

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *M. AVIUM* COMPLEX

В.И. Литвинов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц, М.А. Краснова, Л.Д. Гунтупова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

DRUG SUSCEPTIBILITY OF *M. AVIUM* COMPLEX CLINICAL STRAINS

V.I. Litvinov, M.V. Makarova, E.N. Khachaturiants, M.A. Krasnova, L.D. Guntupova

В обзоре литературы охарактеризованы результаты применения основных методов, применяемых для изучения лекарственной чувствительности микобактерий комплекса *M. avium-intracellulare* (MAC). При этом основное внимание обращено на препараты, используемые при исследованиях с помощью количественного микрометода серийных разведений (Sensititre SLOMYCO).

Ключевые слова: лекарственная чувствительность, MAC, Sensititre

В настоящее время известно более 150 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), из которых около 50 вызывают патологию у человека, – микобактериозы. Химиотерапия микобактериозов отличается от таковой при туберкулезе, в первую очередь из-за естественной устойчивости НТМБ к противотуберкулезным препаратам [3, 4, 5, 12, 13, 25, 27, 35, 43, 54, 65, 68, 73].

Поэтому вполне понятно, что раннее обнаружение, идентификация и изучение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителей микобактериозов является важнейшей задачей.

Среди заболеваний, вызванных НТМБ, преобладают те, этиологическим агентом которых являются *M. avium complex* (MAC). При этом важно отметить, что MAC – главные оппортунистические патогены генерализованных и легочных заболеваний у иммунокомпрометированных пациентов. Поражения легких у человека, вызванные MAC, часто не отличаются от туберкулезных [3, 4, 5, 20, 26, 35, 43, 45, 54, 57, 65, 79].

По обобщенным данным, которые, в частности, приводят В. Brown-Elliott и соавт. [14], для лечения вызываемой MAC патологии применяют главным образом кларитромицин (азитромицин), рифампицин/рифабутин, этамбутол, моксифлоксацин (< 50%), ципрофлоксацин (< 25%), а парентерально – амикацин, стрептомицин, линезолид (< 50%) (в скобках – процент чувствительных культур MAC к данному препарату, к остальным – 100%).

In this review characterized the results of using of the main DST methods designed for investigation of drug susceptibility of mycobacteria of *M. avium-intracellulare* complex (MAC). The focus was on the drugs used in studies by serial microdilution method (Sensititre SLOMYCO).

Keywords: drug susceptibility, MAC, Sensititre

Методологические основы определения лекарственной чувствительности микобактерий изменялись на протяжении многих лет. Ранее для этих целей использовали плотные питательные среды – яичные и агаровые. Затем широкое применение нашли жидкие среды (главным образом *Middlbrook*) и методы с использованием радиоактивного (БАСТЕС 460) или флуоресцентного (БАСТЕС 960) учета результатов [1, 2, 3, 4, 14, 29, 30, 31, 33, 34, 39, 58, 77, 78].

Имеется значительное количество исследований, свидетельствующих о большей информативности (воспроизводимости, корреляции с данными *in vivo* и др.) методов определения ЛЧ, в которых использовали жидкие питательные среды. По крайней мере, в жидкой среде лекарства подвергаются меньшей инактивации, деградации и адсорбции. Длительность инкубации в жидких средах меньше, чем при использовании плотных питательных сред [14, 29, 30, 34, 39].

Следует особо подчеркнуть, что все эти методы качественные – основаны на использовании для характеристики ЛЧ критической концентрации (КК), которую определяют как минимальную, подавляющую рост 95% «диких» штаммов *M. tuberculosis* (предположительно не имевших контакта с данным химиопрепаратом). В этой ситуации оценка чувствительности/устойчивости осуществляется по принципу да/нет. Эти данные экстраполированы и на методы определения ЛЧ НТМБ (в частности, MAC) с использованием КК, разработанных для

M. tuberculosis. Однако при применении таких критериев большинство штаммов оказываются устойчивыми, что часто вводит в заблуждение клиницистов.

В этой ситуации лучшим решением при оценке степени ЛЧ штаммов НТМБ является использование количественного метода серийных разведений в жидкой питательной среде для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) химиопрепаратов. В частности, для медленно растущих НТМБ используют тест-систему *Sensititre SLOMYCO* (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания). Тестирование ЛЧ изолятов НТМБ осуществляется одновременно к нескольким концентрациям (5–11) 13 антибактериальных препаратов.

Этот метод и ранее широко использовали для определения ЛЧ микобактерий (некоммерческие варианты, отдельные препараты) [8, 9, 14, 15, 16, 46, 56, 75], а систему *Sensititre* главным образом для исследования ЛЧ *M. tuberculosis* [6, 28, 51].

