

Проблеми нетуберкульозного мікобактеріозу легень і складнощі на шляху їх вирішення

С.Г. Опімах

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Нетуберкульозні мікобактерії (НТМ) є всюдисущими умовно патогенними мікроорганізмами довкілля, що можуть спричиняти серйозні хвороби. Захворюваність на нетуберкульозний мікобактеріоз легень (НТМЛ) зростає в усьому світі. Метою цієї роботи є вивчення проблем НТМЛ і складнощів на шляху їх вирішення за даними літератури. Чинники ризику НТМЛ охоплюють патологію з порушенням структури легень, розлади імунітету й інші супутні стани. У чутливих осіб мікобактерії індукують гранулематозне запалення, котре пошкоджує дихальні шляхи та паренхіму легень. Діагностика НТМЛ ґрунтується на клінічних (легеневі й системні симптоми), рентгенографічних (нодулярне або порожнинне ураження) та мікробіологічних критеріях. Для діагностики потрібно отримати >1 позитивний посів мокротиння, при цьому той самий вид НТМ (або підвид у разі *Mycobacterium abscessus*) слід виділити в ≥2 окремих посівах мокротиння або в посіві ≥1 бронхоскопічного зразка. Сучасне ведення НТМЛ передбачає медикаментозне лікування (приймання щонайменше трьох антибіотиків) і нефармакологічні втручання. Через генетичну мінливість штамів НТМ не існує єдиного стандартизованого плану лікування. Лікування триває 12 місяців після отримання негативного результату посіву мокротиння. Основними проблемами НТМЛ є складнощі з діагностикою та лікуванням. Перша група проблем із часом вирішується позитивно завдяки появі комп'ютерної томографії та молекулярних мікробіологічних досліджень, а друга – залишається складною. При НТМЛ рівень невдалого лікування може сягати 70 % через неефективність доступних антибіотиків та імунодефіцитні розлади й ослаблену імунну відповідь у значної частини пацієнтів. Перешкодами на шляху подолання проблем НТМЛ є труднощі у співвіднесенні результатів тестування на чутливість до ліків *in vitro* з клінічними результатами, супутні хвороби та взаємодія лікарських засобів у пацієнтів, які лікуються від інших захворювань, складність пошуку нових лікарських засобів і схем терапії при НТМЛ, незвичайна структура клітинної стінки мікобактерій і біологічні особливості збудника.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нетуберкульозні мікобактерії, нетуберкульозний мікобактеріоз легень, епідеміологія, діагностика, лікування.

Problems of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and difficulties to their solution

S.G. Opimakh

SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Nontuberculous mycobacteria (NTM) are ubiquitous environmental opportunistic pathogens that can cause serious disease. The incidence of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) is increasing worldwide. The aim of this paper is to review the problems of NTM-PD and difficulties to their solution according to the literature data. Risk factors for NTM-PD include structural lung pathology, immunodeficiency, and other comorbidities. In susceptible individuals mycobacteria induce granulomatous inflammation that damages the airways and lung parenchyma. The diagnosis of NTM-PD is based on clinical (pulmonary and systemic symptoms), radiographic (nodular or cavitary lesions) and microbiological criteria. For diagnosis >1 positive sputum culture should be obtained, and the same NTM species (or subspecies in the case of *Mycobacterium abscessus*) should be isolated in ≥2 separate sputum cultures or in ≥1 bronchoscopic specimen. Current management of NTM-PD involves medical treatment (at least three antibiotics) and non-pharmacological interventions. Due to the genetic variability of NTM strains, there is no single standardized treatment plan. Treatment continues for 12 months after a negative sputum culture. The main problems of NTM-PD are the difficulties with diagnosis and treatment. The first group of problems has been resolved positively over time due to the advent of computed tomography and molecular microbiological studies, while the second remains difficult. In NTM-PD

the treatment failure rate can reach 70 % due to the ineffectiveness of available antibiotics, immunodeficiency disorders and a weakened immune response in a significant proportion of patients. Obstacles to overcoming the problems of NTM-PD include the difficulty in correlating *in vitro* drug susceptibility testing results with clinical outcomes, comorbidities and drug interactions in patients treated for other diseases, the difficulty of finding new drugs and treatment regimens for NTM-PD, the unusual structure of the mycobacterial cell wall and the biological features of the pathogen.

KEY WORDS: non-tuberculous mycobacteria, non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease, epidemiology, diagnosis, management.

