

ПРЕДВЕСТНИКИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.А. Савченко

Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Precursors of the treatment failure of mycobacteriosis in patients with HIV

M.A. Savchenko

Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Оценить динамику клинико-лабораторных показателей, исходы заболевания на фоне различных схем лечения. Выявить основные маркеры неблагоприятного исхода или затяжного течения болезни.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, которые получали комплексную терапию (антиретровирусные и специфические антибактериальные препараты). В зависимости от исхода заболевания выделено две группы: клиническое излечение ($n = 38$) и летальный исход ($n = 32$). Проанализированы клинические проявления патологии, лабораторные показатели на разных этапах лечения, схемы и сроки проводимой терапии в сравниваемых группах. Проведен статистический анализ, эффективность терапии оценена при помощи метода Каплан – Майер, за основу взята используемая макролидная база антибактериальной терапии.

Результаты. Было выявлено, что все пациенты, у которых был зафиксирован неблагоприятный исход, имели генерализованную форму процесса. Пациенты, у которых МАК-инфекция развивалась в рамках синдрома восстановления иммунитета по типу разоблачения, были прогностически более благополучны ($p < 0,05$).

В группе клинического излечения зарегистрирован достоверно более высокий уровень CD4-лимфоцитов до лечения ($33,3 \pm 7,1$ против $9,9 \pm 3,2$ кл/мкл, $p < 0,05$). Значимая разница уровня CD4 сохранялась и после месяца комплексной терапии ($79,0 \pm 13,4$ против $32,2 \pm 9,1$, $p < 0,05$). Помимо более высоких показателей иммунограммы, первая группа также характеризовалась более высоким уровнем гемоглобина после месяца лечения ($108,3 \pm 3,2$ г/л против $76,7 \pm 5,2$ г/л, $p < 0,05$).

Регресс явлений интоксикации и лихорадки наблюдался раньше в группе излечения. При изучении использованной макролидной основы терапии микобактериоза получено, что срок выживаемости был достоверно выше среди пациентов, которые получали кларитромицин в первой линии (Каплан – Майер, $p < 0,05$ Breslow, Tarone – Ware). По данным данной выборки введение в схему лечения аминогликозидов не вносило значимых изменений в сроки и прогноз лечения.

Выводы. Длительное сохранение симптоматики болезни, сохраняющиеся глубокий иммунодефицит и анемия средней или тяжелой степени ассоциированы с неблагоприятным исходом. По результатам данной выборки кларитромицин следует считать препаратом

Abstract

Purpose. Analyze the dynamics of clinical and laboratory parameters, the outcomes of the disease on various treatment regimens. To identify the main markers of unfavorable outcome or protracted course of the disease.

Materials and methods. The study included 70 patients with HIV and mycobacteriosis who received complex therapy (antiretroviral and specific antibacterial drugs). Depending on the outcome of the disease, two groups were distinguished: clinical cure ($n = 38$) and lethal outcome ($n = 32$). The clinical manifestations of pathology, laboratory indicators at different stages of treatment, the scheme and terms of the therapy being carried out were analyzed on the basis of data from medical histories and ambulatory patient records. A statistical analysis was performed, the efficacy of therapy was evaluated using the Kaplan-Meier method, the macrolide in the first line of antibacterial therapy used was taken as the basis.

Results. All patients who died developed a disseminated form of the process. In cases when MAI developed within the unmasking immune restoration syndrome patients were prognostically more favorable ($p < 0,05$). In the clinical cure group, a significantly higher level of CD4 lymphocytes was recorded before treatment ($33,3 \pm 7,1$ versus $9,9 \pm 3,2$ cells / μ l, $p < 0,05$). A significant difference in the level of CD4 persisted after a month of complex therapy ($79,0 \pm 13,4$ versus $32,2 \pm 9,1$, $p < 0,05$). In addition to higher immunity values, the first group also had a higher hemoglobin level after a month of treatment ($108,3 \pm 3,2$ g / l versus $76,7 \pm 5,2$ g / l, $p < 0,05$).

