

УДК 616.24/.56-003.2-008.6/.8-056.7:575.224
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-7-14>

Особенности течения муковисцидоза при сочетании *Mycobacterium abscessus* и *Mycobacterium tuberculosis* (клиническое наблюдение)

Филинюк О.В.¹, Крук Е.А.², Тетенева А.В.^{1,3}, Логинова Ю.А.¹, Костякова Е.П.¹,
Беспалова И.Д.¹, Тетенев К.Ф.¹, Карзилов А.И.¹, Мишустина Е.Л.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский фтизиопульмонологический медицинский центр (ТФМЦ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 17

³ Медико-санитарная часть № 2
Россия, 634063, г. Томск, ул. Бела Куна, 3

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение, описывающее случай благоприятного клинического течения микобактериоза и туберкулеза легких, вызванных микст-инфекцией *M. abscessus* и *M. tuberculosis* у пациентки с легочными проявлениями кистозного фиброза (муковисцидоза) через 1 год после родоразрешения. Данный результат лечения был достигнут с помощью своевременной диагностики, начатому лечению туберкулеза и микобактериоза легких у пациентки с кистозным фиброзом (муковисцидозом). Благодаря развитию в Томской области микробиологической видовой идентификации микобактерий, был верифицирован микобактериоз легких, что еще в недавнем прошлом было проблематично, и все случаи с положительной микроскопией были отнесены к туберкулезу.

Ключевые слова: кистозный фиброз (муковисцидоз), нетуберкулезные микобактерии, *M. abscessus*, туберкулез легких, *M. tuberculosis*, микст-инфекция

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Филинюк О.В., Крук Е.А., Тетенева А.В., Логинова Ю.А., Костякова Е.П., Беспалова И.Д., Тетенев К.Ф., Карзилов А.И., Мишустина Е.Л. Особенности течения муковисцидоза при сочетании *Mycobacterium abscessus* и *Mycobacterium tuberculosis* (клиническое наблюдение). *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):190–198. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-190-198>.

Features of cystic fibrosis development in a patient with coinfection by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium tuberculosis* (clinical case report)

Filinyuk O.V.¹, Kruk E.A.², Teteneva A.V.^{1,3}, Loginova Yu.A.¹, Kostoyakova E.P.¹,
Bespalova I.D.¹, Tetenev K.F.¹, Karzilov A.I.¹, Mishustina E.L.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

✉ Филинюк Ольга Владимировна, filinyuk.olga@yandex.ru

² Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center
17, Rose Luxemburg Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Primary Healthcare Unit No. 2
3, Bela Kuna Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a clinical case describing a favorable clinical outcome of mycobacterial infection and pulmonary tuberculosis caused by coinfection of *M. abscessus* and *M. tuberculosis* in a patient with pulmonary manifestations of cystic fibrosis one year after delivery. This outcome was achieved due to timely diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection in the patient with cystic fibrosis. Due to the development of molecular identification of mycobacteria species in the Tomsk region, mycobacterial lung disease was verified, which was challenging in the recent past. Previously, all cases with microscopic examination results positive for mycobacteria were classified as tuberculosis.

Keywords: cystic fibrosis, nontuberculous mycobacteria, *M. abscessus*, pulmonary tuberculosis, *M. tuberculosis*, coinfection

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study

For citation: Filinyuk O.V., Kruk E.A., Teteneva A.V., Loginova Yu.A., Kostoyakova E.P., Bespalova I.D., Tetenev K.F., Karzilov A.I., Mishustina E.L. Features of cystic fibrosis development in a patient with coinfection by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium tuberculosis* (clinical case report). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):190–198. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-190-198>.

ВВЕДЕНИЕ

В 1953 г. у пациента из абсцесса мягких тканей, который возник после травмы коленного сустава, были выделены крайне редко встречаемые в то время условно-патогенные микроорганизмы *Mycobacterium abscessus* – быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), естественной средой которых являются почва и вода [1, 2]. Из-за наличия одинаковых биохимических свойств до 1992 г. они были объединены в один вид с *Mycobacterium chelonae*, который вызывает микобактериоз мягких тканей рыб. В последующем после геномного анализа вид *M. abscessus* был разделен на три подвида, объединенные в комплекс MABSc: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii*. У данных микроорганизмов наблюдается единая последовательность гена 16S рНК, но есть различия в специфических генах, в частности имеющих большое клиническое значение по резистентности к макролидам (гена *erm41*) [3].