Нетуберкульозні мікобактерії (НТМ) є всюдисущими умовно патогенними мікроорганізмами довкілля, що можуть спричиняти серйозні хвороби. Найчастіше НТМ уражають легені, але також зумовлюють інфекції шкіри та м'яких тканин, лімфатичних вузлів і крові. Деякі НТМ-інфекції виникають унаслідок застосування заражених медичних пристроїв, як-от кардіостимулятори або катетери [1]. Захворюваність на нетуберкульозний мікобактеріоз легень (НТМЛ) зростає в усьому світі [2].

НТМЛ частіше спостерігається в пацієнтів з патологією, що порушує структуру легень, або ослабленим імунітетом, але він також може виникати в осіб без явних чинників ризику. НТМЛ залишається недостатньо розпізнаним захворюванням, яке важко діагностувати та лікувати через токсичність медикаментозної терапії, котра часто має обмежену ефективність. НТМЛ пов'язаний з поганими результатами лікування, особливо в пацієнтів похилого віку із супутніми хворобами [3]. За наявності близько 200 різних видів НТМ, для лікування котрих можуть знадобитися різні схеми з кількома препаратами, поширеність і складність НТМЛ залишаються загрозливими як для пацієнтів, так і для клініцистів [4].

Метою цієї роботи є вивчення проблем НТМЛ і складнощів на шляху їх вирішення за даними літератури.

Етіологія, епідеміологія та чинники ризику НТМЛ

НТМ є аеробними, нерухомими, грампозитивними бацилами з товстою, щільною ліпідною клітинною оболонкою, що містить гліколіпіди, ліпопротеїни та міколеву кислоту [4]. Ця група мікроорганізмів охоплює всіх членів родини мікобактерій, за винятком *Mycobacterium tuberculosis complex* і *Mycobacterium leprae* – збудників туберкульозу (ТБ) та лепри відповідно. НТМ становлять величезну групу бактерій з понад 200 видами з різною вірулентністю. Найпоширенішим збудником хвороби в людей є комплекс *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium complex* – МАС), що складається з *Mycobacterium avium* і *Mycobacterium intracellulare*, та *Mycobacterium abscessus* [5, 6].

НТМ класифікують на мікобактерії, що повільно зростають, як-от МАС, яким потрібно >7 днів для видимого росту на субкультурі, та на мікобактерії, що швидко зростають, як-от *M. abscessus*, яким потрібно <7 днів. Їхня клітинна стінка надає їм властивості кислотостійкого фарбування, гідрофобності та внутрішнього бар'єра для багатьох протимікробних засобів. Гідрофобність дає їм змогу залишатися на поверхневих мікрошарах води й легко аерозоліюватися.

НТМ також можуть утворювати біоплівки в стінках легених альвеол, що підвищує їх виживання та стійкість проти імунітету господаря та протимікробних засобів [4].

Отримання точних даних щодо масштабів інфікування НТМ є складним завданням, оскільки НТМЛ не є хворобою, яка підлягає реєстрації, в тому числі в Україні. Дані з Квінсленда, Австралія, де НТМЛ підлягає обліку, показують, що кількість випадків НТМЛ зросла більш ніж удвічі за останні 10 років – із 672 у 2012 році до 1490 випадків у 2022 році. Поточні прогнози свідчать, що до 2040 року кількість пов'язаних з НТМ хвороб потроїться. Є кілька причин збільшення захворюваності на НТМЛ. Удосконалення діагностичних методів полегшує точну діагностику за допомогою швидших і специфічніших тестів. Зростає кількість осіб з ослабленим імунітетом, а отже, вразливих до інфікування НТМ. Особи з муковісцидозом (МВ), на щастя, демонструють збільшення тривалості життя, але, на жаль, мають підвищений ризик розвитку інфекції НТМ [5].

НТМ мешкають у ґрунті, сантехніці,пилу, природних і муніципальних водах і можуть бути виділені з обладнання лікарень. Основним шляхом легеневої інфекції є вдихання мікобактеріальних аерозолів ґрунту, води та пилу. НТМ були виділені в кранах, душових лійках, басейнах і гідромасажних ваннах. Епідеміологічні дослідження показали, що високий рівень вологості пов'язаний із частішою легеневою НТМ-інфекцією. Хоча НТМ-інфекції зазвичай не вважаються такими, що передаються між людьми, деякі клони *M. abscessus* можуть передаватися між певними особами групи ризику через фоміти або аерозолі [2].