The regression of intoxication and fever was observed earlier in the cure group. When studying the used macrolide basis for the treatment of mycobacteriosis, it was found that survival term was significantly higher among patients who received clarithromycin in the first line (Kaplan – Meier, $p < 0,05$ Breslow, Tarone-Ware). According to this sample, the introduction of aminoglycoside to the treatment regimen did not make significant changes in the timing and prognosis of treatment.

Conclusion. Prolonged persistence of the symptoms of the disease, persisting deep immunodeficiency and anemia of moderate or severe degree are associated with an unfavorable outcome. According to this sample, clarithromycin should be considered the drug of choice for the treatment of mycobacteriosis in HIV.

выбора в качестве основы терапии микобактериоза при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: терапия микобактериоза, ВИЧ-инфекция.

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) — это большая группа возбудителей, выделение которых в клиническом материале пациентов во всем мире регистрируется все чаще. Исходный скепсис в отношении нетуберкулезных микобактерий в роли этиологического агента сменился кропотливой работой по выделению патогенных для человека микроорганизмов.

Наиболее часто повсеместно встречающимся среди НТМ патогеном является *Mycobacterium Avium*. В группе иммунокомпетентных пациентов этот возбудитель провоцирует патологию органов дыхания, а у пациентов с иммунодефицитом — тяжелую распространенную инфекцию [1].

В настоящее время во всем мире наблюдается значимый прирост данной нозологии. В Российской Федерации наблюдается неуклонный рост доли микобактериозов в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции в последнее десятилетие [2]. Диссеминированная *Mycobacterium Avium Complex* (МАС) инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов — это быстро прогрессирующее, жизнеугрожающее состояние. Медиана выживаемости в эру до широкого введения антиретровирусной терапии после выявления заболевания составляла не более 189 дней [3].

Терапия противотуберкулезными препаратами по аналогии с лечением *M. tuberculosis* не приводила к ощутимому улучшению в прогнозе. Значительно преобразило прогноз для больного введение макролида в первую линию терапии. В последующем в практику вводились другие антибактериальные препараты с высоким потенциалом по регрессии микобактериозной бактериемии, но определить необходимое количество препаратов в схеме и адекватные комбинации не удавалось вследствие вынужденной полипрагмазии.

После отказа от определения чувствительности методом абсолютных концентраций и пропорций, которые использовались также по аналогии с фтизиатрической практикой, многообещающим выглядело определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотиков. Как выяснилось позже, клинический эффект препарата не всегда соответствовал показателям чувствительности к большинству антибактериальных препаратов. Абсолютно достоверными выглядели лишь значения минимальной ингибирующей концентрации макролидов [4].

Key words: mycobacteriosis therapy, HIV.

В то же время детальный анализ выявил, что клиническим излечением терапия МАК-инфекции заканчивается менее чем в половине случаев (39%), а смертность остается на уровне 17–20% [5]. Во многом это объясняется и возрастающей резистентностью к макролидам: с 0,5% в 1997 г. до 36% в 2003–2004 гг. вследствие широкого применения данной группы препаратов в амбулаторном звене [6].

До настоящего времени рекомендации разнятся в количестве препаратов, которое необходимо использовать для лечения заболевания. Критериев эффективности терапии и вовсе не существует.

Цель исследования — повысить эффективность лечения микобактериоза, вызванного *M. Avium*, и выявить основные предвестники неэффективности проводимой терапии микобактериоза, вызванного *M. Avium*, на основании анализа клинических и лабораторных показателей, данных инструментальных и рентгенологических исследований.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и базе поликлиники Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Проведены ретроспективный анализ и обработка данных историй болезни и амбулаторных карт 70 ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериологически верифицированным микобактериозом за период с 01.01.2005 г. по 01.01.2018 г. В 38 случаях (группа 1) на фоне приема специфической антибактериальной терапии в сочетании с антиретровирусной терапией пациенты успешно окончили курс лечения (клиническое излечение), еще в 32 случаях (группа 2), несмотря на лечение, зафиксирован летальный исход на фоне прогрессирования МАК-инфекции. С целью анализа течения заболевания и выявления основных терапевтических трендов в данных двух группах были рассмотрены социально-эпидемиологические характеристики, результаты клинико-лабораторных исследований, схемы и сроки лечения больных, а также заключительный клинический диагноз. Статистическая обработка выполнена с помощью программы SPSS 17.0. Сравнение непараметрических критериев выполнялось при помощи критерия Манна — Уитни. Анализ эффективности терапии проводился при помощи метода Каплан — Майер, за временной параметр принят срок от выявления болезни