В настоящее время, по данным зарубежных источников, нетуберкулезные микобактерии комплекса MABSc являются вторыми по частоте выделения их у больных с различными хроническими заболеваниями легких после представителей комплекса *M. avium* и первыми среди всех быстрорастущих микобактерий [4]. Результаты исследований, проведенных в нашей стране, аналогично показывают, что у

пациентов, находящихся на дифференциальной диагностике в специализированных противотуберкулезных учреждениях, из быстрорастущих микобактерий чаще всего выделяются *M. abscessus* [5–8]. При этом внутривидовая дифференциация *M. abscessus* показывает, что доминирует в нашей стране подвид *M. abscessus* subsp. *abscessus* (до 70%), на втором месте по частоте выявления – подвид *M. abscessus* subsp. *massiliense* (27%), а *M. abscessus* subsp. *bolletii* фактически не встречается [9]. В клинической практике в основном высокому риску инфицирования MABSc подвержены пациенты, находящиеся на иммуносупрессивной терапии: реципиенты трансплантатов паренхиматозных органов и больные, получающие глюкокортикостероидную и цитостатическую терапию по различным причинам [2, 10–12].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клинический случай совместного течения микобактериоза и туберкулеза легких у пациентки с муковисцидозом. Собственно, мы сообщаем о дальнейшей медицинской судьбе женщины, у которой наблюдались непростые клинические особенности течения муковисцидоза на фоне беременности и родов, описанные ранее [13].

Напомним краткий анамнез. У пациентки 1997 г. рождения с семейным муковисцидозом (больна еще сестра) симптомы основного заболевания появились с 1,5-месячного возраста, диагноз верифицирован

почти в 5 лет (хлориды пота – 119 мэкв/л). В 14-летнем возрасте по поводу сформировавшихся бронхоэктазов в S 8–10 справа была проведена нижнедолевая торакоскопическая лобэктомия. В 2017 г. по поводу хронического вазомоторного ринита в стадии вазодилатации было еще одно оперативное вмешательство – подслизистая вазотомия нижних носовых раковин. Беременность одна, роды одни. Проживает в благоустроенной квартире с родителями, мужем и годовалым ребенком. Курение, употребление алкоголя и наркотических средств отрицает.

Постоянно наблюдается в НИИ медицинской генетики с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма (легочно-кишечная), среднетяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение. Компауд-гетерозигота по *Dele 2,3/E92,K*. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелое течение. По основному заболеванию – инвалид 3-й группы бессрочно. Получает базовую терапию: пульмозим (тигераза) по 1 ампуле в день через небулайзер; брамитоб 300 мг 2 раза в день через небулайзер курсами 28 дней прием, 28 дней перерыв или в подобной схеме колистин 80 мг 2 раза в день; креон 25 000 ЕД (из расчета 6000 ЕД/кг массы тела) по 10 капсул в день во время еды; урсофальк 250 мг по 5 таблеток в день (по 3 таблетки в обед после еды и по 2 таблетки на ночь); периодически – бронхитол по 400 мг 2 раза в день. Два раза в год находится на плановых госпитализациях в пульмонологических отделениях, если необходимо, при обострении бронхолегочной инфекции – госпитализируется экстренно.

С 20.05.2021 пациентка находилась на очередной плановой госпитализации в пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 3 г. Томска. Беспокоил постоянный кашель с выделением небольшого количества мокроты желтого цвета, повышение температуры тела до 38,0 °С. Аускультативно в легких отмечались влажные хрипы, в общем анализе крови наблюдался умеренный лейкоцитоз ($11,8 \times 10^9/\text{л}$), в мокроте высеялись *Staphylococcus aureus* с чувствительностью к меропенему, эртапенему и имипенему. На фоне антибактериальной терапии была установлена отрицательная динамика в виде нарастания симптомов интоксикации и лейкоцитоза. Очагово-инфильтративные изменения в легочной паренхиме вокруг бронхоэктазов, определяемые на рентгенограмме легких, при поступлении были без существенной динамики. По принятым в клинической практике алгоритмам обследования больных с хроническими легочными заболеваниями мокрота пациентки была перенаправлена в Томский фтизиопульмонологический центр (ТФМЦ) для исследования на туберкулез молекулярно-ге-

нетическими методами. Методом Gene Xpert были обнаружены микобактерии туберкулеза (МБТ) с сохраненной чувствительностью к рифампицину. Для дальнейшего дообследования и лечения 28.05.2021 была переведена в ТФМЦ в отделение для больных туберкулезом органов дыхания.

