

Маневры подбора терапии пациентов с нетуберкулезными микобактериозами легких

Е.Б. Владимирова ✉, Е.И. Шмелёв, Н.Н. Макарьянц, А.С. Зайцева, С.А. Касимцева, Т.Г. Смирнова

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: определить частоту развития, характер нежелательных побочных реакций, нивелировать их и определить возможную коррекцию антимикробной терапии.

Дизайн. Обсервационное ретроспективное продолжительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 125 пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких. В 73,6% случаев у пациентов имелись сопутствующие заболевания.

Результаты. Лечение нетуберкулезного микобактериоза было назначено 115 пациентам в соответствии с лекарственной чувствительностью возбудителя и включало минимум 3 препарата. У 31,3% больных развились нежелательные побочные эффекты, у трети из них — аллергические реакции. Гепатотоксические реакции развились в 16,5% случаев, кардиотоксические — в 12,2%, ототоксические — в 10,4%, неврит зрительного нерва — в 5%. В 31,3% случаев пациентам была проведена коррекция терапии, в 13,9% случаев лечение было отменено и пациентам проводились альтернативные методы лечения. Полный курс антимикробной терапии получили 79 (68,7%) пациентов.

Заключение. Подбор терапии нетуберкулезных микобактериозов необходимо проводить в стационаре под контролем эксперта, проводя лабораторный и функциональный мониторинг.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз легких, антибактериальная терапия, нежелательные побочные реакции.

Для цитирования: Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Макарьянц Н.Н., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Смирнова Т.Г. Маневры подбора терапии пациентов с нетуберкулезными микобактериозами легких. Доктор.Ру. 2023;22(2):57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-57-61

Specificity of Therapy Selection for Patients with Nontuberculous Lung Mycobacteriosis

E.B. Vladimirova ✉, E.I. Shmelev, N.N. Makaryants, A.S. Zaitseva, S.A. Kasimtseva, T.G. Smirnova

Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

ABSTRACT

Aim: To identify the incidence and the characteristics of adverse reactions, to mitigate them, and to determine possible adjustments in antimicrobial therapy.

Design: Observational retrospective long-term study.

Materials and methods. We examined 125 patients with nontuberculous lung mycobacteriosis. 73.6% of cases had concomitant diseases.

Results. The therapy for nontuberculous mycobacteriosis was prescribed in 115 patients, depending on drug susceptibility, and included at least 3 drug products. 31.3% of patients had adverse reactions; one third of these patients had allergic reactions. Hepatotoxic reactions were recorded in 16.5% of cases, cardiotoxic — in 12.2%, ototoxic — in 10.4%, optic neuritis was diagnosed in 5% of cases. In 31.3% of cases, the therapy was adjusted, in 13.9% of cases, the therapy was reviewed and alternative treatment was offered. The complete antibacterial course was prescribed to 79 (68.7%) patients.

Conclusion. The therapy for nontuberculous mycobacteriosis should be selected in inpatient settings with laboratory and functional monitoring.

Keywords: nontuberculous lung mycobacteriosis, antimicrobial therapy, adverse reactions.

For citation: Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Makaryants N.N., Zaitseva A.S., Kasimtseva S.A., Smirnova T.G. Specificity of therapy selection for patients with nontuberculous lung mycobacteriosis. Doctor.Ru. 2023;22(2):57–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-57-61

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность нетуберкулезных микобактерий (НТМ) в окружающей среде (вода, почва) и тяжесть заболеваний, которые они вызывают у человека, указывают на большую значимость НТМ как инфекционного агента [1, 2]. Возросла распространенность инфекции, усовершенствованы диагностические возможности, меняются окружающий мир, микобактерии, макроорганизм. Пульмонологи, фтизиатры, врачи общей практики все чаще предполагают диагноз нетуберкулезного микобактериоза легких (НТМЛ) у пациентов с факторами риска его развития, микробиологи искусно идентифицируют вид возбудителя НТМ и его чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако недостаточно обнаружить НТМ и установить

диагноз НТМЛ, нужно глобально решить вопрос о необходимости лечения, подобрать адекватную терапию, суметь убедить пациента выдержать полный курс антибиотикотерапии после эрадикации возбудителя в соответствии с международными рекомендациями Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней (ATS/IDSA) и не навредить больному [3]. Необходимо учитывать, что этиотропная химиотерапия микобактериальной инфекции должна быть комбинированной, длительной, персонализированной с учетом лекарственной чувствительности выделенных НТМ [1, 2, 4]. НТМ бывают быстро и медленно растущими, но самое важное — они обладают высокой природной устойчивостью, что затрудняет подбор лечения.

