

CHEMIOTERAPIA ATYPOWYCH MYKOBAKTERIOZ

Marian Zierski

II Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc IG w Łodzi

Znaczne osiągnięcia uzyskane ostatnio w pogłębianiu diagnostyki i różnicowania drobnoustrojów z rodzaju mykobakterii — potwierdzają dużą ich zmienność. Dotyczy to prątków z rodzajów *M. tuberculosis* i *M. bovis*, które nie stanowią grup jednorodnych i są bardziej zróżnicowane niż przypuszczano poprzednio, jak również wielu innych rodzajów mykobakterii szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie pasożytujących często na większości gatunków zwierząt. Mykobakterie te określane w nomenklaturze jako „atypowe” lub „anonimowe” są, dzięki dużym postępom w badaniach, coraz lepiej poznawane i różnicowane. Dlatego dotychczasowe określenia tracą znaczenie, jak również przyjęta od kilku lat nazwa określająca te mykobakterie jako „oportunistyczne” okazują się wykrywalne, rzadko wywołujące zakażenia.

Obecnie wiadomo, że często drobnoustroje te mogą być także inwazyjne i patogenne dla człowieka, a również dla niektórych zwierząt. W ostatnich latach zaznacza się zmiana zachowania się zakażeń i zachorowań wywołanych przez drobnoustroje z rodzaju mykobakterii. Szeroko rozpowszechnione poprzednio choroby jak gruźlica czy trąd przestają odgrywać w niektórych częściach świata znaczenie chorób społecznych wykazując tendencje spadkowe, natomiast przesunięciu ulega względna proporcja zakażeń w kierunku częściej ujawniających się zakażeń i zachorowań wywołanych przez inne gatunki mykobakterii. Zakażenia te w niektórych szerokościach geograficznych (niektóre stany Ameryki Płn. i Australia) nasilają się stając poważny problem zwłaszcza, że epidemiologia tych zakażeń nie jest dotąd znana.

Rozpowszechnianie tych zakażeń na świecie wykazuje duże różnice — i nie jest dostatecznie poznane. W niektórych krajach nawet niezbyt częste przypadki zakażeń i schorzeń wywołanych mykobakteriami mogą być przyczyną wielu trudności nie tylko natury diagnostycznej i klinicznej, ale przede wszystkim leczniczej.

Ze względu na duże rozpowszechnienie w przyrodzie różnego rodzaju mykobakterii o odrębnych cechach i właściwościach nierzadko występuje zjawisko izolowania pojedynczych kolonii tych drobnoustrojów w okreś-

lonych warunkach z materiałów pobranych od ludzi, zwierząt lub ptaków. Wyodrębnianie pojedynczych kolonii stwierdza się ostatnio dość często szczególnie u osób po racjonalnej i skutecznej chemioterapii w gruźlicy, a zwłaszcza w stanach z pozostałymi rozległymi zmianami morfologicznymi w tkance płucnej po przebytych procesach chorobowych o różnej etiologii. Przeważnie nie ma to jednak żadnego znaczenia patognomicznego. Mykobakterie mogą być również ujawnione jako domieszka do innych populacji bakteryjnych, a także w zakażeniach prątkami gruźlicy mylnie określone jako prątki gruźlicy, lub z powodu szybkiego wzrostu innych drobnoustrojów mogą być nie rozpoznane i nie ujawnione.

W świetle ostatnich badań można przyjąć, że wszystkie rodzaje mykobakterii poznane i ujęte w poszczególne grupy w klasyfikacji Runyona mogą wywoływać zakażenia i w określonych warunkach stać się patogenne dla ludzi a także niektórych gatunków zwierząt i ptaków.

Tabela 1

Klasyfikacja atypowych mykobakterii

Grupa	Cecha	Rodzaj
I	fotochromogenne	<i>M. kansasii</i> <i>M. kansasii</i> var. <i>M. kansasii luciflavum</i> <i>M. kansasii aurantiacum</i> <i>M. kansasii album</i> <i>M. gastrii</i> <i>M. marinum</i>
II	skotochromogenne	<i>M. aquae</i> <i>M. aquae</i> var. <i>ureolyticum</i> <i>M. scrofulaceum</i>
III	niefotochromogenne	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. xenopei</i> <i>M. terrae</i> <i>M. paratuberculosis</i> i inne
IV	szybko rosnące	<i>M. smegmatis</i> <i>M. phlei</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. pelegrinum</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. borstelense</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. diernhoferi</i> i inne