В принципе, данные о ЛЧ, полученные *in vitro* в отношении НТМБ, в частности *MAC*, чаще всего (но не всегда) коррелируют с результатами лечения [20, 21, 22, 29, 30, 34, 39, 44, 56, 69, 70, 71].

Количественный метод определения ЛЧ (в сравнении с качественным) позволяет сопоставить полученные значения МИК с данными фармакокинетики, что особенно важно при выборе схем терапии [21, 22, 27, 33, 34, 71].

При этом следует иметь в виду, что даже если *in vitro* бактерицидная доза выше той, которую удается достигнуть *in vivo*, некоторые препараты, например, рифампицин и этамбутол, клофазимин и амикацин, кларитромицин и рифабутин, могут быть эффективными из-за синергического действия [14, 29, 30, 31, 34, 37, 38, 42, 43, 72].

При оценке степени чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам изолятов *MAC* в большинстве работ последних лет использовали критерии, предложенные CLSI¹ [17], а если они отсутствовали – L. Heifets [29, 30, 33, 34, 35]. Чаще всего проводили анализ, основанный на двух подходах: 1) фармакодинамика/фармакокинетика (сравнение величины МИК препарата с его максимальной концентрацией, достигаемой в сыворотке крови)

2) определение МИК_{50%} и МИК_{90%}.

Далее в обзоре представлены данные о ЛЧ *MAC* к находящимся на панели *SLOMYCO* препаратам, полученные при использовании разных методов и критериев оценки.

Амикацин

По данным L. Heifets и соавт. [34, 38], 1/3 штаммов *MAC* были чувствительны к амикацину, 2/3 обладали промежуточной чувствительностью и лишь 3% были устойчивы.

D. Venugopal и соавт. [74] установили, что 46,9% штаммов *MAC* были чувствительными, 24,5% – умеренно чувствитель-

ными, 12,2% умеренно устойчивыми и 16,3% устойчивыми к амикацину (метод микроразведений в среде *Middlbrook 7H9*, но не *MycobTB*!).

По B. Brown-Elliott и соавт. [15], при использовании микроразведений в бульоне *Mueller-Hinton*, для 50% культур *MAC* МИК амикацина составила 8 мкг/мл и для 86% – 16 мкг/мл и более.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], рост большинства штаммов *MAC* (79,4%) ингибировали концентрации амикацина 8,0–32,0 мкг/мл. МИК₅₀ для амикацина составила 16,0 мкг/мл, МИК₉₀ – 32,0 мкг/мл.

Доксициклин

R. Wallace и соавт. [75] методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде установили, что штаммы *MAC* обладали высокой степенью устойчивости к трем тетрациклинам (в т.ч. к доксициклину), лишь 9% штаммов были чувствительны к доксициклину (МИК₅₀ составила 32,0 мкг/мл, а МИК₉₀ – более 128,0 мкг/мл).

По данным G. Li и соавторов [52], МИК доксициклина для *M. avium* – 32,0 мкг/мл; значительная часть штаммов данного вида НТМБ проявляла чувствительность или промежуточную чувствительность к этому препарату (микрометод Alamar-Blue).

Среди исследованных в МНПЦ борьбы с туберкулезом штаммов *MAC* рост 90,8% ингибировала концентрация доксициклина 16 мкг/мл. МИК₅₀ и МИК₉₀ доксициклина составили 16,0 мкг/мл [3, 4].

Изониазид

По данным L. Heifets и соавт. [35, 40], 2/3 штаммов *MAC* были устойчивыми к изониазиду (по-прежнему одному из основных противотуберкулезных препаратов), а 1/3 обладали промежуточной чувствительностью. При этом, чтобы получить сопоставимые с *M. tuberculosis* результаты, для оценки чувствительности/устойчивости клинических изолятов *MAC*, МИК должны быть существенно выше.

D. Venugopal и соавт. [74] констатировали, что по 22,8% штаммов *MAC* были чувствительными или умеренно чувствительными к изониазиду, 34,7% умеренно устойчивыми и 20,4% – устойчивыми.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], большинство штаммов *MAC* (77,5%) ингибировала концентрация изониазида 8,0 мкг/мл. МИК₅₀ и МИК₉₀ изониазида составили 8,0 мкг/мл.

Кларитромицин

Кларитромицин является наиболее широко и успешно применяемым препаратом для лечения инфекций, вызываемых *MAC*. Соответственно, и чувствительность к этому препарату изучена достаточно хорошо [18, 19, 32, 33, 35].

¹ CLSI (англ. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) – Институт клинических и лабораторных стандартов, всемирная некоммерческая организация по разработке стандартов и рекомендаций в сфере медицины.

По суммированным L. Heifets и соавт. [29, 30, 33, 35], N. Mor и соавт. [55] результатам ряда работ, для 99% изолятов МАС МИК кларитромицина были низкими (0,06–8,0 мкг/мл).

