більшість інфекцій, спричинених *M. malmoense*, були пов’язані із захворюваннями легень та лімфатичних вузлів, але також повідомлялося про дисеміновані та позалегеневі захворювання, включаючи теносиновіт та шкірні інфекції (197, 402-404). На сьогодні СНІД не є провокуючим фактором інфекції, спричиненої *M. malmoense*.  ***Лікування.*** Результати тесту для визначення чутливості до *M. malmoense* є різними. Повідомлялося, що вихідні ізоляти чутливі *in vitro* до етамбутолу, етіонаміду, канаміцину та циклосерину, але стійкі до INH, стрептоміцину, рифампіцину та капреоміцину (404). Кілька дослідників повідомили про відсутність узгодженості та кореляції між клінічною відповіддю та чутливістю *in vitro* до антимікробних препаратів серед штамів, що, принаймні частково, можна пояснити різницею в методах чутливості (197, 400, 402, 405, 406).  Інфекція легень, спричинена *M. malmoense*, може бути важкою для лікування. Оптимальна хіміотерапія невідома, але певне мікробіологічне поліпшення відбулось із застосуванням комбінацій INH, рифампіцину та етамбутолу, з хінолонами та макролідами та без них (400-402).  ***M. marinum***  ***Організм.*** Ізоляти *M. marinum* – це пігментовані повільно зростаючі організми, які оптимально ростуть за температури приблизно від 30 °C до 33 °C.  ***Епідеміологія.*** *M. marinum* є причиною «гранульоми плавців» або «акваріумної гранульоми» (407, 408). *M. marinum* широко розповсюджений у водних середовищах, у прісних та солоних водах, особливо у відносно стоячій воді, наприклад, в акваріумах або нехлорованих басейнах (407). Однак належне хлорування суттєво знизило темпи колонізації в басейнах. Зазвичай інфекція набувається внаслідок ураження м’яких тканин кисті у водному середовищі.  ***Клінічна картина.*** *M. marinum* викликає хронічні гранулематозні інфекції м’яких тканин, що уражають шкіру та кістки (218, 407-410). Випадки трапляються як у здорових осіб, так і у осіб із послабленим імунітетом по всій території США. Ураження зазвичай бувають у вигляді вузликів на кінцівці, особливо на ліктях, колінах, стопах і кистях, прогресуючи згодом до неглибоких виразок і утворення рубців (*див.* веб-додаток). Більшість уражень є поодинокими, хоча іноді розвиваються «висхідні» ураження, що нагадують споротрихоз. Клінічне ураження регіональних вузлів не є поширеним. Організми можуть потрапляти у шкіру через попередні подряпини, забруднені під час очищення прісноводних акваріумів («акваріумна гранульома»), або подряпини або проколи ран від морської риби, креветок або плавників. У нещодавньому звіті про 63 випадки інфекції, спричиненої *M. marinum*, 53 (84 %) пацієнтам зробили щеплення після контакту з акваріумом. Інфекція уразила верхні кінцівки у 95 % пацієнтів та глибші структури – у 29 %. Діагноз ставлять на основі біопсійного матеріалу, гістологічного дослідження та культури (410).  ***Лікування.*** За стандартним тестом для визначення чутливості ізоляти *M. marinum* чутливі до рифампіцину, рифабутину та етамбутолу; помірно чутливі до стрептоміцину; та стійкі до ізоніазиду та піразинаміду. Ізоляти також чутливі до кларитроміцину, сульфаніламідів або триметоприму сульфаметоксазолу, а також чутливі або помірно чутливі до доксицикліну та міноцикліну.  Не проводилось порівняльних випробувань схем лікування інфекцій шкіри та м’яких тканин, спричинених *M. marinum*, але обґрунтованим підходом є лікування двома діючими речовинами від 1 до |  | 2 місяців після полегшення симптомів, як правило, 3-4 місяці (410). Деякі експерти вважають, що мінімальне захворювання можна вилікувати одним засобом. У дослідженні з Франції 63 пацієнта лікували в середньому 3,5 місяці, найчастіше комбінацією кларитроміцину та рифампіцину. Інфекція була вилікувана у 42 (93 %) пацієнтів з локальною інфекцією та у 13 (72 %) пацієнтів із ураженням глибокої структури (наприклад, остеомієліт) (414). Неефективність лікування була пов’язана із ураженням глибокої структури, але не зі схемою антибіотикотерапії. Відмінні результати також повідомлялися для комбінації кларитроміцину та етамбутолу та комбінації етамбутолу та рифампіцину (408, 410). Кларитроміцин та етамбутол, ймовірно, забезпечують оптимальний баланс ефективності та переносимості для більшості пацієнтів, з додаванням рифампіцину у випадку остеомієліту або іншої інфекції глибокої структури. Досвід лікування інших захворювань, спричинених НТМ, свідчить про те, що азитроміцин може бути обґрунтованою альтернативою кларитроміцину. Тест для визначення чутливості зазвичай не рекомендується та повинен бути збереженим на випадок неефективності лікування. Також може бути показано хірургічне лікування, особливо при ураженнях закритих ділянок кисті, та при захворюваннях, які не відповідають на стандартну терапію.  ***M. mucogenicum* (ШЗМ)**  ***Організм.*** Раніше *M. mucogenicum* отримав назву «організм, подібний до *M. chelonae*», або «MCLO» (411). Поточна назва відображає мукоїдний характер ізолятів.  ***Клінічна картина.*** Інфекції центральних венозних катетерів – найважливіша клінічна інфекція, спричинена цим організмом. У серії із 20 випадків клінічного захворювання, спричиненого *M. mucogenicum*, 9 (45 %) були з крові та катетерів у пацієнтів із зараженими центральними лініями (412). *M. mucogenicum* також спостерігався при перитоніті, пов’язаному з діалітичним катетером (411).  Виділений зі зразків з дихальних шляхів, цей вид найчастіше є забруднювачем. В одному дослідженні, яке включало 54 ізоляти *M. mucogenicum* з дихальних шляхів лише 2 (4 %) виявилися клінічно значущими (412).  ***Лікування.*** Цей вид чутливий до багатьох антимікробних препаратів, включаючи аміноглікозиди, цефокситин, кларитроміцин, міноциклін, доксициклін, хінолони, триметоприм/сульфаметоксазол та іміпенем (412).  ***M. nonchromogenicum* (див. комплекс *M. terrae*)**  ***M. scrofulaceum***  ***Організм.*** Диференціація *M. scrofulaceum* від інших НТМ може бути ускладненою звичайними способами, і може знадобитися молекулярна методологія (зонди ДНК або секвенування генів 16S рРНК) (5, 413). Недавні дослідження продемонстрували, що нещодавно описаний вид *M. parascrofulaceum* може бути причиною багатьох клінічних ізолятів та деяких інфекцій, спричинених *M. scrofulaceum*, і, ймовірно, ще більше зменшить кількість ізолятів справжнього *M. scrofulaceum* (5, 413, 414).  ***Епідеміологія.*** *M. scrofulaceum* міститься в навколишньому середовищі в домашньому пилі, ґрунті та воді і є умовно-патогенним мікроорганізмом, пов’язаним із лімфаденітом у дітей, дисемінованими інфекціями, захворюваннями легень та інфекціями шкіри (88, 415-417). В одному дослідженні 1982 року було встановлено, що *M. scrofulaceum* становив від 2 до 3 % усіх мікобактеріальних ізолятів, виділених із клінічних зразків у США (18). Однак випадки клінічного захворювання, спричиненого цим видом, рідко документувались, за винятком шийного лімфаденіту у дітей (88, 101, 340). Загалом *М.* *scrofulaceum* майже зник з багатьох клінічних лабораторій з незрозумілих причин. Деякі вважають, що найпоширенішим резервуаром була водопровідна вода, і зміни в хлоруванні вилучили її з цього джерела. Цікаво, що на початку 1980-х років *М. scrofulaceum* був замінений |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MAC як найпоширеніша причина шийного лімфаденіту у дітей; однак сьогодні він рідко спостерігається у такій ситуації.  ***Клінічна картина.*** За певних обставин *М. scrofulaceum* продовжує спостерігатися клінічно. У 1999 році було повідомлено про надзвичайно високий показник захворювань легень, спричинених *M. scrofulaceum* (14 %), у ВІЛ-негативних південноафриканських видобувачів золота, що свідчить про підвищену чутливість до організму у цій популяції (340). Клінічна картина не відрізнялася від інших мікобактеріальних легеневих збудників. Свонсон (Swanson) та його колеги також заявили, що *M. scrofulaceum* становить приблизно 2 % інфекцій, спричинених мікобактеріями, у хворих на СНІД (413).  ***Лікування.*** Даних про чутливість недостатньо, а стандартні схеми лікування захворювання, спричиненого *M. scrofulaceum*, суперечливі, бо існує необхідність проведення тесту для визначення чутливості до підтверджених хвороботворних ізолятів *M. scrofulaceum*.  ***M. simiae***  ***Організм.*** Перші ізоляти *M. simiae* були виділені у мавп, і цей зв’язок спричинив припущення про природно-вогнищеву епідеміологію захворювання, спричиненого цим видом. *M. simiae* може утворювати пігментовані або непігментовані колонії, подібні до колоній MAC. У лабораторії тест на ніацин іноді є позитивним, що призводить до можливої ​​плутанини з *M. tuberculosis* серед непігментованих штамів.  ***Епідеміологія.*** Звіти про виділення *M. simiae* з клінічних зразків були згруповані в трьох географічних районах: Ізраїль, Куба та південний захід США, включаючи Техас, Арізону та Нью-Мексико (418-421). Більшість виділень були поодинокими позитивними зразками, які мають негативний мазок і не пов’язані з клінічними захворюваннями, що передбачає забруднення навколишнього середовища як ймовірне джерело (420, 421). Для кількох скупчень ізолятів організми також були виділені з місцевої водопровідної води, що може бути джерелом організмів (420). Нещодавно було повідомлено про значний псевдоспалах ізолятів *M. simiae* у міській лікарні в Техасі (422). Джерело для більшості організмів було визначено за допомогою аналізу ПДРФ ізолятів як зона гарячого водопостачання.  ***Клінічна картина.*** *M. simiae* – нечаста причина клінічного захворювання. Ранні звіти про спостереження вказували на те, що 21 % ізолятів пацієнтів із *M. simiae* свідчать про основне захворювання, проте інші дослідження свідчать про значно менший показник клінічних захворювань (419, 422). Більшість звітів стосуються груп із послабленим імунітетом, таких як хворі на СНІД або пацієнти з основним захворюванням легень. У більшості звітів описані захворювання легень. Є також звіти про інфекції черевної порожнини, а також повідомлення про дисеміноване захворювання у пацієнтів із послабленим імунітетом. Описано нещодавні псевдоспалахи внаслідок забрудненої системи водопостачання (108, 422).  ***Лікування.*** Лікування захворювання, спричиненого *M. simiae*, виявилося важким. Відповідь *in vivo* на терапію може не корелювати з чутливістю *in vitro*. У попередніх заявах ATS схеми, подібні до схем для MAC, були рекомендовані для *M. simiae* (2). Оптимальне фармакологічне лікування захворювання, спричиненого *M. simiae*, ще не визначено, але, ймовірно, воно повинно базуватися на кларитроміцині, оскільки найсприятливіші клінічні результати при *M. simiae* передбачали використання декількох схем лікування на основі кларитроміцину, багато з яких також використовували фторхінолон. Новий 8-метоксифторхінолон, моксифлоксацин, має активність проти *M. simiae* навіть з ізолятами, стійкими до ципрофлоксацину. Деякі ізоляти також чутливі *in vitro* до сульфаметоксазолу та лінезоліду. Останні звіти свідчать про те, що схема, що включає кларитроміцин, моксифлоксацин та триметоприм/сульфаметоксазол, може бути успішною.  ***M. smegmatis* (ШЗМ)**  ***Організм.*** Наразі група *M. smegmatis* складається з *M. smegmatis* та нещодавно описаних *M. wolinskyi* та |  | *M. goodii*. Найбільш точне розділення трьох видів досягається за допомогою молекулярних методів, включаючи аналіз ПДРФ гена *hsp* 65. Важливою відмінною рисою ізолятів групи *M. smegmatis*, на відміну від інших ШЗМ, таких як *M. fortuitum*, *M. chelonae* та *M. abscessus*, є загальна відсутність чутливості *in vitro* до кларитроміцину. Недавні дослідження продемонстрували, що ця стійкість пов’язана з наявністю хромосомного гена еритроміцину (макроліду) метилази.  ***Клінічна картина.*** *M. smegmatis* рідко є причиною тяжкої інфекції. *M. smegmatis* пов’язаний з лімфаденітом, целюлітом, остеомієлітом або раневими інфекціями. Він також був пов’язаний з інфекціями, пов’язаними з охороною здоров’я, включаючи раневі інфекції на грудині після операції на серці, бактеріємію при внутрішньовенному розміщенні катетера та абсцес молочної залози після маммопластики (423). *M. smegmatis* рідко є причиною захворювання легень, спричиненого мікобактеріями, зазвичай пов’язаний з екзогенною ліпоїдною пневмонією (32).  ***Лікування.*** Протитуберкульозні препарати не діють, за винятком етамбутолу, до якого чутливий *M. smegmatis* (423). Ізоляти *M. smegmatis* чутливі *in vitro* до сульфоамідів, доксицикліну, іміпенему та амікацину. Вони проявляють змінну чутливість до цефокситину та попередніх фторхінолонів, і, як правило, стійкі до макролідів (423). Лікування захворювання, як правило, включало ті ж препарати, що і для лікування захворювання, спричиненого *M. fortuitum*, причому доксициклін та триметоприм, сульфаметоксазол, є найпоширенішими пероральними препаратами. При тяжких інфекціях амікацин або іміпенем є найпоширенішими парентеральними препаратами.  ***M. szulgai***  ***Організм.*** *M. szulgai* росте повільно і через 2-4 тижні утворює гладкі або грубі пігментовані колонії. Вироблення пігменту може вимагати періоду впливу світла в деяких штамах. Використовуючи послідовності генів 16S рРНК, *M. szulgai* найбільш тісно пов’язаний з *M. malmoense*, але фенотипове розмежування між цими двома видами не є складним.  ***Епідеміологія.*** Виділення *M. szulgai* з навколишнього середовища зустрічається рідко, і лише в одному випадку цей організм був виділений з води (445). Оскільки *M. szulgai* рідко виділяється з навколишнього середовища, культури, що дають *M. szulgai*, майже завжди мають патологічну значущість Про *M. szulgai* повідомляється у невеликій кількості випадків в англомовній літературі як про людський збудник (424-428).  ***Клінічна картина.*** Захворювання легень, спричинене *M. szulgai*, має ті самі симптоми, що й захворювання, спричинене *M. tuberculosis*, з хронічним кашлем, втратою ваги та порожнинними інфільтратами верхньої частки. Більшість пацієнтів – це чоловіки старше 50 років з факторами ризику, включаючи зловживання алкоголем, курінням, ХОЗЛ та ТБ легень в анамнезі. Діагноз захворювання, спричиненого *M. szulgai*, подібний до захворювання, спричиненого *M. kansasii*, можна розглядати лише з однією позитивною культурою за відповідних клінічних обставин.  Позалегенева інфекція, спричинена *M. szulgai*, включає випадки теносиновіту кисті, бурситу ліктьового суглоба, остеомієліту, кератиту, шийного лімфаденіту та ниркової або шкірної інфекції. Повідомлялося про дисеміновану інфекцію у пацієнтів із послабленим імунітетом.  ***Лікування.*** *M. szulgai* чутливий *in vitro* до більшості протитуберкульозних препаратів. У попередніх випадках, хіміотерапія була успішною, коли використовували комбінації більше двох препаратів (425). Також повідомлялося про чутливість *M. szulgai* до хінолонів та до нових макроролідів (424-428). Хоча оптимальна тривалість лікування не встановлена, схема лікування від трьох до чотирьох препаратів, яка включає 12 місяців негативного результату культур мокротиння під час терапії, ймовірно, є достатньою. Повідомляється щонайменше про одного пацієнта, який пройшов успішне лікування ТБ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| стандартною 6-місячною схемою, що включає INH, рифампіцин та піразинамід (425).  Комбінована медикаментозна протитуберкульозна терапія на основі чутливості *in vitro* протягом 4-6 місяців повинна бути успішною при позалегеневому захворюванні, спричиненому *M. sulgai*.  ***M. terrae* (комплекс)**  ***Організм.*** Наразі комплекс *M. terrae* складається з декількох видів, включаючи *M. terrae*, *M. triviale*, *M. nonchromogenicum* та *M. hiberniae* (5). Біохімічно окремі види в комплексі було важко розрізнити, а лише ВЕРХ не завжди достатньо для ідентифікації більшості ізолятів на рівні видів. Для диференціації видів зазвичай потрібні молекулярні методи, так що більшість клінічних лабораторій все ще посилаються на колективне позначення, комплекс *M. terrae*. Більше того, більшість ізолятів цього комплексу раніше вважалися непатогенними, тому цій групі організмів приділялося мало уваги (429).  ***Клінічна картина.*** У випадку, коли комплекс *M. terrae* визнаний як збудник, спостерігається хронічний теносиновіт кисті. Ріддергоф (Ridderhof) та його колеги повідомили про шість випадків *M. nonchromogenicum*, виявлених методом ВЕРХ, у пацієнтів із теносиновітом (430). У цьому звіті автори дійшли висновку, що *М. nonchromogenicum* був основним збудником у комплексі *M. terrae*. Однак для підтвердження цієї гіпотези не використовувались більш сучасні (молекулярні) методи, а відокремлення представників видів за допомогою ВЕРХ є складним.  Нещодавно був опублікований огляд 54 випадків захворювання, спричиненого комплексом *M. terrae* (435). З наведених випадків 59 % включали теносиновіт, а 26 % були пов’язані із захворюванням легень. Основні медичні стани відсутні або не повідомлялись у 72 % випадків. Половина пацієнтів із теносиновітом отримували місцевий або системний кортикостероїд, і лише у половини пацієнтів, яких спостерігали протягом 6 місяців, спостерігалося клінічне поліпшення. Інша половина пацієнтів потребувала посиленого лікування та хірургічного втручання або ампутації (431).  