Чинники ризику, які зумовлюють розвиток НТМЛ, можна розподілити на патологію з порушенням структури легень (у тому числі певні генетичні розлади), розлади імунітету й інші супутні стани. Найпоширенішими супутніми хворобами НТМЛ є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхоектатична хвороба (БЕХ). До першої групи чинників, окрім ХОЗЛ і БЕХ, належать МВ, ідіопатичний легеневий фіброз, первинна циліарна дискінезія, дефіцит α_1 -антитрипсину, синдром Вільямса – Кемпбелла (недорозвинення хрящових кілець бронхів), синдром Мунье – Куна (дефіцит еластичних і м'язових волокон у мембранній частині трахеї), силікоз і пневмокonioз. Розлади імунітету, для котрих притаманний НТМЛ, можуть бути спадковими (менделівська схильність до мікобактеріальних захворювань – мутації в шляху інтерлейкіну-12/інтерферону- γ /STAT1; синдром МоноМАС – мутації в GATA2) та набуті. Останні охоплюють приймання імуносупресивних препаратів,

наприклад глюкокортикостероїдів (особливо високих доз), препаратів проти фактора некрозу пухлини- γ , синдром набутого імунodefіциту внаслідок вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ), солідні пухлини, гематологічні злоякісні новоутворення, трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, стан після трансплантації органів. У ВІЛ-позитивних пацієнтів НТМ можуть поширюватися з легень у будь-яку частину тіла, причому найчастіше в кістковий мозок, печінку, селезінку та лімфатичні вузли. До інших чинників ризику НТМЛ належать низький індекс маси тіла (ІМТ), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та куріння. Незрозумілим чином групою з підвищеною сприйнятливостю до інфікування НТМ є стрункі високі імуноткомпетентні жінки віком 50-80 років із хронічним сухим кашлем. Цей феномен часто називають «синдромом леді Віндемір», а причин, що пояснюють цю підвищену сприйнятливостю, встановлено не було [2, 5, 7, 8].

У чутливих осіб мікобактерії індукують гранулематозне запалення, котре пошкоджує дихальні шляхи та паренхіму легень. Альвеолярні макрофаги й дендритні клітини фагоцитують мікобактерії, виробляють цитокіни, зокрема інтерлейкін-12, інтерферон- γ та фактор некрозу пухлини, з намаганням знищити патогени внутрішньоклітинно, проте мікобактерії можуть цього уникати. Вони стимулюють утворення гранульом в уражених дихальних шляхах, що призводить до формування бронхоектазів, бронхіоліту та вузликів. Механізм, за допомогою якого при НТМЛ утворюються порожнини, точно не відомий, але може включати еволюцію з кістозної бронхоектазії або некрозу паренхіматозного ураження з дренажем у дихальні шляхи [4].

Клінічні особливості та діагностика НТМЛ

Пацієнти з НТМЛ зазвичай мають хронічні респіраторні симптоми. Клінічні прояви НТМЛ неспецифічні та подібні до інших захворювань дихальної системи, як-от рак легень і ТБ. Симптоми можуть охоплювати постійний сухий або продуктивний кашель, виділення мокротиння та кровохаркання. Також поширеними є такі конституційні симптоми, як утома, задишка, лихоманка, нічне потовиділення, анорексія та втрата ваги. В анамнезі може спостерігатися збільшення частоти інфекцій нижніх дихальних шляхів, незважаючи на лікування антибіотиками, що особливо важливо в пацієнтів з ХОЗЛ або бронхоектазами [9]. Наявність низького ІМТ є звичайним явищем у разі НТМЛ і може свідчити про погіршення мікробіологічних і клінічних результатів [4].

