

Ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga. Diagnostikos ir gydymo problemos

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE. PROBLEMS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Identifikuota daugiau nei 200 ne tuberkuliozinių mikobakterijų (NTM), iš kurių tik nedidelė dalis gali sukelti infekciją žmogui. Dažniausiai šios mikobakterijos nulemia NTM sukeltą plaučių ligą. NTM gali būti aptinkamos vandenyje ir dirvožemyje, o jų radimas skrepliuose negali būti laikomas ligos įrodymu. NTM įprastai sukelia infekciją tik tada, kai žmogus jau serga gretutine plaučių liga arba turi imuniteto sutrikimą. Liga turi ilgą inkubacijos laikotarpį, lėtai besivystančius nespecifinius simptomus, todėl gali būti sudėtinga ją atskirti nuo kitų panašiai pasireiškiančių plaučių ligų. NTM sukeltos plaučių ligos diagnostika dažnai yra ilga ir sudėtinga. Netgi nustačius teisingą diagnozę, svarbu įvertinti, ar gydymo nauda viršija riziką, nes gydymas yra ilgas ir jo poveikis kai kurių sukėlėjų atveju gali būti ribotas.

Reikšminiai žodžiai: ne tuberkuliozės mikobakterijos, tuberkuliozė, makrolidai, cistinė fibrozė.

Summary. To date, more than 200 non-tuberculous mycobacteria (NTM) have been identified. However, only a small number of them can cause infection in humans. The most common disease caused by NTM is NTM pulmonary disease. NTMs can be found in water and soil, and their detection in sputum alone is not proof of disease. NTM usually only causes infection when a person already has an underlying lung disease or an immune deficiency. Because the NTM pulmonary disease has a long incubation period and slowly developing non-specific symptoms, it can be difficult to distinguish it from other lung diseases with similar manifestations. Often, the diagnosis also takes time. Even after establishing the correct diagnosis, it is important to determine whether the benefits of the treatment outweigh the risks because the treatment is long, and its effect, in the case of some pathogens, may be limited.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, tuberculosis, macrolides, cystic fibrosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1481>

ĮVADAS

Mikobakterijas rekomenduojama skirstyti į tris grupes: priklausančias *Mycobacterium tuberculosis* kompleksui, raupsus sukeliančią *Mycobacterium leprae* ir ne tuberkuliozės mikobakterijas (NTM). Šiuo metu identifikuota ir izoliuota daugiau kaip 200 NTM (kasmet nustatoma vis daugiau), tačiau kliniškai reikšmingomis laikomos tik apie 30 iš jų [1–2].

NTM gali būti randamos gyvūnų organizmuose, aplinkoje (vandenyje, dirvožemyje), taip pat gali kolonizuoti vonias, akvariumus, vandens sistemas, dušo galvas, daigyklas, hemodializių klinikas [3–4] (1 lentelė).

NTM – mikroaerobiniai mikroorganizmai, augantys tada, kai aplinkoje yra 6–12 proc. deguonies. Šios mikobakterijos turi daug lipidų turinčią sienelę, pasižymi metabolinėmis savybėmis,

lemiančiomis lėtą jų dauginimąsi. NTM hidrofobinė sienelė yra optimali struktūra bioplėvelei sudaryti, todėl NTM gana atsparios temperatūrai, daugumai antibiotikų ir dezinfektantų, prastai auga pasėlių

1 lentelė. Ne tuberkuliozės mikobakterijų šaltiniai aplinkoje

Šaltinio tipas	Dažniausiai aptinkamos ne tuberkuliozės mikobakterijos
Natūralūs vandens šaltiniai (upeliai, upės, ežerai, tvenkiniai, jūros vanduo)	MAK, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. marinum</i>
Žmogaus sukurti vandens šaltiniai (geriamojo vandens vamzdynai, vandens talpyklos, kubilai, baseinai, dušo galvos, vandens maišytuvai, ledo gaminimo mašinos, ledas, geriamasis vanduo buteliuose)	MAK, <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i>
Aerozoliai (dušai, kubilai, drėkintuvai, baseinai, oro kondicionieriai)	MAK, <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Kita (natūralios dirvos dulkės, vazoninė žemė, durpių samanos, namų dulkės)	MAK, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i>

MAK – *M. avium* kompleksas.

Pulmonologija ir alergologija

kultūrose, tačiau geba ilgai išlikti ant gyvų ir negyvų paviršių [1].

NTM dažniausiai skirstomos pagal augimo greitį – į greitai augančias (augimas kultūrose pradėdamas stebėti greičiau nei per 7 d.) ir lėtai augančias (augimas kultūrose pradėdamas stebėti po 7 d. ir vėliau) (2 lentelė). Pastebėta, kad lėtai augančios NTM yra aptinkamos dažniau ir turi didesnę atsparumo vaistams riziką [5].

