

32. Владимиров К.Б., Марфина Г.Ю., Иванов А.К. Роль флюорографического обследования в выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2015;7(2):69-76.

33. Вострокнутов М.Е., Сысоев П.Г. Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии „туберкулез и ВИЧ-инфекция” среди лиц отбывающих наказание. Здоровье и образование в XXI в. 2016;19(11):181-186.

34. Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П. Значение социальных факторов при летальных исходах у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2019;12:61-62.

35. Вострокнутов М.Е., Дюжева Е.В., Кузнецова А.В., Сенько О.В. Факторы риска госпитальной летальности

больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы. Туберкулез и болезни легких. 2019;7:34-41.

36. Зимина В.Н., Василева И.А., Кравченко А.В. и др. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2013;10:3-8.

37. Загдын З.М., Вербицкая Е.В., Соколович Е.Г., Беляков Н.А. Комплексная оценка эффективности системы противодействия распространению ВИЧ-инфекции туберкулеза на Северо-Западе России. Туберкулез и болезни легких. 2019;3:6-15.

38. Коломиец В. Профилактика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в отдельном регионе Российской Федерации. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019;3:201-205.

CZU: 616.24

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.28>

## ABORDĂRI ACTUALE ALE TRATAMENTULUI MICOBACTERIOZELOR NON-TUBERCULOASE

Irina VOLOȘCIUC, Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., Aliona DAVID, dr. în șt. med.,  
Diana CONDRATȘCHI, Diana BOTNARU, Nelly CIOBANU

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Drăganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: volosciuc15@gmail.com

### Rezumat

Termenul de micobacterii nontuberculoase (MNT) întrunește numeroase specii de micobacterii, altele decât cele incluse în *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) și altele decât cele ce provoacă lepra (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). Rata infecției pulmonare cu MNT crește odată cu vârsta și variază considerabil în diferite țări. MNT sunt agenți patogeni oportuniști care pot provoca boala, în special, la pacienții imunocompromiși sau cu boală pulmonară preexistentă. Decizia de inițiere a tratamentului este bazată pe evaluarea potențialelor riscuri și beneficii, individual pentru fiecare pacient. Scopul tratamentului este de a lichida/ameliora manifestările clinico-funcționale, de a reduce leziunile pulmonare cu restabilirea capacității de muncă. Tratamentul pacienților cu micobacterioze este unul complex (polichimioterapie, la necesitate și tratament chirurgical etc.), de lungă durată, sub directă observare, administrat în condiții de ambulator și/sau staționar. Schema de tratament este aleasă funcție de specia implicată, tabloul radiologic, comorbidități, sensibilitate la medicamente etc.

**Cuvinte-cheie:** micobacterii nontuberculoase, tratament, chimioterapie.

### Summary. Current approaches of the treatment of nontuberculous mycobacteriosis

The term nontuberculous mycobacteria (NTM) includes different species of mycobacteria, other than *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) and other than those that cause leprosy (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). The rate of lung infection with NTM increases with age and varies considerably in different countries. NTM are opportunistic pathogens that can cause the disease, especially in immunocompromised patients or in those with preexisting lung disease. The decision to initiate the treatment is based on an assessment of the potential risks and benefits, individually for each patient. The aim of the treatment is to liquidate/improve the clinical and functional manifestations, to reduce the lung lesions and to restore work capacity. The treatment of patients with mycobacteriosis is a complex one (polychemotherapy, if necessary – surgical treatment etc.), long-term, under direct observation, administered in the hospital and/or at home. The treatment regimen is chosen depending on the species involved, radiological picture, comorbidities, drug sensitivity etc.