✉ Владимирова Елена Борисовна / Vladimirova, E.B. — E-mail: velebor@mail.ru



Открытие антибактериальных препаратов — это прорыв в медицинской науке. Благодаря антибиотикам мы стали побеждать инфекционные заболевания. Однако назначение даже одного антибактериального препарата может вызвать развитие нежелательных побочных реакций (НПР), таких как лейкомоидная реакция, токсические гепатиты, геморрагические васкулиты, лекарственная лихорадка. Лечение НТМЛ сопряжено с длительным приемом (от 6 мес до 2 лет) как минимум 3 антибактериальных препаратов [1, 2, 4, 5]. Кроме того, пациенты, страдающие НТМЛ, — это, как правило, люди старше 50 лет, имеющие богатый коморбидный фон и получающие препараты для контроля сопутствующих хронических заболеваний. При таких условиях вероятность нежелательных побочных эффектов суммируется и, следовательно, рамки выбора комбинаций антибактериальных препаратов существенно сужаются.

НПР, связанные с приемом антибактериальных препаратов, хорошо известны врачам во всем мире. В Центре легочных заболеваний Национальной больницы г. Токио у пациентов, получавших лечение по поводу комплексного заболевания легких, вызванного *Mycobacterium avium*, гепатотоксические реакции отмечались в 19,5% случаев, лейкопения — в 20%, тромбоцитопения — в 28,6%, кожные высыпания — в 9,3%, неврит зрительного нерва — в 7,7%, повышение сывороточного креатинина — в 12,4% [6]. В Пульмонологическом госпитале Шанхая НПР при лечении НТМЛ возникли у 192 пациентов из 244, в 48% случаев отмечалось расстройство желудочно-кишечного тракта, в 23% — ототоксические реакции, в 10% — миелосупрессия [7]. В Университетском госпитальном центре Тура (Франция) НПР при проведении антимикробной терапии по поводу НТМЛ определялись у 51 (72%) из 71 пациентов. Наиболее часто развивались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (65%) и зрительный неврит (21%), что потребовало коррекции лечения у 22 (43%) пациентов и его отмены — у 14 (27,5%) [8]. В США смертность от нежелательных лекарственных реакций занимает 5-е место [9].

Ориентируясь на данные мировой литературы в области лечения НТМЛ, понимая, что лечение не должно отрицательно влиять на качество жизни пациента, вызывать патологические состояния, более выраженные, чем само заболевание, в связи с которым назначено лечение, мы провели собственное исследование.

Цель работы — определить частоту развития, характер НПР, нивелировать их и провести необходимую коррекцию при проведении комбинированной антибактериальной терапии пациентам с установленным НТМЛ.

Дизайн. Проводилось обсервационное ретроспективное продолжительное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2017 по 2021 г. мы обследовали 125 пациентов, большинство (68%) составляли женщины. Средний возраст пациентов — 51,7 (35, 65) года. Всем пациентам диагноз НТМЛ был установлен в соответствии с рекомендациями ATS/IDSA. В диагностическом материале в большинстве случаев выявлены *M. avium*, *M. kansassii*, *M. chelonae* и *M. xenopi* (табл. 1).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения наиболее часто определялся бронхоэктатический вариант НТМЛ — 86 (70%) случаев, у 34 (27,2%) пациентов выявлены бронхоэктатические полости, у 6 (4,8%) — инфильтративные изменения.

У 92 (73,6%) пациентов имелись сопутствующие заболевания со стороны респираторной системы и других органов и систем. Основные из них представлены в табл. 2. Наибольшая доля сопутствующих заболеваний приходится

Таблица 1 / Table 1

Частота определения различных видов нетуберкулезных микобактерий (n = 125) Incidence of various types of nontuberculous mycobacteria (n = 125)

Вид НТМ	Частота идентификации, %
<i>M. avium</i>	43,2
<i>M. kansassii</i>	16,0
<i>M. intracellulare</i>	13,6
<i>M. chelonae subsp. abscessus</i>	12,8
<i>M. xenopi</i>	6,4
<i>M. gordonae</i>	3,2
<i>M. fortuitum</i>	2,4
<i>M. malmoense</i>	1,6
<i>M. scrofulaceum</i>	0,8