Kaip minėta, iš visų NTM, randamų aplinkoje, žmogui pavojinga mažesnioji dalis, tačiau šios mikobakterijos gali sukelti išplitusias arba vietines įvairių organų infekcijas. Dažniausiai infekuojami organai: plaučiai, oda, minkštieji audiniai, limfmazgiai, tačiau taip pat nustatoma chirurginių žaizdų infekcijų, su implantais arba kateteriais susijusių infekcijų [6, 7].

Nors dėl ilgo inkubacijos laikotarpio nustatyti infekcijos šaltinio ir tikslaus užsikrėtimo laiko dažniausiai neįmanoma, manoma, kad NTM užsikrėčiama ne nuo kito sergančio žmogaus, bet iš aplinkos [1, 8], todėl sergantieji NTM infekcijomis nelaikomi epidemiologiškai pavojingais. Išimtimi laikomas tik NTM perdavimas tarp sergančiųjų cistine fibroze – aprašyta atvejų, kai tarp šių pacientų, kurie kontaktavo vieni su kitais, nustatytas užsikrėtimais tais pačiais *M. abscessus* štamais [9].

Sergamumas NTM infekcijomis žymiai varijuoja, priklausomai nuo skirtingų geografinių vietovių. Pasauliniu mastu žmonėms dažniausiai nustatomos NTM priklauso *M. avium* kompleksui (MAK, kuriam priklauso 12 NTM rūšių, tarp kurių dažniausi patogenai – *M. avium*, *M. intracellulare* ir *M. chimaera*), tačiau jų pasiskirstymas geografiniuose regionuose skirtingas: MAK sudaro 31 proc. NTM izoliatų Pietų Amerikoje, 52 proc. Šiaurės Amerikoje ir 71 proc. Australijoje [10]. *M. abscessus* porūšiai (*M. abscessus* sub. *abscessus*, *M. abscessus* sub. *boletii*, *M. abscessus* sub. *massiliense*), nors ir retesni, taip pat kelia grėsmę dėl didelio šių bakterijų atsparumo antibiotikams [11, 12].

Pastaruosiu metu sergamumas NTM sukelta plaučių liga (NTM-PL) daugelyje pasaulio šalių didėja (daugiausia ten, kur yra mažas sergamumas tuberkulioze) [13], ypač tarp vyresnio amžiaus žmonių arba tų, kuriems jau anksčiau diagnozuotos bronhektazės [12, 14]. Jungtinėse Amerikos Valstijose sergamumas NTM sukeltomis infekcijomis padidėjo nuo 2,4 atvejų 100 000 gyventojų (1980 m.) iki 15,2 atvejų 100 000 gyventojų (2013 m.) [15]. Panašios tendencijos stebimos ir kitose šalyse, pavyzdžiui, Didžiojoje Britanijoje, kur sergamumas NTM infekcijomis nuo 1995 m. iki 2006 m. padidėjo trigubai (nuo 0,9 atvejų iki 2,9 atvejų 100 000 gyventojų [16]), taip pat Pietų Korėjoje [17], Danijoje [18] ir Vokietijoje [19]. Vieną didžiausių rizikų susirgti NTM infekcija gresia pacientams, kuriems nustatyta cistinė fibrozė – rizika maždaug 10 000 kartų didesnė, palyginti su bendrąja populiacija [20].

Sergamumo didėjimo priežastys nėra pakankamai

2 lentelė. Ne tuberkuliozės mikobakterijų, sukeliančių infekcijas žmonėms, klasifikacija pagal augimo greitį [4]

Lėtai augančios ne tuberkuliozės mikobakterijos
Fotochromogenai (gamina pigmentą šviesoje): <ul style="list-style-type: none">– <i>Mycobacterium kansasii</i>– <i>M. marinum</i>
Skotochromogenai (gamina pigmentą augdamas tamsoje): <ul style="list-style-type: none">– <i>M. scrofulaceum</i>
Ne chromogenai (negamina pigmento): <ul style="list-style-type: none">– <i>M. avium</i> komplekso bakterijos (<i>M. avium</i>, <i>M. intracellulare</i>, <i>M. chimaera</i>)– <i>M. ulcerans</i>– <i>M. xenopi</i>– <i>M. simiae</i>– <i>M. malmoense</i>– <i>M. szulgai</i>– <i>M. haemophilum</i>
Greitai augančios ne tuberkuliozės mikobakterijos
<ul style="list-style-type: none">– <i>M. abscessus</i> (<i>M. abscessus</i> sub. <i>abscessus</i>, <i>M. abscessus</i> sub. <i>boletii</i>, <i>M. abscessus</i> sub. <i>massiliense</i>)– <i>M. fortuitum</i>– <i>M. chelonae</i>

aiškios, bet manoma, kad tai gali būti sukeliama daugelio veiksnių, priklausomų nuo aplinkos, infekuotųjų ir bakterijų [2]. Kai kurie iš šių veiksnių, mokslinės literatūros duomenimis, galėtų būti senstanti populiacija, didėjantis pacientų, sergančių lėtinėmis ligomis (tarp jų lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), cistine fibroze, onkologinėmis ligomis, cukriniu diabetu) ir imunosupresinėmis būklėmis skaičius [21]. Taip pat žinoma, kad NTM dažniau aptinkamos šilto klimato vietovėse [22]. 40 proc. žmonių populiacijos šiuo metu gyvena tropinėje klimato juostoje, tačiau dėl klimato kaitos tropikai užims vis didesnę planetos dalį [23].

