

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БЫСТРОРАСТУЩИХ МИКОБАКТЕРИЙ КОМПЛЕКСА *CHELONAE-ABSCESSUS*

М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц, М.А. Краснова, С.Г. Сафонова, А.А. Хахалина, А.О. Чижова, В.И. Литвинов
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

DRUG SUSCEPTIBILITY OF *M. CHELONAE-ABSCESSUS* COMPLEX

M.V. Makarova, E.N. Khachturians, M.A. Krasnova, S.G. Safonova, A.A. Khakhalina, A.O. Chizova, V.I. Litvinov

Изучено 139 культур быстрорастущих НТМБ комплекса *M. chelonae* (90 – *M. chelonae* и 49 – *M. abscessus*) методом серийных микроразведений в тест-системе Sensititre RAPMyco. Установлено, что *M. abscessus* были чаще устойчивыми к большинству исследованных химиопрепаратов, что в первую очередь подтверждено при статистической обработке данных о числе резистентных штаммов этих видов и анализом кривых выживания Каплана-Мейера.

Следует подчеркнуть, что эти данные часто совпадают, а часто отличаются от приведенных в других исследованиях. Это объясняется в первую очередь тем, что в разных регионах мира имеются существенные особенности циркулирующих между неживой природой, животными и человеком НТМБ (спонтанные мутации, частота заболеваний с применением разных видов лечения и т.д.).

Ключевые слова: быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии, *M. chelonae*, *M. abscessus*, лекарственная чувствительность

We investigated 139 cultures of rapidly growing NTM of *M. chelonae* complex (90 – *M. chelonae* and 49 – *M. abscessus*) by broth microdilution method in Sensititre RAPMyco test. We established that *M. abscessus* were more often resistant to the main part of studied antimicrobial drugs that confirmed by statistical processing of data on the number of resistant strains of these species and analysis of Kaplan-Meier survival curves.

It should be emphasized that our data can coincide or differ from those given in other studies because there are significant features of NTM circulating between inanimate nature, animals and humans (spontaneous mutations, the incidence of diseases with certain types of treatment, etc.) in different regions of the world.

Key words: rapidly growing nontuberculous mycobacteria, *M. chelonae*, *M. abscessus*, drug susceptibility

Введение

Микобактерии видов *chelonae* и *abscessus* в связи с генетическим «сродством» объединяют в единый комплекс [5, 7, 14, 16, 21, 24, 38, 49].

Эти быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) не столь патогенны для человека, как *M. tuberculosis* или микобактерии комплекса *avium-intracellulare* (МАС), но сегодня описано значительное число случаев заболеваний легких, кожи, костей и иных органов, вызванных этими видами НТМБ [4, 14, 15, 18, 22, 28, 30, 36, 37, 41, 43, 48].

Эти НТМБ (особенно *M. abscessus*) обладают природной устойчивостью ко многим химиопрепаратам, и, соответственно, вызываемая ими патология плохо поддается химиотерапии [10, 11, 13, 14, 15, 23, 25, 26, 29, 31, 42].

Понятно, что определение их лекарственной чувствительности (ЛЧ) необходимо. Для этих целей применяют те же методы, что и для характеристики ЛЧ *M. tuberculosis* и медленно растущих микобактерий [1, 2, 6, 20, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 44, 45, 46].

В настоящее время считается важным давать количественную характеристику ЛЧ штаммов микобактерий, поскольку в случаях развития лекарственной устойчивости к химиопрепаратам, применяемым для лечения соответствующей патологии, необходимо точно знать, сохраняются ли «резервы» для их использования. Сегодня для этих целей наиболее успешно используют стандартные методы микроразведений – тест-системы Sensititre (TREK Diagnostic Systems, Великобритания) [1, 3, 8, 9, 12, 17].

Материал и методы исследования

Исследовано 139 культур быстрорастущих НТМБ комплекса *M. chelonae* (90 – *M. chelonae* и 49 – *M. abscessus*), выделенных от пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом либо проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре в 2010–2016 гг.

Культуры выделяли как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбука 7H9 (в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960). Определение вида изолятов НТМБ проводили микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (тест-система GenoType® Mycobacterium CM/AS, Hain Lifescience, Германия) методами.