Таблица 2 / Table 2

Сопутствующие заболевания у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (n = 125) Comorbidities in patients with nontuberculous lung mycobacteriosis (n = 125)

Система	Нозология	Частота, %
Дыхательная	Бронхоэктазии	70
	Хроническая обструктивная болезнь легких	17
	Бронхиальная астма	4
	Экзогенный аллергический альвеолит	2
	Саркоидоз	2
Сердечно-сосудистая	Гипертоническая болезнь	20
	Ишемическая болезнь сердца	10
	Аритмии	7
	Хроническая сердечная недостаточность	5
Желудочно-кишечный тракт	Гастрит	13
	Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	3
	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3
	Холецистит	5
	Панкреатит	3
Мочеполовая	Пиелонефрит	2
	Хроническая болезнь почек	2
	Мочекаменная болезнь	2
Эндокринная	Сахарный диабет	6
	Хронический аутоиммунный тиреоидит	6

на респираторную патологию, что может говорить о развитии микобактериоза как вторичной инфекции при хронических заболеваниях легких. Спектр остальных сопутствующих заболеваний мало отличается от такового в популяции.

Лечение пациентов с НТМЛ началось в соответствии с лекарственной чувствительностью вида НТМ и включало минимум 3 препарата. Немаловажно при выборе антимикробного препарата учитывать наличие и степень выраженности сопутствующих хронических заболеваний, а также совместимость лекарственных препаратов. Частота назначения антибактериальных препаратов представлена в *табл. 3*.

Антибактериальная терапия не проводилась 10 (8%) пациентам, т.к. наличие НТМ в мокроте при отсутствии клинических симптомов и выраженных изменений в легких на компьютерной томографии органов грудной клетки было расценено как колонизация микроорганизма, не требующая длительного лечения, а также, в ряде случаев, из-за наличия тяжелой сопутствующей патологии, при которой назначение комбинации антибактериальных препаратов могло привести к развитию тяжелых, жизнеугрожающих побочных эффектов. Таким пациентам были рекомендованы альтернативные методы лечения: дыхательная гимнастика, дренажные положения, мукоактивные препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом лекарственной чувствительности НТМ 115 пациентам с диагнозом НТМЛ проводился курс антимикробной терапии. У 36 (31%) пациентов развивались НПР, и треть из них составляли аллергические реакции в виде уртикарной сыпи, аллергического ринита или конъюнктивита. Наиболее часто НПР возникали при назначении рифабутина (46,2%), протионамида (37,9%), изониазида (31%) и фторхинолонов (31,3%). Макролиды, аминогликозиды, рифампицин и пиперазид вызвали побочные реакции в 20–22% случаев, этамбутол — в 14,3% (*табл. 4*).

При развитии у пациентов аллергических реакций, проявлявшихся различного вида высыпаниями на коже и сопровождавшихся непродолжительным гриппоподобным

синдромом и лейкоцитарной реакцией, препарат отменяли и подбирали альтернативный с учетом чувствительности НТМ. У 32 (28%) пациентов, в основном при применении протионамида, рифабутина, кларитромицина, отмечались расстройства желудочно-кишечного тракта: абдоминальные боли, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, диарея или запор. Гепатотоксические реакции развивались у 19 (16,5%) пациентов, наиболее часто при приеме рифабутина, рифампицина и моксифлоксацина. У 5 (4,3%) пациентов по данным биохимического анализа крови отмечалось повышение трансаминаз более чем в 5 раз, что потребовало отмены препарата. В остальных случаях к лечению были добавлены гепатопротекторы и препараты урсодезоксихолиевой кислоты.

Кардиотоксический эффект в нашем исследовании определен у 14 (12,2%) пациентов, чаще при применении макролидов и фторхинолонов, особенно при их сочетании с протионамидом. Пациенты отмечали дискомфорт, иногда боль за грудиной, учащенное сердцебиение, «перебои» в работе сердца. При применении комбинации макролидов и фторхинолонов отмечалось удлинение интервала QT у 6 (5,2%) пациентов. Известно, что это способно стать причиной так называемых ранних последеполяризаций, могут развиваться полиморфная желудочковая тахикардия и, как следствие, фибрилляция желудочков, остановка сердца и внезапная смерть. Поэтому всем пациентам перед назначением терапии проводили ЭКГ и Эхо-КГ, особое внимание уделяя пациентам с уже имеющейся сопутствующей кардиальной патологией. При возникновении НПР выполняли динамическое наблюдение ЭКГ, ее длинную запись либо холтеровское мониторирование для решения вопроса о дальнейшем применении выбранных антимикробных препаратов. В 10,4% случаев определялись ототоксические реакции на инъекции амикацина, в 5% случаев зафиксирован неврит зрительного нерва при приеме этамбутола. У 1 пациентки нейротоксическая реакция с поражением зрительного нерва развивалась на комбинацию препаратов. У 36 (31,3%) пациентов потребовалась коррекция терапии,