Tabela 2

Atypowe mykobakterie

Grupa (wg Runyona)	Rodzaj	Środowisko rozpowszechnienie	Zmiany chorobowe
I. fotochromogenne	<i>M. kansasii</i>	woda, Południe, Północ, środkowe stany Amery- ki Płn., Europa	płuca (zwłaszcza męż- czyźni w średnim wie- ku)
II. skotochromogenne	<i>M. scrofulaceum</i>	gleba i woda (w całym świecie)	węzły szyjne (zwłasz- cza dzieci) płuca, skóra (rzadziej)
III. niefotochromogen- ne	<i>M. xenopei</i>	woda, ujścia rzek, ptactwo dzikie	płuca
	<i>M. intracellulare</i>	gleba, zach. Australia, pół- nocno-wschodnie stany Ameryki Płn.	płuca
	<i>M. avium</i>	gleba, ptaki dzikie i domo- we, świnie, bydło	płuca i węzły chłonne
IV. szybko rosnące	<i>M. fortuitum</i>	gleba	płuca węzły chłonne
Wywołujące wyłącznie zmiany skórne	<i>M. marinum</i>	woda, pływalnie, ryby,	skóra
	<i>M. balnei</i>	robaki	
	<i>M. ulcerans</i>		
	<i>M. borstelense</i>		

Drobnoustroje wyodrębnione w grupowej klasyfikacji Runyona, zaseregowane nawet do tych samych grup są często heterogenne o wielu odrębnych cechach (także antygenowych), których poznanie jest szczególnie istotne dla celów epidemiologicznych, bakteriologicznych i klinicznych. Zakażenia tymi mykobakteriami przebiegają przeważnie w sposób niejawnny, poza progiem spostrzegania klinicznego a ich ujawnienie zwłaszcza w środowiskach o dość jeszcze dużym rozpowszechnianiu zakażeń gruźlicą, ze względu na krzyżową wrażliwość na skórne odczyny, może natrafiać na duże trudności. Inwazyjność i chorobotwórczość tych zakażeń zależne są od wielu czynników i warunków w których dochodzi do zakażeń. Ustalenie jednak patognomicznego wpływu tych zakażeń wymaga przede wszystkim wielokrotnego stwierdzenia tych drobnoustrojów w hodowli oraz ścisłego określenia rodzaju mykobakterii będących przyczyną rozwoju choroby. Dlatego wnikliwa diagnostyka i weryfikacja wyizolowanych mykobakterii w odniesieniu do stanu klinicznego jest w każdym przypadku nieodzowna. Jest to szczególnie ważne, ponieważ zmiany wywołane przez niektóre rodzaje mykobakterii nie różnią się rozwojem i przebiegiem od gruźlicy, określane są one często jako

gruźliczo-podobne. Odróżnienie, na podstawie obrazu klinicznego lub patologicznego, od gruźlicy bez wnikliwej diagnostyki bakteriologicznej a czasem biochemicznej i serologicznej jest często niemożliwe.

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

Na podstawie niektórych danych można przyjąć, że zmiany w płucach wywołane są najczęściej przez niektóre warianty *M. kansasii* z grupy I (Bates, Chapmann, van Jorst, Yamatoto i in.) w węzłach chłonnych szczególnie obwodowych, rozwijają się po zakażeniach mykobakteriami z grupy II — *M. scrofulaceum*, zaś w płucach i węzłach po zakażeniach mykobakteriami z grupy III — *M. scrofulaceum*, *M. intracellulare* i *M. avium* oraz rzadko po zakażeniach niektórymi rodzajami mykobakterii z grupy IV szybko rosnących — zwłaszcza przez *M. fortuitum* [14]. Zmiany rozwijające się na skórze, czasem w układzie kostnym, są przeważnie następstwem zakażeń mykobakteriami z grupy I (*M. balnei*), grupy III (*M. ulcerans*) lub grupy IV (*M. abscessus*, *M. borstelense*). W Polsce, według Paryskiego, zmiany w płucach najczęściej wywołane są przez *M. kansasii* i *M. xenopei*, rzadziej natomiast przez inne rodzaje mykobakterii.