При поступлении в ТФМЦ наблюдалось состояние средней степени тяжести, одышка при физической нагрузке, кашель с отхождением мокроты слизисто-гнойного характера. Артериальное давление 94/63 мм рт. ст., пульс 118 в минуту, температура 36,4 °С, сатурация 99%. В сознании, адекватна. Кожные покровы бледные, нормальной влажности. Телосложение гипостеничное, подкожно-жировой слой развит слабо. Слизистые чистые, розовые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Тоны сердца ясные ритмичные. Грудная клетка правильной формы, дыхание жесткое, множественные влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхательных движений 18 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Пузырные симптомы отрицательные. Селезенка, почки не пальпируются. Периферических отеков нет. Стул 2-кратный жидкий без патологических примесей обычного цвета, диурез в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований при поступлении. Общий анализ крови: гемоглобин – 107 г/л, эритроциты – $4,64 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $5,09 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 30%, лимфоциты 62%, моноциты 8%. Скорость оседания эритроцитов – 5 мм/ч. Биохимические показатели крови: общий белок 72,5 г/л; альбумин 40,4 г/л; аланинаминотрансфераза – 7,1 Е/л; аспартатаминотрансфераза – 17,8 Е/л; креатинин – 75,8 мкмоль/л; мочевины – 2,9 ммоль/л; глюкоза крови натощак – 5,1 ммоль/л; амилаза 35,8 ед/л; щелочная фосфатаза 262,6 ед/л. Результаты анализов крови на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С – отрицательные. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, относительная плотность 1015, рН 6, белок, глюкоза – отрицательно, эпителий – 1–2, лейкоциты 2–4, эритроциты 1–2. Спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 3,53 (70,24%); объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 2,87 (67,79%); ОФВ1/ФЖЕЛ – 79,4 (96%). Заключение: умеренные нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу 1-й степени. Электрокардиограмма: положение электрической оси сердца вертикальное, ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 112 ударов в минуту.

Анализ мокроты от 31.05.2021. Метод люминесцентной микроскопии – кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) (+++). Методом полимеразной цепной реакции обнаружена ДНК МБТ (чувствитель-

ность к изониазиду и рифампицину сохранена), методом посева на жидкие питательные среды (ВАСТЕС MGIT 960) выявлен рост МБТ, чувствительность к препаратам первого ряда сохранена. Посев мокроты на плотные среды – сплошной рост МБТ (+++), чувствительность к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину (соответственно HRSE Km) сохранена. При культивировании на жидких, а затем на плотных средах были обнаружены нетуберкулезные микобактерии, которые в двух пробах были идентифицированы как *M. abscessus* subsp. *abscessus*. Видовое типирование проводилось в Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулеза методами ДНК-гибридизации на стрипах/время пролетной масс-спектрометрии.

На компьютерной томограмме (КТ) от 28.05.2021 в обоих легких наблюдаются разнокалиберные очаги инфильтративного характера со склонностью к сли-

янию в участки консолидации, в нижнемедиальной части правого легкого – участок консолидации размером 45 × 35 мм с признаками уменьшения объема и тракционными бронхоэктазами (рис. 1). В наддиафрагмальной зоне левого легкого в S 8, 9, 10 – сливные очаги и участки консолидации аналогичного характера с частично сохраненной бронхиальной проходимостью и тракционными бронхоэктазами. В S5 – субплевральный участок консолидации с признаками уменьшения объема и цилиндрическими тракционными бронхоэктазами. Отдельными группами определяются цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы в верхних отделах обоих легких больше справа. Заключение: очаговая диссеминация легких, признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, участки локального пневмосклероза в базальных отделах обоих легких; бронхоэктазы обоих легких.