По данным S. Shafran и соавт. [62], МИК кларитромицина в отношении клинических штаммов МАС равна 2,0 мкг/мл и менее.

G. Woods и соавт. [77, 79] установили, что при pH 6,8 в среде *Middlebrook 7H9* МИК кларитромицина обычно выше, чем при pH 7,3–7,4 (обогащенная катионами среда *Mueller-Hinton*). Как «устойчивые» к макролидам оценивают штаммы, имеющие МИК 64 мкг/мл и более при pH 6,8, и 32,0 мкг/мл и более при pH 7,3–7,4. Штаммы МАС, имеющие МИК 16,0–32,0 мкг/мл, в зависимости от pH оценивают как промежуточно-чувствительные. Возможно, это указывает на наличие смешанной популяции МАС. CLSI рекомендует в таких случаях проведение повторного исследования.

N. Babady и соавт. [10] показали, что МИК кларитромицина клинических изолятов МАС в системе *SLOMYCO* для чувствительных штаммов $\leq 4,0$ мкг/мл, промежуточных – 8,0–16,0 мкг/мл, а резистентных – 32,0 мкг/мл. При этом получено практически полное совпадение результатов с таковыми в системе ВАСТЕС 460. Следует подчеркнуть, что абсолютное большинство штаммов МАС были чувствительными.

H. Duan и соавт. [23] установили, что при $\text{МИК}_{90} = 2,0$ мкг/мл 93,4% штаммов *M. intracellulare* были чувствительными к этому препарату.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства исследованных культур МАС (63,3%) МИК кларитромицина находятся в диапазоне 2,0–8,0 мкг/мл. МИК_{50} кларитромицина составила 4,0 мкг/мл, а МИК_{90} – 16,0 мкг/мл.

В ряде исследований при использовании разных методов установлено, что даже у больных СПИДом с бактериемией большинство штаммов МАС проявляют чувствительность к кларитромицину [24, 32, 33, 34, 41, 62, 63, 76].

Линезолид

Линезолид для лечения микобактериозов, в том числе вызванных МАС, используют недавно и пока не очень широко. Следует отметить, что, по данным литературы, МИК линезолида для штаммов медленнорастущих НТМБ, как правило, ниже, чем для быстрорастущих [13, 14, 16, 53].

По данным B. Brown-Elliott и соавт. [13, 14], МИК линезолида для МАС находятся в диапазоне от $\leq 2,0$ до $> 32,0$ мкг/мл, при этом МИК_{50} составляет 32,0 мкг/мл и МИК_{90} – 64,0 мкг/мл. Количество чувствительных и с промежуточной чувствительностью штаммов – 39% (исследование проводили методом серийных микроразведений в бульоне *Mueller-Hinton*).

H. Duan и соавт. [23] установили, что МИК линезолида для *M. intracellulare* равна 64,0 мкг/мл, доли чувствительных, промежуточно-чувствительных и резистентных штаммов составили 32,9%, 22,4% и 44,7%, соответственно (метод серийных микроразведений).

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства штаммов МАС (85,6%) МИК линезолида определены в диапазоне 16,0–64,0 мкг/мл. МИК_{50} линезолида составила 32,0 мкг/мл, а МИК_{90} – 64,0 мкг/мл.

Моксифлоксацин

Моксифлоксацин – один из основных препаратов, который используют для лечения инфекций, вызванных МАС.

По данным D. Deshpande и соавт. [21, 22], КК моксифлоксацина при исследовании ЛЧ МАС на жидких питательных средах – 0,25 мкг/мл.

По I. Ahmed и соавт. [7], большинство штаммов МАС были устойчивы к моксифлоксацину.

H. Duan и соавт. [23] установили, что МИК_{90} моксифлоксацина для изолятов *M. intracellulare* составила 8,0 мкг/мл.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства штаммов МАС (89,1%) МИК моксифлоксацина определены в диапазоне 0,5–4,0 мкг/мл. МИК_{50} этого препарата составила 2,0 мкг/мл, МИК_{90} – 4,0 мкг/мл.

Рифампицин, рифабутин

Рифампицин, а впоследствии рифабутин – основные, еще относительно эффективные противотуберкулезные препараты; широко применялись и применяются для лечения микобактериозов, вызванных МАС.

По данным L. Heifets [29, 30, 33, 34], лишь для 12% штаммов МАС определены высокие МИК рифампицина и для 14% – низкие. Для большинства штаммов (74%) определены промежуточные МИК.

S. Klemens и соавт. [47] отметили, что МИК рифабутина и рифампицина в отношении МАС в бульонной среде практически не отличались, а в агаре МИК рифабутина были несколько ниже.