Pastebėta, kad šalyse, kur vykdoma BCG (angl. *Bacillus Calmette-Guérin*, liet. vakcina nuo tuberkuliozės) vakcinacija, NTM infekcijos retesnės, nes BCG vakcina taip pat apsaugo ir nuo NTM [24–26]. Kai kuriose šalyse, kur sergamumas tuberkulioze mažas, sergamumas NTM infekcijomis jau lenkia sergamumą tuberkulioze [27]. Nors NTM infekcija ir išlieka reta liga, vis didėja tikimybė gydyti šia liga sergančius pacientus klinikinėje praktikoje.

NE TUBERKULIOZĖS MIKOBAKTERIJŲ SUKELIAMA PLAUČIŲ LIGA

Nors NTM infekcija gali pasireikšti įvairiais klinikiniais sindromais, plaučių infekcija yra pati dažniausia [13]. Plaučių ligą dažniausiai sukelia NTM priklausančios *M. avium* kompleksui (*M. avium*, *M. intracellulare*, ir *M. chimaera*), *Mycobacterium kansasii*, tarp lėtai augančių NTM – *Mycobacterium xenopi* ir *Mycobacterium abscessus* tarp greitai augančių NTM [2].

NTM-PL įprastai susergama tik tada, kai plaučiai jau yra pažeisti kitos ligos (pvz., bronhektazių, LOPL, cistinės fibrozės, tuberkuliozės) [28], absoliuti dauguma su NTM susidūrusių žmonių nesuserga NTM in-

fekcijomis. Kiti NTM-PL rizikos veiksniai išvardyti 3 lentelėje.

Imuninis atsakas į NTM yra panašus į imuninį atsaką į tuberkuliozės mikobakterijas bei prasideda nuo makrofagų aktyvacijos [34]. Imuniteto gebėjimui pašalinti NTM svarbi nesutrikdyta T limfocitų veikla [35], pakankamas interleukino 10, interferono gama kiekis [36]. NTM-PL patogenezė taip pat panaši į tuberkuliozės: formuojasi granulomos, galima diseminacija [8].

NTM virulentiškumas žemas, augimas lėtas, o inkubacijos laikotarpis ilgas (nuo kelių mėnesių iki kelių metų), todėl simptomai taip pat pasireiškia lėtai. Kai kuriais atvejais gali dominuoti gretutinės plaučių ligos (pvz., cistinės fibrozės arba LOPL) simptomai [37].

Įprastai NTM-PL klasifikuojama į tris formas, remiantis sukeliama patologija: fibrokaverninė plaučių liga, židininė bronchektazinė plaučių liga ir hipersensitivityvinis pneumonitas [5]. Šios ligos formos atskiriamos remiantis radiologiniais požymiais krūtinės ląstos rentgenogramoje arba kompiuterinėje tomografijoje.

Fibrokaverninės plaučių ligos klinikiniai simptomai įprastai nespecifiniai: pūlingas skrepliavimas, dusulys, kraujo atkosėjimas, skausmas krūtinėje, karščiavimas, svorio kritimas, bendras silpnumas, prakaitavimas naktimis [28, 38]. Židininės bronchektazinės plaučių ligos simptomai panašūs, tik įprastai švelnesni. Hipersensitivityvinis pneumonitas sukiamas didelio kiekio NTM įkvėpimo su aerozoliais [28].

Sergant pastarąja NTM-PL forma, stebima poūmė ligos pradžia. Įprastai šia liga serga jaunesnio amžiaus žmonės, kuriems nenustatyta kita struktūrinė plaučių liga ir prognozė dažniausiai būna gera [28].

Remiantis Borges dos Anjos ir kt. [39] 2020 m. atlikta literatūros apžvalga aštuoniolikoje mokslinių tyrimų, kuriuose vertinami NTM-PL sukelti radiologiniai pokyčiai, dažniausiai plaučiuose rasta kavitacija (88,9 proc. tyrimų metu), bronchektazės (77,8 proc.), židiniai (55,6 proc.), konsolidacija (50 proc.), skystis pleuros ertmėje (50 proc.), fibrozė, plaučių architektūros sudarymas arba tūrio sumažėjimas (38,9 proc.), matinio stiklo vaizdas (33,3 proc.), limfadenopatija (27,8 proc.), atelektazė (22,2 proc.), sprostančios šakelės vaizdas (22,2 proc.), hidropneumotoraksas arba pneumotoraksas (11,6 proc.), bronchiolitas (5,6 proc.).