Przebieg kliniczny i rozwój mykobakterioz może być różny. Zakażenia i rozwijające się zmiany w płucach mogą przebiegać bezobjawowo, ujawniać się mogą przypadkowo dopiero w czasie badań radiologicznych, lub dawać różnego rodzaju objawy z kaszlem i wykrztuszaniem, często z krwiopluciem o symptomatologii nie różniącej się od przebiegu przewlekłej gruźlicy płuc. Opisywane są także przypadki z uogólnionymi rozsiewami o typie prosówkowym ze zmianami w innych układach o ciężkim przebiegu [13]. Stwierdza się je zwłaszcza przy zakażeniach przez mykobakterie z grupy III szczególnie przez *M. avium*, zwłaszcza u osób z innymi współistniejącymi chorobami jak ziarnica złośliwa, białaczka, mięsak limfatyczny i inne choroby układu krwiotwórczego. Zmiany wywołane przez zakażenia *M. kansasii* lub inne warianty mykobakterii z grupy III ujawniać się mogą szczególnie u osób ze stwierdzonymi już poprzednio chorobami układu oddechowego jak rozedma, przewlekły nieżyt oskrzeli, pylica, krzemica, zachłystowe zapalenie płuc itp. Górnicy, spawacze i metalowcy mogą być bardziej podatni na zakażenia tymi mykobakteriami. Alkoholizm, cukrzyca i złe odżywianie mogą także usposabiać do rozwoju tych zakażeń, zależność ta jest jednak mniejsza niż w przypadku gruźlicy.

Zmiany w płucach po zakażeniu mykobakteriami atypowymi nie różnią się od tych, jakie wywołuje gruźlica płuc. Cienie w obrazie radiologicznym mogą być rozsiane, mogą istnieć rozległe jednolite zacielenia, lub zmiany obrączkowate o charakterze jam. Według Cooka, Ridella, Simona cechy obrazu radiologicznego w zestawieniu z gruźlicą są następujące:

- a) jamy mają cieńszą otoczkę,
- b) cienie o charakterze guzkowym są mniej częste,
- c) rozsiewy do innych odcinków płuc są mniej obfite i rozległe,
- d) mniej jest cieni pasmowatych, podciągnięcie cieni w okolicy wnęk jest niezbyt wyraźne,
- f) rzadziej stwierdza się zrosty na opłucnej u podstawy płuc.

Przebieg mykobakterioz jest na ogół przewlekły, często dochodzić może do powikłań charakterystycznych dla przewlekłej choroby układu oddechowego — jak wtórne zakażenia bakteryjne, zapalenie płuc, przewlekły nieżyt oskrzeli, rozedma itd. Lester i współpr. stwierdzili u tych chorych częściej występujące zmiany w oskrzelach podobne do tych, jakie spotykano w przypadku gruźlicy w okresie przed chemioterapią. Rokowanie jest na ogół niezbyt pomyślne, gorsze niż przypuszczano poprzednio, zwłaszcza wykonanie zabiegu chirurgicznego. W rozpoznaniu i ocenie przebiegu choroby decydujące stają się badania bakteriologiczne, testy określenia wrażliwości mykobakterii i inne testy enzymatyczne wnikliwie analizowane i interpretowane. Charakterystyczną cechą tych mykobakterii w odróżnieniu od prątków ludzkich i bydłych, jest to, że mają one przeważnie zmniejszoną wrażliwość lub też są całkowicie niewrażliwe *in vitro* na niektóre tuberkulostatyki — szczególnie na hydrazyd (INH), streptomycynę (SM), PAS, lub tiosemikarbazony oraz na szereg innych. Ta cecha mykobakterii stwarza sytuację, że chemioterapia zachorowań wywołanych przez te drobnoustroje jest bardziej złożona i trudniejsza, niż w przypadku gruźlicy.

PROBLEMATYKA CHEMIOTERAPII MYKOBAKTERIOZ

Mimo dużych osiągnięć uzyskanych w ostatnich latach w zakresie badań umożliwiających wnikliwsze i pełniejsze różnicowanie biologiczne, biochemiczne lub serologiczne oraz określenie różnego rodzaju mykobakterii, oznaczenie ich właściwości antygenowych i immunologicznych — postępowanie lecznicze w schorzeniach wywołanych tymi „oportunistycznymi” mykobakteriami stanowi, mimo szerszego obecnie arsenału środków przeciwprątkowych, problem nadal otwarty i niełatwy do rozwiązania. Przyczyny tego stanu są wielorakie — do najważniejszych należą:

- a) duża niezgodność wyników badań określających cechę wrażliwości *in vitro* w interpretacji szeregu autorów,
- b) ograniczone możliwości doświadczalnej chemioterapii u zwierząt laboratoryjnych,
- c) brak klinicznych badań kontrolowanych z zastosowaniem różnych modeli leczniczych na większym materiale chorych,
- d) w badaniach *in vitro* nie można stosować standardowego szczepu jak to ma miejsce w przypadku badania gruźlicy (szczep H₃₇Rv), ponie-

waż w żadnej grupie taki „standardowy” szczep nie może być wyodrębniony.