до наступления исхода (летальный исход или окончание антибактериальной терапии на фоне клинического излечения). Пациенты в подавляющем большинстве случаев получали не менее 4 потенциально активных в отношении микобактериоза агентов, поскольку антибактериальные препараты из группы макролидов являются краеугольным камнем в лечении микобактериоза, было принято решение сравнивать группы на основании того, какой препарат назначался пациенту: кларитромицин или азитромицин.

Результаты и обсуждение

В группе клинического излечения (38 пациентов) было 23 мужчины (60,5%), 13 женщин (39,5%). Средний возраст составил $37,2 \pm 1,0$ лет. Превалировал половой путь передачи ВИЧ-инфекции: 25 человек (65,8%), парентеральный путь – в 13 случаях (34,2%). Абсолютное большинство пациентов не имели пенитенциарного анамнеза (34; 89,5%).

Впервые одновременно с выявлением микобактериоза диагноз ВИЧ-инфекции был установлен у 12 больных (31,6%), в 16 случаях (42,2%) ВИЧ-позитивный статус был известен более 5 лет. Более половины пациентов никогда не получали антиретровирусную терапию (22 человека, 57,9%), 2 пациента прервали назначенное им лечение.

В группе пациентов, у которых был зафиксирован летальный исход на фоне прогрессирования микобактериоза, средний возраст составил $33,3 \pm 1,0$ года. Распределение по полу было равным: 15 мужчин (46,9%) и 17 женщин (53,1%). Преобладал половой путь инфицирования: 25 пациентов (65,8%). Пациенты также не сообщали о пребывании в местах лишения свободы (30 человек, 93,8%).

Впервые ВИЧ-инфекция выявлена у 11 пациентов (34,4%), в 13 случаях о диагнозе больные знали более 5 лет (40,6%). Противовирусную терапию никогда не получали 26 пациентов (81,3%), четверым лечение назначалось, но они его прерывали.

Обращает на себя внимание, что по результатам анализа данной выборки пациенты, у которых МАК-инфекция развивалась на фоне синдрома иммунной реконституции по типу разоблачения, прогностически были более благополучны ($p < 0,05$). В группе успешного окончания терапии симптомы микобактериоза развились в рамках синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) на фоне начатой противовирусной терапии в 14 случаях (36,8%), во второй группе – лишь у 3 (9,4%). Эти данные косвенно коррелируют с клиническими рекомендациями США от 2019 AIDS Info, согласно которым, антиретровирусную терапию полагается начинать одновременно с антибактериальной терапией микобактериоза [7]. В то же время в работе соавторов из Австралии, опубликованной в 2017 г., указывается на отсутствие

достоверной разницы в уровне CD4-лимфоцитов и двухмесячной выживаемости между пациентами с МАК и СВИС МАК, и напротив, отмечается более длительное сохранение симптоматики в группе пациентов, у которых микобактериоз развился на фоне синдрома иммунной реконституции [8].

Ухудшение самочувствия большинство пациентов отмечали в течение длительного времени, от 2 и более месяцев: 25 человек (65,7%) в группе клинического излечения и 22 человека (68,7%) в группе прогрессирования МАК-инфекции.

В трети случаев симптоматика микобактериоза развивалась остро, в пределах 1 месяца: 13 пациентов (34,3%) и 10 пациентов (31,3%) соответственно, достоверно не различаясь ($p = 0,35$).

Во всех случаях, когда был зафиксирован летальный исход, развивалась генерализованная форма инфекции. В группе клинического излечения, помимо генерализованной формы, в 12 случаях (31,6%) зарегистрирована локализованная форма с поражением исключительно органов дыхания.