DIAGNOSTIKA

NTM randamos aplinkoje ir gali kolonizuoti kvėpavimo takus, todėl jų išauginimas iš paciento skreplių

3 lentelė. Ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos rizikos veiksniai [13, 29–33]

Įgyti struktūriniai plaučių pažeidimai	<ul style="list-style-type: none"> – LOPL – Bronchektazės – Buvusi plaučių tuberkuliozė – Plaučių vėžys – Idiopatinė plaučių fibrozė – Silikozė – Anglies darbininkų pneumokoniozė
Genetiniai plaučių pažeidimai	<ul style="list-style-type: none"> – Cistinė fibrozė – Alfa-1 antitripsino deficitas – Pirminė ciliarinė diskinezija – Plaučių alveolinė proteinozė – Williams-Campbell sindromas – Mounier-Kuhn sindromas
Lady Windermere sindromas	– Baltaodės moterys po menopauzės, liekno kūno sudėjimo, turinčios skeleto anomalijų (pvz., <i>pectus excavatum</i> , skoliozė) bei bronchektazių vidurinėje skiltyje
Imunodeficitai	<ul style="list-style-type: none"> – Pirminiai imunodeficitai (angl. <i>Mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i>, MSMD, mutacijos interleukino 12, interferono gama, STAT1 kelyje); sunkus kompleksinis imunodeficitas, monoMAC sindromas (mutacijos GATA2)) – AIDS (šiuo atveju būdingesnė diseminuota NTM liga) – Autoantikūnai interferonui gama (būdinga Rytų Azijos populiacijai)
Vaistų vartojimas	<ul style="list-style-type: none"> – Citotoksiniai vaistai – Imunosupresantai (gliukokortikoidai, TNF alfa inhibitoriai)
Kita	<ul style="list-style-type: none"> – Vitamino D stygius – Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė – Hematologinės piktybinės ligos – Kaulų čiulpų transplantacija – Organų transplantacija – Lėtinė aspiracija – Gastroezofaginio reflukso liga – Alkoholizmas – Cukrinis diabetas – Reumatoidinis artritas – Mažas kūno masės indeksas

AIDS – įgytas imunodeficitas sindromas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TNF – tumoro nekrozės veiksnys; NTM – ne tuberkuliozės mikobakterijos.

nebūtinai reiškia, kad pacientas serga NTM-PL. Svarbu atskirti kolonizaciją nuo infekcijos, kuri pasireiškia invazija į audinius ir gali sukelti progresuojančią plaučių ligą. Kita vertus, NTM-PL radiologiniai ir klinikiniai pokyčiai nėra specifiniai, o gali būti panašūs į kitas ligas, tokias kaip tuberkuliozė, pasikartojanti aspiracija, pneumonitai, bronchektazės, histoplazmozė, aspergiliozė arba plaučių vėžys, todėl norint nustatyti NTM-PL svarbi diferencinė diagnostika, o NTM būtinai turi būti patvirtinta mikrobiologiškai [4].

NTM-PL įprastai kliniškai ir radiologiškai panašiau sia į plaučių tuberkuliozė [40, 41]. Abiejų ligų atveju, skrepliuose arba kituose respiraciniuose ėminiuose gali būti randama rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) (1 pav.) [8]. Mikroskopiškai NTM galima tik įtarti, nes įprastai nestebima tuberkuliozės mikobakterijoms būdingo spiralinio išsidėstymo [4]. Klinikinėje praktikoje NTM įprastai įtariama respiraciniuose ėminiuose radus RAB, tačiau nenustačius *M. tuberculosis* komplekso DNR greitais genotipiniais testais. Visgi, auksinis labora-

Pulmonologija ir alergologija

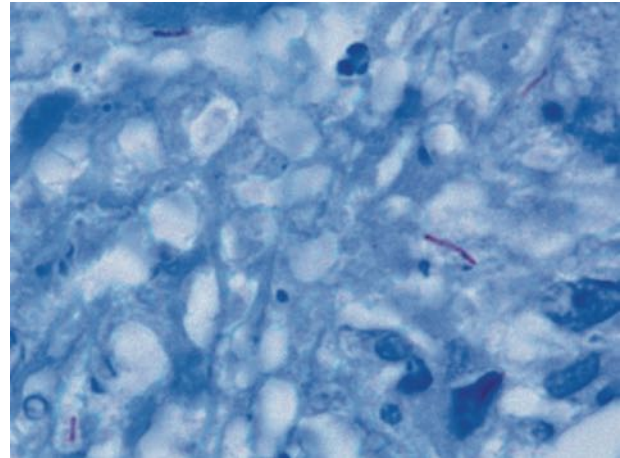
torinės diagnostikos standartas, kaip ir tuberkuliozės atveju, yra patogeno išauginimas pasėlyje [9, 42].

Remiantis, tarptautinėmis rekomendacijomis, vienkartinio NTM išauginimo skreplių pasėlyje NTM-PL diagnozei nepakanka (svarbu atskirti kolonizaciją nuo infekcijos). Reikalinga klinikinių, radiologinių ir mikrobiologinių duomenų sintezė. Diagnostiniai NTM-PL kriterijai pateikiami 4 lentelėje.