**Key-words:** nontuberculous mycobacteria, treatment, chemotherapy.

**Резюме. Современные подходы к лечению нетуберкулезных микобактериозов**

Термин нетуберкулезные микобактерии (НТМ) охватывает многие виды микобактерий, кроме тех, которые включены в *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) и кроме тех, которые вызывают проказу (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). Частота инфицирования легких НТМ увеличивается с возрастом и значительно варьирует в разных странах. НТМ – это условно-патогенные микроорганизмы, которые могут вызывать заболевание, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом или пациентов с уже существующими заболеваниями легких. Решение о начале лечения основывается на оценке потенциальных рисков и преимуществ индивидуально для каждого пациента. Цель лечения больных с НТМ – ликвидация клинических признаков НТМ и стойкое заживление патологических изменений с восстановлением функциональных возможностей и трудоспособности. Лечение больных микобактериозом должно быть комплексным (полихимиотерапия, при необходимости хирургические вмешательства и др.), длительным, контролируемым и проводиться в стационарных и/или амбулаторных условиях. Его схема определяется с учетом микробиологического статуса (вид и лекарственная чувствительность МНТ), рентгенологической картины, сопутствующих заболеваний и других факторов (переносимости химиопрепаратов и др.).

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии, лечение, химиотерапия.

**Introducere.** Termenul de micobacterii nontuberculoase (MNT) întrunește numeroase specii de micobacterii, altele decât cele incluse în *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) și altele decât cele ce provoacă lepra (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). MNT au fost izolate pentru prima dată de către Pinners în anul 1931. Sunt organisme aerobe, care nu formează spori. Locuiesc într-o mare varietate de medii, în special în rezervoarele de apă [1, 2].

Au fost identificate peste 190 de specii de MNT, patogene pentru om fiind doar cca 60 specii. Sunt transmise prin inhalare, ingestie sau penetrare percutanată. În 1996 Horsburgh a remarcat că MNT importante din punct de vedere clinic sunt: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. smegmatis* [3].

**Epidemiologie.** Rata infecției pulmonare cu MNT crește odată cu vârsta și variază considerabil în diferite țări. Conform datelor din SUA, prevalența culturilor MNT-pozitive în prezent variază între 1,4 și 6,6 cazuri la 100.000 persoane, în timp ce datele recente din Marea Britanie sugerează o creștere a incidenței culturilor pulmonare MNT-pozitive de la 4,0/100.000 în 2007 la 6,1/100.000 în 2012. În unele țări determinarea incidenței și prevalenței bolii pulmonare cu MNT rămâne dificilă, deoarece raportarea infecției cu MNT către autoritățile sanitare nu este obligatorie [4].

Datorită frecvenței sale înalte, infecțiile cu *Mycobacterium avium complex* (MAC) merită o atenție deosebită. Sursele de infecție cu MAC sunt rezervoarele deschise de apă. MNT se transmit prin vaporii de apă ce se formează deasupra rezervoarelor [17]. *M. kansasii* este, deseori, izolat din materialele prelevate de la unele animale domestice și din apa de canalizare.

*M. xenopi* se izolează exclusiv din apă, în special, din sistemele de aprovizionare cu apă fierbinte. *M. xenopi* este una dintre cele mai periculoase specii de MNT, întrucât cauzează forme severe de afectare pulmonară (51% din pacienți decedează în primii 5 ani de la depistarea acestei specii de MNT) [18].

Micobacteriozele nontuberculoase se întâlnesc mai frecvent la bărbați și la persoanele vârstnice. Transmiterea de la om la om este extrem de rară, fiind documentată în rândul pacienților cu fibroză chistică infectați cu *M. abscessus* [5].

Prezentarea clinică a infecției depinde de specia de micobacterii, calea de infectare, gradul de expunere și statutul imun al gazdei. Un risc sporit de infectare cu MNT îl au persoanele: cu boli pulmonare preexistente (astm bronșic, bronhopneumopatie obstructivă cronică, fibroză chistică, bronșiectazii, deficit de  $\alpha_1$ -antitripsină, dischinezie ciliară primară, aspergiloză bronhopulmonară alergică etc.); cu imunodeficiență primară sau secundară; care corespund criteriilor pentru transplant pulmonar și după transplantul pulmonar; cu reflux gastro-esofagian, artrită reumatoidă, malnutriție și cașexie, deficit de vitamina D; care urmează tratamente imunosupresive. De asemenea, infecția pulmonară cu MNT poate apărea și la indivizi care nu prezintă o patologie pulmonară preexistentă [6, 7].