Деякі звіти також вказують на потенційну патогенність цього організму для легень. У 1983 році був описаний випадок локального кавернозного ТБ легень з множинними виділеннями комплексу *M. terrae* у пацієнта з діагнозом ТБ легень (432). Пізніше, у 1991 році був описаний випадок легеневого комплексу *M. terrae* у пацієнта, якому була проведена аутологічна трансплантація кісткового мозку та хіміотерапія при високих дозах (433). Також повідомлялось про ізолят комплексу *M. terrae* у пацієнта з персистуючими інфекціями сечовивідних шляхів (434).  ***Лікування.*** Оптимальна антибактеріальна терапія захворювання, спричиненого комплексом *M. terrae*, не встановлена, хоча деякі дослідники пропонують використовувати макролід плюс етамбутол або інший засіб на основі результатів чутливості *in vitro* (431). В одному звіті всі шість ізолятів з одного центру та 90 % або більше додаткових 22 ізолятів комплексу *M. terrae* були чутливими до ципрофлоксацину та сульфаніламідів. Нещодавно було виявлено, що 11 ізолятів комплексу *M. terrae* також чутливі до лінезоліду (435).  ***M. ulcerans***  ***Організм.*** *M. ulcerans* може рости за температури від 25 °C до 33 °C від 6 до 12 тижнів. Багато звичайних методів знезараження можуть зробити організм нежиттєздатним. Доповнення середовища яєчним жовтком або зменшення напруги кисню сприяє виділенню цього виду. Були розроблені молекулярні методи, які можуть призвести до швидшої ідентифікації організму. ***Епідеміологія.*** *M. ulcerans* не є ендеміком у США, але трапляється в окремих, але далеко розподілених географічних районах у вододілах тропічних дощових лісів, насамперед в Африці, Південно-Східній Азії, Австралії та Південній та Центральній Америці (436, 437). У світовому масштабі *M. ulcerans* наразі є третім найпоширенішим |  | видом мікобактерій після *М. tuberculosis* та *M. leprae* у осіб із послабленим імунітетом (436).  ***Клінічна картина.*** *M. ulcerans* викликає невиражені, прогресуючі некротичні ураження шкіри та сусідніх тканин з невизначеними краями, відомими в історії як «виразки Бурулі» (87, 88, 438). Вважається, що інфекція потрапляє через подряпану або уражену шкіру після контакту із забрудненою водою або ґрунтом. Ураження найчастіше трапляються у дітей та молодих людей і часто призводять до сильних рубців та деформацій кінцівок (88).  ***Лікування.*** Лікування тяжких встановлених виразок невтішне (436). Довиразкові ураження часто безболісні, і їх можна ефективно лікувати шляхом висічення та первинного закриття, монотерапії рифампіцином або термообробки. Післяопераційне протимікобактеріальне лікування може запобігти рецидиву або метастазу інфекцій. Більшість протимікобактеріальних препаратів неефективні для лікування виразки. Кларитроміцин та рифампіцин можуть бути найкращим вибором для контролю ускладнень виразки. Медикаментозне лікування захворювання викликає розчарування; хірургічне лікування у комбінації з трансплантацією шкіри є звичайним методом лікування (436).  ***M. xenopi***  ***Організм.*** *M. xenopi* – це облігатний термофіл з оптимальною температурою росту 45 °C (*див.* Лабораторні дослідження).  ***Епідеміологія.*** *M. xenopi* був виділений з води та ґрунту, систем водопостачання та душових головок (439-441). Виділення з водопровідних кранів було зафіксовано в районах, у яких часто виділяються *M. xenopi*, і передбачає ймовірне джерело забруднення клінічних зразків під час збору або лабораторної обробки (440-442). Колонізація баку для гарячої води автоматизованої дезінфекційної машини *М. xenopi* призвела до псевдоспалаху зараження цим організмом після забруднення фіброоптичних бронхоскопів (225).  Повідомляється про скупчення лікарняних ізолятів у США, Сполученому Королівстві та інших районах Європи. У двох дослідженнях було виявлено, що клінічні ізоляти та ізоляти лікарняної води ідентичні шляхом генотипування ДНК (440, 441). Існує припущення, що організм потрапляє в лікарню з комунальних водопроводів, а потім розмножується у нагрівальних баках лікарні, де температура становить 43-45 °C, оптимальна температура для росту цього організму (442).  ***Клінічна картина.*** *M. xenopi* посідає друге місце після MAC як причина захворювання легень, спричиненого НТМ, в районах Канади, Сполученого Королівства та інших районах Європи (2). *M. xenopi* рідко виділяють у США, хоча інфекції легень, спричинені цим організмом, були визнані у пацієнтів, які проживають на північному сході та, нещодавно, на південному сході США. Про цей організм також повідомляється у Японії та Ізраїлі.  Захворювання легень, спричинене *M. xenopi*, як правило, виникає у пацієнтів із обструктивним захворюванням легень. Симптоми інфекції легень, спричиненої *M. xenopi*, типові для захворювання легень, спричиненого НТМ, і спочатку невиражені. Рентгенограма інфекції легень, спричиненої *M. xenopi*, як правило, є апікальним кавернозним процесом, хоча у більшості пацієнтів захворювання розвивається мінімально. Лімфаденопатія та плевральні випоти – рідкісні рентгенологічні результати.  Позалегеневі випадки трапляються рідко, але про них повідомлялося. Також повідомлялося про нозокоміальні інфекції хребта, спричинені *M. xenopi*, в результаті забруднення хірургічних інструментів водопровідною водою (451). Також повідомлялося про інфекції суглобів та м’яких тканин (440, 442).  ***Лікування.*** Оптимальна схема лікування та тривалість лікування при захворюванні легень, спричиненому *M. xenopi*, не встановлені. Крім того, відповідь цього організму на терапію є різною і не завжди добре корелює з результатами чутливості *in vitro*. Результати тесту для визначення чутливості до *M. xenopi* може бути важко інтерпретувати. У деяких звітах показано, що ізоляти |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| чутливі до більшості протитуберкульозних препаратів першого ряду; однак, як повідомляється, деякі ізоляти мають змінну стійкість до рифампіцину, етамбутолу та низьких рівнів INH. Основним фактором терапії захворювання, спричиненого *M. xenopi,* є комбінація кларитроміцину, рифампіцину та етамбутолу. Терапію слід продовжувати до тих пір, поки у пацієнта не будуть спостерігатися негативні результати культур мокротиння під час терапії протягом 12 місяців. Було помічено, що конверсія мокротиння відбувається легко, але частота рецидивів висока навіть при схемах, що містять макроліди. Резекція ураженої легені може бути доцільною у вибраних пацієнтів із нормальною функцією легень, які не відповідають на хіміотерапію.  Терапевтична відповідь може бути посилена додаванням хінолонів та кларитроміцину до стандартної протитуберкульозної терапії (443-446). Обґрунтована схема може включати INH, рифабутин або рифампіцин, етамбутол та кларитроміцин з початковим курсом стрептоміцину або без нього. Хінолон, переважно 8-метоксихінолон, моксифлоксацин, можна замінити одним із протитуберкульозних препаратів.  В одному з попередніх звітів показник смертності від інфекції легень, спричиненої *M. xenopi*, становив 57 %, що відображало тяжку форму основного захворювання легень (445).  Терапія позалегеневоого захворювання включала б ті самі засоби, що і при захворюванні легень. Хірургічне лікування також важливе при інфекціях м’яких тканин.  **Інші види/збудники НТМ**  Для інщих видів НТМ та збудників *див.* веб-додаток.  **ПРОГРАМА ДОСЛІДЖЕНЬ ЗАХВОРЮВАНЬ, СПРИЧИНЕНИХ НТМ**  Потрібна більш фундаментальна інформація, щоб поліпшити розуміння практично всіх галузей захворювання, спричиненого НТМ. Інформації про показники або поширеність захворювань, спричинених НТМ, небагато. Існує безліч причин відсутності прогресу в цій галузі, але основною проблемою залишається те, що захворювання, спричинені НТМ, виникають епізодично і не підлягають звітуванню державних органів охорони здоров’я. Можливо, найвищим пріоритетом і фактором, який би сприяв більшості інших дослідницьких питань та цілей НТМ, є механізм звітування або збору даних про всіх пацієнтів, у яких діагностовано захворювання, спричинене НТМ. Важливі питання включають показники поширеності та захворюваності, включаючи географічні відмінності цих показників та потенційні фактори ризику. Для відповіді на важливі питання щодо епідеміології захворювань, спричинених НТМ, будуть необхідні національні зусилля, які, можливо, здійснюються ЦКЗ або Національними інститутами охорони здоров’я. Визнання НТМ як «несподіваного збудника», можливо, зробить НТМ пріоритетом для фінансування.  З кращим розумінням епідеміології захворювання, швидше за все, з’являться підказки, які також направлять дослідження на патогенез захворювання, спричиненого НТМ. Завдяки ідентифікації та оцінці мутацій та поліморфізмів у компонентах шляхів синтезу та відповіді на IFN-7/IL-12 ми краще зрозуміли механізми та фактори ризику, що впливають на розвиток захворювання, спричиненого мікобактеріями. Хоча було досягнуто значного прогресу в розумінні патогенезу захворювання, спричиненого НТМ, у деяких вузьких галузях дисфункції імунної системи, роль імунних факторів у розвитку захворювання для більшості пацієнтів із захворюванням, спричиненим НТМ, залишається нез’ясованою. Однак більше усвідомлення факторів на молекулярному рівні, таких як мутації та поліморфізми, а також на морфологічному рівні, таких як роль статі та форми органів грудної клітки, поступово покращить наше розуміння чутливості до захворювань, спричинених мікобактеріями, у окремих пацієнтів. Тваринна модель захворювання, спричиненого НТМ, крім дисемінованого захворювання, спричиненого MAC, також, швидше за все, пришвидшить наше розуміння патогенезу захворювання, спричиненого НТМ.  Настільки ж важливим, як ідентифікація провокуючих факторів захворювання, спричиненого НТМ, є ідентифікація джерел інфекції як для нещодавно |  | заражених, так і для повторно заражених пацієнтів. Дослідження внутрішньолікарняних інфекцій починає давати підказки щодо набуття інфекції, спричиненої НТМ, у вибраних вразливих пацієнтів. Хоча вплив НТМ є поширеним, можна визначити роль уникнення та профілактики захворювань принаймні у деяких пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим НТМ, можливо, у тих, у кого спостерігається схильність до імуноопосередкованої чутливості.  Швидко розвиваюча галузь захворювання, спричиненого НТМ, включає галузь КФ. Розуміння природного анамнезу інфекції, спричиненої НТМ, в цій ситуації та того, як це впливає на прогресування бронхоектазу та КФ, як і чи відповідають пацієнти на медикаментозне лікування захворювання, спричиненого НТМ, а також ролі вимірювання рівнів лікарських препаратів у сироватці крові для визначення оптимальних доз препарату є важливими питаннями, які залишаються без відповіді. *M. abscessus* є, мабуть, найбільш вірулентним збудником НТМ при КФ, і, як і для інших збудників КФ, джерело інфекції для цих пацієнтів також залишається невідомим.  Потрібен прогрес в лікуванні практично всіх інфекцій, спричинених НТМ, але хронічність та невираженість захворювання легень, спричиненого НТМ, роблять клінічні випробування дорогими та складними. Тим не менше, багатоцентрові, контрольовані випробування вкрай необхідні для відповіді на багато важливих питань щодо оптимальної терапії, які залишаються без відповіді. На відміну від ТБ, основна інформація про ефективність багатьох окремих засобів при лікуванні захворювання, спричиненого НТМ, недоступна. Існує потреба в моделі лікування захворювання, яка дозволить тестувати засоби без істотно тривалого впливу монотерапії. Як зазначалося вище, тваринна модель для оцінки лікарських засобів при захворюваннях, спричинених НТМ, відмінних від дисемінованих захворювань, також могла б пришвидшити розробку та оцінку лікарських засобів. Для скорочення або спрощення терапії, забезпечення більш ефективної терапії та зменшення побічних ефектів лікарських засобів терміново потрібні нові антимікробні препарати. Після недавнього безпрецедентного введення кількох перспективних засобів для лікування ТБ з’явилася надія, що користь буде також для терапії захворювання, спричиненого НТМ (447). У лабораторії ідентифікація МІК, які передбачають клінічний результат, особливо для MAC, як для окремих препаратів, так і для комбінацій препаратів, значно полегшить лікування цих пацієнтів. Ідентифікація специфічного імунодефіциту може виявитись важливим елементом для розробки нових терапевтичних підходів.  Інтерес до розробки нових препаратів з активністю проти захворювань, спричинених мікобактеріями, обмежений відсутністю економічної віддачі від цих відносно рідкісних захворювань. Міркування щодо витрат/вигод можуть бути складнішими, ніж щодо загрози інфекційного захворювання, такого як ТБ. Можливо, визнання інфекцій, спричинених НТМ, у таких популяціях, як КФ, або, що ще більш важливо, як проблема, що поширюється в галузі охорони здоров’я, стимулюватиме подальший розвиток нових підходів до лікування та стимулюватиме на виділення коштів для багатоцентрових досліджень та випробувань.  **ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДАЦІЙ**  Рекомендації оцінюються на основі системи, розробленої Службою охорони здоров’я США та IDSA (3). Рейтингова система включає лист із вказівкою на силу рекомендації, а римська цифра вказує на якість доказових даних, що підтверджують рекомендацію (3) (Таблиця 1). Рейтинги стосуються всіх пунктів нумерованої рекомендації.  **Лабораторні дослідження**  ***Збір, обробка, фарбування, знезараження та культивування зразків.***  ***Рекомендації*:**  1. Лабораторії необхідно надати якомога більше матеріалу для культури НТМ та інструкцій щодо мікобактерій (C, III). |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2. Усі культури НТМ повинні включати як метод швидкого виявлення бульйонних (рідких) середовищ, так і культури твердих бульйонних середовищ (C, III).  3. Кількісне визначення кількості колоній на живильних середовищах слід проводити для полегшення клінічного діагнозу (C, III).  4. Додаткові живильні середовища та спеціальні умови культивування (нижчі температури інкубації) слід використовувати для матеріалу з уражень шкіри, суглобів та кісток (A, II).  5. Час (у днях) для виявлення росту мікобактерій повинен бути зазначений у лабораторному звіті (C, III).  ***Ідентифікація НТМ.***  ***Рекомендації*:**  1. Клінічно значущі ізоляти НТМ слід регулярно ідентифікувати за видом. Важливим винятком є MAC, оскільки диференціація між *M. avium* та *M. intracellulare* ще не є клінічно значущою. Хоча це не рекомендовано, ця диференціація може мати епідеміологічну значущість, а в майбутньому і терапевтичну (C, III).  2. ШЗМ (особливо *M. chelonae*, *M. abscessus* та *M. fortuitum*) слід ідентифікувати за видом, використовуючи визнану прийнятну методологію, таку як АЕР або біохімічне тестування, а не лише ВЕРХ (A, II).  3. Чутливість ШЗМ до восьми препаратів, включаючи амікацин, цефокситин, кларитроміцин, ципрофлоксацин, доксициклін, лінезолід, сульфаметоксазол та тобраміцин, також може бути використана для полегшення ідентифікації *M. abscessus*, *M. chelonae* та *M. fortuitum* (C, III).  4. Спілкування між клініцистом та лаборантом є важливим для визначення важливості та обсягу ідентифікаційного аналізу для клінічного ізоляту НТМ (C, III).  ***Тестування антимікробної чутливості.***  ***Рекомендації*:**  1. Тест для визначення чутливості до кларитроміцину рекомендується проводити для нових, раніше нелікованих ізолятів MAC. Кларитроміцин рекомендується як «препарат класу» для тестування нових макролідів, оскільки кларитроміцин та азитроміцин мають спільну перехресну стійкість та чутливість. Інші препарати не рекомендуються для тесту для визначення чутливості до нових, раніше нелікованих ізолятів MAC. Немає визнаного значення для тестування протитуберкульозних препаратів першого ряду з MAC з використанням сучасної методології (A, II)  2. Тест для визначення чутливості до кларитроміцину слід проводити для ізолятів MAC у пацієнтів, які не отримували схем лікування макролідами або профілактики (A, II).  3. Раніше неліковані штами *M. kansasii* слід тестувати *in vitro* лише на рифампіцин. Ізоляти *M. kansasii*, які виявляють чутливість до рифампіцину, також будуть чутливими до рифабутину (A, II).  4. Ізоляти *M. kansasii*, стійкі до рифампіцину, слід тестувати на панелі вторинних препаратів, включаючи рифабутин, етамбутол, ізоніазид, кларитроміцин, фторхінолони, амікацин та сульфаніламіди (A, II).  5. Ізоляти *M. marinum* не вимагають тесту для визначення чутливості, якщо у пацієнта не буде спостерігатися неефективного лікування через кілька місяців (A, II).  6. Наразі немає рекомендацій щодо одного конкретного методу тесту для визначення чутливості *in vitro* для вибагливих видів |  | НТМ та деяких НТМ, що рідше виділяються (C, III).  7. Повинні проводитися валідація та контроль якості для тесту для визначення чутливості до антимікробних препаратів із усіма видами НТМ (C, III).  ***Клінічні картини та діагностичні критерії.