Laboratorinė diagnostika svarbi diagnozuojant NTM-PL, ne tik nustatant ligos buvimą, bet ir identifikuojant konkretų patogeną (*M. abscessus* atveju – net iki porūšio) [2]. NTM identifikacija labai svarbi dėl to, kad priklausomai nuo sukėlėjo rūšies gali žymiai skirtis gydyti rekomenduojami vaistai [8]. NTM identifikacijai gali būti naudojami įvairūs biocheminiai testai (niacino akumuliacijos, arilsulfatazės, nitratų redukcijos, augimo MacConkey agaru kultūroje ir kt. [43]), tačiau siekiant nustatyti NTM fenotipiniu būdu ir vėliau atlikti identifikaciją biocheminiais metodais, laboratorinės diagnostikos laikas gali užtrukti iki 2 mėn. [44]. Dėl šių priežasčių NTM identifikacijai vis dažniau naudojami genotipiniai molekuliniai tyrimai (polimerazės grandinės hibridizacija ir kt.) [4], atsiranda vis daugiau duomenų apie viso genomo sekoskaitos naudą NTM identifikavimui ir atsparumo vaistams nustatymui [45]. Nors viso genomo sekoskaitos kaina kasmet mažėja, siekiant pradėti naudoti šį metodą klinikinėse laboratorijose, vis dar reikalingas didelis pradinis kapitalas ir gerai apmokytas personalas. Be to, rezultatų gavimas užtrunka ilgiau, nei naudojant greitus genotipinius tyrimus, nes DNR izoliuoti ir viso genomo sekoskaitai atlikti vis tiek reikia išauginti NTM pasėlyje. Siekiant apeiti šį metodo trūkumą, atliekami moksliniai tyrimai, vertinant viso genomo sekoskaitos galimybes iš klinikinių ėminių.

Rekomenduojama, kad visos iš respiracinių ėminių išskirtos NTM būtų identifikuojamos bent jau iki rūšies. *M. abscessus* turi būti identifikuojama iki porūšio (*M. a. abscessus*, *M. a. bollettii* ir *M. a. massiliense*).

NTM atsparumo vaistams tyrimai laikomi prieštariniais [4], nes dažnai nustatomi neatitikimai tarp jautrumo vaistui *in vitro* ir atsako į gydymą. Nustačius *M. kansasii*, rekomenduojami atsparumo rifampicinui ir klaritromicinui tyrimai, o jei nustatytas atsparumas rifampicinui, būtina papildomai vertinti atsparumą amikacinui, ciprofloksacinui, doksiciklinui, linezolidui, minociklinui, moksifloksacinui, rifabutiniui ir trimetoprimui-sulfametosazolui. Nustačius *M. avium*, rekomenduojama tirti dėl atsparumo makrolidams, amikacinui, nustačius *M. abscessus* – dėl atsparumo makrolidams ir amikacinui, taip pat vertinti atsparumą tigeciklinui, imipenemui, minociklinui, doksiciklinui, moksifloksacinui, linezolidui, kotrimoksasoliui ir klofaziminui. Nustačius *M. xenopi*, atsparumo tirti nerekomenduojama. Atliekant fenotipinius atsparu-



1 pav. Rūgščiai atsparios bakterijos Ziehl-Nielsen mikroskopijos tyrimo metu

Prieiga internete: <https://picryl.com/media/mycobacterium-tuberculosis-ziehl-neelsen-stain-640-c53bef>

4 lentelė. Diagnostiniai ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos kriterijai [2]

Klinikiniai	Respiraciniai arba sisteminės intoksikacijos simptomai	Reikalingi abu
Radiologiniai	Krūtinės ląstos rentgenogramoje – židiniai arba ertminiai pokyčiai, arba krūtinės ląstos KT bronchektazės su daugiais židiniai	
Diferencinė diagnostika	Kitų plaučių ligų, galinčių sukelti šiuos pokyčius, paneigimas	
Mikrobiologiniai, histologiniai	Dviejuose skirtinguose skreplių pasėliuose auga NTM arba NTM auga bronchų išplovų arba BAL pasėlyje, arba Plaučių audinio histologiniame tyrime stebimas granulomatozinis uždegimas arba RAB ir histologinės medžiagos, arba respiracinių ėminių pasėlyje išauga NTM	

BAL – bronchoalveolinis lavažas; KT – kompiuterinė tomografija; NTM – ne tuberkuliozės mikobakterijos; RAB – rūgščiai atsparios bakterijos.

mo vaistams tyrimus, rekomenduojama juos atlikti remiantis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) rekomendacijomis [46].