Una dintre grupele de risc de bază în dezvoltarea infecției cu MNT o prezintă persoanele care trăiesc cu HIV. Infecțiile cu MNT se întâlnesc la 20-40% dintre pacienții care trăiesc cu HIV și nu urmează tratament antiretroviral și tratament profilactic specific, în 90% cazuri fiind determinate de MAC. În caz de inițiere a tratamentului antiretroviral și tratamentului profilactic specific, frecvența infecțiilor cu MAC la acest grup de pacienți scade până la 2 persoane la 100 bolnavi pe an [19]. În cazul în care nivelul  $CD_4 < 50$  celule/μl este posibilă apariția micobacteriozei diseminate (în 90% fiind determinată de MAC) [20].

Tabelul 1

Clasificarea infecțiilor cu MNT funcție de frecvența formelor clinice provocate

MNT ce provoacă frecvent boala	MNT ce provoacă rar boala
Forma pulmonară	
<i>M. abscessus</i> , <i>M. avium complex</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. xenopi</i>	<i>M. asiaticum</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. szulagi</i> <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. shimoidei</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. smegmatis</i>
Limfadenita	
<i>M. avium complex</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulagi</i>
Infecția pielii sau a țesuturilor moi	
<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i>	<i>M. avium complex</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. onchromogenicum</i> , <i>M. terrae complex</i>
Forma diseminată	
<i>M. avium complex</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. kansasii</i>	<i>M. abscessus</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. szulagi</i>

Formele clinice de bază în infecția cu MNT sunt afectarea pulmonară (forma cavitară și forma nodulară/bronșiectatică), limfadenita, infecția pielii sau a țesuturilor moi și forma diseminată [8]. Fiecare formă clinică poate fi provocată de anumite specii de MNT (vezi tabelul 1) [21].

Diagnosticului clinic și microbiologic al infecției pulmonare cu MNT se stabilește conform următoarelor criterii:

**Criterii clinice (ambele prezente):**

- 1) simptome respiratorii, leziuni nodulare/cavitare la radiografia toracelui sau bronșiectazii cu multiple opacități nodulare la tomografia computerizată a toracelui

și

- 2) excluderea altor diagnostice.

**Criterii microbiologice:**

- 1) cultura pozitivă din cel puțin două probe separate de spută, cu identificarea aceleiași specii de MNT

sau

- 2) cultura pozitivă din cel puțin o spălătură bronșică sau un lavaj bronșioalveolar. *Notă:* Înainte de bronhoscopie trebuie încercată sputa indusă. Un singur izolat bronhoscopic este acceptabil pentru diagnosticul micobacteriozei nontuberculoase pulmonare atunci când sputa (expectorată sau indusă spontan) nu poate fi obținută. Un izolat bronhoscopic trebuie co-

roborat cu rezultatele sputei dacă sunt disponibile ambele probe. Un singur izolat bronhoscopic în prezența probelor de spută negative în mod repetat ar trebui interpretat cu precauție și coroborat cu datele clinice și radiologice

sau

- 3) biopsie pulmonară transbronșică sau de altă natură cu trăsături histopatologice micobacteriene (inflamație granulomatoasă sau bacili acido-alcool-rezistenți) și cultură pozitivă pentru MNT sau biopsie care prezintă trăsături histopatologice micobacteriene (inflamație granulomatoasă sau bacili acido-alcool-rezistenți) și una sau mai multe culturi pozitive pentru MNT din spute sau spălături bronșice [9].

**Tratament.** MNT se numără printre infecțiile cu cele mai numeroase provocări în tratament, cum ar fi scheme terapeutice complexe, rezistența la antibiotice, reacții adverse importante și toleranța scăzută.