***  ***Рекомендації*:**  1. Мінімальна оцінка пацієнта з підозрою на захворювання легень, спричиненого НТМ, повинна включати: *(1)* рентгенографію органів грудної клітки або, за відсутності кавітації, КТВР органів грудної клітки; *(2)* три або більше зразків мокротиння для аналізу на КСБ та *(3)* виключення інших розладів, таких як ТБ та злоякісні утворення легень. У більшості пацієнтів діагноз можна поставити без бронхоскопії або біопсії легень (A, II).  2. Захворювання, спричинене *M. tuberculosis*, часто є предметом диференціальної діагностики для пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим НТМ. Емпірична терапія ТБ, особливо з позитивними мазками на КСБ та результатами тестування ампліфікації нуклеїнової кислоти, може бути необхідною до підтвердження діагнозу захворювання легень, спричиненого НТМ (C, III).  3. *Див.* Таблицю 3 для отримання інформації про діагностичні критерії захворювання легень, спричиненого нетуберкульозними мікобактеріями.  **Кістозний фіброз**  ***Рекомендації*:**  1. Дорослі та підлітки із КФ мають проходити періодичні, щонайменше щорічні скринінги культури на НТМ. У періоди клінічного спаду, при відсутності відповіді на лікування збудників, не спричинених НТМ, у всіх пацієнтів із КФ, включаючи дітей, слід проводити аналіз на НТМ (A, II).  2. Пацієнтам, які розглядають монотерапію макролідами як імунотерапію КФ, до початку терапії та періодично після цього слід проходити скринінг мокротиння на НТМ, а пацієнти з повторним виділенням НТМ не повинні отримувати монотерапію макролідами (C, III).  3. Діагностичні критерії та схеми лікування інфекції легень, спричиненої НТМ, у пацієнтів із КФ мають такі самі показники, як і у пацієнтів без КФ, хоча їх може бути важче застосувати через основне захворювання та супутні інфекції (C, III).  **Алергічні захворювання**  ***Рекомендації*:**  1. Щодо закритих басейнів та гідромасажних ванн, виробники загалом рекомендують дотримуватися регулярних процедур технічного обслуговування (включаючи зливання та ретельне очищення ванни та системи фільтрації) та купання перед використанням гідромасажної ванни (C, III).  2. Для будь-якого пацієнта із встановленим алергічним пневмонітом (захворювання легень, спричинене гідромасажною ванною) слід перш за все повністю уникати впливу мікобактеріального антигену. Для захворювання легень, спричиненого гідромасажною ванною, рекомендується уникати впливу антигену MAC, включаючи уникання використання закритої гідромасажної ванни, а для металевих шліфувальних машин рекомендується уникати впливу антигену *M. imunogenum*, включаючи уникання металообробної рідини (A, II).  3. Пацієнти з тяжкою формою захворювання або дихальною недостатністю повинні отримувати преднізон у дозі 1-2 мг/кг/добу, зменшуючи дозу протягом 4-8 тижнів (С, ІІІ).  4. Пацієнтам із послабленим імунітетом, пацієнтам зі стійкими захворюваннями після усунення впливу антигену MAC (з кортикостероїдами або без них) або пацієнтам з бронхоектазом слід почати приймати антимікробні препарати з активністю проти MAC, що рекомендовано в інших розділах цього документа, |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| з урахуванням коротшої (3-6 місяців) тривалості терапії (C, III).  **Захворювання та профілактика захворювань, пов’язаних із охороною здоров’я та гігієною**  ***Рекомендації*:**  1. Профілактика спалахів та псевдоспалах НТМ, пов’язаних із охороною здоров’я:  a. Внутрішньовенні катетери: Пацієнтам із постійними центральними катетерами, особливо реципієнтам на кістковий мозок, слід уникати контакту або забруднення катетера водопровідною водою (B, II).  b. Фіброоптичні ендоскопи: Слід уникати використання водопровідної води в автоматизованих ендоскопічних пральних машинах, а також при ручному очищенні. Прилади слід ополіскувати спиртом. Див. «Настанови Асоціації спеціалістів з інфекційного контролю та епідеміології (APIC) щодо запобігання та контролю за інфекціями при гнучкій ендоскопії» за посиланням [www.apic.org](http://www.apic.org) для детального обговорення очищення та дезінфекції ендоскопічного обладнання (A, II).  c. Місцеві ін’єкції: Уникати бензалконію хлориду (наприклад, Зефірану) в якості дезінфікуючого засобу для шкіри, оскільки він сприяє зростанню мікобактерій, таким як *M. abscessus*.Уникати використання багатодозових флаконів (A, II).  d. Визнати та уникати ризику альтернативної медицини, яка передбачає ін’єкції невідомих або не затверджених речовин (C, III).  e. Хірургічне втручання: (*1*) Не використовувати водопровідну воду та/або лід, приготований з водопровідної води, в операційній, особливо під час операції на серці або маммопластики (A, II). (*2*) Не промивати і не забруднювати відкриті рани водопровідною водою (A, II). (*3*) Амбулаторні установи, які проводять пластичні операції, такі як ліпосакція або пластична операція збільшення молочної залози, повинні ретельно дотримуватися рекомендацій щодо стерилізації (C, III).  f. Збір мокротиння: Не дозволяти хворому пити або полоскати рот водопровідною водою перед збором зразку мокротиння (C, III).  2. Визнання спалахів: Ознайомитися зі спалахами, пов’язаними з охороною здоров’я, і псевдоспалахами, а також організмами (зазвичай ШЗМ), які найчастіше зустрічаються, і почати лікування якомога швидше, щоб зупинити цю передачу (C, III).  **Види НТМ: Клінічні аспекти та рекомендації щодо лікування**  ***Контекст та загальні рекомендації*:**  1. НТМ – це рідкісні клінічні збудники; насправді деякі види частіше виділяються в результаті забруднення зразків, ніж внаслідок захворювання. Однак навіть ці види можуть за певних обставин викликати клінічне захворювання. Тому клініцист завжди повинен знати контекст, в якому був отриманий ізолят НТМ, щоб точно оцінити клінічну значущість цього ізоляту. Коли виникають питання щодо клінічної значущості ізоляту НТМ, настійно рекомендується консультація з фахівцем (C, III).  2. Рекомендації щодо лікування найпоширеніших НТМ даються на підставі лише кількох встановлених випадків. З урахуванням цього обмеження, якщо не зазначено інше, тривалість терапії для більшості легеневих збудників НТМ заснована на рекомендаціях щодо лікування найпоширеніших видів, таких як MAC та *M. kansasii* |  | (наприклад, 12 місяців негативних результатів культур мокротиння під час терапії). Для дисемінованого захворювання тривалість лікування для більшості збудників НТМ така ж, як і для дисемінованої інфекції, спричиненої MAC (C, III).  3. Лікування захворювання, спричиненого НТМ, як правило, не є аналогічним лікуванню ТБ. Чутливість *in vitro* для багатьох НТМ погано корелює з клінічною відповіддю на протимікобактеріальні препарати. Рекомендації щодо рутинного тесту для визначення чутливості *in vitro* до ізолятів НТМ обмежені (*див.* Лабораторні дослідження). Клініцист повинен використовувати дані про чутливість *in vitro* з урахуванням їх обмежень. *Див.* розгорнуте обговорення чутливості *in vitro* у Лабораторних дослідженнях (B, II).  4. Емпірична терапія при підозрі на захворювання легень, спричиненого НТМ, не рекомендується (C, III).  5. Не існує загальновизнаних критеріїв вибору пацієнтів із захворюванням легень, спричиненим НТМ, для резекції. Як правило, чим складніше медикаментозне лікування збуднику НТМ, тим більша ймовірність операції з точки зору співвідношення переваг/ризиків. Консультація з фахівцем настійно рекомендуються (C, III).  **Захворювання легень, спричинене MAC**  ***Рекомендації*:**  1. Рекомендованою початковою схемою для більшості пацієнтів з вузликовим/бронхоектатичним захворюванням легень, спричиненим MAC, є схема три рази на тиждень, що включає кларитроміцин 1000 мг або азитроміцин 500 мг, етамбутол 25 мг/кг та рифампіцин 600 мг, що вводяться тричі на тиждень (A, II).  2. Рекомендована початкова схема лікування фіброзно-порожнинного або тяжкого вузликового/бронхоектатичного захворювання легень, спричиненого MAC, включає кларитроміцин 500-1000 мг/добу або азитроміцин 250 мг/добу, етамбутол 15 мг/кг/добу та рифампіцин 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг). Початкові 2 місяці етамбутолу при дозі 25 мг/кг/добу більше не рекомендується (A, II). Рекомендації щодо альтернативного лікування, включаючи застосування парентеральних препаратів, проілюстровані в Таблиці 5 (B, II).  3. Переривчаста медикаментозна терапія не рекомендується пацієнтам із кавернозним ТБ легень, пацієнтам, які раніше отримували лікування, або пацієнтам із середньою або тяжкою формою захворювання (C, III).  4. Основною мікробіологічною метою терапії є 12 місяців негативного результату культур мокротиння під час терапії; отже слід збирати мокротиння у пацієнтів для дослідження КСБ протягом усього лікування (A, II).  5. Макроліди не слід використовувати як монотерапію MAC через ризик розвитку ізолятів MAC, стійких до макролідів (A, II).  6. Макролід з одним супутнім препаратом, етамбутолом, може бути достатнім для вузликової/бронхоектатичної хвороби, спричиненої MAC, але його не слід застосовувати пацієнтам із фіброзно-порожнинним захворюванням через ризик виникнення стійкості до макролідів (A, II).  7. Пацієнти найкраще відповідають на схеми лікування MAC при першому введенні; тому дуже важливо, щоб пацієнти отримували рекомендовану комбіновану медикаментозну терапію при першому лікуванні захворювання легень, спричиненого MAC (A, II).  8. Пацієнтам, які важко переносять схеми лікування MAC або не відповідають на терапію, слід звернутися за консультацією до фахівця (C, III).  *Див.* Таблиці 5, 6 та 7. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хірургічне лікування захворювання легень, спричиненого MAC.**  ***Рекомендації*:**  1. Резекція обмеженого (вогнищевого) захворювання у пацієнта з належним серцево-легеневим резервом для проведення часткової або повної резекції легень може бути успішною у комбінації зі схемами комбінованого медикаментозного лікування захворювання легень, спричиненого MAC (B, II).  2. Резекція одиночного легеневого вузлика через MAC може призвести до вилікування (С, III).  3. Хірургічне втручання при захворюваннях легень, спричинених мікобактеріями, повинно проводитися в центрах медичної та хірургічної діагностики захворювань, спричинених мікобактеріями (C, III).  ***M. kansasii***  ***Рекомендації*:**  1. Пацієнти повинні отримувати щоденну схему, включаючи рифампіцин 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг), етамбутол 15 мг/кг/добу, ізоніазид 5 мг/кг/добу (максимум 300 мг) та піридоксин (50 мг/добу) (A, II). Початкові 2 місяці етамбутолу при дозі 25 мг/кг/добу більше не рекомендується (A, II).  2. Тривалість лікування захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, повинна включати 12 місяців негативної культури мокротиння (A, II).  3. Пацієнтам зі стійким до рифампіцину захворюванням, спричиненим *M. kansasii,* рекомендується схема лікування трьома препаратами на основі чутливості *in vitro*, включаючи кларитроміцин або азитроміцин, моксифлоксацин, етамбутол, сульфаметоксазол або стрептоміцин (A, II).  4. Пацієнти, які проходять терапію захворювання легень, спричиненого *M. kansasii*, повинні проходити пильний клінічний моніторинг з частими дослідженнями мокротиння на мікобактеріальні культури протягом усієї терапії (C, III).  ***M. abscessus***  ***Рекомендації*:**  1. Єдиним передбачуваним варіантом радикального лікування обмеженого (вогнищевого) захворювання легень, спричиненого *M. abscessus*, є резекція ураженої легені у комбінації з комбінованою медикаментозною хіміотерапією (A, II).  2. Періодичне введення комбінованої медикаментозної терапії, що включає макролід та один або кілька парентеральних препаратів (амікацин, цефокситин або іміпенем) або комбінацію парентеральних препаратів протягом декількох місяців, може допомогти контролювати симптоми та прогресування захворювання легень, спричиненого *M. abscessus* (C, III).  Цю заяву підготував спеціальний підкомітет Асамблеї ATS з мікробіології, туберкульозу та інфекцій легень.  *Члени підкомітету*:  Девід Е. Гріффіт, док. мед. наук (голова)  Тімоті Аксаміт, док. мед. наук  Барбара Е. Браун-Елліотт, магістр наук  Антоніно Катанзаро, док. мед. наук  Чарльз Делей, док. мед. наук  Фред Гордін, док. мед. наук  Стівен М. Голланд, док. мед. наук  Роберт Горсбург, док. мед. наук  Гвен Г’юїт, док. мед. наук  Майкл Ф. Ядемарко, док. мед. наук, магістр суспільної охорони здоров’я  Майкл Айзмен, док. мед. наук  Кеннет Олівер, док. мед. наук, магістр суспільної охорони здоров’я  Стівен Руосс, док. мед. наук |  | С. Фордем фон Рейн, док. мед. наук  Річард Дж. Воллес мол., док. мед. наук  Кевін Вінтроп, док. мед. наук, магістр суспільної охорони здоров’я  ***Заява про конфлікт інтересів*:** Тімоті Аксаміт отримав 180 000 доларів США з 2001 по 2003 рік від Intermune в якості гранту на дослідження для участі в багатоцентровому дослідженні. Антоніно Катанзаро не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Барбара Е. Браун-Елліотт не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Чарльз Делей не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Фред Гордін не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Девід Е. Гріффіт не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Стівен М. Голланд не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Роберт Горсбург не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Гвен Г’юїт не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Майкл Ф. Ядемарко не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Майкл Айзмен є членом бюро спікерів Ortho-McNeill; останні 3 роки вони виплачували гонорар його спікеру в середньому 3 рази на рік (1500 доларів за лекцію). Кеннет Олівер не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Стівен Руосс не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. С. Фордем фон Рейн не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Річард Дж. Воллес мол. не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису. Кевін Вінтроп не має фінансових відносин з суб’єктом комерційної діяльності, який зацікавлений у предметі цього рукопису.  ***Подяки*:** Комітет дякує Еліші Маланзі (Elisha Malanga), Моніці Сімеоновій (Monica Simeonova) та Джуді Корн (Judy Corn) з Американського торакального товариства за терплячу та чудову адміністративну підтримку.  **Список літератури**  1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:940– 953.  2. Wallace RJ Jr, Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1–S25.  3. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP. Infectious Disease Society of America: quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.  4. McNabb AD, Eisler K, Adlie M, Amos M, Rodrigues G, Stephens WA, Black I, Renton J. 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.  5. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990’s. *Clin Microbiol Rev* 2003;2:319–354.  6. Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002;23:520–551.  7. von Reyn CF, Waddell RD, Eaton T, Arbeit RD, Maslow JN, Barber TW, Brindle RJ, Gilks CF, Lumio J, Lahdevirta J. *et al.* Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. *J Clin Microbiol* 1993;1:3227–3230.  8. Meissner G, Anz W. Sources of *Mycobacterium avium*-complex infection resulting in human disease. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:1057–1064.  9. Ahrens PS, Giese B, Klausen J, Inglis NF. Two markers, IS9OI-IS9O2 and p40 identified by PCR and by using monoclonal antibodies in *Mycobacterium avium* strains. *J Clin Microbiol* 1995;33:1049–1053.  10. Guerrero C, Bernasconi C, Burki D, Bodmer T, Telenti A. A novel insertion element from *Mycobacterium avium. lS124.5* is a specific target for analysis of strain relatedness. *J Clin Microbiol* 1995;33:304– 307.  11. Tanaka E, Kimoto T, Matsumoto H, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Nagai S, Shimadzu M, Ishibatake H, Murayama T, Amitani R. Familial pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1643–1647.  12. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliot BA, Handler A, Wilson RW, Schechter MS, *et al.*; Nontuberculous Mycobacteriain Cystic Fibrosis Study Group. Nontu-berculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–834.  13. von Reyn CF, Arbeit RD, Horsburgh CR, *et al.* Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *J Infect* 2002;44:166–170. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 14. Fairchok MP, Rouse JH, Morris SL. Age-dependent humoral responses of children to mycobacterial antigens. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:443–447.  15. von Reyn CF, Horsburgh CR, Olivier KN, Barnes PF, Waddell R, Warren C, Tvaroha S, Jaeger AS, Lein AD, Alexander R, *et al.* Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1122–1128.  16. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:1–132.  17. Horsburgh CR Jr. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. In: Korvick JA, Benson CA, editors. *Mycobacterium avium* complex infection: progress in research and treatment. New York: Marcel Dekker; 1996. pp. 1–22.  18. Good RC, Snider DE. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States. *J Infect Dis* 1980;146:829–833.  19. O’Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1007–1014.  20. Horsburgh CJ Jr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:4–7.  