При изучении ЛЧ штаммов НТМБ к лекарственным препаратам применяли тест-систему Sensititre RAPMyco (TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания). Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) препаратов методом микроразведений в бульонной среде Мюллера-Хинтона, в полистироловых 96-луночных планшетах. В лунках планшетов содержатся 15 химиопрепаратов в двукратно увеличивающихся концентрациях (мкг/мл): амикацин (AMI) 1,0–64,0; амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2) 2,0–64,0; доксициклин (DOX) 0,12–16,0; имипенем (IMI) 2,0–64,0; кларитромицин (CLA) 0,06–16,0; линезолид (LZD) 1,0–32,0; миноциклин (MIN) 1,0–8,0; моксифлоксацин (MXF) 0,25–8,0; тигециклин (TGC) 0,015–4,0; тобрамицин (TOB) 1,0–16,0; триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) 0,25/4,8–8,0/152,0; цефепим (FEP) 1,0–32,0; цефоксацин (FOX) 4,0–128,0; цефтриаксон (AXO) 4,0–64,0; цiproфлоксацин (CIP) 0,12–4,0. Определяли также число (%) устойчивых, чувствительных штаммов и штаммов с «промежуточной» чувствительностью.

Для оценки результатов определения лекарственной чувствительности/резистентности в настоящей работе (как и в большинстве проводимых сегодня исследований) использовали МИК для чувствительных, «промежуточных» и резистентных штаммов, предложенные CLSI [12], а в тех случаях, когда они в этих рекомендациях отсутствовали, чаще всего L. Heifets [20].

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы StatGraphics Plus 5.0, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и рассчитывали 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ). Для оценки выживаемости микобактерий применен метод кривых выживания Каплана-Мейера. Для сравнения был взят непараметрический log-rank-критерий. Выживаемость рассчитывали от начала применения препарата до наступления полной гибели микобактериальной популяции. Анализ проводили с использованием увеличения концентрации препарата вместо переменной времени. «Событием» являлась концентрация, полностью подавляющая рост микобактерий.

Результаты исследования и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблицах 1–3 и на рисунках 1–2.

При изучении распределения МИК для изученных видов НТМБ (табл. 1а, б) было установлено, что:

- Для **кларитромицина, линезолида, моксифлоксацина, тигециклина, тобрамицина, цефоксацина** не было выявлено каких-либо существенных закономерностей при применении разных МИК (в отношении обоих видов НТМБ).
- МИК 1,0–2,0 мкг/мл **амикацина** ингибировали 63,4% культур *M. chelonae* (MC) и 63,2% *M. abscessus* (MA).
- 60,0% штаммов MC и 95,9% MA ингибировали концентрации **амоксициллин-клавулановой кислоты** $\geq 64,0$ мкг/мл.
- 62,2% штаммов MC и 100,0% MA ингибировали концентрации **доксидиклина** $\geq 16,0$ мкг/мл.
- 42,2% штаммов MC и 59,2% MA ингибировали концентрации **имипенема** $\geq 64,0$ мкг/мл.
- 70,0% штаммов MC и 98,0% MA ингибировали концентрации **миноциклина** $\geq 8,0$ мкг/мл.
- 57,8% штаммов MC и 67,3% MA ингибировал **триметоприм/сульфаметоксазол** в дозе $\geq 8,0/152,0$ мкг/мл.
- 56,7% штаммов MC и 83,7% MA ингибировал **цефепим** в дозе $\geq 32,0$ мкг/мл.
- 58,9% штаммов MC ингибировал **цефтриаксон** в дозе 64,0 мкг/мл, в отношении MA не было выявлено каких-либо существенных закономерностей.
- 44,4% штаммов MC и 77,6% MA ингибировал **ципрофлоксацин** в дозе $\geq 4,0$ мкг/мл.

Таким образом, имеются существенные различия в спектре лекарственной чувствительности изученных НТМБ к ряду препаратов, а к другим такие различия отсутствуют. При этом часть препаратов даже в «максимальной» концентрации не обладает ингибирующим действием.