Infecția pulmonară prin MNT progresează lent, motiv pentru care inițierea terapiei antibacteriene nu este la fel de urgentă ca și în tuberculoza pulmonară, cu excepția pacienților cu imunosupresie sau infecție invazivă. Pacienții pot fi monitorizați fără tratament pentru a determina dacă boala progresează radiologic sau clinic. Decizia de inițiere a tratamentului antibacterian trebuie să fie bazată pe evaluarea potențialelor riscuri și beneficii, individual pentru fie-

Tabelul 2

**Criterii de progresare a micobacteriozelor nontuberculoase**

<i>Clinice</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tuse cu spută, hemoptizie, scădere în greutate, transpirații nocturne, dispneea, slăbiciune</li> </ul>
<i>Criterii microbiologice</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>număr crescut al culturilor pozitive</li> <li>pozitivitatea frotiului și timpul redus până la pozitivitatea MGIT</li> </ul>
<i>Criterii imagistice (radiografia, tomografia computerizată)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>creșterea în dimensiuni și/sau numărului de noduli pulmonari</li> <li>cavitate pulmonară nouă sau progresare</li> <li>aparitia focarelor noi de consolidare/opacități de tip “copac înmugurit”</li> <li>agravarea întinderii și/sau severității bronșiectaziilor</li> </ul>

care pacient. Inițierea acestuia depinde de tabloul clinicoparaclinic și specia implicată, fiind recomandat pacienților cu criterii certe de progresare a bolii (vezi tabelul 2) [9-12].

În managementul pacientului cu MNT, esențial este și controlul condițiilor subiacente, cum ar fi bronhopneumopatia obstructivă cronică, bronșiectaziile, colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa*. Utilizarea tehnicilor de *clearance* mucociliar pentru controlul volumului sau caracterului sputei și al simptomelor asociate, prevenirea unor infecții respiratorii prin vaccinare sunt la fel de importante ca și tratamentul nemijlocit al infecției cu MNT. La pacienții cu bronșiectazii se recomandă de identificat etiologia acestora și de inițiat tratamentul corespunzător, în caz de necesitate [11].

Scopul tratamentului este de a lichida/ameliora manifestările clinico-funcționale, de a reduce leziunile pulmonare cu restabilirea capacității de muncă.

**Principiile de bază a tratamentului infecțiilor cu MNT – justificat, la timp, complex** (polichimioterapie, la necesitate și tratament chirurgical *etc.*), de lungă durată, sub directă observare.

Administrarea tratamentului se va realiza de către personalul instruit din serviciile de ftiziopneumologie sau medicină primară, în staționar sau ambulator.

Tratamentul pacienților cu micobacterioză este complex, de bază fiind chimioterapia, iar uneori și tratamentul chirurgical [9].

Chimioterapia (terapia antimicrobiană etiotropă) este o componentă majoră a tratamentului micobacteriozei nontuberculoase, fiind una combinată și de lungă durată. Preparatele sunt selectate funcție de specia implicată, tabloul radiologic, comorbidități, sensibilitate la medicamente *etc.*

Macrolidele sunt o componentă importantă a terapiei antimicobacteriene, atât datorită efectului bacteriostatic, cât și a celui imunomodulator. Cu toate acestea, rezistența la macrolide poate limita opțiunile de tratament și poate pune în pericol succesul terapeutic. Un mecanism potențial de rezistență este mediat de mutații din gena *rrl*. Un alt mecanism care afectează doar membrii complexului *M. abscessus* este me-

diat de gena *erm (41)*. Această genă influențează susceptibilitatea claritromicinei, prin urmare, detectarea *erm (41)* ar trebui să facă parte din testarea rezistenței molecular-genetice.

Aminoglicozidele sunt, de asemenea, adesea folosite pentru tratarea bolilor cauzate de MNT. Rezistența la aminoglicozide este cauzată, în primul rând, de mutații ale genei *rrs*.