S. Shafran и соавт. [62, 63] установили, что МИК рифабутина для МАС в основном находились в диапазоне от 0,25 до 0,5 мкг/мл и все изоляты были чувствительны к концентрации $\leq 2,0$ мкг/мл этого препарата.

D. Venugopal и соавт. [74] констатировали, что к рифампицину были чувствительными или умеренно чувствительными по 28,6% штаммов МАС, 14,3% – умеренно устойчивыми и 28,6% – устойчивыми.

По данным G. Li и соавт. [52], средняя МИК рифампицина для МАС – 8,0 мкг/мл, а для резистентных штаммов $\geq 1,0$ мкг/мл (метод пропорций в агаре).

По результатам определения ЛЧ, полученным в МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства культур МАС (87,9%) МИК рифабутина были в интервале 0,25–2,0 мкг/мл, а рифампицина (89,2%) – в интервале 1,0–8,0 мкг/мл. МИК_{50} рифампицина составила 2,0 мкг/мл, МИК_{90} – 8,0. МИК_{50} рифабутина – 0,5 мкг/мл, а МИК_{90} – 4,0 мкг/мл.

Стрептомицин

По данным D. Venugopal и соавт. [74], чувствительными к стрептомицину были 36,7% штаммов, умеренно чувствительными – 22,8%, умеренно устойчивыми – 32,6% и устойчивыми – 16,3%.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства культур МАС (92,8%) МИК стрептомицина была равна от 16,0 до 64,0 мкг/мл. МИК₅₀ стрептомицина составила 32,0 мкг/мл, а МИК₉₀ – 64,0 мкг/мл.

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТС)

По данным W. Raszka и соавт. [59], *M. avium* и *M. intracellulare* ингибируются концентрациями триметоприма, достигаемыми в сыворотке инфицированных и неинфицированных ВИЧ пациентов.

В МНПЦ борьбы с туберкулезом установлено [3, 4], что для большинства культур МАС (93,9%) диапазон МИК ТС определен в интервале 1,0/19,0 – 8,0/152,0 мкг/мл. МИК₅₀ составила 4,0/76,0 мкг/мл, а МИК₉₀ – 8,0/152,0 мкг/мл.

Ципрофлоксацин

По данным L. Heifets [30, 31, 35], в более чем 1/3 случаев значения МИК ципрофлоксацина для штаммов МАС были высокими и менее чем в 1/3 – низкими.

G. Klorman и соавт. [48, 49, 50] изучили чувствительность клинических изолятов МАС к 86 фторхинолонам и установили, что для ципрофлоксацина, гатифлоксацина и еще 25 фторхинолонов МИК₉₀ составили 2,0–32,0 мкг/мл.

D. Venugopal и соавт. [74] отметили, что 49,0% штаммов МАС были чувствительными к ципрофлоксацину, 6,1% – умеренно чувствительными, 34,7% – умеренно устойчивыми и 10,2% – устойчивыми.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства культур МАС (85,3%) МИК ципрофлоксацина определена в интервале 4,0–16,0 мкг/мл. МИК₅₀ ципрофлоксацина составила 8,0 мкг/мл, а МИК₉₀ – 16,0 мкг/мл.

Этамбутол

По суммарным данным L. Heifets и соавт. [29, 33, 36, 43], среднее значение МИК этамбутола составило 4,0 мкг/мл, а МИК₉₀ – 8,0 мкг/мл.

N. Rastogi и соавт. [58] установили, что МИК₉₀ этамбутола для МАС – 2,0 мкг/мл.

По данным S. Shafran [62, 63], для большинства исследованных изолятов МАС среднее значение МИК этамбутола было 4,0 мкг/мл, а МИК₉₀ – 8,0 мкг/мл.

D. Venugopal и соавт. [74] установили, что 22,8% штаммов МАС проявляли чувствительность к этамбутолу, 18,4% были умеренно чувствительными, 36,7% – умеренно устойчивыми и 22,8% – устойчивыми.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большей части клинических изолятов МАС (89,4%) МИК этамбутола определены в интервале 4,0–16,0 мкг/мл. МИК₅₀ этамбутола составила 8,0 мкг/мл, МИК₉₀ – 16,0 мкг/мл.

Этионамид

По данным N. Rastogi и соавт. [58], МИК₉₀ этионамида – 8,0 мкг/мл, а МИК₅₀ – 4,0 мкг/мл.

L. Heifets и соавт. [29, 30, 32, 37] при исследовании ЛЧ клини-

ческих изолятов МАС высокие МИК этионамида определяли в половине случаев, а низкие – в 1/3.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], большинство культур МАС (93,5%) ингибировали концентрации этионамида от 5,0 до 20,0 мкг/мл. МИК₅₀ и МИК₉₀ этионамида составили 20,0 мкг/мл.

В литературе имеется некоторое количество работ, в которых определяли лекарственную чувствительность МАС к нескольким противотуберкулезным препаратам одновременно.