Рентгенологічні дані

Усім пацієнтам, у яких є підозра на НТМЛ, потрібно виконати рентгенографію грудної клітки та, бажано, комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітки з високою роздільною здатністю. КТ є кращою через її чутливість для оцінювання супутньої легеневої патології, прогресування хвороби, відповіді на лікування та хірургічного втручання [4]. На візуалізації НТМЛ зазвичай проявляється як бронхіоліт – центролобулярні вузлики або помутніння за типом дерева в бруньках або більші вузлики та бронхоектази з кавітацією чи без неї. Інші рентгенологічні прояви охоплюють консолідацію,

фіброзну кальцифікацію або, нечасто, плевральний випіт. Є два типи рентгенологічної картини, що спостерігається при НТМЛ. Порожнинне ураження визначається множинними тонкостінними порожнинами, зазвичай у верхніх частинах легень, і може мати фіброзно-порожнинний характер. Нодулярно-бронхоектатична картина з вузликами, бронхоектазами та потовщенням стінки бронхів здебільшого спостерігається в осіб, які раніше не мали хвороб легень, і часто може поєднуватися з кавітувальними вузловими змінами [10]. Рентгенологічна картина сама по собі недостатньо специфічна, щоб надійно відрізнити НТМЛ від інших легеневих захворювань або передбачити вид збудника НТМ без мікробіологічного підтвердження [4].

Мікробіологічне дослідження

Культивування НТМ, що повільно зростають, які охоплюють МАС, *M. kansasii*, *M. malmoense* та *M. xenopi*, може зайняти до 6-8 тижнів. НТМ, що швидко зростають, які охоплюють *M. abscessus*, *M. chelonae* та *M. fortuitum*, зазвичай культивують протягом 7 днів [2]. Поряд з культуральними методами, встановлення виду НТМ може бути досягнуто за допомогою полімеразної ланцюгової реакції або молекулярних методів діагностики на підставі ДНК [11]. Молекулярні аналізи можуть визначити вид/підвид НТМ, мутації в генах *rrs* і *rrl*, які відповідають за резистентність до аміноглікозидів і макролідів відповідно, та секвенирувати *erm*, що передбачають індуковану резистентність до макролідів [4].

Тест на чутливість до лікарських засобів важливий при виборі протимікробної терапії, хоча його результати *in vitro* часто не відповідають ефективності *in vivo*. Як мінімум, МАС слід тестувати на чутливість до кларитроміцину (що також дасть інформацію про чутливість до азитроміцину) й амікацину, *M. abscessus* – до кларитроміцину, амікацину та цефокситину, *M. kansasii* – до рифампіцину [2].

Діагностика НТМЛ ґрунтується на клінічних, рентгенографічних і мікробіологічних критеріях. Пацієнти повинні мати легеневі та системні симптоми. Рентгенологічно виявляють нодулярне або порожнинне ураження. Після цього, якщо клінічні та рентгенологічні критерії виконані, а інші можливі діагнози ретельно виключені, інтерпретують результати мікробіологічних досліджень. Оскільки НТМ можна випадково виділити зі зразків дихальних шляхів через забруднення довкілля, для діагностики потрібно отримати >1 позитивний посів мокротиння, при цьому той самий вид НТМ (або підвид у разі *M. abscessus*) слід виділити в ≥ 2 окремих посівах мокротиння або в посіві >1 бронхоскопічного зразка. Клінічно значуще захворювання легень МАС є малоімовірним у пацієнтів, які мають 1 позитивний посів мокротиння під час первинного обстеження, але може досягати 98 % у пацієнтів із ≥ 2 позитивними посівами. Критеріями НТМЛ також є трансbronхіальна чи інша біопсія легень з гістологічними ознаками мікобактеріозу (гранулематозне запалення або наявність кислотостійких бацил) і позитивною культурою біопсійного матеріалу на НТМ. Пацієнтів, у яких підозрюють НТМЛ, але вони не відповідають діагностичним критеріям, варто спостерігати до встановлення або виключення діагнозу [12, 13].

Ведення пацієнтів з НТМЛ

Лікування НТМЛ передбачає медикаментозну терапію та нефармакологічні втручання.

Медикаментозне лікування

Оскільки медикаментозна терапія пов'язана зі значними проблемами толерантності та токсичності, рішення про початок лікування має враховувати вид НТМ, тяжкість хвороби, ризики прогресування, супутні хвороби та вибір пацієнта [2]. При цьому поточні схеми лікування не є оптимальними для ефективної та стійкої ерадикації збудника НТМЛ [5].

Перша «Декларація Американського торакального товариства (ATS) щодо ідентифікації та лікування нетуберкульозних мікобактеріозів» у 1990 році рекомендувала схему терапії з чотирьох препаратів, яка містила 300 мг ізоніазиду, 600 мг рифампіну, 25 мг/кг етамбутолу та 15 мг/кг стрептоміцину. У 1997 році режим було переглянуто для включення макролідів, кларитроміцину або азитроміцину, які нині є основними препаратами при лікуванні НТМЛ [5].