În consecință, managementul infecțiilor cu MNT necesită determinarea rapidă a rezistenței pentru a oferi o terapie adecvată [3].

În caz de suspexie de infecție cu MNT tratamentul empiric nu este recomandat.

**Tratamentul infecției cu *Mycobacterium avium complex*:**

În caz de infecție cu MAC sensibil la macrolide se vor administra 3 preparate (azitromicină sau claritromicină, rifampicină, etambutol). Dacă sunt prezente leziuni cavitare/bronșiectazii extinse sau infecție pulmonară cu MAC rezistent la macrolide, în schema de tratament va fi inclusă și amikacina (streptomicina) administrată parenteral pe o durată de minim 2-3 luni.

Preparatul de bază în tratamentul infecției cu MAC este macrolidul. Excluderea acestuia din schema de tratament este asociată cu reducerea ratei de conversie a culturii sputei și creșterea mortalității. Azitromicina este preferabilă claritromicinei datorită toleranței mai bune, interacțiunilor medicamentoase reduse, administrării într-o singură priză.

Tratamentul necesită să fie administrat pentru o perioadă de minim 12 luni după conversia culturii sputei, cu o periodicitate de 3 ori pe săptămână (în leziuni pulmonare nodulare/bronșiectazii, fără cavități, infecție pulmonară cu MAC sensibil la macrolide) sau zilnic (leziuni pulmonare cavitare/bronșiectazii extinse, infecție pulmonară cu MAC sensibil la macrolide) [12, 13].

**Tratamentul infecției cu *Mycobacterium avium complex* forma diseminată la persoanele care trăiesc cu HIV:**

Tratamentul constă din administrare de antibiotice și tratament antiretroviral. Schema de tratament include 2 preparate (macrolid, etambutol). În caz de



rezistență la macrolide pot fi incluse aminoglicozidele (amikacina) și o fluorochinolonă (moxifloxacina). La acești pacienți clofazimina se asociază cu o mărta-litate crescută, astfel, utilizarea acesteia este contraindicată. Tratamentul se recomandă de continuat până când pacientul devine asimptomatic, iar nivelul  $CD_4 > 100$  celule/ $\mu$ l pentru o perioadă de cel puțin 12 luni.

Tratament preventiv al infecției cu MAC la persoanele care trăiesc cu HIV este recomandat celor cu  $CD_4 < 50$  celule/ $\mu$ l și constă din administrarea azitromicinei 1200 mg în doză unică, o dată pe săptămână, până la reinițierea tratamentului antiretroviral cu atingerea nivelului  $CD_4 > 100$  celule/ $\mu$ l pe o perioadă de 3 luni [12, 14].

#### **Tratamentul infecției cu *Mycobacterium kansasii*:**

În cazul în care *M. kansasii* este sensibilă la rifampicină se vor administra 3 preparate (rifampicină, etambutol, izoniazidă/macrolid). Dacă *M. kansasii* este rezistentă la rifampicină sau se atestă intoleranță la unul dintre preparatele de linia întâi, preparatul respectiv va fi înlocuit cu un antibiotic din grupul fluorochinolonelor (moxifloxacină). Administrarea parenterală de amikacină (streptomycină) nu este recomandată.

Tratamentul se va administra pentru o perioadă de minim 12 luni (în majoritatea cazurilor conversia culturii sputei are loc la 4 luni de tratament, de aceea se recomandă durata fixă de 12 luni; doar în cazul eșecului conversiei sputei se recomandă de revăzut durata tratamentului); zilnic sau de 3 ori pe săptămână în caz de pacienți cu leziuni pulmonare nodulare/bronșiectazii tratați cu rifampicină, etambutol și macrolid; zilnic – la pacienții cu leziuni pulmonare cavitare tratați cu rifampicină, etambutol și macrolid și la pacienții tratați cu rifampicină, etambutol și izoniazidă [10, 12].