Istnieją duże różnice w stopniu wrażliwości nie tylko między poszczególnymi grupami, również między różnymi rodzajami mykobakterii w tej samej grupie Runyona. Prawdopodobnie różna metodologia tych badań, technika laboratoryjna — szczególnie w zakresie standaryzacji zawiesiny — stwarzają, niezależnie od właściwości biologicznych różnych rodzajów mykobakterii, duże różnice w wynikach badań różnych autorów.

Z zestawienia Gernez-Rieux i wielu innych autorów można wnioskować, że rozpiętość stopnia wrażliwości w zależności od rodzaju mykobakterii jest duża i różna. Dlatego nie wystarczające są określenia: szczep „fotochromogeny” lub „skotochromogeny” oporny lub wrażliwy, lecz

T a b e l a

Działanie prątków *in vitro* na niektóre szczepy atypowe mykobakterii (wg Gernez—Rieux)

Lek	<i>M. kansasii</i> (I)	<i>M. avium</i> (III)	<i>M. aquae</i>			Szybko rosnące (IV)
			I	II	III	
Isoniazyd	++	—	—	—	—	—
Streptomycyna	—	—	+	—	—	— <i>M. phlei</i>
Etionamid	+++	+	—	—	—	±
Etambutol	±	—	+	+	+	± <i>M. phlei</i>
Rifampicyna	+++	++	+++	+++	+++	+
PAS	—	—	+	—	—	—
Cykloseryna	+++	++	+	+	+	±
Wiomycyna	—	—	++	+	++	±
Kanamycyna	—	+	++	+	++	—
Tiokarbanidyny	+++	—	—	—	—	—
Tioacentazony	+++	++	—	—	—	—

+++ = wrażliwy, ++ = średnio wrażliwy, + = częściowo wrażliwy, — = całkowicie niewrażliwy.

konieczne jest dokładne oznaczenie wrażliwości w stosunku do ściśle zweryfikowanego rodzaju drobnoustroju [7]. Mykobakterie te wydają się być bardziej podatne na tzw. leki z rezerwy, szczególnie na cykloserynę i etionamid, niż na tzw. leki klasyczne (INH, SM i PAS). Jak wynika z niektórych badań nowe środki przeciwprątkowe działają na wiele rodzajów mykobakterii, dotyczy to zwłaszcza rifampicyny a także w ograniczonej mierze etambutolu. Ze środków przeciwbakteryjnych nieswoistych dla niektórych mykobakterii (grupa II i III) działać może erytromycyna [17]. Badania doświadczalne na zwierzętach są w dużym stopniu ograniczone przede wszystkim ze względu na znikomą chorobotwórczość tych mykobakterii dla wielu zwierząt laboratoryjnych oraz ze względu na trudności wytworzenia przydatnego modelu choroby u tych zwierząt dla eksperymentalnej chemioterapii.

Opracowanie odpowiednich parametrów jak np. określenie czasu przeżycia, wskaźnika i ilości drobnoustrojów — tak jak to ma miejsce w badaniach z prątkami gruźlicy — nie jest również łatwe choćby dlatego, że zmiany wywołane przez te mykobakterie u zwierząt doświadczalnych mają przeważnie tendencje do samogojenia się. Istnieją też rozbieżności w ocenie efektu poszczególnych związków badanych *in vitro* i *in vivo*. Jednak niektóre modele badań w zakresie chemioterapii doświadczalnej (szczególnie na myszach białych), w których zakażenie *M. kansasii*, *M. fortuitum* a także niektórymi rodzajami mykobakterii z grupy III mogą powodować daleko zaawansowaną ciężką chorobę, pozwalają na przyjęcie założeń w odniesieniu do działania *in vivo* niektórych środków przeciwaprątkowych lub ich skojarzeń. Dotyczy to szczególnie zakażeń mykobakteriami grupy I — a zwłaszcza *M. kansasii*, który podatny jest na działanie wielu środków przeciwaprątkowych [3, 7, 9].

Etambutol i rifampicyna działają szczególnie korzystnie u myszy białych i świnek morskich poddanych przed zakażeniem ekspozycji pyłu węglowego i krzemowego [16]. Mało jest danych o wpływie niektórych związków na mykobakteriozę doświadczalną wywołaną przez drobnoustroje grupy II i szybko rosnące z grupy IV — które przeważnie *in vitro* i *in vivo* słabo oddziałują na wiele środków przeciwaprątkowych. Skąpe są również dane o badaniach *in vivo* dotyczące zakażeń mykobakteriami grupy III, które z wyjątkiem *M. xenopei*, słabo oddziałują na leki przeciwaprątkowe.