У 2007 році ATS і Товариство з інфекційних хвороб Америки (IDSA) у своїх клінічних рекомендаціях розписали лікування НТМЛ залежно від збудника, що його спричиняє. Лікування MAC для більшості пацієнтів з вузловою/бронхоектатичною формою передбачало кларитроміцин (1000 мг) або азитроміцин (500 мг), рифампіцин (600 мг) та етамбутол (25 мг/кг) тричі на тиждень. Пацієнтам з фіброзно-порожнинним MAC НТМЛ або тяжким вузловим/бронхоектатичним захворюванням рекомендувався щоденний режим приймання кларитроміцину (500-1000 мг) або азитроміцину (250 мг), рифампіну (600 мг) або рифабутину (150-300 мг) та етамбутолу (15 мг/кг) і додатково тричі на тиждень амікацину або стрептоміцину на початку терапії. Лікування дисемінованого MAC НТМЛ передбачало кларитроміцин (1000 мг/добу) або азитроміцин (250 мг/добу) й етамбутол (15 мг/кг/добу) з або без рифабутину (150-350 мг/добу). Подібним чином були розписані схеми для інших збудників. Лікування *M. abscessus* передбачало комбіновані режими медикаментозного лікування з хірургічною резекцією локалізованого ураження [14].

У 2020 році ATS, Європейське респіраторне товариство (ERS), Європейське товариство клінічної мікробіології й інфекційних захворювань (ESCMID) та IDSA опублікували оновлений звіт із приводу рекомендацій щодо лікування НТМ, спричинених найпоширенішими патогенами, як-от MAC, *M. kansasii* та *M. xenopi* серед НТМ, які повільно зростають, і *M. abscessus* серед НТМ, які швидко зростають. Для лікування MAC було схвалено режим із трьох препаратів – етамбутолу, рифампіцину та макроліду з додаванням інгаляційної ліпосомальної суспензії амікацину. У цьому звіті визнається, що оптимальні препарати, схеми та тривалість лікування *M. abscessus* невідомі, для цієї патології було рекомендовано поєднання щонайменше трьох препаратів з макролідів, амікацину, імipенему, цефокситину й тайгецикліну. Якщо штам є чутливим до макролідів, слід використовувати щонайменше три препарати, а для штамів, стійких до макролідів, лікування має включати щонайменше

чотири препарати. *M. abscessus* є особливо складним для лікування, показники успіху коливаються від 41 до 46 % для всіх підвидів. На сьогодні жоден режим антибіотикотерапії, заснований на дослідженнях *in vitro*, не забезпечив тривалої конверсії мокротиння в пацієнтів з *M. abscessus* [12].

Отже, сучасне медикаментозне лікування НТМЛ передбачає приймання щонайменше трьох антибіотиків. Через генетичну мінливість штамів НТМ не існує єдиного стандартизованого плану лікування. Лікування триває 12 місяців після отримання негативного результату посіву мокротиння. Проте дослідження повідомляють, що від 10 до 60 % пацієнтів мають рецидив або повторне зараження протягом 6-12 місяців після завершення терапії. Однією з можливих причин поганого результату є фармакокінетична взаємодія між антибіотиками. Рифампіцин істотно знижує пікові концентрації макролідів у сироватці крові, а при одночасному застосуванні концентрації кларитроміцину й азитроміцину знижуються на 68 і 23 % відповідно. Відсутність синергії між цими антибіотиками може знижувати ефективність такого режиму лікування [5].

Комплексні схеми приймання препаратів становлять значну проблему для багатьох пацієнтів через накладення токсичних ефектів і потенційну взаємодію ліків з уже наявними препаратами. Слід регулярно оцінювати клінічну відповідь на лікування шляхом посіву мокротиння щод 4-12 тижнів до конверсії посіву, а також шляхом оцінювання симптомів, показників якості життя та рентгенологічних даних. Моніторинг токсичності за допомогою аналізів крові, електрокардіографії й аудіометрії треба проводити регулярно відповідно до національних рекомендацій і потенційних профілів токсичності призначених препаратів [2].