#### **Tratamentul infecției cu *Mycobacterium malmoense*:**

Tratamentul va include 3 preparate (rifampicină, etambutol și azitromicină/claritromicină) administrate zilnic. Dacă imagistic se determină leziuni cavitare sau bronșiectazii extinse, cu simptome severe și spută BAAR pozitivă, suplimentar, se indică și amikacina (streptomycină) parenteral, de 3 ori pe săptămână. Durata tratamentului este de minim 12 luni după conversia culturii [9, 12].

#### **Tratamentul infecției cu *Mycobacterium xenopi*:**

Infecția cu *M. xenopi* se tratează cu 3-4 preparate: rifampicină, etambutol și azitromicină (claritromicină) și/sau fluorochinolonă (moxifloxacină) administrate zilnic. În cazul în care imagistic se identifică leziuni cavitare sau bronșiectazii extinse, în schema de tratament se va include și amikacina administrată parenteral de 3 ori pe săptămână. Du-

rata tratamentului – minim 12 luni după conversia culturii [9, 10, 12].

#### **Tratamentul infecției cu *Mycobacterium abscessus*:**

Infecția prin *M. abscessus* prezintă dificultăți majore de tratament, întrucât poate fi rezistentă la mai multe dintre antibioticele de bază. La moment nu există o schemă optimă și o durată bine definită de tratament în infecții pulmonare cu *M. abscessus*.

Pacienții infectați cu tulpini fără rezistență la macrolide în faza inițială vor fi tratați cu cel puțin 3 preparate active (conform sensibilității *in vitro*), inclusiv cu administrare intravenoasă. Pacienții infectați cu tulpini cu rezistență la macrolide vor fi tratați cu minim 4 preparate active. În cazul dat, macrolidul poate fi utilizat pentru efectul său imunomodulator, dar nu este considerat ca și preparat activ.

Pentru faza de continuare se recomandă cel puțin 2-3 medicamente active.

Durata tratamentului variază, în majoritatea cazurilor se recomandă a fi de minim 12 luni.

Când boala este provocată de specii mult mai rare de MNT, se va prescrie o schemă de tratament atribubilă unor specii mai frecvente, cum ar fi MAC și *M. kansasii* [15]. Tratamentul formei diseminate de micobacterioză nontuberculoasă, în majoritatea cazurilor va fi similar infecției diseminate prin MAC [12].

#### **Tratamentul MNT la pacienții cu fibroză chistică**

Unul dintre grupurile de persoane cu risc sporit de infecție cu MNT o constituie pacienții cu fibroză chistică. Screening-ul pentru micobacterioze nontuberculoase la acești pacienți se va face prin prelevarea anuală a specimenelor de spută sau în cazul declinului clinic cu ineficiența tratamentului contra agenților non-MNT. Totodată, se recomandă de examinat sputa până la inițierea monoterapiei de lungă durată cu macrolid cu scop imunomodulator. Criteriile de diagnostic și schemele de tratament sunt identice cu cele ale pacienților fără fibroză chistică. Totuși, tratamentul poate fi mai complicat, din cauza severității bolii de bază, infecțiilor concomitente [16].

Unele specii de MNT necesită o abordare specială, de exemplu forma pulmonară provocată de *M. abscessus* răspunde greu la tratament, în lipsa unei intervenții chirurgicale radicale; forma pulmonară provocată de *M. kansasii* seamănă, din punct de vedere clinico-radiologic și regim de tratament, cu tuberculoza pulmonară [12, 22].

**Tratamentul chirurgical** este o metodă adjuvantă de tratament a infecțiilor cu MNT. La moment nu există criterii certe de selectare a pacienților pentru rezecție pulmonară. Beneficiile tratamentului chirurgical trebuie să prevaleze asupra riscurilor. Anterior intervenției chirurgicale este preferabilă obținerea conversiei culturii.

Indicații pentru aplicarea tratamentului chirurgical ar fi: ineficiența tratamentului medicamentos, leziuni cavitare, leziuni pulmonare localizate, apariția complicațiilor (hemoptizii, bronșiectazii severe), rezistența antibacteriană.