Так, L. Heifets [29, 30, 31, 33, 34] суммировал результаты ряда работ, проведенных им совместно с другими авторами: к изониазиду чувствительные штаммы *M. avium* обнаружены не были, 32,3% штаммов обладали пограничной чувствительностью, 38,7% – низкой степенью устойчивости, 29,0% были устойчивы. Соответствующие показатели для рифампицина составили 19,4%, 70,9%, 6,5% и 3,2%, этионамида – 32,2%, 16,1%, 19,4% и 32,3%, стрептомицина – 35,5%, 51,6%, 12,9% и 0, амикацина – 3,2%, 64,6%, 19,4% и 12,8%, канамицина – 25,8%, 41,9%, 25,8% и 6,5%, капреомицина – 3,2%, 25,8%, 48,4% и 22,6%, рифабутин – 20,4%, 57,3%, 17,5% и 4,8%, этамбутола – 67,0%, 24,3%, 5,8% и 2,9%, офлоксацин – 0, 10,9%, 8,7% и 80,4%, ципрофлоксацин – 28,3%, 32,6%, 21,7% и 17,4%.

По данным S. Siddiqi и соавт. [64], к амикацину были чувствительны 19,6% штаммов, устойчивы – 52,9%, промежуточной чувствительностью обладали 27,5%, к ципрофлоксацину – 17,6%, 62,7% и 19,6%, соответственно, клоfazимину – 98,0%, 0, 1,9%, циклосерину – 1,9%, 84,3%, 13,7%, этамбутолу – 11,8%, 25,5%, 62,7%, этионамиду – 7,8%, 92,2%, 0, рифампицину – 33,3%, 27,5%, 39,2%, стрептомицину – 33,3%, 51,4% и 31,4%, соответственно (исследование проведено в жидкой среде в системе BACTEC 460).

В исследовании D. Venugopal и соавт. [74] 49,0% штаммов МАС были чувствительными к ципрофлоксацину, 46,9% – к амикацину и только 28,6% – к рифампицину, 22,8% – к изониазиду и этамбутолу, 36,7% – к стрептомицину, 22,85% – к кларитромицину и 34,7% – к канамицину (оценка методом микро-разведений).

По результатам ранее выполненных в МНПЦ борьбы с туберкулезом работ [3, 4], МАС в большинстве случаев были устойчивы к стрептомицину, изониазиду, доксициклину, этионамиду, капреомицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, почти в половине случаев – к офлоксацину, в 1/3 – к канамицину и циклосерину и в большинстве случаев – чувствительны к моксифлоксацину, кларитромицину, амикацину.

Следует отметить, что в работах, посвященных оценке чувствительности/устойчивости МАС к целому ряду химиопрепаратов, результаты которых суммированы L. Heifets [29, 30, 33, 34, 35], J. van Igen и соавт. [71, 72], были применены два метода – пропорций в агаре и микро-разведений в жидкой среде (бульоне *Middlbrook 7H9* или *7H12*). Авторы получили в обоих случаях сходные данные.

По данным D. Venugopal и соавт. [74] имеется высокая степень совпадения результатов определения лекарственной чувствительности МАС методами микроразведений в бульоне (*Middlebrook 7H9*) и пропорций в агаре: 71,4% – для стрептомицина, 77,5% – для изониазида и этамбутола, 83,6% – для рифампицина, амикацина, клофазимина, цiproфлоксацина, рокситромицина, 100,0% – для канамицина.

В комплекс МАС входит ряд близких по генетической структуре микроорганизмов: *M. avium* (вызывают патологию главным образом у птиц и людей), *M. intracellulare* (главным образом у людей), *M. paratuberculosis* (главным образом у крупного рогатого скота) [2, 4, 5, 13, 20, 35].

Поскольку микобактерии этого комплекса (*M. avium* и *M. intracellulare*) являются основными возбудителями микобактериозов у человека, в ряде работ сравнивали лекарственную чувствительность этих двух видов НТМБ.

Так, по данным Н. Tomioka и соавт. [67], штаммы *M. avium* были более устойчивы, чем *M. intracellulare*, к рифампицину, рифабутину, канамицину, стрептомицину, амикацину, этамбутолу, клофазимину, более чувствительны к офлоксацину, цiproфлоксацину, циклосерину и не отличались по чувствительности/устойчивости к изониазиду.

С. Cavirusoglu и соавт. [16] при использовании метода серийных микроразведений (в среде Mueller-Hinton, некоммерческий тест) установили, что при концентрации линезолида 16,0 мкг/мл 60,0% штаммов *M. avium* и только 33,0% *M. intracellulare* были чувствительными или обладали умеренной чувствительностью к данному препарату.