NTM-PL GYDYMAS

Rekomenduojama NTM-PL gydymo schema priklauso nuo sukėlėjo rūšies (kai kuriais atvejais ir porūšio), ligos išplitimo, gretutinių ligų ir atsparumo vaistams tyrimų rezultatų. Nors vaistai skiriami ilgai (įprastai, ne mažiau kaip 12 mėn. po to, kai pasėliai tampa neigiami) ir gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, gydymo rezultatai dažnai suboptimalūs ir galima reinfekcija [2]. Gydymo sėkmė daugiausia priklauso nuo infekciją sukėlusios NTM rūšies, pavyzdžiui, *M. malmoense* ir *M. kansasii* infekcijos atveju sėkmingo gydymo tikimybė gali siekti 80–90 proc., MAK – 39–70 proc., o *M. abscessus* – tik 30–50 proc.

[47, 48]. Jei nustatomas MAK atsparumas makrolidams, MAK sukelta plaučių liga sergantiems pacientams, nepaisant skiriamo gydymo, gresia 10 proc. mirties tikimybė per metus [49].

Diagnozavus NTM-PL, gydymas turėtų būti skiriamas ne visais atvejais. Sprendimas turėtų būti priimamas gydytojų konsiliumo, atsižvelgiant į paciento valią, metu. Reikalinga apsvarstyti gydymo naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į NTM patogeniškumą, gydymo sėkmės galimybę, ligos progresavimo tikimybę, vaistų nepageidaujamas reakcijas, kryžmines reakcijas ir gretutines ligas [31, 33]. Nusprendus pradėti NTM-PL gydymą, jo trukmė turi būti ne trumpesnė nei 12 mėn. po skreplių pasėlio konversijos [2, 28]. Optimali gydymo trukmė nežinoma. Jeigu pacientas patenka į didelės rizikos grupę (kavernos, atsparumas vaistams, kraujo atkosėjimas, komplikotos bronhektazės), gydytojų konsiliumo metu reikėtų apsvarstyti pažeisto plaučių audinio rezekciją.

Ligos progresavimo tikimybė taip pat skiriasi priklausomai nuo NTM rūšies. Pavyzdžiui, MAK sukeltos plaučių ligos atveju, tyrimų duomenimis, per metus liga gali progresuoti 62 proc. pacientų [50]. Spontaniškos skreplių pasėlio konversija (be gydymo) taip pat galima, tačiau būdingesnė jaunesnio amžiaus, didesnio kūno masės indekso pacientams, kurių skreplių mikroskopija diagnozės nustatymo metu buvo neigiama [50]. Remiantis literatūros duomenimis, pradėjus gydyti MAK sukeltą plaučių ligą, maždaug dviem trečdaliams pacientų būklė gydymo lakotarpium turėtų pagerėti, tačiau maždaug pusei pacientų galima reinfekcija (dažnai kitos rūšies NTM) [33].

Įprastai rekomenduojama gydymo schema daugumai lėtai augančių NTM – etambutolio, rifampicino ir makrolido derinys. Jei infekcija sunki (skrepliuose randama RAB, nustatoma kaverna plaučiuose, žymūs radiologiniai pokyčiai plaučiuose, sisteminiai klinikiniai intoksikacijos simptomai) gali būti pridedamas amikacinas arba streptomocinas. Greitai augančių NTM atveju, gydymas dažniausiai parenkamas pagal jautrumo vaistams tyrimus *in vitro*.

NTM natūraliai atsparios daugumai antibiotikų, o pastaruoju metu atsparumas vaistams tarp šių bakterijų dar labiau didėja [28, 51]. Didžiausias problemas kelia didėjantis MAK ir *M. abscessus* atsparumas, nes būtent šios NTM rūšys sukelia daugiau kaip 90 proc. visų dokumentuotų NTM-PL pasaulyje [52]. *M. abscessus* gydyti įprastai rekomenduojami makrolidai, tačiau daliai pacientų šie vaistai nesukelia reikiamo poveikio dėl gydymo metu atsirandančio atsparumą sukeliama *erm* geno [41, 53]. Atsparumas klaritromicinui, kai kurių autorių duomenimis, siekia 14–38 proc. [54–56], azitromicinui – 10 proc. [57, 58]. Jaučiamas didelis naujų, saugesnių ir veiksmingesnių vaistų bei gydymo schemų poreikis NTM-PL gydyti [59]. Moksliniuose

tyrimuose vertinamas jau egzistuojančių antibiotikų poveikis NTM (pvz., delamanido, pretomanido – naujiems vaistams nuo tuberkuliozės) [60], bandomi nauji antibiotikai, pavyzdžiui, naujas benzimidazolis [61], tačiau vis dar stinga duomenų, kad šie vaistai galėtų būti įtraukti į naujesnes gydymo schemas. Tirti ir kiti gydymo metodai, pavyzdžiui, įkvėpiamasis azoto oksidas [62], granulocitų ir makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys [63], bakteriofagų terapija [60]. Taip pat diskutuojama apie tai, kad NTM profilaktikai tikslinga naudoti BCG vakciną nuo tuberkuliozės [64].