Dacă forma pulmonară a infecției cu MNT se prezintă sub forma unui nodul parenchimos solitar, după rezecția leziunii nu este necesar un tratament cu antibiotice [12].

#### **Criterii de eficacitate a tratamentului infecției cu MNT:**

- dispariția semnelor clinice și de laborator al inflamației cauzate de MNT;
- debacilarea confirmată prin examene microscopice și conversia culturilor MNT;
- regresia manifestărilor radiologice (noduli, infiltrații, destrucții);
- restabilirea funcționalității și a capacității de muncă [9, 12].

#### **Lipsa efectului terapeutic se apreciază în caz de:**

- tablou clinic și radiologic stabil sau cu progresare pe parcursul a 6 luni de tratament

sau

- peste 12 luni de tratament în sputa se identifică aceeași specie de MNT.

Cauzele ineficienței tratamentului antimicobacterian pot fi: rezistența MNT la preparatele utilizate, scăderea aderenței pacienților la tratament din cauza duratei lungi de tratament și a reacțiilor adverse medicamentoase, patologiiile concomitente [24].

#### **Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele utilizate în tratamentul infecțiilor cu MNT:**

Preparatele utilizate în tratamentul micobacteriozelor nontuberculoase pot avea numeroase reacții adverse. Cele mai frecvente sunt de ordin gastrointestinal,

în special la administrare de macrolide. Hepatotoxicitatea se poate dezvolta la rifampicină, macrolide, imipenem. Aminoglicozidele provoacă nefrotoxicitate și ototoxicitate. Pacienții trebuie să fie informați despre posibilele pierderi ale auzului sau apariția simptomelor vestibulare de la aminoglicozide și macrolide. Etambutolul și linezolidul pot determina neuropatia periferică. Acuitatea vizuală necesită să fie evaluată la persoanele care primesc etambutol. Rifampicina acționează asupra enzimelor hepatice implicate în metabolismul altor medicamente, precum macrolide și fluorochinolone. Astfel, selectarea schemei de tratament trebuie să fie bazată pe posibilele interacțiuni medicamentoase și prezența comorbidităților, cu scopul de a reduce la maximum apariția efectelor adverse și creșterea aderenței la tratament a pacientului [9].

#### **Concluzii**

În ultimii ani, incidența micobacteriozelor nontuberculoase a crescut la nivel mondial. Infecțiile cu MNT sunt printre cele mai provocatoare, datorită rezistenței la antibiotice, schemelor terapeutice complexe, toleranței scăzute și efectelor adverse semnificative asociate tratamentului antimicobacterian. Decizia de a iniția tratamentul poate fi dificilă și necesită o evaluare minuțioasă a beneficiilor și riscurilor. Scopul tratamentului este de a lichida/ameliora manifestările clinico-funcționale, de a reduce leziunile pulmonare cu restabilirea capacității de muncă. Tratamentul pacienților cu micobacterioze este unul complex (polichimioterapie, la necesitate și tratament chirurgical *etc.*), de lungă durată, sub directă observare, administrat în condiții de ambulator și/sau staționar. Schema de tratament este aleasă funcție de specia implicată, tabloul radiologic, comorbidități, sensibilitate la medicamente *etc.*

#### **Bibliografie**

1. Horne D, Skerrett S. *Recent advances in nontuberculous mycobacterial lung infections*. F1000Res. 2019.
2. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. *Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, Mycobacterium avium Complex*. Front Med (Lausanne). 2017. 4:27.
3. Betty A. Forbes, Geraldine S. Hall et al. *Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria*. April 2018.
4. Donohue MJ, Wymer L. *Increasing Prevalence Rate of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Five States, 2008-2013*. Ann Am Thorac Soc. 2016 Dec. 13 (12):2143-2150.
5. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. *Respiratory outbreak of Mycobacterium abscessus subspecies massiliense in a lung transplant and cystic fibrosis center*. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 15. 185 (2):231-2.
6. American Thoracic Society. *Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Joint position paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control*. Am Rev Respir Dis. 1987; 136:492-496. Abstract.
7. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. *Rapidly growing mycobacteria infection in patients with cancer*. Clin Infect Dis. 2010 Aug 15. 51 (4):422-34.
8. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, Miller WT. *Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria*. Radiology 1985; 157: 289-96.
9. Griffith DE, Aksamit T, et al. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases*. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15. 175 (4):367-416.
10. *British Thoracic Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD)*. 17 Aug 2017. Page 31,32.