А. Renvoise и соавт. [60] показали, что *M. avium* и *M. intracellulare* практически не отличались по чувствительности *in vitro* к амикацину, но к кларитромицину *M. avium* были значительно более устойчивыми.

По данным Z. Zhang и соавт. [80], *M. avium* более устойчивы к линезолиду и моксифлоксацину, а *M. intracellulare* – к рифампицину.

Понятно, что определение МИК имеет своей конечной целью, во-первых, установление в каждом конкретном случае степени чувствительности/устойчивости выделяемого от больного штамма (для клинических целей), а во-вторых, анализ лекарственной чувствительности к каждому конкретному препарату на определенной территории или в определенной группе населения (домашние «контакты», медицинские работники, ВИЧ-инфицированные и др.).

Конечно, результаты исследований лекарственной чувствительности НТМБ (в т.ч. МАС) сегодня не столь «продвинуты», как это имеет место в отношении *M. tuberculosis* (хотя эти исследования все-таки имеют более «серьезные» результаты, чем в отношении других НТМБ). Однако полученные данные уже в настоящее время достаточно важны для лечения каждого конкретного больного. Тем более что, во-первых, часто встречается «природная» устойчивость МАС к ряду химиопрепаратов, а во-вторых, история формирования приобретенной устойчивости *M. avium* у человека (особенно у ВИЧ-инфицированных) уже довольно солидная. Что касается эпидемиологии чувствительности НТМБ (в т.ч. МАС) к химиопрепаратам, то вопрос этот пока изучать сложно, так как нет данных официальной статистики. В некоторых регионах часть сведений можно получить через систему диспансеров (в Москве все они относятся к одному объединению – МНПЦ борьбы с туберкулезом), где диагноз микобактериоза в большинстве случаев в итоге устанавливается правильно (часто вначале – «туберкулез»), однако часть больных теряется в терапевтических (в первую очередь пульмонологических) и других клиниках.

Литература

1. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. и др. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 4. – С. 43-50.
2. Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 343 с.
3. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 255 с.
4. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 254 с.
5. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. пресса, 2005. – 224 с.
6. Abuali M.M., Katariwala R., LaBombardi V.J. A comparison of the Sensititre®MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.
7. Ahmed I., Jabeen K., Hasan R. Identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens at a tertiary care hospital: a cross-sectional study // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. – P. 493.
8. Alcaide F., Calatayud L., Santín M., Martín R. Comparative *in vitro* activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against *Mycobacterium kansasii* // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2004. – Vol. 48. – N. 12. – P. 4562-4565.
9. Alcaide F., Esteban J., González-Martin J., Palacios J. Methods for determining the antimicrobial susceptibility of mycobacteria // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 2016. – S0213-005X(16). – P. 30103-3.
10. Babady N., Hall L., Abbenyi A. et al. Evaluation of *Mycobacterium avium* complex clarithromycin susceptibility testing using SLOMYCO Sensititre panels and Just-One strips // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – N. 5. – P. 1749-1752.