IŠVADOS

NTM sukeltos ligos dažniausiai yra lėtos eigos, progresuojančios ir paveikiančios gretutinėmis ligo mis sergančias populiacijas. NTM-PL susijusi su suprastėjusia gyvenimo kokybe, padidėjusiu ligotumu ir mirtingumu bei didele gydymo kaina [45]. Nors vis daugėja tyrimų NTM tema, išlieka ir nežinomųjų, ypač susijusių su NTM-PL gydymu [13]. NTM infekcijos daugelyje šalių vis dar klasifikuojamos kaip reta liga, tačiau senstanti populiacija, gretutinės plaučių ligos ir šiltėjantis klimatas, tikėtina, yra atsakingi už tai, kad šių infekcijų skaičius pasaulyje didėja, kaip didėja ir tikimybė susidurti su NTM-PL klinikinėje praktikoje.

LITERATŪRA

1. Gu Y, Nie W, Huang H, Yu X. Non-tuberculous mycobacterial disease: progress and advances in the development of novel candidate and repurposed drugs. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1243457.
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000535.
3. Honda JR, Hasan NA, Davidson RM, Williams MD, Epperson LE, Reynolds PR, et al. Environmental nontuberculous mycobacteria in the Hawaiian islands. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10):e0005068.
4. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):185–226.
5. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):210–20.
6. Falkinham JO. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol.* 2009;107(2):356–67.
7. Esteban J, García-Pedraza M, Muñoz-Egea MC, Alcaide F. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(7):967–86.
8. Gopalswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27:74.
9. Gross JE, Caceres S, Poch K, Hasan NA, Jia F, Epperson LE, et al. Investigating nontuberculous mycobacteria transmission at the Colorado adult cystic fibrosis program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):1064–74.
10. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604–13.
11. Degiacomi G, Chiarelli LR, Recchia D, Petricci E, Gianibbi B, Fiscarelli EV, et al. The Antimalarial mefloquine shows activity against *Mycobacterium abscessus*, inhibiting mycolic acid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8533.

12. **Prevots DR, Marras TK.** Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015;(36):13–34.
13. **Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al.** The Rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol.* 2020;11:303.
14. **van Ingen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D.** The changing pattern of clinical Mycobacterium avium isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;(14):1176–80.
15. **Donohue MJ, Wymer L.** Increasing prevalence rate of non-tuberculous mycobacteria infections in five states, 2008–2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(12):2143–50.
16. **Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP, Drobniewski F, Abubakar I.** Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health.* 2010;10:612.
17. **Park YS, Lee CH, Lee SM, Yang SC, Yoo CG, Kim YW, et al.** Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2010;14(8):1069–71.
18. **Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al.** Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):514–21.
19. **Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al.** Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1602109.
20. **Lake MA, Ambrose LR, Lipman MCI, Lowe DM.** ‘Why me, why now?’ Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med.* 2016;14:54.
21. **Larsson LO, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al.** Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(12):977–89.
22. **Thomson R, Donnan E, Konstantinos A.** Notification of Nontuberculous Mycobacteria: An Australian Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):318–23.
23. **Heffernan O.** The mystery of the expanding tropics. *Nature.* 2016;530(7588):20–2.
24. **Trnka L, Danková D, Svandová E.** Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the Mycobacterium avium intracellulare complex. *Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1994;75(5):348–52.
25. **Abate G, Hamzabegovic F, Eickhoff CS, Hoft DF.** BCG vaccination induces M. avium and M. abscessus cross-protective immunity. *Front Immunol.* 2019;10:234.
26. **Kontturi A, Soini H, Ollgren J, Salo E.** Increase in childhood nontuberculous mycobacterial infections after bacille Calmette-guérin coverage drop: a nationwide, population-based retrospective study, Finland, 1995–2016. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(8):1256–61.
27. **Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G.** Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology.* 2021;10(2):96.
28. **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;(175):367–416.
29. **Winthrop KL, Iseman M.** Bedfellows: mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(9):524–31.
30. **Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, Kao CH.** Rheumatoid arthritis increases the risk of nontuberculosis mycobacterial disease and active pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110922.
31. **Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, et al.** British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(2):ii1.
32. **Martínez González S, Cano Cortés A, Sota Yoldi LA, García García JM, Alba Álvarez LM, Palacios Gutiérrez JJ, et al.** Non-Tuberculous Mycobacteria. An Emerging threat? *Arch Bronconeumol.* 2017;53(10):554–60.
33. **Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, Chen C, McCabe D, Hurst R, et al.** Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Med.* 2024;24(1):100017.
34. **Tomioka H.** Adjunctive immunotherapy of mycobacterial infections. *Curr Pharm Des.* 2004;10(26):3297–312.
35. **Shu CC, Wang JY, Wu ME, Wu CT, Lai HC, Lee LN, et al.** Attenuation of lymphocyte immune responses during Mycobacterium avium complex-induced lung disease due to increasing expression of programmed death-1 on lymphocytes. *Sci Rep.* 2017;7:42004.
36. **Kwon YS, Kim EJ, Lee SH, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al.** Decreased cytokine production in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung.* 2007;185(6):337–41.
37. **Catanzaro A.** Diagnosis, differentiating colonization, infection, and disease. *Clin Chest Med.* 2002;23(3):599–601, vi.
38. **Mirsaeidi M, Farnia P, Sadikot R, Hsueh PR, Aliberti S.** Nontuberculous mycobacteria: epidemiologic, mycobacteriologic, and clinical aspects. *BioMed Res Int.* 2015;2015:523697.
39. **dos Anjos LRB, Parreira PL, Torres PPTS, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF.** Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 53:e20200241.
40. **Jain S, Sankar MM, Sharma N, Singh S, Chugh TD.** High prevalence of non-tuberculous mycobacterial disease among non-HIV infected individuals in a TB endemic country-experience from a tertiary center in Delhi, India. *Pathog Glob Health.* 2014;108(2):118–22.
41. **Hoza AS, Mfinanga SGM, Rodloff AC, Moser I, König B.** Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health and diagnostic implications for control programmes. *BMC Res Notes.* 2016;9:109.
42. **Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL.** Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians’ Perspectives. *Tuberc Respir Dis.* 2016;79(2):74–84.
43. **Bhalla GS, Sarao MS, Kalra D, Bandyopadhyay K, John AR.** Methods of phenotypic identification of non-tuberculous mycobacteria. *Pract Lab Med.* 2018;12:e00107.
44. **Sharma B, Pal N, Malhotra B, Vyas L.** Evaluation of a rapid differentiation test for Mycobacterium tuberculosis from other mycobacteria by selective inhibition with p-nitrobenzoic Acid using MGIT 960. *J Lab Physicians.* 2010;2(2):89–92.
45. **Dohál M, Porvazník I, Solovič I, Mokřý J.** Whole genome sequencing in the management of non-tuberculous mycobacterial infections. *Microorganisms.* 2021;9(11):2237.
46. **Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al.** Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes [Internet]. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 [cited 2024 Aug 5]. (CLSI Standards: Guidelines for Health Care Excellence). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544374/>
47. **Jarand J, Levin A, Zhang L, Huit G, Mitchell JD, Daley CL.** Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;52(5):565–71.
48. **Xu HB, Jiang RH, Li L.** Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2014;33(3):347–58.
49. **Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA.** Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):286.
50. **Hwang JA, Kim S, Jo K-W, Shim TS.** Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J.* 2017;(49):1600537.
51. **Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L.** Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(7):392–407.
52. **Yu X, Liu P, Liu G, Zhao L, Hu Y, Wei G, et al.** The prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections in mainland China: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;73(6):558–67.
53. **Richard M, Gutiérrez AV, Kremer L.** Dissecting erm(41)-