11. Chalmers DJ, Aksamit T, Carvalho ACC, Rendon A, Franco I. *Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections*. Pulmonology. Volume 24, Issue 2, March–April 2018, Pages 120-131.
12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J. *Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline*. Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535.
13. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, Veziris N, Cambau E. *Infections caused by Mycobacterium abscessus: epidemiology, diagnostic tools and treatment*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016 Dec. 14 (12):1139-1154.
14. Henkle E, Winthrop KL. *Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts*. Clin Chest Med. 2015 Mar. 36 (1):91-9.
15. Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinum*. Microbiol Spectr. 2017 Apr. 5 (2).
16. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL. *US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis*. Thorax. 2016 Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):1-22.
17. Tran QT, Han XY. *Subspecies Identification and Significance of 257 Clinical Strains of Mycobacterium avium* – Journal of Clinical Microbiology, Vol 52, No 4, 2014. p. 1201-1206.
18. Шевченко ОС, Тодорико ЛД. Вопросы диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2019, № 1, с. 36-55.
19. Наказ МОЗ України № 182 від 13 04 2007 «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків».
20. Bodle EE, Cunningham JA, Della-Latta P. et al. *Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria in Patients without HIV Infection, New York City – Emerging Infectious Diseases*. Vol 14, No 3, 2008, p. 390-396.
21. Шевченко ОС, Тодорико ЛД, Потейко ПИ, Погорелова ОА. Вопросы диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2019, № 1, с. 36-55.
22. Wallace RJ, Glassroth CJ, Griffith DE et al. Supplement: *American Thoracic Society Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol 156, No 2, Part 2, 1997.
23. Jenkins P.A., Campbell I., Banks J. et al. *Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy*. Thorax 2008; 7 (63): 627–634.
7. Lambert P.A. *Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in gram-positive bacteria and mycobacteria*. Journal Appl. Microbiol Symp Suppl. 2002; (92): 46–54.

CZU: 616.12-008.318

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.29>

## SINDROMUL DE INTERVAL QT LUNG: ASPECTE CLINICE ŞI DE DIAGNOSTIC

**Constantin MARTÎNIUC**, dr. hab. în şt. med., conf. cercet., **Serghei PISARENCO**, dr. hab. în şt. med.,  
**Iurie SIMIONICĂ**, dr. în şt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chişinău, R. Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

### Rezumat

Estimarea intervalului QT prezintă o importanță clinică majoră, în special prin faptul, că alungirea ultimului poate să se asocieze cu un risc sporit de deces, inclusiv prin deces subit cardiac în rezultatul dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, inclusiv tahicardiei ventriculare polimorfe ( tahicardiei ventriculare de tip „piruet”). Alungirea intervalului QT poate fi congenitală (primară, idiopatică) și dobândită (secundară). Durata intervalului QT poate crește prin utilizarea unui şir de preparate medicamentoase. În lucrare sunt prezentate datele contemporane despre valoarea controlului clinic a duratei QT pe fondalul terapiei medicamentoase, sunt prezentate exemple a cazurilor, asociate cu riscul crescut a alungirii QT și, ca urmare, a dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, lista preparatelor medicamentoase, care potențial pot conduce la alungirea intervalului QT.

**Cuvinte-cheie:** sindromul de interval QT lung, aritmii ventriculare polimorfe, tahicardie ventriculară de tip „piruet”.