11. Benson C., Williams P., Cohn D. et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol.181. – N. 4. – P. 1289-1297.
12. Brown-Elliott B., Griffith D., Wallace R. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // *J. Clin. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 22. – P. 911-925.
13. Brown-Elliott B., Wallace R. Infections caused by nontuberculous mycobacteria // In: *Principles and Practice of Infectious Disease* / ed. by G. Mandell. – 2005. – Vol. 2. – P. 2909-2916.
14. Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582.
15. Brown-Elliott B., Iakhiaeva E., Griffith D. et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51. – N. 10. – P. 3389-3394.
16. Cavusoglu C., Soyluer I., Akinci P. Activities of Linezolid against nontuberculous mycobacteria // *New. Microbiol.* – 2007. – Vol. 30. – N. 4. – P. 411-414.
17. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition // CLSI document M24-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011. [Электронный документ] URL: http://shop.clsi.org/site/Sample_pdf/M24A2_sample.pdf (Дата обращения 12.10.2016).
18. Chaisson R., Benson C., Dube M. et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – N. 12. – P. 905-911.
19. Craft J., Notario G., Grosset J., Heifets L. Clarithromycin resistance and susceptibility patterns of *Mycobacterium avium* strains isolated during prophylaxis for disseminated infection in patients with AIDS // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – N. 4. – P. 807-812.
20. Daley C. Mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 1-22.
21. Deshpande D., Srivastava S., Meek C. et al. Moxifloxacin pharmacokinetics/pharmacodynamics and optimal dose and susceptibility breakpoint identification for treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – N. 6. – P. 2534-2539.
22. Deshpande D., Gumbo T. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-based treatment of disseminated *Mycobacterium avium* // *Future Microbiol.* – 2011. – Vol. 6. – N. 4. – P. 433-439.
23. Duan H., Liang Q., Chu N., Huang H. Macrolide and linezolid susceptibility testing for *Mycobacterium intracellulare* isolates // *Zhonghua J. He He Hu Xi ZaZhi.* – 2014. – Vol. 37. – N. 4. – P. 266-269.
24. Dubé M., Sattler F., Torriani F. et al. The randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy California Collaborative Treatment Group // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176. – N. 5. – P. 1225-1232.
25. Falkinham J. Current epidemiologic trends of the nontuberculous mycobacteria (NTM) // *Curr. Environ. Health. Rep.* – 2016. – Vol. 3. – N. 2. – P. 161-167.
26. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – N. 1. – P. 243-251.
27. Griffith D., Akshamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – N. 4. – P. 367-416.
28. Hall L., Jude K. P., Clark S.L. et al. Evaluation of the SensititreMycoTB plate for susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against first- and second-line agents // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.
29. Heifets L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium avium* strains to seven antituberculosis drugs // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1988(a). – Vol. 32. – N. 8. – P. 1131-1136.
30. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988(b). – Vol. 137. – N. 5. – P. 1217-1222.
31. Heifets L. Antimycobacterial drugs // *Semin. Respir. Infect.* – 1994. – Vol. 9. – N. 2. – P. 84-103.
32. Heifets L. Clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex infections // *Tuber. Lung. Dis.* – 1996(a). – Vol. 77. – N. 1. – P. 19-26.
33. Heifets L. Clinical mycobacteriology. Drug susceptibility testing // *Clin. Lab. Med.* – 1996(b). – Vol. 16. – N. 3. – P. 641-656.
34. Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1996(c). – Vol. 40. – N. 8. – P. 1759-1767.
35. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. In Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol.25. – N. 3. – P. 283-295.
36. Heifets L., Iseman M., Lindholm-Levy P. Ethambutol MICs and MBCs for *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1986. – Vol. 30. – N. 6. – P. 927-932.
37. Heifets L., Iseman M., Lindholm-Levy P. Combinations of rifampin or rifabutin plus ethambutol against *Mycobacterium avium* complex. Bactericidal synergistic, and bacteriostatic additive or synergistic effects // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137. – N. 3. – P. 711-715.
38. Heifets L., Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M. tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1989. – Vol. 33. – N. 8. – P. 1298-1301.
39. Heifets L., Iseman M. Choice of antimicrobial agents for *M. avium* disease based on quantitative tests of drug susceptibility // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – N. 6. – P. 419-420.
40. Heifets L., Lindholm-Levy P., Flory M. Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of isoniazid and ethionamide against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – N. 2. – P. 268-270.
41. Heifets L., Lindholm-Levy P., Comstock R. Clarithromycin minimal inhibitory and bactericidal concentrations against *Mycobacterium avium* // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992(a). – Vol. 145. – N. 4. – Pt. 1. – P. 856-858.