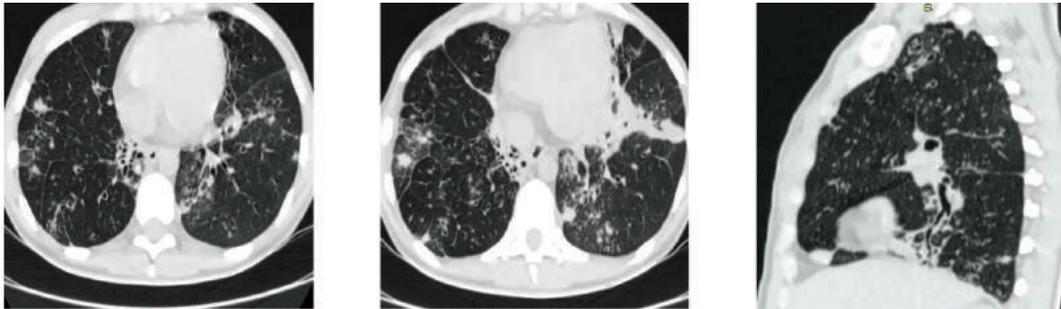


Рис. 1. КТ органов грудной клетки (28.05.2021): признаки очаговой диссеминации с консолидацией вокруг бронхоэктазов на фоне умеренного пневмофиброза

Пациентка была взята на учет в 1-ю группу диспансерного наблюдения с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации, МБТ (+). Вначале было назначено лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза в суточной дозировке лекарственных средств согласно массе тела (H 0,6; R 0,6; Z 2,0; E 1,2) с усилением схемы левофлоксацином (Lfx) 1,0. После идентификации НТМБ в схему лечения был добавлен кларитромицин 1,0.

Во время лечения у пациентки развились неблагоприятные побочные реакции на пиразинамид – боли в суставах (купировались назначением нестероидных противовоспалительных средств), на этамбутол – снижение остроты зрения (отменен). В дальнейшем на созданную терапию наблюдалась положительная клиническая и рентгенологическая динамика в виде уменьшения (рассасывания) очаговых теней и участков консолидаций (рис. 2).



Рис. 2. КТ органов грудной клетки (30.07.2021): в сравнении с КТ-исследованием от 28.05.2021 отмечается улучшение пневматизации легочной ткани в нижней доле левого легкого ввиду уменьшения количества очаговых теней, площади консолидации и уменьшения выраженности интерстициального компонента воспаления

Данные микробиологических анализов в динамике: положительные посевы на МБТ сохранялись 8 мес до февраля 2022 г., положительные посевы на НТМБ сохранялись 12 мес до мая 2022 г. Была снята с учета в сентябре 2022 г. Общий курс лечения составил 12 мес. Летом 2023 г. был рецидив бронхолегочной инфекции, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*, в диагностическом титре 10^5 . Была обследована, в том числе на рецидив туберкулеза и микобактериоза, данных не получено. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, находится под наблюдением врача-пульмонолога, продолжает лечение муковисцидоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди хронических заболеваний легких предрасполагающими факторами к развитию микобактериозов, вызванных MABSc, относятся бронхоэктатическая болезнь легких, муковисцидоз (кистозный фиброз), хроническая обструктивная болезнь легких, первичная цилиарная дискинезия, аллергический бронхолегочный аспергиллез, дефицит α -1-антитрипсина, пневмокониоз, интерстициальная болезнь легких, легочный альвеолярный протеиноз, а также пациенты с нозологиями, требующими частых хирургических вмешательств, пункций, инъекций, протезирования [6–9, 12, 14, 15]. Симптомы данной легочной патологии неспецифичны, скрываются под маской хронических инфекций другой этиологии, в том числе туберкулеза. В клинических исследованиях показано, что до установления диагноза микобактериоза легких, вызванного *M. abscessus*, пациенты в трети случаев имеют другие виды НТМБ, в половине случаев перенесли ранее туберкулез легких.

По данным КТ органов грудной клетки, в более 50% случаев определялись бронхоэктазии, одиночные или множественные полости деструкции, у каждого третьего выявлялась диссеминация. Почти в 70% в мокроте определялись КУМ [16]. Помимо легких *M. abscessus* также могут вызывать внелегочные инфекции центральной нервной системы, кожи, мягких тканей, костей, суставов, лимфатических узлов, других паренхиматозных органов, а также генерализованные диссеминированные процессы.