Таблица 3 / Table 3

Частота использования различных антибактериальных препаратов при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (n = 115)

Use of various antibacterials in management of patients with nontuberculous lung mycobacteriosis (n = 115)

Препарат	n	Частота назначения, %
Фторхинолоны	64	55,7
Аминогликозиды	58	50,4
Рифампицин	48	41,7
Изониазид	42	36,5
Протионамид	29	25,2
Этамбутол	28	24,3
Пиперазид	27	23,5
Рифабутин	26	22,6

Таблица 4 / Table 4

Частота развития НПР при применении антимикробных препаратов у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (n = 115)

Incidence of ARs with the use of antimicrobials in patients with nontuberculous lung mycobacteriosis (n = 115)

Препарат	Частота назначения, n	Частота развития НПР	
		n	%
Макролиды (азитромицин)	85	19	22,3
Фторхинолоны	64	20	31,3
Аминогликозиды	58	13	22,4
Рифампицин	48	10	20,8
Изониазид	42	13	31,0
Протионамид	29	11	37,9
Этамбутол	28	4	14,3
Пиперазид	27	6	22,2
Рифабутин	26	12	46,2

у 16 (13,9%) лечение было отменено в связи с развитием серьезных НПР. Этим пациентам проводились альтернативные методы лечения, такие как дыхательная гимнастика, мукоактивная терапия и др.

Полный курс противомикробной терапии проведен 79 (63,2%) пациентам. При контрольном исследовании через полгода после окончания лечения прекращение выделения НТМБ достигнуто у 33 (41,7%) пациентов, получавших противомикробную терапию, и у 14 (38,9%) пациентов, терапия которым была прекращена в связи с плохой переносимостью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование демонстрирует трудности лечения пациентов с НТМЛ, вызванных возбудителями, обладающими высокой природной устойчивостью и требующими поликомпонентной антимикробной терапии. Сложной это проблема является и потому, что пациенты, страдающие НТМЛ, имеют отягощенный коморбидный фон.

Нами проведена оценка частоты развития НПР у пациентов, получающих лечение по поводу НТМЛ. В отличие от наших коллег из Токио, Шанхая и Тура, только у трети пациентов нами определены НПР, что связано со взвешенной оценкой риска их развития до начала терапии. Довольно часто встречающиеся аллергические реакции обусловлены их непредсказуемостью. Нами также установлена частота развития НПР на конкретные лекарственные средства.

Коррекция лечения потребовалась в 31,3% случаев, в отличие от данных французских исследователей (43%) [8], лечение отменено у 13,9% пациентов (в клинике Тура — у 27,5%). Полученные нами данные по эффективности лечения НТМЛ необходимо расценивать с учетом критериев инициации медикаментозной терапии НТМЛ, длительности и методов коррекции ее НПР, возможности альтернативного лечения НТМЛ, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с НТМЛ составляют одну из самых сложных групп больных пульмонологического профиля. Клиницист сталкивается сразу с несколькими проблемами: возраст-

ной пациент, имеющий коморбидность; неспецифичность клинической картины и затяжное течение заболевания; отсутствие адекватной микробиологической диагностики; и наконец, трудности подбора медикаментозного лечения. После постановки НТМЛ, перед назначением комбинированной антибактериальной терапии, необходимо соизмерить ее потенциальные преимущества с возможными неблагоприятными последствиями. Предвидеть побочные эффекты на 100% практически невозможно, переносимость лечения определяется опытным путем. Врач, подбирающий лечение пациенту с НТМЛ, — это «сапер, идущий по минному полю», который не знает где, когда и какая НПР возникнет. Процесс занимает от нескольких дней до нескольких недель и может оказаться безуспешным.

Подбор терапии НТМЛ предпочтительно проводить в стационаре, под контролем опытного врача с использованием регулярного лабораторного и функционального мониторинга. Перед назначением антибактериального препарата следует учитывать вероятность его непереносимости, принимая во внимание коморбидный фон, возраст и психологический портрет пациента, а также способность и приверженность последнего к длительному медикаментозному лечению. У пациентов, получающих терапию по поводу сопутствующих хронических заболеваний, при назначении комбинации антимикробной терапии могут утяжеляться уже имеющиеся и появляться новые патологические состояния.