Niektóre ostatnie doniesienia o badaniach doświadczalnych myszy białych, zakażonych dożylnie prątkami z rodzaju *M. kansasii* i *M. intracellulare* — wykazały, że szczególnie efektywne są kojarzenia streptomycyny i rifampicyny przy zakażeniach *M. kansasii*, nieco mniej efektywne okazało się to skojarzenie przy zakażeniach *M. intracellulare*. Gorsze wyniki uzyskano również przy skojarzeniu rifampicyny z hydrazidem z dodatkiem etionamidu lub bez dodatku etionamidu [16].

DOŚWIADCZENIA KLINICZNE

Brak badań kontrolowanych z zakresu różnych skojarzeń leków przeciwaprątkowych na przebieg procesów chorobowych w mykobakteriach, w takiej skali jak w przypadku gruźlicy, jest znaczną luką w ustaleniu niektórych zasad chemioterapii tzn. atypowych mykobakterioz. Jednak na podstawie szeregu badań laboratoryjnych i doświadczalnych a przede wszystkim na podstawie spostrzeżeń klinicznych, opartych na większym materiale, można było określić niektóre zasady stosowania różnych skojarzeń leków przeciwaprątkowych. Oparte są one częściowo na kryteriach przyjętych w leczeniu gruźlicy tj. przede wszystkim na dokładnym ustaleniu rodzaju mykobakterii — rzeczywistego czynnika etiologicznego roz-

wijającej się choroby — i na ścisłym określeniu wrażliwości drobnoustroju. Jest to bardzo istotne dla ustalenia właściwego doboru leków przeciwbakteryjnych. Rozpoznanie choroby oraz postępowanie z doбором leków powinno się odbywać przy ścisłej współpracy klinicysty i bakterjologa, a leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach o wysokim poziomie fachowym i doświadczeniu.

Zakażenia mykobakteriami z rodzaju *M. kansasii* w ok. 50% prowadzą do zachorowań i są najczęściej przyczyną schorzeń gruźliczo-podobnych. Według niektórych danych są one w ok. 10% przyczyną zachorowań u osób skierowanych z rozpoznaniem gruźlicy płuc. W krajach o dużym jeszcze rozpowszechnieniu gruźlicy liczba tych zachorowań jest mniejsza — ok. 1—2%. Ta grupa zachorowań poddaje się względnie najlepiej leczeniu środkami przeciwpłatkowymi nawet przy istniejącej rozbieżności w wynikach laboratoryjnych w testach wrażliwości — niektóre leki określone jako nie działające *in vitro* wykazują korzystne efekty kliniczne.

To zjawisko odbiega od zaobserwowanych w chemioterapii gruźlicy, w której istnieje przeważnie korelacja nieskuteczności chemioterapii z wynikami określeń oporności *in vitro*, podczas gdy w zakażeniach (szczególnie *M. kansasii*) chemioterapia może być skuteczna przy tym samym poziomie testów określenia oporności. Można to tłumaczyć raczej odmiennym rozwojem pierwotnej oporności w stanach klinicznych gruźlicy niż w zachorowaniach wywołanych przez mykobakterie niegruźlicze.

Chemioterapia w zakażeniach *M. kansasii* przy zastosowaniu SM, PAS, ETA oraz INH (w wysokich dawkach) przeważnie była skuteczna. Spowodowała ona w ciągu 6 miesięcy leczenia 76—85,5% negatywizacji i w 70% zamknięcia jamy [6]. Przy skojarzeniu ETA, AMB i SM uzyskiwano 90% odprątkowania. Przy niepowodzeniach leczenia skuteczne mogą się okazać leki z rezerwy ETA, CS, WM a zwłaszcza etambutol i rifampicyna. Możliwości opanowania procesu chorobowego za pomocą chemioterapii są obecnie większe, zwłaszcza jeśli nie ma ubocznego działania leków. Jednak w niektórych postaciach klinicznych uzupełnienie leczenia zabiegiem chirurgicznym może być konieczne.

M. balnei (z tej grupy mykobakterii) ma mniejsze znaczenie kliniczne, przeważnie jest bardziej odporne na tuberkulostatyki ale chemioterapia z wieloma środkami — jak ETA, etionamid, etambutol i cykloseryna może okazać się efektywna. Według Meissner zachowanie się tego drobnoustroju pod wpływem wielu środków przeciwpłatkowych jest podobne jak *M. kansasii*, lecz stopień oporności *M. balnei* na INH jest wyższy.