Практически все пациенты до начала этиотропной терапии получали противотуберкулезную терапию (от момента выявления кислотоустойчивых микобактерий в биологическом материале при бактериоскопии до культуральной верификации диагноза). Средняя продолжительность терапии противотуберкулезными препаратами не отличалась в 2 группах – $2,1 \pm 0,4$ (излечение) и $2,0 \pm 0,3$ мес. (прогрессирование).

Клинически более позднее обращение в медицинскую службу было ассоциировано с неблагоприятным исходом, статистически достоверной разницы получить не удалось, однако объективную оценку сложно провести и в силу других факторов: нередко пациенты, поступавшие в непрофильные медицинские учреждения до верификации диагноза, получали последовательно антибиотики широкого спектра в качестве монотерапии. Как следствие, формировалась устойчивость микобактерий к антибиотикам, и пациенты хуже реагировали на лечение, даже несмотря на условно более раннее попадание в систему здравоохранения.

Антиретровирусные препараты более чем в половине случаев (64,2%) назначались пациентам до начала специфической антибактериальной терапии: в ходе обследования или на фоне уже инициированной противотуберкулезной химиотерапии; в остальных случаях (35,8%) – на 2–4-й неделе лечения МАК-инфекции без достоверных различий в двух группах. Особый интерес вызвал тот факт, что статистически значимой разницы в сроках назначения антиретровирусной терапии (назначение в ходе обследования, на фоне противотуберкулезных препаратов или спустя 2–4 недели от начала этиотропной терапии) по отношению к прогнозу получено не было ($p = 0,68$).

Клиническое течение патологии значительно различалось в 2 группах. Так, снижение уровня лихорадки на фоне лечения наступало раньше в группе излечения: в течение первых 4 недель лечения – 31 случай (81,5%), в группе прогрессирования микобактериоза – 17 случаев (53,1%). Улучшение самочувствия к концу второго месяца лечения отмечалось в 32 случаях (84,2%), в группе прогрессирования микобактериоза – лишь в 10 случаях (31,2%). Получено статистически значимое отличие двух групп при сравнении клинического ответа на терапию и улучшения самочувствия на фоне антибактериальных препаратов на ранних сроках лечения (2–4 недели): $p < 0,05$.

Получены также достоверные различия в динамике лабораторных показателей. Средний уровень CD4-лимфоцитов был выше в группе клинического излечения до начала лечения: $33,3 \pm 7,1$ против $9,9 \pm 3,2$ кл/мкл в группе неблагоприятного исхода ($p < 0,05$). Динамика уровня CD4-лимфоцитов на фоне проводимой терапии характеризовалась сохранением значимых различий в двух группах: $79,0 \pm 13,4$ кл/мкл после первого месяца лечения и $99,1 \pm 14,0$ кл/мкл после 3 месяцев комбинированной терапии в группе 1 против $32,2 \pm 9,1$ кл/мкл (1 месяц) и $29,1 \pm 6,7$ кл/мкл (3 месяца) в группе прогрессирования заболевания ($p < 0,05$) (рис. 1).

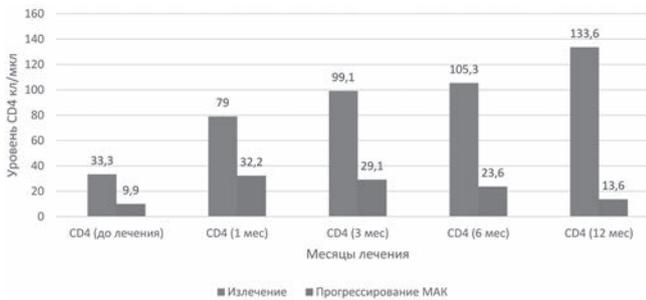


Рис. 1. Динамика CD4-лимфоцитов в двух группах

У пациентов первой группы наблюдалось более быстрое снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ на фоне проводимой терапии. Быстрое снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ ассоциировалось с благоприятным прогнозом, $p = 0,1$ (рис. 2). Впрочем, следует отметить, что непосредственное подавление вирусной нагрузки ВИЧ мало коррелировало с регрессом симптоматики и течением болезни.