21. Ostroff S, Hutwagner L, Collin S. Mycobacterial species and drug resistance patterns reported by state laboratories. The 93rd American Society for Microbiology General Meeting, May 16, 1993, Atlanta, GA. 1992. Abstract U-9, p. 170.  22. Centers for Disease Control and Prevention. Nontuberculous mycobacteria reported to the public health laboratory information system by state public health laboratories: United States, 1993–1996. cdc.gov/ ncidod/dastlr/mycobacteriology.htm (no longer available) (accessed July 1999).  23. Horsburgh CR Jr. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Infect* 1996;11:244.  24. American Thoracic Society. Mycobacterioses and the acquired immuno- deficiency syndrome. Joint Position Paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:492.  25. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11:321.  26. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 2002;20:581–620.  27. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis: thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:914.  28. Fulton SA, Johnsen JM, Wolf SF, Sieburth DS, Boom WH. Interleukin-12 production by human monocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis*: role of phagocytosis. *Infect Immun* 1996;64:2523.  29. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, Handler A, Tudor G, Molina PL, Tomashefski J, Knowles MR; Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Non-tuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:835–840.  30. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:103.  31. Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash UB. Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999;74:45.  32. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1271.  33. Ehrmantraut ME, Hillingoss DM, Chernick M, Steagall WK, Glasgow CG, Anderson VL, Barnhart LA, Chaudhary PP, Lin JP, Kao PN, *et al.* Pulmonary nontuberculous mycobacterium infections are highly associated with mutations in CFTR [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A708.  34. Kaminska AM, Huitt GA, Fulton KE, Worthen GS, Iseman MD, Chan ED. Prevalence of alpha-I-antitrypsin (AAT) mutations in 100 bronchiectatic patients with rapid-growing mycobacterial (RGM) infections [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A708.  35. Kim JS, Tanaka N, Newell JD, Degroote MA, Fulton K, Huitt G, Lynch DA. Nontuberculous mycobacterial infection: CT scan findings, genotype, and treatment responsiveness. *Chest* 2005;128:3863–3869. |  | 36. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, Figueroa WG, Fish JE. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989;321:863.  37. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium aviumintracellulare* pulmonary infection in HIV-negative patients without pre-existing lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest* 1999;115: 1033–1040.  38. Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown BA, Dawson D, Murphy DT, Wilson R, Griffith DE. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1235–1244.  39. Keane J, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha- neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–1104.  40. Keane J. Tumor necrosis factor blockers and reactivation of latent tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:300–302.  41. WallisRS, Broder MS, Wong JY, HansonME,Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261–1265.  42. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth Informational Supplement. Wayne, PA: NCCLS; 2002. Document No. M100-S12.  43. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2003. Document No. M24-A.  44. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1570–1574.  45. Whittier S, Hopper RL, Knowles MR, Gilligan PH. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1993;31:861–864.  46. Kent PT, Kubica GP. A guide for the level III laboratory. In: Public health mycobacteriology. Atlanta, GA: Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services; 1985.  47. Pfyffer GE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium*: general characteristics, isolation and staining procedures. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology, 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. pp. 532–559.  48. Vincent V, Brown-Elliott BA, Jost KC Jr, Wallace RJ Jr. Mycobacterium phenotypic and genotypic identification. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology, 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. pp. 560–583.  49. Bange FC, Kirschner P, Bottger ED. Recovery of mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3761–3763.  50. Wright PW, Wallace RJ Jr, Wright NW, Brown BA, Griffith DE. Sensitivity of fluorochrome microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis* versus non-nontuberculous mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1998;36:1046–1049.  51. Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Yakrus MA, Wilson RW, Mann L, Couch L, Girard WM, Griffith DE. 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.  52. Springer B, Stockman L, Teschner K, Roberts GD, Bo¨ttger EC. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 1996;34:29.  53. Jost KC, Dunbar DF, Barth SS, Headley VL, Elliott LB. Identification of M*ycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex directly from smear-positive sputum specimens and BACTEC 12B cultures by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection and computer-driven pattern recognition models. *J Clin Microbiol* 1995;33:1270–1277.  54. Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by high performance liquid chromatography for identification of *Mycobacterium species. Clin Microbiol Rev* 2001;14:704–726.  55. Somosko¨vi A´ , Hotaling JE, Fitzgerald M, Jonas V, Stasik D, Parsons LM, Salfinger M. False-positive results for *Mycobacterium celatum* with the AccuProbe *Mycobacterium tuberculosis* complex assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:2743–2745.  56. Steingrube VA, Gibson JL, Brown BA, Zhang Y, Wilson RW, Rajagopalan M, Wallace RJ Jr. PCR amplification and restriction endonuclease analysis of a 65-kilodalton heat shock protein gene sequence for taxonomic separation of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1995;33:149–153.  57. Plikaytis BB, Plikaytis BD, Yakrus MA, Butler WR, Woodley CL, Silcox VA, Shinnick TM. Differentiation of slowly growing *Mycobacterium* species, including *Mycobacterium tuberculosis*, by gene amplification |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Micro-biol* 1992;30:1815–1822.  58. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Bo¨ ttger EC, Bodmer T. Rapid  identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993;31:175–178.  59. Taylor TB, Patterson C, Hale Y, Safranek WW. Routine use of PCR-  restriction fragment length polymorphism analysis for identification of mycobacteria growing in liquid media. *J Clin Microbiol* 1997;35:79–85.  60. Kirschner P, Springer B, Vogel U, Meier A, Wrede A, Kiekenbeck M,  Bange FC, Bo¨ttger EC. Genotypic identification of mycobacteria by nucleic acid sequence determination: report of a 2 year experience in a clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1993;31:2882–2889.  61. Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL, Roberts GD. Evaluation of the Micro-  Seq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNA sequencing and its integration intoaroutine clinical mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol* 2003;41:1447–1453.  62. Patel JB, Leonard DGB, Pan X, Musser JM, Berman RE, Nachamkin  I. Sequence-based identification of *Mycobacterium* species using the MicroSeq 50016S rDNA bacterial identification system. *J Clin Micro-biol* 2000;38:246–251.  63. Turenne CY, Tschetter L, Wolfe J, Kabani A. Necessity of quality-  controlled 16S rRNA gene sequence databases: identifying nontuber-culous Mycobacterium species. *J Clin Microbiol* 2001;39:3637–3648.  64. Meier A, Kirschner P,Burkhardt S, Steingrube VA, Brown BA, Wallace  RJ Jr, Bottger E. Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare. Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:381–384.  65. Meier A, Heifets L, Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown BA, Sander P,  Bottger EC. Molecular mechanisms of clarithromycin resistance in *Mycobacterium avium*: observation of multiple 23S rDNA mutations in clonal population. *J Infect Dis* 1996;174:354–360.  66. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ Jr.  In vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1736–1738.  67. Nannini EC, Keating M, Binstock P, Samonis G, Kontoyiannis DP.  Successful treatment of refractory disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with the addition of linezolid and meflo-quine. *J Infect* 2002;44:201–203.  68. Ahn CH, Wallace RJ Jr, Steele LC, Murphy DT. Sulfonamide-  containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii. Am Rev Respir Dis* 1987;135:10–16.  69. Aubry A, Jarlier V, Escolano S,Truffot-Pernot C, Cambau E. Antibiotic  susceptibility pattern of Mycobacterium marinum. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3133–3136.  70. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi G. 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.  71. Woods GL, Bergmann JS, Witebsky FG, Fahle GA, Boulet B, Plaunt  M, Brown BA, Wallace RJ Jr, Wanger A. Multisite reproducibility of E-test for susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus*, *Myco-bacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum. J Clin Microbiol* 2000;38:656–661.  72. Woods GL, Bergmann JS, Witebsky FG, Fahle GA, Wanger A, Boulet  B, Plaunt M, Brown BA, Wallace RJ Jr. Multisite reproducibility of results obtained by the broth microdilution method for susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum. J Clin Microbiol* 1999;37:1676–1682.  73. Knapp CC, Body BA, Brown-Elliott BA, Holliday N, Hall GS, Tuohy  MJ, Wilson D, Killian SB, Warshauer D, Wengenack N, *et al. Myco-bacterium peregrinum* ATCC 700686 susceptibility testing: a multisite evaluation to establish microbroth dilution quality contol (QC) ranges for 5 antimicrobial agents [abstract C-020]. *Abstr Annu Meet Am Soc Microbiol* 2005;104.  74. Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Molecular basis  of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum. J Antimicrob Chemother* 2005;55:170–177.  75. Nash KA. Intrinsic macrolide resistance in *Mycobacterium smegmatis*  is conferredbyanovel erm gene, erm (38). *Antimicrob Agents Chemo-ther* 2003;47:3053–3060.  76. Saubolle MA, Kiehn TE, White MH, Rudinsky MF, Armstrong D.  *Mycobacterium haemophilum*: microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:435–447.  77. Cocito C, Gilot P, Coene M, De Kesel M, Poupart P, Vannuffel P.  Paratuberculosis*. Clin Microbiol Rev* 1994;7:328–345. |  | 78. Coyle MB, Carlson LDC, Wallis CK, Leonard RB, Raisys VA, Kilburn  JO, Samadpour M, Bo¨ttger EC. Laboratory aspects of “*Mycobacte-rium genavense*,” a proposed species isolated from AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1992;30:3206–3212.  79. Bosque´e L, Bo¨ ttger EC, De Beenhouwer H, Fonteyne PA, Hirschel B,  Larsson L, Meyers WM, Palomino JC, Realini L, Rigouts L, *et al.* Cervical lymphadenitis caused by a fastidious mycobacterium closely related to *Mycobacterium genavense* in an apparently immunocompe-tent woman: diagnosis by culture-free microbiological methods. *J Clin Microbiol* 1995;33:2670–2674.  80. Realini L, De Ridder K, Palomino JC, Hirschel B, Portaels F. Microaer-  ophilic conditions promote growth of *Mycobacterium genavense. J Clin Microbiol* 1998;36:2565–2570.  81. Realini L, Van Der Stuyft P, De Ridder K, Hirschel B, Portaels F.  Inhibitory effects of polyoxyethylene stearate, PANTA, and neutral pH on growth of *Mycobacterium genavense* in BACTEC primary cultures. *J Clin Microbiol* 1997;35:2791–2794.  82. Palomino JC, Portaels F. Effects of decontamination methods and cul-  ture conditions on viability of *Mycobacterium ulcerans* in the BAC-TEC system. *J Clin Microbiol* 1998;36:402–408.  83. Hector JS, Pang J, Mazurek GH, Zhang Y, Brown BA, Wallace RJ  Jr. Large restriction fragment patterns of genomic *Mycobacterium fortuitum*: DNA as a strain specific markers and their use in epidemio-logic investigation of four nosocomial outbreaks. *J Clin Microbiol* 1992;30:1250–l255*.*  84. Zhang Y, Yakrus MA, Graviss EA, Williams-Bouyer N, Turenne C,  Kabani A, Wallace RJ Jr. Pulsed-field gel electrophoresis study of *Mycobacterium abscessus* isolates previously affected by DNA degradation. *J Clin Microbiol* 2004;42:5582–5587.  85. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE,  Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced bypulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233–2239.  86. Burns DN, Wallace RJ Jr, Schultz ME, Zhang Y, Zubairi SQ, Pang Y,  Gibert CL, Brown BA, Noel ES, Gordin FM. Nosocomial outbreak of respiratory tract colonization with *Mycobacterium fortuitum*: demonstration of the usefulness of pulsed-field electrophoresis in an epi-demiologic investigation. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1153–1159.  87. Falkinham J. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobac-  teria. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:177–215.  88. Wolinsky E. State of the art: nontuberculous mycobacteria and associ-  ated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;110:107–l 59.  89. Evans AJ, Crisp AJ, Hubbard RB, Colville A, Evans SA, Johnston  IDA. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51:1243–1247.  90. Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE. *Mycobacterium avium-*  *intracellulare* complex: evaluation with CT. *Radiology* 1973;17:23–26.  91. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary  tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare:* a comparison of CT findings. *Radiology* 1905;I94:413–417.  92. Moore EH. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appear-  ance. *Radiology* 1993;17:777–782.  93. Patz EF, Swensen SJ, Erasmus J. Pulmonary manifestation of nontuber-  culous mycobacteria. *Radiol Clin North Am* 1995;33:719–729.  94. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, Han J, Kim TS, Kwon OJ. Nontuberculous  mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2004;231:880–886.  95. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Thrice-weekly clarithro-  mycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 2003;37: 1178–1182.  96. Tsukamura M. Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium*  complex. *Chest* 1991;99:667–669.  97. Sugihara E, Hirota N, Niizeki T, Tanaka R, Nagafuchi M, Koyanagi T,  Ono N, Rikimaru T, Aizawa H. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by Mycobacterium avium-intracellulare complex (MC) infection. *J Infect Chemother* 2003;9:328–332.  98. van Crevel R, de Lange WC, Vanderpuye NA, van Sooingen D, Hoog-  kame-Korstanje JA, van Deuren KM, Kullberg BJ, van Herwaarden C, van der Meer JW. The impact of nontuberculous mycobacteria on management of presumed pulmonary tuberculosis. *Infection* 2001; 29:59–63. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 99. Somoskovi A, Mester J, Hale YM, Parsons LM, Salfinger M. Laboratory diagnosis of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23: 585–597.  100. von Reyn CF, Williams DE, Horsburgh CR, Jaeger AS, Marsh BJ,  Haslov K, Magnusson M. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin and purified protein derivative to discriminate pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex from pulmonary disease dueto Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1998;177:730– 736.  101. Corbett EL, Blumberg L, Churchyard GJ, Moloi N, Mallory K, Clayton  T, Williams BG, Chaisson RE, Hayes RJ, De Cock KM. Nontubercu-lous mycobacteria: defining disease in a prospective cohort of South African miners. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:15–21.  102. Chin DP, Hopewell P, Stone EN, Nassos PS, Ostroff SM, *et al. Mycobac-*  *terium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994;169:289– 295.  103. Olivier KN, Yankaskas JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacte-  rial pulmonary disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1996;11: 272–284.  104. Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Pierre-Audiger C, *et al. Mycobac-*  *terium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1587–1591.  105. Chalermskularat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L,  Rivera MP, Paradowski LJ, Aris RM. Non-tubercuolous mycobac-teria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax* 2006;61:507–513.  106. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, *et al.* Primary ciliary dyskinesia:  diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:459–467.  107. Bange FC, Brown BA, Smaczny C, *et al.* Lack of transmission of *Myco-*  *bacterium abscessus* among patients with cystic fibrosis attending a single clinic. *Clin Infect Dis* 2001;32:1648–1650.  