42. Heifets L., Lindholm-Levy P., Comstock R. Bacteriostatic and bactericidal activities of gentamycin alone and in combination with clarithromycin against *Mycobacterium avium* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1992(b). – Vol. 36. – N. 8. – P. 1695-1698.
43. Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories // In: *Mycobacteria. Basic aspects* / ed. by P. Gangadharam, P. Jenkins. – NY.: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing), 1998. – Vol. 1. – P. 308-350.
44. Horsburgh C., Mason U., Heifets L. et al. Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare infection correlates with results of in vitro susceptibility testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135. – N. 2. – P. 418-421.
45. Iseman M. Medical management of pulmonary disease caused by *M. Avium* complex // *Clin. Chest. Med.* – 2003. – Vol. 23. – P. 633-641.
46. Kawahara S., Tada A., Nagare H. Comparison of in vitro antimicrobial activities of ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, and sparfloxacin against various mycobacteria // *Kekkaku.* – 2001. – Vol. 76. – N. 4. – P. 357-362.
47. Klemens S., Grossi M., Cynamon M. Comparative in vivo activities of rifabutin and rifapentine against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – N. 2. – P. 234-237.
48. Klopman G., Wang S., Jacobs M. et al. Anti-*Mycobacterium avium* activity of quinolones: in vitro activities // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1993(a). – Vol. 37. – N. 9. – P. 1799-1806.
49. Klopman G., Wang S., Jacobs M., Ellner J. Anti-*Mycobacterium avium* activity of quinolones: structure-activity relationship studies // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1993(b). – Vol. 37. – N. 9. – P. 1807-1815.
50. Klopman G., Li J., Wang S. et al. In vitro anti-*Mycobacterium avium* activities of quinolones: predicted active structures and mechanistic considerations // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – N. 8. – P. 1794-1802.
51. Lee J., Armstrong D., Sengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second – line drugs // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 11-18.
52. Li G., Lian L., Wan L. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay // *PLoS. One.* – 2013. – Vol. 8. – N. 12. – e84065.
53. Molicotti P., Ortu S., Bua A. et al. In vitro efficacy of Linezolid on clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria // *New Microbiol.* – 2006. – Vol. 29. – N. 4. – P. 275-280.
54. Moon S., Park H., Kim S. et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2016. – pii: AAC. 01240-16.
55. Mor N., Vanderkolk J., Mezo N., Heifets L. Effects of clarithromycin and rifabutin alone and in combination on intracellular and extracellular replication of *Mycobacterium avium* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – N. 12. – P. 2738-2742.
56. Nie W., Duan H., Huang H. et al. Species identification and clarithromycin susceptibility testing of 278 clinical nontuberculosis mycobacteria isolates // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – P. 506-598.
57. Park J. Recent advances in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria lung disease // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2013. – Vol. 74. – N. 6. – P. 251-255.
58. Rastogi N., Bauriaud R., Bourgoin A. et al. French multicenter study involving eight test sites for radiometric determination of activities of 10 antimicrobial agents against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1995. – Vol. 39. – N. 3. – P. 638-644.
59. Raszka W., Skillman L., McEvoy P. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Mycobacterium avium* and *M. intracellulare* to folate antagonists // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18. – N. 3. – P. 201-204.
60. Renvoisé A., Bernard C., Veziris N. et al. Significant difference in drug susceptibility distribution between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52. – N. 12. – P. 4439-4440.
61. Ryu Y., Koh W., Daley C. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2016. – Vol. 79. – N. 2. – P. 74-84.
62. Shafraan S. Clarithromycin prophylaxis for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection – efficacy and acquired resistance // *Clin. Infect. Dis.* – 1998(a). – Vol. 27. – N. 4. – P. 813-815.
63. Shafraan S. Prevention and treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in human immunodeficiency virus-infected individuals // *Int. J. Infect. Dis.* – 1998(b). – Vol. 3. – N. 1. – P. 39-47.
64. Siddiqi S., Heifets L., Cynamon M. et al. Rapid broth macrodilution method for determination of MICs for *Mycobacterium avium* isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31. – N. 9. – P. 2332-2338.
65. Slany M., Ulmann V., Slana I. Avian mycobacteriosis: still existing threat to humans // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33. – N. 3. – P. 347-358.
66. Stout J., Koh W., Yew W. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 45. – P. 123-134.
67. Tomioka H., Sato K., Saito H. In vitro susceptibilities of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* to various drugs // *Kekkaku.* – 1991. – Vol. 66. – N. 7. – P. 489-492.
68. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
69. Tsukamura M., Ichiyama S. Correlation of minimal inhibitory concentration values of antituberculosis agents against *Mycobacterium avium* complex strains with incubation period // *Kekkaku.* – 1988(a). – Vol. 63. – N. 2. – P. 107-110.
70. Tsukamura M. Evidence that antituberculosis drugs are really effective in the treatment of pulmonary infection caused by *Mycobacterium avium* complex // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988(b). – Vol. 137. – N. 1. – P. 144-148.

71. van Ingen J., Egelund E., Levin A. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012(a). – Vol. 186. – N. 6. – P. 559-565.
72. van Ingen J., Totten S., Helstrom N. et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2012(b). – Vol. 56. – N. 12. – P. 6324-6327.
73. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 103-109.
74. Venugopal D., Kumar S., Isa M., Bose M. Drug resistance profile of human *Mycobacterium avium* complex strains from India // *Indian. J. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 25. – N. 2. – P. 115-120.
75. Wallace R., Brown-Elliott B., Crist C. et al. Comparison of the in vitro activity of the glycolcyclin tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2002. – Vol. 46. – N. 10. – P. 3164-3167.
76. Ward T., Rimland D., Kauffman C. et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – N. 5. – P. 1278-1285.
77. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.
78. Woods G., Williams-Bouyer N., Wallace R. et al. Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. – N. 2. – P. 627-631.
79. Xu H., Jiang R., Li L. Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33. – N. 3. – P. 347-358.
80. Zhang Z., Pang Y., Wang Y et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 45. – N. 5. – P. 491-495.

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромывнка, д. 10

Тел. + 7 (495) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru

Макарова Марина Витальевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромывнка, д. 10

Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог ЦБЛ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромывнка, д. 10

Тел. + 7 (915) 302-15-43, факс + 7 (495) 964-86-37

e-mail: hen65b@mail.ru

Краснова Мария Александровна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромывнка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33, факс + 7 (499) 785-20-82

e-mail: rna68@rambler.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна – заведующая отделением легочного туберкулеза клинко-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромывнка, д. 10

Тел. + 7 (499) 267-57-92

e-mail: guntupov@mail.ru



Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП
К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА
ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ
WWW.IN-TUB.RU