При развитии НПР необходимо оценить степень их выраженности и вероятность обратимости, а затем решать вопрос о коррекции лечения либо его отмене. Под коррекцией лечения подразумевается снижение дозы лекарственного препарата, замена его внутри фармакологической группы или замена группы фармпрепарата с учетом чувствительности НТМ, а также назначение «терапии сопровождения» (гепатопротекторы, витамины группы В, ферменты, ингибиторы протонной помпы, симбиотики и т.д.). Принимая решение о назначении лечения пациенту с НТМЛ, нужно помнить о главном принципе медицины — «не навреди». Успех терапии зависит от знаний врача, его опыта и виртуозности обращения с лекарственными средствами, а также комплаенса с пациентом.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Владимирова Е.Б. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, статистическая обработка, написание текста рукописи; Шмелёв Е.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Макарянц Н.Н. — обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания; Зайцева А.С. — помощь в разработке дизайна, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Касимцева С.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, помощь в статистической обработке; Смирнова Т.Г. — микробиологическое обследование всех пациентов, статистическая обработка.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vladimirova, E.B. — patient selection, examination and management, clinical material collection, statistical processing, text of the article; Shmelev, E.I. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Makaryants, N.N. — patient examination and management, review of critically important material; Zaitseva, A.S. — assistance in design, patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Kasimtseva, S.A. — patient selection, examination and management, assistance in statistical processing; Smirnova, T.G. — microbiological examination of all patients, statistical processing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Владимирова Елена Борисовна / Vladimirova, E.B. — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6757-1809. E-mail: velebor@mail.ru
Шмелёв Евгений Иванович / Shmelev, E.I. — д. м. н., заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8059-3507. <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>. E-mail: eishmelev@mail.ru


Макарянц Наталья Николаевна / Makaryants, N.N. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060. <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: roman4000@yandex.ru

Зайцева Анна Сергеевна / Zaitseva, A.S. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8986-4397. <https://orcid.org/0000-0001-7155-5730>. E-mail: anyasyls@yandex.ru

Касимцева Светлана Александровна / Kasimtseva, S.A. — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6356-1763. E-mail: skasimtseva@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна / Smirnova, T.G. — к. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4609-2105. <http://orcid.org/0000-0003-2886-1745>. E-mail: s_tatka@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). *Пульмонология*. 2016;26(3):303–308. Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N. et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study). *Pulmonologiya*. 2016;26(3):303–308 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
2. Владимировна Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких — возможности диагностики в практике пульмонолога. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):26–31. Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Zaitseva A.S. et al. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs — diagnostic possibilities in the practice of the pulmonologist. *Therapeutic Archive*. 2019;91(11):31–36 (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000306
3. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *AJRCCM*. 2007;175(4):367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST
4. Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Нетуберкулезные микобактериозы легких: лечить или наблюдать? *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019;(1):35–38. Zaitseva A.S., Stepanyan I.E., Shmelev E.I. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary diseases: treat or observe? *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2019;(1):35–38. (in Russian). DOI: 10.26442/26190079.2019.190494
5. Дегтярева С.А., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. Длительная лихорадка как проявление лекарственной непереносимости у пациентки с нетуберкулезным микобактериозом легких (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(3):73–77. Degtyareva S.A., Shmelev E.I., Stepanyan I.E. et al. Long-term fever as a manifestation of drug intolerance in patients with nontuberculous pulmonary mycobacteriosis (clinical case). *Bulletin of modern clinical medicine*. 2019;12(3):73–77. (in Russian) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).73-77
6. Kamii Y., Nagai H., Kawashima M. et al. Adverse reactions associated with long-term drug administration in Mycobacterium avium complex lung disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2018;22(12):1505–1510. DOI: 10.5588/ijtld.18.0171
7. Chen J., Zhao L., Mao Y. et al. Clinical efficacy and adverse effects of antibiotics used to treat mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Front. Microbiol*. 2019;10:1977. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01977
8. Balavoine C., Blanc F.X., Lanotte P, et al. Adverse events during treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: do they really matter? *Eur. Respir. J*. 2018;52:PA2664. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2664
9. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200–1205. DOI: 10.1001/jama.279.15.1200 

Поступила / Received: 05.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2023