108. Conger NG, O’Connell RJ, Laurel VL, *et al. Mycobacterium simiae*  pseudo-outbreak associated with a hospital water supply. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:1050–1055.  109. Tanaka E, Amitani R, Niimi A, *et al.* 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.  110. Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, *et al.* Pathological and radiological  changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium intracel-lulare* complex disease. *Eur Respir J* 1999;13:535–540.  111. HjelteL, Petrini B, Kallenius G, *et al.* Prospective study of mycobacterial  infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1990;45:397–400.  112. Olivier A, Maiz L, Canton R, *et al.* Nontuberculous mycobacteria in  patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1298–1303.  113. Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients  with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1980;96:689–691.  114. Efthimiou J, Smith MJ, Hodson ME, *et al.* Fatal pulmonary infection  with *Mycobacterium fortuitum* in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1984; 78:299–302.  115. Smith MJ, Efthimiou J, Hodson ME, *et al.* Mycobacterial isolations in  young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1984;39:369–375.  116. Kinney JS, Little BJ, Yolken RH, Rosenstein BJ. *Mycobacterium avium*  complex in a patient with cystic fibrosis: disease vs. colonization. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:393–396.  117. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, *et al.* Nontuberculous mycobac-  teria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992;102:70–75.  118. Tomashefski JF, Stern RC, Demko CA, *et al.* Nontuberculous mycobac-  teria in cystic fibrosis: an autopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:523–528.  119. Fauroux B, Delaisi B, Clement A, *et al.* Mycobacterial lung disease in  cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:354– 358.  120. Cullen AR, Cannon CL, Mark EJ, *et al. Mycobacterium abscessus* infec-  tion in cystic fibrosis: colonization or infection? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:641–645.  121. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, *et al.* Azithromycin in  patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial.*JAMA* 2003;290:1749–1756.  122. Gilljam M, Berning SE, Peloquin CA, *et al.* Therapeutic drug monitoring  in patients with cystic fibrosis and mycobacterial disease. *Eur Respir J* 1999;14:347–351.  123. Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, *et al.* Results of operation in  *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998;66:325–330. |  | 124. Hausler M, Frank E, Wendt G, *et al.* Pneumonectomy in CF. *Pediatr*  *Pulmonol* 1999;28:376–379.  125. Smith MB, Hardin WD, Dressel DA, *et al.* Predicting outcomes following  pulmonary resection in CF patients. *J Pediatr Surg* 1991;26:655–659.  126. Trulock EP, Bolman RM, Genton R. Pulmonary disease caused by  *Mycobacterium chelonae* in a heart-lung transplant recipient with obliterative bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:802–805.  127. Sanguinetti M, Ardito F, Fiscarelli E, *et al.* Fatal pulmonary infection  due to multidrug-resistant *Mycobacterium abscessus* in a patient with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:816–819.  128. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, *et al.* Infectious complications of  lung transplantation: impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1601–1607.  129. KestenS, Chaparro C. Mycobacterial infectionsin lung transplant recipi-  ents. *Chest* 1999;115:741–745.  130. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection  after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1611– 1616.  131. Aksamit TR. Hot tub lung: infection, inflammation, or both? *Semin*  *Respir Infect* 2003;18:33–39.  132. EmbilJ,Warren P,YakrusM, StarkR, CorneS, Forrest D,Hershfield E.  Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium avium* complex in hot tub water. *Chest* 1997;111:813–816.  133. Kahana L, Kay M, Yakrus M, Waserman S. *Mycobacterium avium*  complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest* 1997;111:242–245.  134. Grimes M, Cole T, Fowler A. Obstructive granulomatous bronchiolitis  due to *Mycobacterium avium* complex in an immunocompetent man. *Respiration (Herrlisheim)* 2001;68:411–415.  135. Murphy R, Mark E. Weekly clinicopathological exercises: case 6, a 40-  year-old man with a cough, increasing dyspnea, and bilateral nodular lung opacities. *N Engl J Med* 1996;334:521–526.  136. Mark E. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly  clinicopathologic exercises: case 27–2000, a 61-year-old with rapidly progressive dyspnea. *N Engl J Med* 2000;343:642–649.  137. Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, Stulbarg MS. Hypersensitivity  pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005;127:664–671.  138. Rose C, Martyny J, Huitt G, Iseman M. Hot tub associated granuloma-  tous lung disease from mycobacterial bioaerosols [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A730.  139. duMoulin G, Stottmeier K, Pelletier P, Tsang A, Hedley-Whyte J. Con-  centration of *Mycobacterium avium* by hospital hot water systems. *JAMA* 1988;260:1599–1601.  140. Parker B, Ford M, Gruft H, Falkinham J. Epidemiology of infection  by nontuberculous mycobacteria: IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:652–656.  141. Pelletier P, duMoulin G, Stottmeier K. Mycobacteria in public water sup-  plies: comparative resistance to chlorine. *Microbiol Sci* 1988;5:147–148.  142. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, Siskosky J, Bernnstein IL.  Machine operator’s lung: a hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest* 1995; 108:636–641.  143. Wilson RW, Steingrube VA, Bottger EC, Springer B, Brown-Elliot BA,  Vincent V, Jost KC, Zhang Y, Garcia NJ, Chin SH, *et al*. *Mycobacte-rium immunogenum* sp, nov., a novel species related to *Mycobacte-rium abscessus* and associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51:1751–1764.  144. Howell JK, Lucke WE, Steigerwald JC. Metalworking fluids: composi-  tion and use. The Industrial Metal working Environment: Assessment and Control (Symposium), November 13–16, 1995. Detroit, MI: Detroit Automobile Manufacturers Association; 1996. pp. 13–20.  145. Falkinham JO III, George KL, Parker BC, Gruft H. In vitro susceptibil-  ity of human and environmental isolates of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum* to heavy-metal salts and oxyanions. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:137–139.  146. Shelton BG, Flanders WD, Morris GK. Mycobacterium sp, as a possible  cause of hypersensitivity pneumonitis in machine workers. *Emerg Infect Dis* 1999;5:270–273.  147. Centers for Disease Control and Prevention. Biopsy-confirmed hyper-  sensitivity pneumonitis in automobile production workers exposed to metalworking fluids—Michigan, 1994–1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:606–610. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 148. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory illnessin work-  ers exposed to metalworking fluid contaminated with nontuberculous mycobacteria—Ohio, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51: 349–352.  149. Khoor A, Leslie K, Tazelaar H, Helmers R, Colby T. Diffuse pulmonary  disease caused by nontuberculous mycobacteria inimmunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol* 2001;115:755–762.  150. Weinstock DM, Feinstein MB, Sepkowitz KA, Jakubowski A. High  rates of infection and colonization by nontuberculous mycobacteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1015–1021.  151. Patel R, Roberts GD, Keating MR, Paya CV. Infections due to nontu-  berculous mycobacteria in kidney, heart and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994;19:263–273.  152. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-  Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:518–525.  153. Novick RJ, Moreno-Cabral CE, Stinson EB, Oyer PE, Starnes VA,  Hunt SA, Shumway NE. Nontuberculous mycobacterial infections in heart transplant recipients: a seventeen-year experience. *J Heart Transplant* 1990;9:357–363.  154. Zakowski P, Fligiel S, Berlin OGW, JohnsonBL Jr. Disseminated *Myco-*  *bacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 1982;248:2980–2982.  155. Greene JB, Sidhu GS, Lewin S, Levine JF, Masur H, Simberkoff MS,  Nicholas P, Good RC, Zolla-Pazner SB, *et al*. *Mycobacterium avium-intracellulare* a cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. *Ann Intern Med* 1982;97:539–546.  156. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne  BA. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bac-teremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992;165:1082–1085.  157. Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated  *Mycobacterium avium*-complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985–2000. *Clin Infect Dis* 2001;33: 1938–1943.  158. French AL, Benator DA, Gordin FM. Nontuberculous mycobacterial  infections. *Med Clin North Am* 1997;81:361–379.  159. Horsburgh CR. *Mycobacterium avium*complex infection in the acquired  immuno-deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1332–1338.  160. Kiehn TE, White M.*Mycobacterirum haemophilum*: an emerging patho-  gen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:925–931.  161. Lerner CW, Safdar Coppel S. *Mycobacterium haemophilum* infection  in AIDS. *Infect Dis Clin Prac* 1995;4:233–236.  162. Bottger EC. *Mycobacterium genavense*: an emerging pathogen. *Eur J*  *Clin Microbiol Infect Dis* 1904;13:932–936.  163. Butler WR, O’Connor SP, Yakrus MA, Smithwick RW, Plikaytis BB,  Moss CW, Floyd MM, Woodley CL, Kilburn JO, Vadney FS, *et al*. *Mycobacterium celatum* sp. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43:539–548.  164. Springer BE, Tortoli I, Richter R, Grunewald S, Rtisch-Gerdes K,  Uschmann F, Suter MD, Collins RM. Kroppenstedt, Bottger EC. *Mycobacterium conspicuum* sp. nov.: a new species isolated from patients with disseminated infections. *J Clin Microbiol* 1995;33:2805–2811.  165. Ausina VJ, Barrio M, Luquin M, Samhcat M, Gurgui G, Verger G,  Prats G. *Mycobacterium xenopi* infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 109:927–928.  166. Rodriguez-Barradas MC, Claridgc J, Darouiche R. Disseminated  *Mycobacterium fortuitum* disease in an AIDS patient. *Am J Med* 1992;93:473–474.  167. Ries KM, White GL Jr, Murdock RT. Atypical mycobacterial infection  caused by *Mycobacterium marinum. N Engl J Med* 1990;322:633.  168. Chocarra A, Gonzalez Lopez A, Breznes MF, Canut A, Rodriguez J,  Diego JM. Disseminated infection due to *Mycobacterium malmoense* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1994;19:203–204.  169. Huminer DS, Dux Z, Samra L, Kaufman A, Lavy CS, Block SD. *Myco-*  *bacterium simiae* infection in Israeli patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 17:508–509.  170. Slutsky AM, Arbeit RD, Barber TW, Rich J, von Reyn CF, Pieciak W,  Barlow MA, Maslow NJ. Polyclonal infections due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS detected by pulsed-field gel electrophoresis of sequential clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1994;32:1773–1778.  171. Horsburgh CR Jr, Mason UG, Farhi DC, Iseman MD. Disseminated  infection with *Mycobacterium avium-intracellulare. Medicine* 1985;64: 36–48. |  | 172. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal  transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5:216-226.  173. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone  MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1983;5:657-679.  174. Cooper JF, Lichtenstein MJ, Graham BS, Schaffner W. *Mycobacterium*  *chelonae:* a cause of nodular skin lesions with a proclivity for renal transplant recipients. *Am* ***I*** *Med* 1989;86:173-177.  175. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infec-  tions due to *Mycobacterium chelonae {chelonae):* importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. **/** *Infect Dis* 1982;166:405-412.  176. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, Kernodle GW Jr, Corey GR.  Disseminated infection with rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1993;16:463^71.  177. Chetchotisakd P, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, Jirarattanapochai K,  Choonhakarn C, Chaiprasert A, Ubol PN, Wheat LJ, Davis TE. Disseminated infection due to rapidly growing mycobacteria in immu-nocompetent hosts presenting with chronic lymphadenopathy: a previously unrecognized clinical entity. *Clin Infect Dis* 2000;30:29-34.  178. Stone AB, Schelonka RL, Drehner DM, McMahon DP, Ascher DP.  Disseminated *Mycobacterium avium* complex in non-human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* ***1***1992; 11:960-964.  179. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Hors-  burgh CR Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. **/** *Infect Dis* 1997; 176:126-132.  180. Torriani FJ, McCutchan JA, Bozzette SA, Grafe MR, Havlir DV. Au-  topsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. **/** *Infect Dis* 1994;170:1601-1605.  181. Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski JF Jr, Carey JT, Ross JA, Tomford  JW, Blinkhorn RJ Jr. Pulmonary disease due to infection by *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1186-1194.  182. Hocqueloux L, Lesprit P, Herrmann JL, La Blanchardiere A, Zagdanski  AM, Decazes JM, Modai J. Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease without dissemination in HIV-infected patients. *Chest* 1998;113:542-548.  183. Hassell M, French MA. *Mycobacterium avium* infection and immune  restoration disease after highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV and normal CD4 **+** counts. *Eur* ***I*** *Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:889-891.  184. Phillips P, Kwiatkowski MB, Coplan M, Craib K, Montaner J. Mycobac-  terial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. ***I*** *Acquir Immune Defic Syndr* 1999;20:122-128.  185. Lange CG, Lederman MM. Immune reconstitution with antiretroviral  therapies in chronic HIV-I infection. **/** *Antimicrob Chemother* 2003; 51:1-4.  186. Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R,  O’Shaughnessy M, Montaner J. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483-1497.  187. Lincoln EM, Gilbert LA. Disease in children due to mycobacteria other  than *Mycobacterium tuberculosis. Am Rev Respir Dis* 1972;105:683-714.  188. Schaad, UB, Votteler TP, McCracken GH, Nelson JD. Management of  atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: a review based on 30 cases. **/** *Pediatr* 1979;95:356-360.  189. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective  study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995;20:954-963.  190. Margileth AM, Chandra R, Altman P. Chronic lymphadenopathy due  to mycobacterial infection. *Am* ***I*** *Dis Child* 1984;13:917-922.  191. Hazra R, Robson C, Perez-Atayde AR, Husson RN. Lymphadenitis  due to non- tuberculous mycobacteria in children: Presentations and response to therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:123-129.  192. Romanus V, Hallander HH, Wahlen P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson  PHW, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children: incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis* 1995;76:300-310.  193. Katila ML, Brander E, Backman A. Neonatal BCG vaccination and myco-  bacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle* 1987;68:291-296. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 194. Lindeboom JA, Prins JM, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom  R, Kuijper EJ. Cervicofacial lympadenitis inchildren caused by *Myco-bacterium haemophilum. Clin Infect Dis* 2005;41:1569–1575.  195. Lesla ES, Coppenraet BV, Kuijper EJ, Lindeboom JA, Prins JM, Claas  ECJ. *Mycobacterium haemophilum* and lymphadenitis in children. *Emerg Infect Dis* 2005;11:62–68.  196. Henriques B, Hoffner SE, Petrini B, Juhlin L, Wahlen P, Kallenius G.  Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: report of 221 cases. *Clin Infect Dis* 1994;18:1596–1600.  197. Zaugg M, Salfinger MM, Opravil M, Ltithy R. Extrapulmonary and  disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:540–549.  198. Grange JM, Yates MD, Pozniak A. Bacteriologically confirmed non-  tuberculous mycobacterial lymphadenitis in southeast England: a recent increase in the number of cases. *Arch Dis Child* 1995;72:516–517.  199. Lau SK, Wei WI, Kwan S, Yew WW. Combined use of fine-needle  aspiration cytologic examination and tuberculin skin test in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:87–90.  