Grupa skotochromogenna (*M. scrofulaceum*) jest mało patogenna szczególnie u dorosłych, natomiast u dzieci w ok. 30% zmian węzłowych i skórnych może być czynnikiem chorobotwórczym. Drobnoustrój ten jest przeważnie niewrażliwy na większość leków, co nie przedstawia większego znaczenia w praktyce klinicznej ze względu na dużą skłonność do

Grupa I (fotochromogeny)

Gatunek drobnoustrojów:	<i>M. kansasii</i> (wszystkie odmiany) <i>M. marinum</i> (<i>balnei</i>)	
Chorobotwórczość:	<i>M. kansasii</i> — płuca (narząd oddechowy)	dorośli, części mężczyźni zakażenia w basenach
Charakter zmian chorobowych:	<i>M. marinum</i> — wyłącznie skóra płuca — zmiany przeważnie rozległe, rozsiane jamiste, przebieg przewlekły skóra — owrzodzenia	zakażenia w basenach współistnienie: pylice, choroby zaporo- we płuc, marskość płuc
Wrażliwość na leki:	ETA, EMB, CS, RMP, VM, TSC SM, CM, KM	+++ do ++ (całkowicie) + do ± (częściowo)
Chemioterapia (kojarzenia leków):	SM, ETA, EMV SM, RMP RMP, CS (TSC, TCB) RFM, EMB RMP, CM (INH) (RMP), INH SM, INH, PAS, ETA lub SM ETA, CS (IN)	90—95% skuteczne (do 6 miesięcy) skuteczne 85% do 6 miesięcy

Grupa II (skotochromogeny)

<i>M. scrofulaceum</i>	Gatunek drobnoustrojów:
Chorobotwórczość:	przeważnie węzły szyjne — (dzieci rzadziej dorośli)
Charakter zmian chorobowych:	węzły obwodowe — zmiany zapalne, przetoki, owrzodzenia, skóra — zapalenia, nacieki stawy — zapalenia klatek maziowych płuca (bardzo rzadko) — drobne zmiany
Wrażliwość na leki:	0
Chemioterapia (kojarzenia leków):	++ do ± (częściowo) często samoistne wygojenie

Grupa III (Niefotochromogenne, ptasio-podobne, typ — *Battey*)

Gatunek drobnoustrojów:	<i>M. xenopei</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare (battey)</i> , <i>M. ulcerans</i>	dorośli
Chorobotwórczość:	<i>M. xenopei</i> — płuca <i>M. avium</i> — płuca, węzły, skóra, posocznica <i>M. intracellulare</i> — płuca <i>M. ulcerans</i> — owrzodzenie skóry	dzieci, dorośli
Charakter zmian chorobowych:	płuca — zmiany naciekowe, jamiste rozsiane często jednostronnie lub rozległe, prosówkowe węzły, skóra — zmiany zapalne, owrzodzenia układowe — uogólnione (Sepsis — <i>M. avium</i>)	
Wrażliwość na leki:	przeważnie (prócz <i>M. xenopei</i>) odporne na większość leków przeciwpłatkowych SM, INH, PAS, ETA, RMP (<i>M. xenopei</i>) RMP, EMB, ETA, CS (inne mykobakterie)	0 całkowicie ++ do ± (całkowicie lub częściowo)
Chemioterapia (kojarzenia leków):	SM, INH, PAS, RFM (<i>M. xenopei</i>) RMP, EMB, CS (<i>M. intracellulare</i>) CS, ETA (<i>M. avium</i>)	na ogół skuteczność ograniczona (ok. 40—60%)

Grupa IV (szybko rosnące)

Gatunek drobnoustrojów:	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. pelegrinum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. phlei</i> , <i>M. smegmatis</i> ,
Chorobotwórczość:	na ogół wybitnie ograniczona — węzły skóra płuca <i>M. fortuitum</i> — dzieci dzieci dorośli
Charakter zmian chorobowych:	skóra — ograniczone zmiany zapalenie, owrzodzenie węzły — nacieki płuca — zmiany segmentarne rzadko — płatowe jamiste — przeważnie ograniczone czynniki uspasabiające: alkoholizm zmiany zaporowe układu oddechowego
Wrażliwość na leki:	przeważnie odporne EMB, RMP, CS + dc 0 ± (wrażliwe częściowo)
Chemioterapia (kojarzenie leków):	przeważnie mało skuteczna efektywne mogą być czasem RMP, EMB, CS

samogojenia. Natomiast zmiany w płucach nie poddają się łatwo leczeniu. Skuteczne mogą być niekiedy skojarzenia leków przeciwbakteryjnych — etionamidu, rifampicyny, cykloseryny a także etambutolu; mogą one spowodować poprawę w ok. 40% przypadków [18].