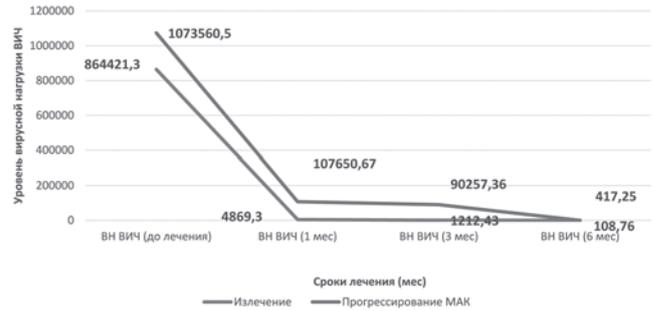


Рис. 2. Динамика снижения вирусной нагрузки ВИЧ

Пациенты обеих групп исходно имели анемию средней степени тяжести без достоверного отличия. Картина гемограммы значительно видоизменилась к концу первого месяца комплексной терапии: $108,3 \pm 3,2$ г/л в группе излечения против $76,7 \pm 5,2$ г/л в группе прогрессирования МАК-инфекции ($p < 0,05$) (рис. 3).



Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина

Ранее опубликованные работы сообщают противоречивые сведения в свете сравнения эффективности макролидной основы. В 1998 г. издана работа, согласно которой кларитромицин был предпочтительнее на основании стерилизации крови к 16-й неделе лечения и благоприятного клинического исхода. Уже в 2000 г. по данным другого многоцентрового исследования, в котором проводилось сравнение терапии азитромицином в дозе 250 мг, 500 мг и кларитромицином 1000 мг, достоверного различия в смертности и снижению бактериемии (24 недели) между азитромицином 500 мг и кларитромицином 1000 мг не было получено. В то же время авторы сходятся во мнении о более быстром регрессе симптомов на фоне терапии кларитромицином [9, 10].

В настоящем исследовании эффективность терапии в зависимости от макролидной основы оценивалась методом статистического анализа выживаемости Каплан – Майер. Получено достоверное различие при сравнении кларитромицина и азитромицина в группе умерших пациентов ($p < 0,05$ Breslow, Tarone-Ware) $11,5 \pm 1,3$ мес. и $6,4 \pm 1,4$ мес. соответственно (рис. 4). Выживаемость среди пациентов, получавших кларитромицин, была почти в два раза выше, что подтверждает предпочтительность данного препарата в первой линии антибактериальных препаратов при лечении микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

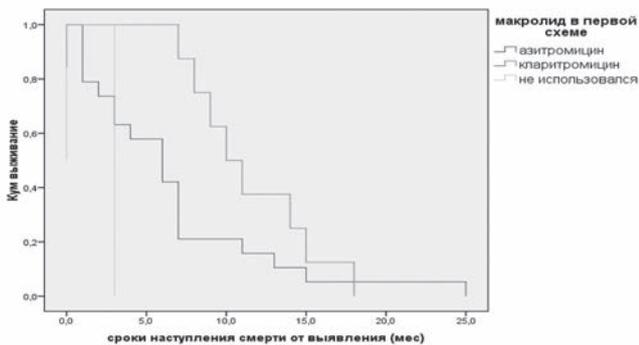


Рис. 4. Выживаемость в зависимости от макролидной основы в группе прогрессирования МАК-инфекции

В группе клинического излечения достоверного отличия по эффективности применения препаратов не было получено: $12,8 \pm 1,3$ мес. до окончания курса антибактериальной терапии в группе азитромицина и $11,6 \pm 1,3$ мес. в группе кларитромицина. Обращала на себя внимание небольшая группа пациентов (3 человека), которым кларитромицин назначался вместо азитромицина, на фоне низкой эффективности последнего с благоприятным клиническим эффектом (рис. 5). Среди них двое больных получали антибактериальную терапию более 2 лет. Предстоит отдельно рассмотреть данные случаи, чтобы понять, идет речь о возможной «хронизации» инфекции или о несвоевременной остановке лечения.