200. Baily TM, Akhtar M, Ali MA. Fine needle aspiration biopsy in the  diagnosis of tuberculosis. *Acta Cytol* 1985;29:732–736.  201. Gupta SK, Chugh TD, Sheikh ZA, Al-Rubah NA. Cytodiagnosis of  tuberculosis lymphadenitis. *Acta Cytol* 1993;37:329–332.  202. Armstrong KL, James RW, Dawson DJ, Francis PW, Masters B. *Myco-*  *bacterium haemophilum* causing perihilar or cervical lymphadenitis in healthy children. *J Pediatr* 1992;121:202–205.  203. Wolinsky E, Rynearson TK. Mycobacteria in soil and their relation to  disease-associated strains. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:1032–1037.  204. Hoffman PC, Fraser DW, Rohicsek F, O’Bar PR, Mauney CU. Two  outbreaks of sternal wound infections due to organisms of the *Myco-bacterium fortuitum* complex. *J Infect Dis* 1981;143:533–542.  205. Szabo I. *Mycobacterium chelonei* endemy after heart surgery with fatal  consequences. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:607.  206. Lowry PW, Jarvis WR, Oberle AD, Bland LA, Silberman R, Bocchini  JA Jr, Dean HD, Swenson JM, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium chelo-nae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice. *N Engl J Med* 1988;319:978–982.  207. Maloney SS, Welbel B, Daves K, Adams S, Becker L, Bland MA,  Wallace RJ Jr, Zhang Y, Buck G, Risch P, *et al. Mycobacterium absessus* pseudoinfection traced to an automated endoscope washer: utility of epidemiologic and laboratory investigation. *J Infect Dis* 1994;169:1166–1169.  208. Laussucq S, Baltch AL, Smith RP, Smithwick RW, Davis BJ, Desjardin  EK, Silcox VA, Spellacy AB, Zeimis R, Gruft HM, *et al.* Nosocomial *Mycobacteriium fortuitum* colonization from a contaminated ice machine. *Am Rev Respir Dis* 1988;132:891–894.  209. Kuritsky JN, Bullen M, Broome CV, Silcox V, Good R, Wallace RJ Jr.  Sternal wound infections and endocarditis due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex: a potential environmental source. *Ann Intern Med* 1983;9:938–939.  210. Bolan G, Reingold AL, Carson LA, Silcox VA, Woodley CL, Hayes  PS, Hightower AW, McFarland L, Brown JW III, Peterson NJ, *et al*. Infections with *Mycobacterium chelonei* in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers. *J Infect Dis* 1985:152:1013–1019.  211. Safranek TJ, Jarvis WT, Carson LA, Cusick LB, Bland LA, Swenson JM,  Silcox VA. *Mycobacterium chelonae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. *N Engl J Med* 1997;317:197–201.  212. Wenger JD, Spika JS, Smithwick RW, Pryor V, Dodson DW, Carden  GA, Klontz KC. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with use of jet injectors. *JAMA* 1990;1264:373–376.  213. Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown BA, Fraser V, Mazurck G, Maloney  S. DNA large restriction fragment patterns of sporadic and epidemic nosocomial strains of *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium abscessus. J Clin Microbiol* 1993;3:2697–2701.  214. Hoy JF, Ralston KV, Hopfer RL, Bodey GP. *Mycobacterium fortuitum*  bacteremia in patients with cancer and long-term venous catheters. *Am J Med* 1987;83:213–217.  215. Clegg HW, Foster MT, Sanders WE Jr, Baine WB. Infection due to  organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex after augmentation mammaplasty: clinical and epidemiologic features. *J Infect Dis* 1983;147:427–433.  216. Wallace RJ Jr, Musser JM, Hull SI, Silcox VA, Steele LC, Forrester  GD, Labidi A, Selander RK. Diversity and sources of rapidly growing mycobacteria associated with infections following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1989;159:708–716. |  | 217. Chandra NS, Torres MF, Winthrop KL, *et al.* A cluster of *Mycobacte-*  *rium chelonae* keratitis cases following laser in-situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:819–830.  218. Lahey T. Invasive *Mycobacterium marinum* infections. *Emerg Infect*  *Dis* 2003;9:1496–1497.  219. Hellinger WC, Smilack JD, Greider JL Jr, Alvarez S, Trigg SP, Brewer  NS, Edson NS. Localized soft tissue infections with *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* complex in immunocompetent patients: granulomatous tenosynovitis of the hand or wrist. *Clin Infect Dis* 1995;21:65–69.  220. Chan ED, Kong PM, Fennelly K, Dwyer AP, Iseman MD. Vertebral  osteomyelitis due to infection with nontuberculous Mycobacterium species after blunt trauma to the back: three examples of the principle of locus minoris resistentia. *Clin Infect Dis* 2001;31:1506–1510.  221. Maloney S, Welbel S, Daves B, Adams K, Becker S, Bland L, Arduino  M, Wallace RJ Jr, Zhang Y, Buck G, *et al. Mycobacterium absessus* pseudoinfection traced to an automated endoscope washer: utility of epidemiologic and laboratory investigation. *J Infect Dis* 1994;169: 1166–1169.  222. Bolan G, Reingold AL, Carson LA, Silcox VA, Woodley CL, Hayes  PS, Hightower AW, McFarland L, Brown JW III, Peterson NJ, *et al*. Infections with *Mycobacterium chelonei* in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers. *J Infect Dis* 1985;152:1013–1019.  223. Carson LA, Bland LA, Cusick LB, Favero MS, Bolan GA, Reingold  AL, Good RC. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in water supplies of hemodialysis centers. *Appl Environ Microbiol* 1988;54: 3122–3125.  224. Boian MG, Aronson TW, Holtzman AE, Bishop N, Tran TT, Glover  N, Berlin OW, Stelma GN Jr, Froman S. A comparison of clinical and potable water isolates of *Mycobacterium avium* using PCR of genomic sequences between insertion elements [abstract U-161]. *Abstr Gen Meet Am Soc Microbiol* 1997;571.  225. Wallace RJ Jr, Brown A, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo-  outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Micro-biol* 1998;52:453–490.  226. Schulze-Robbecke R, Janning B, Fischeder R. Occurrence of mycobac-  teria in biofilm samples. *Tuber Lung Dis* 1992;73:141–144.  227. Yew W, Wong P, Woo H, Yip C, Chan C, Chong FB. Characterization  of *Mycobacterium fortuitum* isolates from sternotomy wounds by antimicrobial susceptibilities, plasmid profiles, and ribosomal ribo-nucleic acid gene restriction patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:111–117.  228. Zhang Y, Rajagopalan M, Brown BA, Wallace RJ Jr. Randomly ampli-  fied polymorphic DNA PCR for comparison of *Mycobacterium ab-scessus* strains from nosocomial outbreaks. *J Clin Microbiol* 1997;35: 3132–3139.  229. Carmargo D, Saad C, Ruiz F, Ramirez ME, Lineros M, Rodriguez G,  Navaro E,PulidoE, OrozcoU.Iatrogenic outbreak of *Mycobacterium chelonae* skin abscesses. *Epidemiol Infect* 1996;117:113–119.  230. Centers for Disease Control and Prevention. Infection with *Mycobacte-*  *rium abscessus* associated with intramuscular injection of adrenal cortex extract: Colorado and Wyoming. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:713–715.  231. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycobacterium chelonae*  infections associated with facelifts: New Jersey, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:192–194.  232. Meyers H, Brown-Elliott BA, Moore D, Curry J, Truong C, Zhang Y,  Wallace RJ Jr. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection following liposuction. *Clin Infect Dis* 2002;34:1500–1507.  233. Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G, Kainer MA, Werner SB,  Winquist A, Vugia DJ. Epidemic and sporadic cases of nontubercu-lous mycobacterial keratitis associated with laser in-situ keratomi-leusis. *Am J Ophthalmol* 2003;135:223–224.  234. Freitas D, Alvarenga L, Sampaio J, Mannis M, Sato E, Sousa L, Viera L, Yu  M, Martins M, Hoffling-Lima A, *et al*. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection after LASIK. *Opthalmology* 2003;110:276–285.  235. Holmes GP, Bond GB, Fader RC, Fulcher SF. A cluster of cases of  *Mycobacterium szulgai* keartitis that occured after laser-assisted in situ keratomileusis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1039–1046.  236. Band JD, Ward JI, Fraser DW, Peterson NJ, Silcox VA, Good RC.  Peritonitis due to a *Mycobacterium chelonae*-like organism associated with intermittent chronic peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1982;145: 9–17.  237. Hogg GG, Schinsky MF, McNeil MM, Lasker BA, Silcox VA, Brown  JM. Central line sepsis in a child due to a previously unidentified mycobacterium. *J Clin Microbiol* 1994;37:1193–1196. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 238. Schinsky MF, Morey RE, Steigerwalt AG, Douglas MP, Wilson RW,  Floyd MM, Butler WR, Daneshvar MI, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, *et al*. Taxonomic variation in the *Mycobacterium fortuitum* third biovariant complex: description of *Mycobacterium neworleansense* sp. nov. and *Mycobacterium brisbanense* sp. nov. and recognition of *Mycobacterium porcinum* from human clinical isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54:1653–1667.  239. Franklin DJ, Starke JR, Brady MT, Brown BA, Wallace RJ Jr. Chronic  otitis media after tympanostomy tube placement caused by *Mycobac-terium abscessus*: a new clinical entity? *Am J Otol* 1994;3:313–320.  240. Gira AK, Reisenauer H, Hammock L, Nadiminti U, Macy JT, Reeves  A, Brunett C, Yakrus MA, Toney S, Jensen BJ, *et al.* Furunculosis due to *Mycobacterium mageritense* associated with footbaths at a nail salon. *J Clin Microbiol* 2004;42:1813–1817.  241. Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M, Schwartz I, Ely J, Gillies D,  Vugia DJ. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *N Engl J Med* 2002;346:1366–1371.  242. Sniezak PJ, GrahamBS, BuschHB,Lederman ER, LimML, Poggemyer  K, Kao A, Mizrahi M, Washabaugh G, Yakrus MA, *et al.* Rapidly growing mycobacterium infections following pedicures. *Arch Derma-tol* 2003;139:629–634.  243. Winthrop KL, Albridge K, South D, *et al.* The clinical management  and outcome of nail salon-acquired *Mycobacterium fortuitum* skin infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:38–44.  244. Brown BA, Springer B, Steingrube VA, Wilson RW, Pfyffer GE, Garcia  MJ, Menendez MC, Rodriguez-Salgado B, Jost KC Jr, Chi SH, *et al*. *Mycobacterium wolinskyi* sp. nov. and *Mycobacterium goodii* sp. nov., two new rapidly growing species related to *Mycobacterium smegmatis* and associated with human wound infections: a cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49:1493–1511.  245. Herold RC, Lotke PA, MacGregor RR. Prosthetic joint infections sec-  ondary to rapidly growing *Mycobacterium fortuitum. Clin Orthop Relat Res* 1987;216:183–187.  246. Steere AC, Corrales J, von Graevenitz A. A cluster of *Mycobacterium*  *gordonae* isolates from bronchoscopy specimens. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:214–216.  247. Wheeler PW, Lancaster D, Kaiser AB. Bronchopulmonary cross-  colonization and infection related to mycobacterial contamination of suction values of bronchoscopes. *J Infect Dis* 1989;159:954–958.  248. Bennett SN, Peterson DE, Johnson DR, Hall WN, Robinson-Dunn B,  Dietrich S. Bronchoscopy-associated *Mycobacterium xenopi* pseudo-infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1984;150:245–250.  249. Maloney S,Welbel S,Daves B,Adams K,Becker S,*et al. Mycobacterium*  *abscessus* pseudoinfection traced to an automated endoscope washer: utility of epidemologic and laboratory administration. *J Infect Dis* 1994;169:166–169.  250. El Sahly HM, Septimus E, Soini H, Septimus J, Wallace RJ, Pan X,  Williams-Bouyer N, Musser JM, Graviss EA. *Mycobacterium simiae* pseudo-outbreak resulting from a contaminated hospital water supply in Houston, Texas. *Clin Infect Dis* 2002;35:802–807.  251. von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, Falkinham JO 3rd, Arbeit RD.  Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet* 1994;343:1137–1141.  252. Tobin-D’Angelo MJ, Blass MA, del Rio C, Halvosa JS, Blumberg HM,  Horsburgh CR. Hospital water as a source of *Mycobacterium avium* complex (MAC) isolates in respiratory specimens. *J Infect Dis* 2004; 189:98–104.  253. Sugita Y, Ishii N, Katsuno M, Yamada R, Nakajima H. Familial cluster  of cutaneous *Mycobacterium avium* infection resulting from use of a circulating, constantly heated bath water system. *Br J Dermatol* 2000;142:789–793.  254. Ahn CH, McLarty IW, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA. Diagnostic criteria  for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Myco-bacterium intracellulare. Am Rev Respir Dis* 1982;125:388–391.  255. The Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary  disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up patients receiving standardized treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;67:628–634.  256. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary  disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere Syndrome. *Chest* 1992;101:1605–1609.  257. Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, Suemitsu I, Yamadori I, Bandoh S,  Shiode M, Nishimura K, Hirayama T, Matsushima T, *et al.* Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium* intra-cellulare complex. *Respir Med* 2003;97:933–938. |  | 258. Dutt AK, Stead VW. Long-term results of medical treatment in *Myco-*  *bacterium intracellulare* infection. *Am J Med* 1979;67:449–453.  259. Ahn CH, Ahn SS, Anderson RA, Murphy DT, Mammo A. A four-  drug regimen for initial treatment of cavitary disease caused by *Myco-bacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:438–441.  260. Seibert AF, Bass JB. Four drug therapy of pulmonary disease due  to *Mycobacterium avium* complex [abstract]. Presented at the 1989 Annual Meeting of American Thoracic Society, May 14–17, Cincinnati, OH. *Am Rev Respir Dis* 1994;139(Suppl):A399.  261. Davidson PT, Khanijo V, Gable M, Moulding TS. Treatment of disease  due to *Mycobacterium intracellulare. Rev Infect Dis* 1981;3:1052–1059.  262. Yeager H Jr, Raleigh JW. Pulmonary disease due to *Mycobacterium*  *intracellulare. Am Rev Respir Dis* 1973;108:547–552.  263. Corpe RF. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobac-*  *terium avium-intracellulare. Rev Infect Dis* 1981;3:1064–1067.  264. Moran JF, Alexander LG, StauhEW, YoungWG, Sealy WC.Long-term  results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. *Am Thorac Surg* 1983;35:597–604.  265. Horsburgh CR Jr, Mason UG, Heifets LB III, Southwick K, Labrecque  J, Iseman MD. Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection correlates with results of in vitro susceptibility testing. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:418–421.  266. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT.  Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: thefirst50patients.*AmJRespir Crit Care Med*1996;153:1766–1772.  267. Kanatani MS, Guglielmo BJ. The new macrolides: azithromycin and  clarithromycin. *West J Med* 1994;160:31–37.  268. Eisenberg E, Barza M. Azithromycin and clarithromycin. *Curr Clin Top*  *Infect Dis Chest* 1994;14:52–79.  269. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chavin JP; Clar-  ithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 1995;107:1035–1040.  270. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT, Onyi  GO, Steingrube VA, Mazurek GH. Initial clarithromycin monother-apy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1335–1341.  271. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Murphy DT, Wallace RJ 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.  272. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, Heifets LB, Korvick JA, Elkin S,  Smith T, Craft JC, Sattler FR. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994;121: 905–911.  273. Heifets L, Mar N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant  to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2364–2370.  274. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard  W, Nelson K,CaccitoloJ,Alvarez J, Shepherd S,*et al*. Clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:928–934.  275. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Griffith BE, Couch LA, Wallace  RJ Jr. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacte-rium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 2001;32:1547–1553.  276. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi  A, Suzuki K, Murayama T, Amitani R, Kuze F. Effect of clarithro-mycin regimen for *Mycobacteriuim avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:866–872.  277. Kobashi Y, Matsushima T. The effect of combined therapy according  to the guidelines or the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Intern Med* 2003;42:670–675.  278. Shafran SD, Singer J, Phillips DP, Salit I, Walmsley SL, Fong IW, *et al.*  A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clar-ithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxa-cin. *N Engl J Med* 1996;335:377.  279. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L.  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;27:1278–1285.  280. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch LA, Wallace  RJ Jr. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium*complex lung disease |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis* 1998;178:121–126.  281. Griffith DE, Brown BA, Cegielski P, Murphy DT, Wallace RJ Jr. Early  results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 2000;302:288–292.  282. Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, Ruoss SJ, Garay SM, Daley CL,  Catanzaro A. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1283–1289.  283. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Drug intolerance to high-dose  clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:215–221.  284. Brown BA, Wallace RJ Jr, Griffith DE, Girard WM. Clarithromycin-  induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 1995;20:1073–1074.  285. Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Levin J, Wallace RJ Jr. Relation-  ship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease. *Clin Infect Dis* 1997;24:958–964.  286. Woodley CL, Kilburn JO. In vitro susceptibility of *Mycobacterium*  *avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* strains to a spiro-piperidyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:586–587.  287. Dautzenherg B, Castellani P, Pellegrin JL, Vittecoq D, Trufot-Pernot  C, Pirotta N, Sassclla D. Early bactericidal activity of rifabutin versus that of placebo in treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1722–l725.  288. Sullam PM, Gordin FM, Wynne BA. Efficacy of rifabutin in the treat-  ment ofdisseminated infection due to*Mycobacterium avium*complex. *Clin Infect Dis* 1994;19:84–86.  289. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL,  Chaisson LE, Eron PD, Sparti B, Bihari DL, Kaufman JJ, *et al.* Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS. *N Engl J Med* 1993;329:828–833.  290. WallaceRJJr,BrownBA,Griffith DE,Girard WM,TanakaK.Reduced  serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium* intracellulare infection. *J Infect Dis* 1995;171:747–750.  291. Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ Jr. Varying dosages of rifabutin  affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus–negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996;23:1321–1322.  292. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events  associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594–598.  293. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, Cohn DL, Wynne B, Paxton L,  Perry K, Horsburgh CR Jr. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with M*ycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080–1085.  294. Field SK, Cowie RL. Treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare*  complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest* 2003;124:1482–1486.  295. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, Fessel WJ, Ruskin J, Lahart C, Benson  CA, Meek K, Siepman N, Craft JC. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobac-terium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS* 1997;11:311–317.  296. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness  of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004;125:70S–78S.  297. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA,  Iseman MD, Cook JL, Curan-Everett D. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004;38:1538–1544.  298. Griffith DE, Brown-Elliott BA, McLarty J, Shepherd S, Griffith L,  Wallace RJ Jr. Ethambutol ocular toxicity during therapy for *Myco-bacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:250–253.  299. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Preven-  tion; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603–662.  300. Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillip P, Toma E. Uveitis and  pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. *N Engl J Med* 1994;330:438–439. |  | 301. Pomerantz ML, Madsen M, Goble M, Iseman M. Surgical management  of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1108–1112.  302. Parrot RG, Grosset JH. Post-surgical outcome of 57 patients with *Myco-*  *bacterium xenopi* pulmonary infection. *Tubercle* 1991;69:47–55.  303. Pomerantz M, Denton JR, Huitt GA, Brown JM, Powell LA, Iseman  MD. Resection of the right middle lobe and lingula for mycobacterial infection. *Ann Thorac Surg* 1996;62:990–993.  304. Shiraishi Y, Fukushima K, Komatsu H, Kurashima A. Early pulmonary  resection for localized *Mycobacterium avium* complex disease. *Ann Thorac Surg* 1998;66:183–186.  305. 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.  306. Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ Jr. Results of operation  in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998;66:325–330.  307. Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, von Graevinitz A. Epidemiology  and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus inSwitzerland.*Clin Infect Dis* 1992;15:330–345.  308. Castro DJ, Hoover L, Castro DJ, Zuckerbraun L. Cervical mycobacte-  rial lymphadenitis: medical vs. surgical management. *Arch Otolaryn-gol* 1985;111:816–819.  309. Taha AM, Davidson PT, Bailey WC. Surgical treatment of atypical  mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4:664–667.  310. Jadavji T, Wang A. Atypical mycobacterial cervical adenitis in normal  children: is clarithromycin effective? [abstract] Presented at the Third International Conference on the Macrolides, Azalides and Strepto-gramins, Lisbon, Portugal, 1996. Abstract No. 7.23.  311. Berger C, Pfyffer GE, Nadal D. Treatment of nontuberculous mycobac-  terial lymphadenitis with clarithromycin plus rifabutin. *J Pediatr* 1996;128:383–386.  312. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunis-  tic infections among HIV-infected persons. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1–52.  313. Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGrego  RR, Inderlied CB, Flexner C, Neidig J, *et al*. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin incombi-nation 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.  314. Siegal FP, Eilbott D,Burger H, Gehan K, Davidson B,Kaell AT, Weiser  B. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia/arthritis. *AIDS* 1990;4:433–441.  315. Havlir D, Torriani F, Dube´ M. Uveitis associated with rifabutin prophy-  laxis. *Ann Intern Med* 1994;121:510–512.  316. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, Hodges JS, Chesnut J, Child CC,  Franchino B, Gibert C, El-Sadr W, *et al.* 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;29:125–133.  317. Bamberger DM, Driks MR, Gupta MR, O’Connor MC, Jost PM,  Neihart RE, McKinsey DS, Moore LA. *Mycobacterium kansasii* among patients infected with human immunodeficiency virus in Kansas City. *Clin Infect Dis* 1994;18:395–400.  318. Witzig RS, Fazal BA, Mera RM, Mushatt DM, Dejace PM, Greer DL,  Hyslop NE Jr. Clinical manifestations and implications of coinfection with*Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1996;22:1130–1131.  319. Campo RE, Campo CE. *Mycobacterium kansasii* disease in patients  infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1233–1238.  320. Oldfield EC, Fessel WJ, Dunne MW, Dickinson G, Wallace MR, Byrne  W, Chung R, Wagner KF, Paparello SF, *et al.* Once weekly azithro-mycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:611–619.  321. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo  M, Wormser GP, Jablonowski H, Jemsek J, *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.  322. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, Zeh  D, Gallagher B, Mannheimer SB,*et al.* Discontinuationofprophylaxis |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| against *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000;342:1085–1092.  323. Baily RK, Wyles S, Dingley M, Hesse F, Kent GW. The isolation of  high catalase *Mycobacterium kansasii* from tap water. *Am Rev Respir Dis* 1970;101:430–431.  324. MacSwiggan DA, Collins CH. The isolation of *M. kansasii* and *M. xenopi*  from water systems. *Tubercle* 1974;55:291–297.  325. Engel HWB, Berwald LG, Havelaar AH. The occurrence of *Mycobacte-*  *rium kansasii* in tap water. *Tubercle* 1980;61:21–26.  326. Bert LP, Steadham JE. Improved technique for isolation of *Mycobacte-*  *rium kansasii* from water. *J Clin Microbiol* 1981;13:969–975.  327. Levy-Frebault V, David HL. *Mycobacterium kansasii*: drinking water  contaminant of a hospital. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1983;31:11–20.  328. Picardeau MG. Prod’Hom L, Raskine MP, LePennec VV. Genotypic  characterization of five subspecies of *Mycobacterium kansasii. J Clin Microbiol* 1997;35:25–32.  329. Santin M, Alcaide F, Benitez MA, Salazar A, Ardanuy C, Podzamczer  D, Rufi G, Dorca J, Martin R, Gudiol F. Incidence and molecular typing of *Mycobacterium kansasii* in a defined geographical area in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2004;132:425–432.  330. Taillard C, Greub G, Weber R, Pfyffer GE, Bodmer T, Zimmerli S,  Frei R, Bassetti S, Rohner P, Piffaretti JC, *et al.* Clinical implications of *Mycobacterium kansasii* species heterogeneity: Swiss National Survey. *J Clin Microbiol* 2003;41:1240–1244.  331. Zhang Y, Mann LB, Wilson RW, Brown-Elliott BA, Vincent V, Iinuma  Y, Wallace RJ Jr. Molecular analysis of *Mycobacterium kansasii* isolates from the United States. *J Clin Microbiol* 2004;42:119–125.  332. Gaafar A, Unzaga MJ, Cisterna R, Clavo FE, Urra E, Ayarza R, Martin  G. Evaluation of a modified single-enzyme amplified fragment length polymorphism technique for fingerprinting and differentiating of *Mycobacterium kansasii* type I isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41: 3846–3850.  333. Iinuma Y, Ichiyama S, Hasegawa Y, Shimokata K, Kawahura S, Matsus-  hima T. Large-restriction-fragment analysis of *Mycobacterium kan-sasii* genomic DNA and its application in molecular typing. *J Clin Microbiol* 1997;35:596–599.  334. Yates MD, Grange JM, Collins CH. The nature of mycobacterial disease  in South East England, 1977–84. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:295–300.  335. Jenkins PA. The epidemiology of opportuntistic mycobacterial infec-  tions in Wales, 1952–1978. *Rev Infect Dis* 1981;3:1021–1023.  336. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection  with non-tuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23:553–567.  337. Bittner MJ, Horowitz EA, Safranek TJ, Preheim LC. Emergence of  *Mycobacterium kansasii* as the leading mycobacterial pathogen isolated over a 20-year period at a Midwestern Veteran Affairs Hospital. *Clin Infect Dis* 1996;22:1109–1110.  338. Ahn CH, Lowell JR, Onstad GD, Shuford EH, Hurst GA. A demo-  graphic study of disease due to*Mycobacterium kansasii* or *Mycobacte-rium intracellulare-avium* in Texas. *Chest* 1979;75:120–125.  339. Block KC, Zwerling L, Pletcher MJ, *et al.* Incidence and clinical implica-  tions of isolation of *Mycobacterium kansasii. Ann Intern Med* 1998; 129:698–704.  340. Corbett EL, Hay M, Churchyard GJ, Herselman P, Clayton T, Williams  BG, Hayes R, Mulder D, De Cock KM. *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium scrofulaceum* isolates from HIV-negative South African gold miners: incidence, clinical significance and radiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:501.  341. Francis PB, Jay SJ, Johanson WG Jr. Course of un-treated *Mycobacte-*  *rium kansasii* disease. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:477–487.  342. Wallace RJ Jr, Dunbar D, Brown BA, Onyi G, Dunlap R, Ahn CH,  Murphy D. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii. Clin Infect Dis* 1994;I8:1736–1743.  343. Hobby GL, Redmond WB, Runyon EH, Schaefer WB, Wayne LG,  Wichelhausen RH. A study of pulmonary disease associated with mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*: identification and characterization of the mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:954–971.  344. Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, Toth EA, Silverblatt J. Treatment of  pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. *Rev Infect Dis* 1981;3:1035–1039.  345. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SA, Ahn S, Hurst GA. Chemotherapy for  pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs. *Rev Infect Dis* 1981;3:1028–1034.  346. Gay JD, DeYoung DR, Roberts GD. In vitro activities of norfloxacin  and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacte-* |  | *rium avium* complex, *Mycobacterium chelonei*, *Mycobacterium fortu-itum*, and *Mycobacterium kansasii. Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:94–96.  347. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA. Short-course chemo-  therapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii. Am Rev Respir Dis* 1983;128:1048–1050.  348. Banks JA, Hunter M, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Pulmonary  infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales, 1970–9: review of treatment and response. *Thorax* 1983;38:271–274.  349. Jenkins PA, Banks J, Campbell IA, Smith AP. *Mycobacterium kansasii*  pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994;49:442–445.  350. Jenkins DE, Bahar D, Chofnas I. Pulmonary disease due to atypical  mycobacteria: current concepts. Transactions 19th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis. 1960. pp. 224–231.  351. Sauret J, Hernandez-Flix S, Castro E, Hernandez L, Ausina V, Coll P.  Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months’ chemotherapy. *Tuber Lung Dis* 1995;76:104–108.  352. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic  Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000;55:210–218.  353. Levine B, Chaisson RE. *Mycobacterium kansasii*: a cause of treatable  pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991;114:861–868.  354. Wallace RJ, Swenson JM, Silcox VA, Bulen MG. Treatment of non-  pulmonary infections due to *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobac-terium chelonei* on the basis of *in vitro* susceptibilities. *J Infect Dis* 1985;152:500–514.  355. Dalovisio JR, Pankey GA, Wallace RJ Jr, Jones DB. Clinical usefulness  of amikacin and doxycycline in the treatment of infection due to *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonei. Rev Infect Dis* 1981;3:1068–1074.  356. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, Brown BA. Clinical trial of  clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Myco-bacterium chelonae. Ann Intern Med* 1993;119:482–486.  357. Wallace RJ Jr. The clinical presentation, diagnosis, and therapy of cuta-  neous and pulmonary infections due to the rapidly growing mycobac-teria *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae. Clin Chest Med* 1989;10:419–429.  358. Stone MS, Wallace RJ Jr, Swenson JM, Thornsberry C, Christiensen  LA. An agar disk elution method for clinical susceptibility testing of *Mycobacterium marinum* and the *Mycobacterium fortuitum*-complex to sulfonamides and antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 34:486–493.  359. Swenson JM, Wallace RJ Jr, Silcox VA, Thornsberry C. Antimicrobial  susceptibility testing of 5 subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae. Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:807–811.  360. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO, De Rosa V, Wallace RJ III. Activities  of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium for-tuitum, Mycobacterium chelonae,* and *Mycobacterium chelonae* like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:180–184.  361. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi G. Susceptibilities of I biovar  *M. fortuitum* and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefemetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:773–775.  362. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing  mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23:623–632.  363. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, Griffith DE, Lakey D, Moylett E,  Gareca M, Perry TR, Blinkhorn R, Hopper D. Safety and tolerance of long-term therapy of linezolid for mycobacterial and nocardial disease with a focus on once daily therapy. Presented at the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2002;609:151.  364. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections  due to *Mycobacterium chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. *J Infect Dis* 1992;166:405–412.  365. Kiehn TE, Hoefer H, Bottger EC, Ross R, Wong M, Edwards F, Antinoff  N, Armstrong D. *Mycobacterium genavense* infections in pet animals. *J Clin Microbiol* 1996;34:1840–1842.  366. Thomsen VO, Dragsted UB, Bauer J, Fuursted K, Lundgren J. Dissemin-  ated infection with *Mycobacterium genavense*: a challenge to physicians and mycobacteriologists. *J Clin Microbiol* 1999;7:3901–3905.  367. Bottger EC, Teske A, Kirschner P, Bost S, Chang HR, Beer V, Hirschel  B. Disseminated “*Mycobacterium genavense*” infection in patients with AIDS. *Lancet* 1992;340:76–80.  