По имеющимся данным, микобактерии комплекса MABSc обладают многочисленными факторами вирулентности, начиная от ранних стадий колонизации до внутриклеточной персистенции, которые позволяют фактически отнести подвиды *M. abscessus* к истинным патогенам, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Гидрофобность клеточной стенки микобактерий способствует прочному прилипанию их к различным поверхностям с формирова-

нием биопленок, которые обеспечивают высокую колонизацию в природных (водоемы) и искусственных резервуарах инфекции, таких как различные системы водообеспечения в быту и учреждениях здравоохранения, например на медицинских изделиях, хирургических инструментах или устройствах, диализных и других аппаратах [12, 14, 15].

Важной особенностью MABSc, играющей ключевую роль во внутриклеточном выживании микроорганизмов, является высокое содержание липидов и восков в клеточной стенке (гликопептидолипидов, GPL) – до 60% от сухого веса. Гликопептидолипиды *M. abscessus*, подобно другим вирулентным микобактериям, формируют корд-фактор и склеивают микроорганизмы между собой в виде кос и жгутов, минуя процессы переваривания [17]. Этому способствует развитая сеть экспрессии транспортных белков (31) липидных метаболитов для биосинтеза GPL клеточной стенки (MmpL и MmpS). Последние являются, как известно, факторами вирулентности у медленно растущих микобактерий, таких как *M. tuberculosis* и *M. bovis*, строгих патогенов для человека и животных [18].

Кроме ингибиции процессов фагоцитоза, высокоиммуногенный GPL микобактерий комплекса MABSc сдвигает эффективную инициацию клеточного адаптивного иммунитета в сторону усиления гуморального ответа, что приводит у инфицированных людей к усилению апоптоза, внеклеточной репликации микроорганизмов и развитию острых воспалений и повреждений тканей с формированием абсцессов [19]. Доказано, что MABSc обладают целым набором генов (в частности, *GroEL-ES*, *hsp*, *ESX-4*, *EsxU* и *EsxT*), ответственных за выживание микроорганизмов внутри макрофагов. Их функциональная экспрессия позволяет им избежать внутриклеточных кислород-зависимых процессов уничтожения, таких как тепловой шок или окислительный стресс, переключаться на фенотип более медленного роста, используя в качестве энергии различные источники, например жирные кислоты [20, 21].

Уникальность *M. abscessus* с точки зрения ее патофизиологических процессов подтверждается (помимо слабой проницаемости клеточной стенки) наличием эффлюксных насосов, способных выводить лекарства, а также ферментов, модифицирующих как антибактериальные средства, так и их мишени (таблица).

По имеющимся данным, с тех пор как в 2009 г. был расшифрован геном *M. abscessus*, данный возбудитель микобактериозов обладает широким спектром природной лекарственной устойчивости к антибиотикам.

Биологические детерминанты лекарственной устойчивости <i>M. abscessus</i>	
Факторы естественной или приобретенной лекарственной устойчивости (ферменты или мутации)	Антибактериальная резистентность
Рифампицин-АДФ-рибозилтрансфераза	Устойчивость к рифампицину
Рифампицин-АДФ-монооксигеназа	Устойчивость к рифампицину
Рифамицин-гликозилтрансфераза	Устойчивость к рифампицину
Аминогликозид-2-N-ацетилтрансфераза	Устойчивость к аминогликозидам
Аминогликозид-2-N-фосфотрансферазы	Устойчивость к аминогликозидам
β -лактамаза	Устойчивость к β -лактамам, включая цефалоспорины и карбапенемы
Флавиномоноксигеназа	Устойчивость к тетрациклинам
Наличие гена <i>erm41</i> у <i>M. abscessus</i> subsp. <i>Abscessus</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> (нет у <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>)	Устойчивость к макролидам
Индуцированные мутации в гене <i>23S pPHK</i> через функциональный ген <i>erm41</i>	Приобретенная устойчивость к макролидам (кларитромицин индуцирует <i>erm41</i> в значительно большей степени, чем азитромицин)
Индуцированные мутации в гене <i>16S pPHK</i>	Устойчивость к аминогликозидам (амикацину, канамицину и гентамицину)
Индуцированные мутации в гене <i>embB</i>	Устойчивость к этамбутолу
Мутации в областях, определяющих устойчивость к хинолонам (QRDR, <i>gyr A</i> , <i>gyr B</i>)	Устойчивость к фторхинолонам

С учетом его высокой мутагенной активности, приводящей к формированию вторичной резистентности, данное заболевание для клиницистов является «неизлечимым кошмаром» с низкой эффективностью лечения (менее 50%) у большинства больных даже после комбинации 4-5 антибактериальных препаратов в течение многомесячной терапии [21, 22]. *M. abscessus* обладает естественной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам первого ряда, таким как HRZE. Кроме того, *M. abscessus* устойчивы к основным противомикробным препаратам, применяемым при респираторных инфекциях, таким как β -лактамы, аминогликозиды (гентамицин), циклины (доксциклин), сульфаниламиды и макролиды (эритромицин), также проявляется индуцируемая или мутационная устойчивость к фторхинолонам [2, 23].