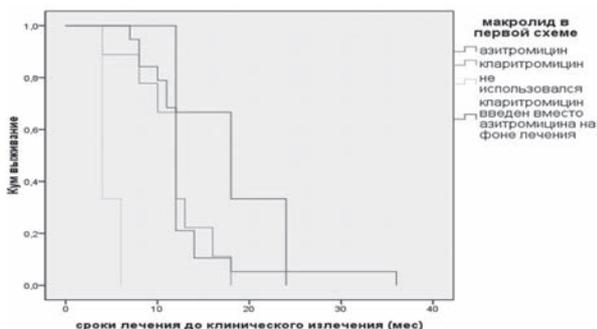


Рис. 5. Сроки терапии в зависимости от макролидной основы в группе клинического излечения МАК-инфекции

В свете изменяющегося спектра чувствительности к антибактериальным препаратам необходимо также проведение дополнительных работ по сравнению эффективности того или иного препарата. Частое применение азитромицина в поликлиниках (трехдневный курс при острых респираторных вирусных инфекциях) мог дополнительно сместить чашу весов в пользу кларитромицина.

В литературе нередко встречаются данные о высокой эффективности аминогликозидов в отношении НТМ [11]. В связи с этим дополнительно было проведено сравнение сроков выживаемости и лечения пациентов, которым назначался антибактериальный препарат из этой группы (чаще всего амикацин).

В группе клинического излечения в среднем срок до окончания курса составлял $12,5 \pm 1,1$ месяцев у пациентов, которые не получали аминогликозиды, и $19,0 \pm 4,3$ месяцев у пациентов, которым добавлялся препарат данной группы к схеме терапии ($p = 0,23$).

В группе прогрессирования срок выживаемости был $5,2 \pm 2,3$ месяцев (аминогликозиды не использовались) и $5,6 \pm 0,9$ месяцев (использовались), $p = 0,6$.

Введение аминогликозида в схему лечения, таким образом, по данным этой выборки не приносило значимого изменения в прогноз для пациента, как в случае благоприятного исхода, так и в случае прогрессирования болезни.

Заключение

Предвестниками неэффективности лечения служат: медленное снижение лихорадки, длительные сроки регресса симптоматики болезни; лабораторными критериями – длительно сохраняющаяся анемия, медленный прирост CD4. Применение кларитромицина в макролидной основе терапии является более предпочтительным по результатам данной выборки. Дополнительного анализа требует сравнение клинической картины и прогноза пациентов, у которых микобактериоз развивается в рамках синдрома иммунной реконституции. Кроме того, отдельного рассмотрения заслуживает группа пациентов с явлениями хронизации инфекции и сроком лечения, достигающим 2 и 3 лет.

Литература

1. Zweijpenning S.M.H., van Ingen J., Hoefsloot W. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, Vol. 39, No. 03, pp. 336–342. URL: DOI: 10.1055/s-0038-1660864.
2. Пантелеев, А.М. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 40–45.

3. Lauren F. Collins, Meredith E. Clement and Jason E. Stout. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients with Human Immunodeficiency. Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992–2015. *Open Forum Infectious Diseases*, 2017, Vol. 4, Issue 3, Summer. URL: DOI: 10.1093/ofid/ofx120.

4. Heifets L. Susceptibility Testing of Mycobacterium avium Complex Isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996, Vol. 40, No. 8, pp. 1759-1767.

5. H.-B. Xu & R.-H. Jiang & L. Li. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, Vol. 33, pp.347-358. URL: DOI: 10.1007/s10096-013-1962-1.

6. Gardner E.M., Burman W.J., DeGroot M.A., Hildred G., Pace N.R. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new Mycobacterium avium complex isolates recovered from HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.*, 2005, Oct 1, 41(7), pp.1041-1044.

7. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

8. Smibert O.C., Trubiano J.A., Cross G.B., Hoy J.F. Short Communication: Mycobacterium avium Complex Infection and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Remain a Challenge in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, Dec;33(12):1202-1204. URL: DOI: 10.1089/AID.2017.0030.

9. Thomas T. Ward, David Rimland, Carol Kauffman, Mark Huycke, Thomas G. Evans, Leonid Heifets for the Veterans Affairs HIV Research Consortium, Randomized, Open-Label Trial of Azithromycin Plus Ethambutol vs. Clarithromycin Plus Ethambutol as Therapy for Mycobacterium avium Complex Bacteremia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, Vol. 27, Issue 5, pp. 1278–1285. URL: DOI: 10.1086/514999.

10. M. Dunne, J. Fessel, P. Kumar, G. Dickenson, P. Keiser, M. Boulos, M. Mogyros, A. C. White, P. Cahn, M. O'Connor, D. Lewi, S. Green, J. Tilles, C. Hicks, J. Bissett, M. M. E. Schneider, R. Benner. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Azithromycin and Clarithromycin in the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*, November 2000, Vol. 31, Issue 5, 15, pp. 1245–1252. URL: DOI: 10.1086/317468.

11. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*, 2012, Jun;15(3), pp.149-161. URL: DOI: 10.1016/j.drug.2012.04.001.

References

1. Zweijpenning S.M.H., van Ingen J., Hoefsloot W. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Semin. Respir.*

Crit. Care Med., 2018, Vol. 39, No. 03, pp. 336–342. URL: DOI: 10.1055/s-0038-1660864.

2. Panteleev A.M., Dracheva, M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Kliniko-laboratornye osobennosti mikobakterioza u bol'nyh VICH-infekciej // *Zhurnal infektologii.*, 2016. Vol. 8, No. 3, pp. 40–45 (In Russ.).

3. Lauren F. Collins, Meredith E. Clement and Jason E. Stout. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients with Human Immunodeficiency. Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992–2015. *Open Forum Infectious Diseases*, 2017, Vol. 4, Issue 3, Summer. URL: DOI: 10.1093/ofid/ofx120.

4. Heifets L. Susceptibility Testing of Mycobacterium avium Complex Isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996, Vol. 40, No. 8, pp. 1759-1767.

5. H.-B. Xu & R.-H. Jiang & L. Li. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, Vol. 33, pp.347-358. URL: DOI: 10.1007/s10096-013-1962-1.

6. Gardner E.M., Burman W.J., DeGroot M.A., Hildred G., Pace N.R. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new Mycobacterium avium complex isolates recovered from HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.*, 2005, Oct 1, 41(7), pp.1041-1044.

7. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

8. Smibert O.C., Trubiano J.A., Cross G.B., Hoy J.F. Short Communication: Mycobacterium avium Complex Infection and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Remain a Challenge in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, Dec;33(12):1202-1204. URL: DOI: 10.1089/AID.2017.0030.

9. Thomas T. Ward, David Rimland, Carol Kauffman, Mark Huycke, Thomas G. Evans, Leonid Heifets for the Veterans Affairs HIV Research Consortium, Randomized, Open-Label Trial of Azithromycin Plus Ethambutol vs. Clarithromycin Plus Ethambutol as Therapy for Mycobacterium avium Complex Bacteremia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, Vol. 27, Issue 5, pp. 1278–1285. URL: DOI: 10.1086/514999.

10. M. Dunne, J. Fessel, P. Kumar, G. Dickenson, P. Keiser, M. Boulos, M. Mogyros, A. C. White, P. Cahn, M. O'Connor, D. Lewi, S. Green, J. Tilles, C. Hicks, J. Bissett, M. M. E. Schneider, R. Benner. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Azithromycin and Clarithromycin in the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*, November 2000, Vol. 31, Issue 5, 15, pp. 1245–1252. URL: DOI: 10.1086/317468.

11. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*, 2012, Jun;15(3), pp.149-161. URL: DOI: 10.1016/j.drug.2012.04.001.

Автор:

Савченко Михаил Андреевич – врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-85-56, e-mail: inf.ma.savchenko@gmail.com