Mykobakterie grupy III wykazują dużą heterogenność i są, obok *M. kansasii*, najczęściej czynnikiem etiologicznym zmian w płucach, szczególnie przy zakażeniach *M. xenopei* a także *M. avium* lub *M. intracellulare*. Na ogół efekty leczenia środkami przeciwprątkowymi w tych zakażeniach są skromne, znacznie korzystniejsze wyniki uzyskuje się natomiast przy zakażeniach *M. xenopei*. Dokładne zróżnicowanie i określenie rodzaju mykobakterii z tej grupy ma bardzo istotne znaczenie dla właściwego doboru środków w leczeniu zmian chorobowych. Uogólnione postaci gruźlicy wywołane przez *M. avium* są szczególnie odporne na leczenie. Ogólnie tylko w ok. 40—60% uzyskuje się dobre wyniki, a skuteczność szeregu skojarzeń leków jest ograniczona.

Z badań laboratoryjnych wynika, że szczepy „mętne” są bardziej wrażliwe niż „przezroczyste”. Dokładne więc określenie cech mykobakterii tej grupy może mieć niekiedy duże znaczenie dla wyboru racjonalnej chemioterapii. Na ogół rokowanie w zakażeniach tymi mykobakteriami jest niezbyt pomyślne, szczególnie w przypadkach nie kwalifikujących się do zabiegu — u których zawodzi chemioterapia.

Chorobotwórczość drobnoustrojów szybko rosnących z grupy IV jest przeważnie ograniczona. Doniesienia o wynikach chemioterapii w zachorowaniach wywoływanych przez te mykobakterie a zwłaszcza przez *M. fortuitum* są bardzo skąpe. Leczenie choroby płucnej jest przeważnie nieskuteczne ze względu na wysoki stopień niewrażliwości tych drobnoustrojów na wiele leków przeciwprątkowych.

Ogólne zasady chemioterapii nie odbiegają w swych podstawowych kierunkach od kryteriów przyjętych w leczeniu gruźlicy. Mykobakteriozy wymagają większej precyzyjności, skrupulatności i kontroli gdyż możliwość błędnego skojarzenia leków jest w tych zachorowaniach większa niż w przypadku gruźlicy. Należy sobie uświadomić, że zachorowania wywołane przez mykobakterie „oportunistyczne” mogą stanowić poważny problem kliniczny. Należy się liczyć również z większym rozpowszechnianiem tych zachorowań zwłaszcza przez drobnoustroje z grupy I (*M. kansasii*) oraz rodzaje drobnoustrojów z grupy III (*M. xenopei*, *M. intracellulare*).

OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA W CHEMIOTERAPII MYKOBAKTERIOZ

1. Skojarzenia trójlekowe przez okres około 6 miesięcy, aż do uzyskania negatywizacji plwociny, następnie skojarzenia dwulekowe.
2. Leczenie przez długi okres czasu (18 lub 24 miesiące).
3. Konieczne przed leczeniem:

- a) ustalenie gatunku mykobakterii,
 - b) określenie wrażliwości na poszczególne leki.
4. W czasie leczenia — systematyczne badania bakteriologiczne.
5. Skojarzenia leków:
 RMP, SM, ETA, EMB, CS (INH) — *M. kansasii* — (I) RMP, CS, EMB — *M. scrofulaceum* — (II), RMP, CS, EMB (ETA) — *M. intracellulare* — (III), SM, RMP, INH, ETA — *M. xenopei* — III).
6. Zabieg chirurgiczny — jako uzupełnienie chemioterapii.

Problematyka kliniczna chemioterapii mykobakterioz jest w wielu punktach niezupełnie jasna i wiele zagadnień z tej dziedziny nadal wymaga rozwiązania. Należy rozważyć, czy rzeczywiście współczesne ustalenia oparte na doświadczeniach z prątkami gruźlicy, określające kiedy szczepy są wrażliwe a kiedy odporne, czy mogą mieć zastosowanie i czy są do przyjęcia do innych rodzajów tzn. atypowych mykobakterii, i w jakiej rozciągłości i stopniu oraz w jakim zakresie mogą wpływać na zasady leczenia zachorowań wywołanych przez te drobnoustroje. Można spodziewać się, że dalsze badania doświadczalne i kliniczne w tym zakresie pozwolą te sprawy wyjaśnić a także przyczynią się do dalszego usprawnienia chemioterapii makobakterioz, stwarzając podstawy do racjonalnego postępowania w tych zachorowaniach przez umiejętne zastosowanie odpowiednich mykobakteriostatyków w miejsce tuberkulostatyków.