Нефармакологічні втручання

Фізіотерапія органів дихання є невід'ємною частиною щоденного лікування НТМЛ, особливо в осіб із бронхоектазами та МВ. Цілями фізіотерапії є підтримання вентиляції в усіх частинах легень, відстрочення прогресування легеневого ураження, збереження фізичної працездатності, уникнення ускладнень з боку опорно-рухового апарату. Фізіотерапія може мінімізувати наслідки повторних загострень шляхом навчання пацієнтів методам очищення дихальних шляхів. Низький ІМТ і недоїдання є чинниками ризику не тільки розвитку, але й прогресування НТМЛ. У широкому спектрі респіраторних захворювань низький ІМТ корелює зі зниженою функцією легень, порушенням імунної відповіді, вищими рівнями смертності, збільшенням кількості госпіталізацій і зниженням якості життя. Крім того, лікування, що спричиняє побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, може посилити недоїдання через анорексію, втрату ваги або обмежувальні схеми харчування. Тому забезпечення адекватного харчування є дуже важливим при веденні хворих на НТМЛ [15].

Проблеми НТМЛ і перешкоди на шляху їх вирішення

Основними проблемами НТМЛ є складнощі з діагностикою та лікуванням. Перша група проблем із часом частково вирішується позитивно, в тому числі завдяки впровадженню КТ, а друга – залишається складною. Мікробіологічна

діагностика НТМЛ на підставі посіву історично була золотим стандартом для ідентифікації НТМ і залишається критично важливою для тестування на чутливість до ліків, але є складною та трудомісткою. Рекомендується проводити культивування бактерій протягом щонайменше 8 тижнів, при цьому оптимальна температура росту відрізняється для різних видів НТМ і, оскільки всі НТМ є вибагливими організмами, деякі з них, як-от *M. tilburgii*, ще не були успішно культивовані. Крім того, культивування менш застосовне для пацієнтів з вузловими бронхоектазами через низьке бактеріальне навантаження [16]. Певні види та підвиди НТМ, як-от *M. haemophilum*, *M. marinum*, *M. ulcerans* і MAC, часто неможливо ідентифікувати за допомогою традиційних методів культивування через їхню сувору залежність від певних поживних речовин або специфічних умов культивування [11]. Питання виявлення НТМ позитивно вирішується завдяки розробленню та впровадженню молекулярної діагностики. Досягнення в молекулярній діагностиці революціонізували ідентифікацію інфекцій, спричинених НТМ, пропонуючи суттєві покращення порівняно з традиційними методами з погляду точності, діагностичної чутливості, швидкості й економічної ефективності, особливо в диференціації видів НТМ і генотипуванні. Проте неабияка поширеність НТМ у довкіллі створює значні труднощі для клініцистів у точній ідентифікації інфекції як причини хвороби. Виявлення НТМ у нестерильних зразках з дихальних шляхів не обов'язково вказує на хворобу, що потенційно може свідчити про колонізацію, транзиторну інфекцію без клінічного захворювання або забруднення зразків. Окрім того, патогенний потенціал НТМ значно залежить від імунного статусу хазяїна та конкретного анатомічного місця екстракції культури. Коли НТМ виділяють зі стерильних ділянок, як-от кров, тканини, спинномозкова рідина, плевральна рідина чи мозок, їх присутність майже завжди вказує на клінічне значення [11].

При інфекціях, спричинених різними видами НТМ, рівень невдалого лікування може коливатися від 25 до 60 % і навіть сягати 70 % [17]. Існує кілька причин, чому НТМЛ так важко вилікувати. По-перше, НТМ мають природну стійкість до багатьох класів препаратів. Вони еволюціонували, щоби протистояти впливу антисептиків, біоцидів і дезінфікувальних засобів навколишнього середовища, й тому можуть протистояти антибіотикам, створеним людиною. По-друге, більшість доступних антибіотиків є неефективними проти НТМ агентами, оскільки були перепрофільовані з інших інфекційних захворювань, а не створені для знищення найпоширеніших збудників НТМЛ. По-третє, в значній частині пацієнтів з НТМЛ нормальні захисні системи організму скомпрометовані та є імунодефіцитні розлади й ослаблена імунна відповідь [18]. Проблемою лікування НТМЛ є резистентність збудників до лікарських засобів. Уроджена резистентність, характерна для певних видів НТМ, визначає початковий вибір антибіотиків, тоді як набута резистентність, що виникає під час лікування, потребує постійного моніторингу та потенційного корегування терапевтичних стратегій. Дедалі більше повідомлень свідчать про те, що антибіотики, які раніше були ефективними, в тому числі макроліди, фторхінолони й аміноглікозиди, тепер стикаються з резистентністю, що є особливо поширеною проблемою та становить

підвищений ризик за НТМ, які повільно зростають; це посилюється широким використанням зазначених антибіотиків як у клінічних умовах, так і у тваринництві, що призводить до посилення селекційного тиску на резистентні штами [11].