Как известно, пациенты с муковисцидозом высоко восприимчивы к бактериальным и микотическим инфекциям, чаще всего вызванным *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, комплексом *Burkholderia cepacia*, НТМБ [15, 24]. При этом передача инфекции, вызванной микобактериями комплекса MABSc, может осуществляться от человека к человеку [25]. Механизмы восприимчивости к данным инфекциям у пациентов с муковисцидозом объясняются патогенезом заболевания, где из-за мутации гена *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) изменяется транспорт электролитов между клеткой и межклеточной жидкостью. Это ведет к образованию густой вязкой мокроты, вторичной цилиарной дисфункции слизистой бронхов и неспособности к эффективной элиминации микроорганизмов из секрета бронхов.

Кроме того, у пациентов с муковисцидозом наблюдаются также дисфункция макрофагов, приводящая к нарушению фагоцитоза, чрезмерная продукция медиаторов воспаления. Также все больше накапливается научных доказательств об определенной предрасположенности данных больных к инфекции, вызванной *M. abscessus* [2, 9, 14, 15, 26]. Типичная схема лечения включает интенсивную терапию с использованием 2 и более парентеральных антибиотиков (варианты выбора включают амикацин, имипенем, тигециклин) в течение 6–8 нед с последующей поддерживающей терапией клофазимидом и ингаляционным амикацином с азитромицином или без него (с учетом его иммуномодулирующего действия) [27].

В отличие от микобактериоза туберкулез легких потенциально возможен, но встречается у единиц больных муковисцидозом. Данные, полученные из российских и французских центров муковисцидоза, сообщают об 11 случаях (8 – в России, 3 – во Франции) сочетания туберкулеза легких и муковисцидоза. Примечательно, что ни в одном из описанных случаев диагноз не был основан на клинических и рентгенологических симптомах, а только на бактериологическом обследовании мокроты. Причем у российских пациентов почти в половине случаев была положительная микроскопия и определялась множественная лекарственная устойчивость возбудителя [28].

Одновременное обнаружение микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) и НТМБ в культурах микобактерий встречается нечасто, этому вопросу посвящено лишь несколько публикаций. Одно

из последних зарубежных исследований в Южной Корее определило, что из 6 201 образца культуры – 2 456 (59,0%) были идентифицированы как МБТК, 2 456 (39,6%) как НТМБ и только 86 (1,4%) – как смешанные. При этом в последних образцах в равных долях совместно с *M. tuberculosis* определялись *M. intraculturale* (29,0%) и *M. abscessus* (29,0%) [29]. Российские данные аналогичные. У 5 531 больного, выделяющего микобактерии, обнаружение *M. tuberculosis* было в 3 829 (69,2%) образцах культур микобактерий и в 1 638 (29,6%) – НТМБ. В 64 случаях (1,2%) были обнаружены смешанные популяции, из них у четырех (6,2%) – *M. tuberculosis* + *M. abscessus* [30]. Детальной информации по пациентам, выделяющим смешанные микобактериальные культуры, не опубликовано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На клиническом примере продемонстрировано благоприятное клиническое течение микобактериоза и туберкулеза легких, вызванных микст-инфекцией *M. abscessus* и *M. tuberculosis* у пациентки с легочными проявлениями кистозного фиброза (муковисцидоза) через год после родоразрешения. В имеющихся публикациях нашелся только один случай подобного сочетания микобактерий у иммунокомпетентного больного без кистозного фиброза, благоприятный исход у которого бы определен только после пульмонэктомии [31].