LITERATURA

1. Atypowe mykobakterie; Gruźlica, 1962, 5, zeszyt specjalny
2. Bates J. H.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1967, 96, 1151
3. Burjanowa B., Urbancik R.: Adv. Tuberc. Res. 1970, 17, 154.
4. Chapman J. S.: Med. Clin. N. Amer. 1967, 51, 503
5. Corpe R. F.: Dis. Chest. 1964, 45, 380
6. Fischer D. A., Lester W., Schaefer W. B.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 98, 29
7. Freerksen E.: Beitr. Klin. Tuberk. 1965, 132, 325
8. Gernez-Rieux Ch., Tacquet A., Tison F., Devulder B.: 1968, 62, 21
9. Hedgecock L. W., Blumenthal M. T., Amer. Rev. Resp. Dis. 1965, 91, 719
10. Lester W.: Amer. Rev. Med. 1966, 17, 351
11. Meissner G.: Beitr. Klin. Tuberk. 1965, 132, 37
12. Nicholson D. P., Sevier W. R.: Amer. Rev. Resp. 1971, 104, 747
13. Schonell M. E., Crofton J. W., Stuart A. E., Wallace A.: Tubercle 1968, 49, 12
14. Selkon J. B., Tubercle, 1969, 50, 70 Suppl.
15. Shronts J. S., Rymearson T. K., Wolinsky E.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1971, 1045, 728
16. Tacquet A., Tison F., Roos Ph., Devulder B.: Ann. Inst. Past. 1967, 112.
17. Wichelhausen R. M., Robinson L. B.: Trans. 25th Res. Conf. Pulm. Dis. Vet. Adm. 1966, 71
18. Yamototo M., Oguava Y., Sudo K., Hibino S.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1967, 9, 779 suppl.

M. Zierski

CHEMOTHERAPY OF ATYPICAL MYCOBACTERIOSES

Summary

For various reasons, chemotherapy of infections by atypical mycobacteria is more complex and difficult than the treatment of tuberculosis. "Tuberculosis-like" diseases in human beings caused by some species of atypical mycobacteria have chronic and prolonged course, and a majority of atypical mycobacterial strains are highly resistant to isoniazid, PAS and thiosemicarbazones and variably sensitive to other antituberculosis drugs. The fundamental principles of chemotherapy of tuberculosis apply also to the treatment of atypical mycobacterioses but owing to the broad range of the genus and species of mycobacteria, as well their sensitivity to a number of drugs. More over, it is essential to make sure that the isolated strain of atypical mycobacteria is actually the cause of the disease and not a causal saprophyte. Hence, it is important to carefully compare the isolated strain with the clinical status in every case before deciding on proper treatment. Tuberculosis-like lesions are caused most often by group I mycobacteria, especially *M. kansasii*, which can usually be treated effectively by a combination of streptomycin, ethionamide, rifampicin or etambutol, leading to debacillization of about 80—90% patients.

Group III mycobacteria (*Battey* type) are also pathogenic for human beings, producing pulmonary lesions, but are more resistant to some of the antituberculosis drugs. Planning of chemotherapy with a proper combination of drugs to which these mycobacteria are sensitive is often a difficult task. Debacillization in this group of mycobacterioses is attainable only in about 40—60% of cases. Infection caused by *M. xenopei* are an exception, being sensitive to many of the antituberculosis drugs so that chemotherapy is often successful. Infections due to group II (*M. scrofulaceum*) and group IV (*M. fortuitum*) are relatively rare and are resistant to most of the antituberculosis drugs, including rifampicin and ethambutol. Pulmonary lesions caused by pathogenic strains of these mycobacteria of unilateral, should be treated surgically. Group II and III strains are frequent concomitant saprophytes.

Patients infected by atypical mycobacteria require rational and scrupulous chemotherapy; the chances of an infective combination of drugs are much greater than in tuberculosis. On the other hand, they are not a source of infection for their environment. Mycobacterioses present serious clinical problems and the prognosis is doubtful worse than was believed until recently. Proper chemotherapy may be a decisive factor checking further progress of the disease caused by some strains of atypical mycobacteria.

In the course of rational and effective chemotherapy of tuberculosis, or after its termination, in some persons with extensive pulmonary lesions saprophytic mycobacteria may be isolated occasionally, which, however, have no pathognomic significance and do not require treatment.