Проблемою для ефективного лікування НТМ є труднощі у співвіднесенні результатів тестування на чутливість до ліків *in vitro* з клінічними результатами. Тестування чутливості до лікарських засобів для макролідів і амікацину демонструє хорошу клінічну кореляцію, тоді як тестування мінімальної інгібувальної концентрації для рифампіцину й етамбутолу не показує хорошої кореляції з клінічною відповіддю [5].

Супутні хвороби та взаємодія лікарських засобів у пацієнтів, які лікуються від інших захворювань, як-от МВ та ВІЛ, створюють додаткові проблеми для лікування НТМ-інфекцій. Фармакокінетичні дослідження виявили антагоністичний зв'язок між антиретровірусним препаратом маравірок і рифабутинном. Цей антагоністичний зв'язок призводить до неоптимальної відповіді на лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів [19].

Пошук нових лікарських засобів і схем терапії при НТМЛ є складним. Хоча дослідження *in vitro* й *in vivo* є важливими для розуміння взаємодії лікарських засобів і бактерій, перетворення багатооб'єктових даних *in vitro* на позитивні клінічні кореляції часто не відбувається. Від 85 до 90 % експериментальних ліків не проходять фазу клінічних випробувань. З тих, які досягли успіху, лише половина схвалена для клінічного використання. Неконтрольована токсичність є причиною 30 % невдач, тоді як відсутність клінічної ефективності є причиною 40-50 % невдач клінічних випробувань. Чинники, які впливають на цю недостатню ефективність, охоплюють варіабельність метаболічних шляхів і метаболізму ліків, складність регулювання між видами та моделями тварин, які можуть неточно відображати хворобу в людини. Для мікобактеріальних інфекцій більшість досліджень щодо пошуку нових ліків зосереджено на ТБ, з невеликою кількістю ліків, розроблених спеціально для НТМ. Нині препарати, які є перспективними для лікування ТБ, зазвичай потім тестуються на НТМ [5].

Пошук нових лікарських засобів проти НТМ утруднений через біологічні особливості збудника. Незвичайна структура клітинної стінки мікобактерій має високу щільність ліпідів, вони (зовнішні ліпіди, а також міколева кислота) становлять 60 % маси клітинної стінки. Міколієві кислоти значною мірою сприяють низькій проникності клітинної стінки мікобактерій. Міколієві кислоти приєднуються до полісахаридів, а потім до пептидоглікану та забезпечують міцність стінки. Клітинна стінка є гідрофобною, тоді як більшість антибіотиків є гідрофільними й тому не можуть проникнути крізь інтактну клітинну стінку. Антибіотики, які пригнічують синтез клітинної стінки, діють шляхом необоротного інгібування зшивання пептидів 3 → 4, перешкоджаючи синтезу пептидоглікану клітинної стінки. На жаль, мікобактерії мають 3 → 3 пептидне зшивання, тому не пригнічуються цими препаратами. Стикаючись зі стресом, спричиненим антибіотиками, НТМ здатні змінювати свою морфологію, відмовляючись від нормальної захисної клітинної стінки, щоб рости в стані з дефіцитом клітинної стінки, який раніше

називали L-формами. Дефіцит клітинної стінки дає НТМ змогу виживати в присутності антибіотиків, націлених на клітинну стінку, та продовжувати реплікацію. Іншими властивостями НТМ, що ускладнюють лікування, є утворення біоплівки, гладкий або грубий вигляд морфології колонії. Груба морфологія колоній пов'язана з гіршими результатами лікування [5].

Висновок

НТМЛ є складним захворюванням легень. Розпізнавання хвороби та її діагностування після появи симптомів можуть бути значно запізнені. Сучасне підвищення точності

та своєчасності діагностики не забезпечило одночасного покращення клінічних результатів через необхідність тривалого лікування, неефективність і токсичність антибіотиків, а також стійкість збудників лікарських засобів. Перешкодами на шляху подолання проблем НТМЛ є труднощі у співвіднесенні результатів тестування на чутливість до ліків *in vitro* з клінічними результатами, супутні хвороби та взаємодія лікарських засобів у пацієнтів, які лікуються від інших захворювань, складність пошуку нових лікарських засобів і схем терапії при НТМЛ, незвичайна структура клітинної стінки мікобактерій і біологічні особливості збудника.