Необходимо отметить в нашем случае об оправданном соблюдении алгоритма диагностики туберкулеза у пациентов с хроническими инфекционными процессами в легких. Развивающаяся в регионах микробиологическая видовая идентификация микобактерий позволяет верифицировать заболевание микобактериозом легких, что еще в недавнем прошлом было проблематично, и все случаи с положительной микроскопией были отнесены к туберкулезу. Несмотря на то что лекарственная чувствительная НТМБ не была определена, эффективная терапия позволяет заключить, что *M. abscessus subsp. abscessus* были чувствительны к макролидам (кларитромицин). Обращают на себя внимание длительные сроки прекращения бактериовыделения: МБТ – 8 мес лечения, НТМБ – 12 мес.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Moore M., Frerichs J.B. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region; report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. *J. Invest. Dermatol.* 1953;20(2):133–169. DOI: 10.1038/jid.1953.18. PMID: 13035193.
- Abdelaal H.F.M., Chan E.D., Young L., Baldwin S.L., Coler R.N. *Mycobacterium abscessus*: It's Complex. *Microorganisms.* 2022;10(7):1454. DOI: 10.3390/microorganisms10071454.
- Nakanaga K., Sekizuka T., Fukano H., Sakakibara Y., Takeuchi F., Wada S. et al. Discrimination of *Mycobacterium abscessus subsp. massiliense* from *Mycobacterium abscessus subsp. abscessus* in clinical isolates by multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2014;52(1):251–259. DOI: 10.1128/JCM.01327-13.
- Prevots D.R., Marshall J.E., Dirk W., Kozo M. Global Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Review. *Clinics in Chest Medicine.* 2023;44(4):675–721. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.012.
- Dahl V.N., Møhlhave M., Fløe A., van Ingen J., Schön T., Lillebaek T. et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;125:120–131. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.10.013.
- Карпина Н.Л., Егорова А.Д., Чесалина Я.О., Шабалина И.Ю., Эргешов А.Э. Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике. *Туберкулез и болезни легких.* 2023;101(2):30–37. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37.
- Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(6):16–22. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22.
- Калимулина К.Р., Исмагуллин Д.Д., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Козлов А.В., Жестков А.В. Представители *Mycobacterium abscessus complex* у пациентов с бронхолегочной патологией: распространенность, особенности культивирования и идентификации. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(5):316–320. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-316-320.
- Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н., Варламов Д.А., Сочивко Д.Г., Эргешов А.Э. Внутривидовое разнообразие *Mycobacterium abscessus*, выделенных от пациентов с поражением легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2023;101(4) 40–45. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-40-45.
- Abad C.L., Razonable R.R. Non-tuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: An update. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 2016;(4):1–8. DOI: 10.1016/j.jctube.2016.04.001.
- Ebisu Y., Natori Y., Rosello G., Anjan S., Simkins J., Camargo J.F. et al. *Mycobacterium abscessus* infections in solid organ transplant recipients: single-center experience in the United States, 2013–2018. *Open Forum Infectious Diseases.* 2022;9(7):254. DOI: 10.1093/ofid/ofac254.
- Касимова А.Р., Кочиш А.А., Гордина Е.М., Артюх В.А., Рукина А.Н., Божкова С.А. *Mycobacterium abscessus* как возбудитель перипротезной инфекции. *Гений ортопедии.* 2023;29(5):557–564. DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-557-564.
- Тетенева А.В., Чернявская Г.М., Беспалова И.Д., Скороходова Т.В., Кошавцева Ю.И., Радионов Д.И. и др. Клинические особенности течения муковисцидоза на фоне беременности и родов. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(4):205–211. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-205-211.