- mediated macrolide-inducible resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(2):e01879-19.
54. **Lee SH, Yoo HK, Kim SH, Koh WJ, Kim CK, Park YK, et al.** The drug resistance profile of *Mycobacterium abscessus* group strains from Korea. *Ann Lab Med*. 2014;34(1):31–7.
55. **Broda A, Jebbari H, Beaton K, Mitchell S, Drobniewski F.** Comparative drug resistance of *Mycobacterium abscessus* and *M. chelonae* isolates from patients with and without cystic fibrosis in the United Kingdom. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):217–23.
56. **Zhou L, Xu D, Liu H, Wan K, Wang R, Yang Z.** Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous *Mycobacteria* in Mainland China, 2000–2019: systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2020;8:295.
57. **Hirama T, Singer LG, Brode SK, Marras TK, Husain S.** Outcomes of a peri- and postoperative management protocol for non-TB *Mycobacteria* in lung transplant recipients. *Chest*. 2020;158(2):523–8.
58. **Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivastava S, Deshpande D, et al.** Systematic review and meta-analyses of the effect of chemotherapy on pulmonary *Mycobacterium abscessus* outcomes and disease recurrence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e01206–17.
59. **Tarashi S, Siadat SD, Fateh A.** Nontuberculous mycobacterial resistance to antibiotics and disinfectants: challenges still ahead. *BioMed Res Int*. 2022;2022:8168750.
60. **Meir M, Barkan D.** Alternative and experimental therapies of *Mycobacterium abscessus* infections. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6793.
61. **Pennings LJ, Ruth MM, Wertheim HFL, van Ingen J.** The Benzimidazole SPR719 shows promising concentration-dependent activity and synergy against nontuberculous *Mycobacteria*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02469–20.
62. **Bentur L, Gur M, Ashkenazi M, Livnat-Levanon G, Mizrahi M, Tal A, et al.** Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2020;19(2):225–31.
63. **Laudone TW, Garner L, Kam CW, Esther CR, McKinzie CJ.** Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):S55–68.
64. **Abate G, Stapleton JT, Roupheal N, Creech B, Stout JE, El Sahly HM, et al.** Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous *Mycobacterial* disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;72(7):1127–37.