Література/References

- Desai A.N., Hurtado R. Nontuberculous mycobacterial infections. *JAMA*. 2021; 325 (15): 1574. DOI: 10.1001/jama.2020.19062.
- Kumar K., Ponnuswamy A., Capstick T.G., Chen C., McCabe D., et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin. Med. (Lond.)*. 2024; 24 (1): 100017. DOI: 10.1016/j.clinme.2024.100017.
- Prevots D.R., Marshall J.E., Wagner D., Morimoto K. Global epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a review. *Clin. Chest Med.* 2023; 44 (4): 675-721. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.012.
- Nguyen M.H., Haas M.K., Kasperbauer S.H., Calado Nogueira de Moura V., Eddy J.J., et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: patients, principles, and prospects. *Clin. Infect. Dis.* 2024; 79 (4): e27-e47. DOI: 10.1093/cid/ciae421.
- Conyers L.E., Saunders B.M. Treatment for non-tuberculous mycobacteria: challenges and prospects. *Front. Microbiol.* 2024; 15: 1394220. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1394220.
- Hamed K.A., Tillotson, G. A narrative review of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: microbiology, epidemiology, diagnosis, and management challenges. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2023; 17 (11): 973-988. DOI: 10.1080/17476348.2023.2283135.
- Lemson A., van Laarhoven A., Kurver L., Stemkens R., Aarnoutse R., et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease requires a stepwise and multidisciplinary approach. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2025; 19 (4): 287-299. DOI: 10.1080/17476348.2025.2479615.
- Chai J., Zhang S., Ma C., Mei Q., Liu T., et al. Clinical analysis and risk factors associated with poor prognosis in nontuberculous mycobacterial infection. *Virulence*. 2025; 16 (1): 2459313. DOI: 10.1080/21505594.2025.2459313.
- Ahasan H.N., Reza I.B., Nobi M.A. Nontuberculous mycobacterial infection: an Achilles heel for clinician. *Bangladesh Journal of Medicine*. 2024; 36 (1): 15-18. DOI: 10.3329/bjmv36i1.76721.
- Dettmer S., Heiß-Neumann M., Wege S., Maske H., Ringshausen F.C., et al. Evaluation of treatment response with serial CT in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Radiol.* 2025; 35 (2): 798-805. DOI: 10.1007/s00330-024-10987-y.
- Zhang H., Tang M., Li D., Xu M., Ao Y., Lin L. Applications and advances in molecular diagnostics: revolutionizing non-tuberculous mycobacteria species and subspecies identification. *Front. Public Health*. 2024; 12: 1410672. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1410672.
- Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J., et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (4): e1-e36. DOI: 10.1093/cid/ciaa241.
- Griffith D.E., Aksamit T.R. Diagnostic criteria and the decision to treat nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2023; 44 (4): 757-769. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.07.003.
- Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., et al.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- Capstick T., Hurst R., Keane J., Musaddaq B. Supporting patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: ensuring best practice in UK healthcare settings. *Pharmacy (Basel)*. 2024; 12 (4): 126. DOI: 10.3390/pharmacy12040126.
- Wang J., Xu H., Wang X., Lan J. Rapid diagnosis of non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases by metagenomic next-generation sequencing in non-referral hospitals. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 12: 1083497. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1083497.
- Ying C., Zhang L., Jin X., Zhu D., Wu W. Advances in diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2024; 109 (2): 116254. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116254.
- Dartois V., Dick T. Therapeutic developments for tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2024; 23 (5): 381-403. DOI: 10.1038/s41573-024-00897-5.
- Takeda K., Takazono T., Mukae H. Drug-drug interactions in the management of non-tuberculous mycobacterial infections. *Front. Microbiol.* 2024; 15: 1468383. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1468383.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Опімах Світлана Генріхівна

Старша наукова співробітниця відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фізичної патології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4631-2048

Opimakh Svitlana Genrikhivna

Senior Researcher at the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine". PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4631-2048

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Опімах Світлана Генріхівна

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: opimakh@ifp.kiev.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-2-39-44