368. Fournier S, Vincent V. *Mycobacterium genavense* and cutaneous disease  in AIDS. *Ann Intern Med* 1998;128:409. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 369. Gaynor CD, Clark RA, Koontz FP, Emler S, Hirschel B, Schlesinger LS.  Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;18:455–457.  370. Albrecht H, Rusch-Gerdes S, Stellbrink HJ, Greten H, Jackle S. Dissem-  inated *Mycobacterium genavense* infection as a cause of pseudo-Whipple’s disease and sclerosing cholangitis. *Clin Infect Dis* 1997;25: 742–743.  371. Weinberger MS, Berg L, Feuerstein IM, Pizzo PA, Witebsky FG. Dissem-  inated infection with *Mycobacterium gordonae*: report of a case and critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 1992;14:1229–1239.  372. Aguado JM, Gomez-Garcies JL, Manrique A, Soriano F. Pulmonary  infection by *Mycobacterium gordonae* in an immunocompromised patient. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;7:261–263.  373. Bonnet EP, Massip R, Bauriaud LA, Auvergnat JC. Disseminated *Myco-*  *bacterium gordonae* infection in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:644–645.  374. Rusconi S, Gori A, Vago L, Marchetti G, Franzetti F. Cutaneous infection  caused by *Mycobacterium gordonae* in a human immunodeficiency virus–infected patient receiving antimycobacterial treatment. *Clin Infect Dis* 1997;25:1490–1491.  375. Harro CG, Braden L, Morris AB, Lipkowitz GS, Madden RL. Failure  to cure *Mycobacterium gordonae* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Infect Dis* 1997;24:955–957.  376. Bagarazzi ML, Watson B, Kim LK, Hogarty M, McGowan KL.  Pulmonary *Mycobacterium gordonae* infection in a two-year-old child: case report. *Clin Infect Dis* 1996;22:1124–1125.  377. Tokars JI, McNeil MM, Tablan OC, Chapin-Robertons K, Patterson  JE, Edberg SC, Jarvis WR. *Mycobacterium gordonae* pseudoinfection associated with a contaminated antimicrobial solution. *J Clin Microbiol* 1990;28:2765–2769.  378. Gubler JG, Salfinger HM, von Graevenitz A. Pseudoepidemic of nontu-  berculous mycobacteria due to a contaminated bronchoscope clearing machine: report of an outbreak and review of the literature. *Chest* 1992;101:1245–1249.  379. Panwalker AP, Fuhse E. Nosocomial *Mycobacterium gordonae* pseudoinfec-  tion from contaminated ice machines. *Infect Control* 1986;7:67–70.  380. Arrow PM, Bakir M, Thompson K, Bova JL. Endemic contamination of  clinical specimens by *Mycobacterium gordonae. Clin Infect Dis* 2000;31: 472–476.  381. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium*. In: Murray PR,  editor. Manual of clinical microbiology, 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 1999. pp. 399–437.  382. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO. 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.  383. Rasogi N, Goh KS, Guillou N, Labrousse V. Spectrum of drugs against  atypical mycobacteria: how validisthe current practice ofdrug susceptibility testing and the choice of drugs? *Int J Med Microbiol Virol Parasi-tol Infect Dis* 1992;277:474–484.  384. Artenstein AW, Fritzinger D, Gasser RA Jr, Skillman LP, McEvoy PL,  Hadfield TL. Infection due to *Mycobacterium haemophilum* identified by whole cell lipid analysis and nucleic acid sequencing. *Clin Infect Dis* 1994;19:1155–1157.  385. Bernard EM, Edwards FF, Kiehn TE, Brown ST, Armstrong D. Activities  of antimicrobial agents against clinical isolates of *Mycobacterium haemophilum. Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2323–2326.  386. Rogers PL, Walker RE, Lane HC, Witebsky FG, Kovacs JA, Parrillo  JE, Masur H. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;84:640–642.  387. Straus WL, Ostroff SM, Jernigan DB, Kiehn TE, Sordillo EM, Armstrong  D, Boone N, Schneider N, Kilburn JO, Silcox VA, *et al.* Clinical and epidemiologic characteristics of *Mycobacterium haemophilum,* and emerging pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1994;120:118–125.  388. Ryan CG, Dwyer BW. New characteristics of *Mycobacterium haemophi-*  *lum. J Clin Microbiol* 1983;18:976–977.  389. Dobos KM, Quinn FD, Ashford DA, Horsburgh CR, King CH. Emer-  gence of a unique group of necrotizing mycobacterial diseases. *Emerg Infect Dis* 1999;5:367–378.  390. Graybill R Jr. Treatment of *Mycobacterium haemophilum* infection in a  murine model with clarithromycin, rifabutin, and ciprofloxacin. *Antimi-crob Agents Chemother* 1995;39:2316–2319.  391. Brown BA, Thibert L, Wanger A. Use of E test for clarithromycin  susceptibility testing of *Mycobacterium haemophilum* [abstract U-20]. |  | Presented at the 98th General Meeting of the American Society for Microbiology. Atlanta, GA: 1998;498.  392. McBride ME, Rudolph AH, Tschen JA, Cernoch P, Davis J, Brown BA,  Wallace RJ Jr. Diagnostic and therapeutic considerations for cutaneous *Mycobacterium haemophilum* infections. *Arch Dermatol* 1991;127:276–277.  393. Kristjansson M, Bieluch VM, Byeff PD. *Mycobacterium haemophilum*  infection in immunocompromised patients: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;13:906–910.  394. Plemmons RM, McAllister CK, Garces MC, Ward RL. Osteomyelitis due  to *Mycobacterium haemophilum* in a cardiac transplant patient: case report and analysis of interactions among clarithromycin, rifampin, and cyclosporine. *Clin Infect Dis* 1997;24:995–997.  395. Fraser VJ, Jones M, Murray PR, Medoff G, Zhang Y, Wallace RJ Jr.  Contamination of flexible fiberoptic brochoscopes with *Mycobacterium chelonae* linked to an automated bronchoscope disinfection machine. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:853–855.  396. Moore JS, Christensen M, Wilson RW, Wallace RJ Jr, Zhang Y, Nash  DR, Shelton B. Mycobacterial contamination of metalworking fluids: involvement of a possible new taxon of rapidly growing mycobacteria. *AIHAJ* 2000;61:205–213.  397. Henriques B, Hoffner SE, Petrini B, Juhlin I, Wahlen P, Kallenius G.  Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: report of 221cases. *Clin Infect Dis* 1994;18:596–600.  398. Gannon M, Otridge B, Hone R, Dervan P, O’Loughlin S. Cutaneous  *Mycobacterium malmoense* infection in an immunocompromised patient. *Int J Dermatol* 1990;29:149–150.  399. Zenone T, Boibieux A, Tigaud S, Fredenucci JF, Vincent V, Peyramond  D. Nontuberculous mycobacterial tenosynovitis: report of two cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1467–1468.  400. Buchholz UT, McNeill MM, Keyes LE, Good RC. *Mycobacterium mal-*  *moense* infections in the United States, January 1993 through June 1995. *Clin Infect Dis* 1998;27:551–558.  401. Butler WR, Floyd MM, Silcox V, Cage G, Desmond E, Duffey P, Gutherz  L, Gross W, Jost K, Ramos L, *et al*. Mycolic acid pattern standards for HPLC identification of mycobacteria Butler. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1999.  402. Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease  caused by M. malmoense in HIV negative patients: 5-yr follow-up of patients receiving standardized treatment. *Eur Respir J* 2003;21:478–482.  403. Chocarra A, Gonzalez Lopez A, Breznes MF, Canut A, Rodriguez J, Diego  JM. Disseminated infection due to *Mycobacterium malmoense* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1994;19:203– 204.  404. Schroder KH, Juhlin I. *Mycobacterium malmoense* sp. nov. *Int J Syst*  *Bacteriol* 1977;27:241–246.  405. Hoffner SE. Pulmonary infections caused by less frequently encountered  slow-growing environmental mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:937–941.  406. Hoffner SE, Henriques B, Petrini B, Kallenius G. *Mycobacterium*  *malmoense*: an easily missed pathogen. *J Clin Microbiol* 1991;29:2673– 2674.  407. Lewis FM, Marsh BJ, von Reyn CF. Fish tank exposure and cutaneous  infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2003;37:390–397.  408. Wolinsky E, Gomez F, Zimpfer F. Sporotrichoid *Mycobacterium marinum*  infection treated with rifampin-ethambutol. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105:964–967.  409. Jernigan JA, Farr BM. Incubation period and sources of exposure for  cutaneous *Mycobacterium marinum* infection: a case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31:439–443.  410. Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases  of *Mycobacterium marinum* infection. *Arch Intern Med* 2002; 162:1746–1752.  411. Band JD, Ward JI, Fraser DW, Peterson NJ, Silcox VA, Good RC,  Ostroy PR, Kennedy J. Peritonitis due to a *Mycobacterium chelonei*-like organism associated with intermittent chronic peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1982;145:9–17.  412. Wallace RJ Jr, Silcox VA, Tsukamura M, Brown BA, Kilburn JO, Butler  WR, Onyi G. Clinical significance, biochemical features, and susceptibility patterns of sporadic isolates of the *Mycobacterium chelonae*-like organism. *J Clin Microbiol* 1993;31:3231–3239.  413. Swanson DS, Pan X, Musser JM. Identification and subspecific differentia-  tion of *Mycobacterium scrofulaceum* by automated sequencing of a region of the gene (hsp65) encoding a 65-kilodalton heat shock protein. *J Clin Microbiol* 1996;34:3151–3159.  414. Turenne CY, Cook VJ, Burdz TV, Pauls RJ, Thibert L, Wolfe JN, Kabani  A. *Mycobacterium parascrofulaceum* sp. nov., novel slowly growing |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| scotochromogenic clinical isolate related to *Mycobacterium simiae. Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54:1543–1551.  415. Hsueh PR, Hsiue TR, Jarn JJ, Ho SW, Hsieh WC. Disseminated infection  due to *Mycobacterium scrofulaceum* in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1996;22:159–161.  416. LeMense GP, VanBakel AB, Crumbley AJ III, Judson MA. *Mycobacte-*  *rium scrofulaceum* infection presenting as lung nodules in a heart transplant recipient. *Chest* 1994;106:1918–1920.  417. Sanders JW, Walsh AD, Snider RL, Sahn EE. Disseminated *Mycobacte-*  *rium scrofulaceum* infection: a potentially treatable complication of AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;30:444–453.  418. Lavy A, Yoshpe-Purer Y. Isolation of *Mycobacterium simiae* from clinical  specimens in Israel. *Tubercle* 1992;63:279–285.  419. Valero G, Peters J, Jorgensen H, Graybill JR. Clinical isolates of *Mycobac-*  *terium simiae* in San Antonio, Texas. *Am J Crit Care Med* 1995; 152:1555–1557.  420. Rymkicwicz DL, Ampel NM. Lack of clinical significance of *Mycobacterium*  *simiae*. Presented at the 34th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, Orlando, FL, 1994. Abstract No. 305.p.Y2.  421. Crossey MJ, Yakrus MA, Cook MB, Rasmussen SK, McEntee TM, Olde-  wage KB, Ferguson RB, McLaughlin JC. Isolation of *Mycobacterium simiae* in a southwestern hospital and typing by multilocus enzyme electrophoresis. Presented at the 94th General Meeting, American Society for Microbiology, Las Vegas, NV. Abstract No. LJ38, 179.  422. Hana M, Sahly EL, Septimus E, Hanna S, Septimus J, Wallace RJ Jr,  Williams-Bouyer XP, Musser JM, Graviss EA. *Mycobacterium simiae* pseudo-outbreak resulting from a contaminated hospital water supply in Houston, Texas. *Clin Infect Dis* 2002;35:802–807.  423. Wallace RJ Jr, Nash DR, Tsukamura M, Blacklock ZM, Silcox VA.  Human disease due to *Mycobacterium smegmatis. J Infect Dis* 1980; 158:52–59.  424. Tortoli E, Besozzi G, Lacchini C, Penati V, Simonetti MT, Emler S.  Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai*: case report and review of the literature. *Eur Respir J* 1998;11:975–977.  425. Sanchez-Alarcos JMF, de Miguel-Diez J, Bonilla I, Sicilia JJ, Alvarez-  Sala JL. Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai. Respiration* 2003;70:533–536.  426. Benator DA, Khan V, Gordin FM. *Mycobacterium szulgai* infection of  the lung: case report and review of an unusual pathogen. *Am J Med Sci* 1997;313:346–351.  427. Nakayama S, Fujii T, Kadota J, Sawa H, Hamabe S, Tanaka T, Mochinaga  N, Tomono K, Kohmo S. Pulmonary mycobacteriosis caused by rifampi-cin-resistant *Mycobacterium szulgai. Intern Med* 2000;39:309–312.  428. Tsuyuguchi K, Amitani R, Matsumoto H, Tanaka E, Suzuki K, Yanagihara  K, Mizuno H, Hitomi S, Kuze K. A resected case of *Mycobacterium szulgai* pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:258–260.  429. Torkko P, Suutari M, Suomalainen S, Paulin L, Larsson L, Katila ML.  Separation among species of *Mycobacterium terrae* complex by lipid analyses: comparison with biochemical tests and 16S rRNA sequencing. *J Clin Microbiol* 1998;36:499–505.  430. Ridderhof JC, Wallace RJ Jr, Kilburn JO, Butler WR, Warren NG, Tsuka-  mura M, Steele LC, Wong ES. Chronic tenosynovitis of the hand due to *Mycobacterium nonchromogenicum*: use of high-performance liquid chromatography for identification of isolates. *Rev Infect Dis* 1991;13: 857–864.  431. Smith DS, Lindholm-Levy P, Huit GA, Heifets LB, Cook JL. *Mycobacte-*  *rium terrae*: case reports, literature review, and in vitro antibiotic susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 2000;30:444–453.  432. Kuze FA, Mitsuoka W, Chiba Y, Shimizu MI, Teramatsu NM, Suzuki Y.  Chronic pulmonary infection caused by *Mycobacterium terrae* complex: a resected case. *Am Rev Respir Dis* 1993;128:561–565.  433. Peters EJ, Morice R. Miliary pulmonary infection caused by *Mycobacte-*  *rium terrae* in an autologous bone marrow transplant patient. *Chest* 1991;100:1449–1450. |  | 434. Chan TH, Ng KC, Ho A, Scheel O, Lai CKW, Leung R. Urinary tract  infection caused by *Mycobacterium terrae* complex. *Tuber Lung Dis* 1996;77:555–557.  435. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ Jr. In  vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous myco-bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1736–1738.  436. van der Werf TS, Stienstra Y, Johnson RC, Phillips R, Adjei O, Fleischer  B, Wansbrough-Jones MH, Johnson PD, Portaels F, van der Graaf WT, *et al.* Mycobacterium ulcerans disease. *Bull World Health Organ* 2005;83:785–791.  437. Sizaire V, Nackers F, Comte E, Portaels F. Mycobacterium ulcerans infection:  control, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect Dis* 2006;6:288–296.  438. Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CR, Dziomande I, Saki MZ, Kanga  P, Gibery H, Lipman B, Ostroff SM, Good RC. Emergence of Buruli ulcer in the Daloa region of Cote d’Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:219–224.  439. Gross WM, Hawkins JE, Murphy DB. Origin and significance of *Mycobac-*  *terium xenopi* in clinical specimens. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1976;51:267–269.  440. Desplaces N, Picardeau M, Dinh V, Leonard PH, Mamoudy P, Raguin G,  Ziza JM, Duhrou S, Vincent V. Spinal infections due to *Mycobacterium xenopi* after discectomies. Presented at the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1995. Abstract No. J 162.  441. Bennett SN, Peterson DE, Johnson DR, Hall WN, Robinson-Dunn B,  Dietrich S. Bronchoscopy-associated *Mycobacterium xenopi* pseudoin-fections. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:245–250.  442. Costrini AM, Mahler DA, Gross WM, Hawkins JE, Yesner R, D’Esopo  D. Clinical and roentgenographic features of nosocomial pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi. Am Rev Respir Dis* 1981;123: 104–109.  443. Jenkins PA, Campbell IA; Research Committee of the British Thoracic  Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardized treatment. *Respir Med* 2003;97:439–444.  444. Faress JA, McKinney LA, Semaan MT, Byrd RP Jr, Mehta JB, Roy TM.  *Mycobacterium xenopi* pneumonia in the southeastern United States. *South Med J* 2003;96:596–599.  445. Research Committee of the British Thoracic Society. First randomized  trial of treatments for pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium malmoense*, and *Mycobacterium xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax* 2001;56:167–172.  446. Donnabella V, Salazar-Schicchi J, Bonk S, Hanna B, Rom WN. Increasing  incidence of *Mycobacterium xenopi* at Bellevue Hospital: an emerging pathogen or a product of improved laboratory methods? *Chest* 2000;118:1365–1370.  447. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Gohlmann WH, Neefs JM, *et al.*  A diarylquinoine drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science* 2005;307:223–227.  448. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH.  Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med* 2006;100:610–615.  449. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of  aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Myco-bacterium avium* complex disease. *Respir Med* 2007;101:130–138.  450. 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.  451. Astagneau P, Desplaces N, Vincent V, Chicheportiche V, Botherel A,  Maugat S, Lebascle K, Leonard P, Desenclos J, Grosset J, *et al*. *Myco-bacterium xenopi* spinal infections after discovertebral surgery: investigation and screening of a large outbreak. *Lancet* 2001;358:747–751. |