14. Degiacomi G., Sammartino J.C., Chiarelli L.R., Riabova O., Makarov V., Pasca M.R. *Mycobacterium abscessus*, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(23):5868. DOI: 10.3390/ijms20235868.
15. Loebinger M.R., Quint J.K., van der Laan R., Obradovic M., Chawla R., Kishore A. et al. Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2023;164(5):1115–1124. DOI: 10.1016/j.chest.2023.06.014.
16. Park J., Yoon S.H., Kim J.Y., Gu K.M., Kwak N., Yim J.J. Radiographic severity and treatment outcome of *Mycobacterium abscessus* complex pulmonary disease. *Respir. Med.* 2021;187:106549. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106549.
17. Sánchez-Chardi A., Olivares F., Byrd T.F., Julián E., Brambilla C., Luquin M. Demonstration of cord formation by rough *Mycobacterium abscessus* variants: implications for the clinical microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(6):2293–2295. DOI: 10.1128/JCM.02322-10.
18. Lagune M., Kremer L., Herrmann J.L. *Mycobacterium abscessus*, a complex of three fast-growing subspecies sharing virulence traits with slow-growing mycobacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023:S1198-743X(23)00485-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.08.036.
19. Gutiérrez A.V., Viljoen A., Ghigo E., Herrmann J.L., Kremer L. Glycopeptidolipids, a double-edged sword of the *Mycobacterium abscessus* complex. *Front. Microbiol.* 2018;(9):1145. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01145.
20. Dubois V., Pawlik A., Borjes A., Le Moigne V., Sismeiro O., Legendre R. et al. *Mycobacterium abscessus* virulence traits unraveled by transcriptomic profiling in amoeba and macrophages. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008069. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008069.
21. Lagune M., Le Moigne V., Johansen M.D., Vásquez Sotomayor F., Daher W., Petit C. et al. The ESX-4 substrates, EsxU and EsxT, modulate *Mycobacterium abscessus* fitness. *PLoS Pathog.* 2022;18(8):e1010771. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010771.
22. Tunesi S., Zelazny A., Awad Z., Mougari F., Buyck J.M., Cambau E. Antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium abscessus* and treatment of pulmonary and extra-pulmonary infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023:S1198-743X(23)00482-2. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.09.019.
23. Luthra S., Rominski A., Sander P. The role of antibiotic-target-modifying and antibiotic-modifying enzymes in *Mycobacterium abscessus* drug resistance. *Front. Microbiol.* 2018;9:2179. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02179.
24. Filkins L.M., O’Toole G.A. Cystic fibrosis lung infections: polymicrobial, complex, and hard to treat. *PLoS Pathog.* 2015;11(12):e1005258. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005258.
25. Bryant J.M., Grogono D.M., Greaves D., Foweraker J., Roddick I., Inns T. et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9877):1551–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60632-7.
26. Bernut A., Nguyen-Chi M., Halloum I., Herrmann J.L., Lutfalla G., Kremer L. *Mycobacterium abscessus*-induced granuloma formation is strictly dependent on TNF signaling and neutrophil trafficking. *PLoS Pathog.* 2016;12(11):e1005986. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005986.
27. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J. Jr, Andrejak C. 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.
28. Ашерова И.К., Фейжельсон Ж., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз и туберкулез. *Пульмонология.* 2012;(4):34–39. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-34-39.
29. Hwang S.M., Lim M.S., Hong Y.J., Kim T.S., Park K.U., Song J. et al. Simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens. *Tuberculosis (Edinb.).* 2013;93(6):642–646. DOI: 10.1016/j.tube.2013.07.007.
30. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2023;11(2): DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-2.
31. Sohn S., Wang S., Shi H., Park S., Lee S., Park K.T. Mixed Infection of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium tuberculosis* in the Lung. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;50(1):50–53. DOI: 10.5090/kjtc.2017.50.1.50.

Вклад авторов

Филинюк О.В. – анализ клинической проблемы, работа с научной литературой. Тетенева А.В. – идея, разработка концепции статьи. Крук Е.А. – анализ клинического случая, Логинова Ю.А., Костоякова Е.П. – подбор клинического материала, оформление. Беспалова И.Д., Тетенев К.Ф., Карзилов А.И., Мишустина Е.Л. – консультирование, оформление, перевод.

Информация об авторах

Филинюк Ольга Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск, filinyuk.olga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5526-2513>

Крук Евгений Александрович – главный врач, ТФМЦ, г. Томск, rf200@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9782-351X>

Тетенева Анна Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, anna.dubodelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

Логинова Юлия Александровна – ассистент, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск, julyaprk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7483-7693>

Костоякова Евгения Петровна – лаборант-исследователь, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск, kostoyakova00@mail.ru <http://orcid.org/0009-0002-8584-3666>

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Тетнев Константин Федорович – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, ktetnev@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5306-6589>

Карзилов Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, karzilov.ai@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7205>

Мишустина Елена Львовна – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, mishustina.el@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2498-801X>

(✉) **Филинюк Ольга Владимировна**, filinyuk.olga@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.12.2023;
одобрена после рецензирования 16.12.2023;
принята к публикации 26.12.2023