В таблице 2 представлены сведения о частоте обнаружения чувствительных, устойчивых штаммов и штаммов с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что:

- Большинство штаммов обоих видов НТМБ были чувствительными к амикацину, линезолиду, тигециклину и устойчивыми к амоксициллин-клавулановой кислоте, доксициклину, имипенему, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефепиму, цефтриаксону и цiproфлоксацину.
- Обнаружены различия в чувствительности/устойчивости штаммов исследованных видов НТМБ в отношении ряда препаратов: MC чаще были чувствительными к амоксициллин-клавулановой кислоте, доксициклину, имипенему, моксифлоксацину, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефепиму, цефоксину, цефтриаксону и цiproфлоксацину.

Кроме того, следует отметить, что были обнаружены штаммы с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью к ряду препаратов, в т. ч. к доксициклину (12,2% – МС), к имипенему (31,1% – МС и 22,4% – МА), к миноциклину (15,6% – МС), к моксифлоксацину (18,9% – МС и 30,6% – МА), к тобрамицину (27,8% – МС и 44,9% – МА), к триметоприму/сульфаметоксазолу (10,0% – МС и 4,1% – МА), к цефипиму (13,3% – МС и 12,2% – МА), к цефтриаксону (11,1% – МС и 10,2% – МА), к ципрофлоксацину (15,6% – МС и 16,3% – МА).

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) антибактериальных препаратов для штаммов *M. chelonae* (а) и *M. abscessus* (б)

а) *M. chelonae* (n = 90)

Препараты	Показатели (мкг/мл)									
	МИК	1	2	4	8	16	32	64		
Амикацин	абс.	34	23	10	4	11	3	5		
	%	37,8	25,6	11,1	4,4	12,2	3,3	5,6		
	МИК	2	4	8	16	32	64			
Амоксициллин-клавулановая кислота	абс.	10	4	3	8	11	54			
	%	11,1	4,4	3,3	8,9	12,2	60,0			
	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	
Доксициклин	абс.	1	2	2	7	7	4	11	56	
	%	1,1	2,2	2,2	7,8	7,8	4,4	12,2	62,2	
	МИК	2	4	8	16	32	64			
Имипенем	абс.	9	5	24	4	10	38			
	%	10,0	5,6	26,7	4,4	11,1	42,2			
	МИК	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16
Кларитромицин	абс.	15	10	8	5	4	7	1	4	36
	%	16,7	11,1	8,9	5,6	4,4	7,8	1,1	4,4	40,0
	МИК	1	2	4	8	16	32			
Линезолид	абс.	16	23	17	16	11	7			
	%	17,8	25,6	18,9	17,8	12,2	7,8			
	МИК	1	2	4	8					
Миноциклин	абс.	13	5	9	63					
	%	14,4	5,6	10,0	70,0					
	МИК	0,25	0,5	1	2	4	8			
Моксифлоксацин	абс.	16	4	15	17	21	17			
	%	17,8	4,4	16,7	18,9	23,3	18,9			
	МИК	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	
Тигециклин	абс.	2	1	3	16	8	23	17	20	
	%	2,2	1,1	3,3	17,8	8,9	25,6	18,9	22,2	
	МИК	1	2	4	8	16				
Тобрамицин	абс.	11	9	25	14	31				
	%	12,2	10,0	27,8	15,6	34,4				
	МИК	0,25/ 4,8	0,5/ 9,5	1,0/ 19,0	2,0/ 38,0	4,0/ 76,0	8,0/ 152,0			
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	абс.	14	1	6	9	8	52			
	%	15,6	1,1	6,7	10,0	8,9	57,8			
	МИК	1	2	4	8	16	32			
Цефипим	абс.	4	3	10	10	12	51			
	%	4,4	3,3	11,1	11,1	13,3	56,7			
	МИК	4	8	16	32	64	128			
Цефоксицин	абс.	7	7	21	21	17	17			
	%	7,8	7,8	23,3	23,3	18,9	18,9			
	МИК	4	8	16	32	64				
Цефтриаксон	абс.	13	4	10	10	53				
	%	14,4	4,4	11,1	11,1	58,9				
	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4			
Ципрофлоксацин	абс.	11	3	11	11	14	40			
	%	12,2	3,3	12,2	12,2	15,6	44,4			
	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4			

б) *M. abscessus* (n = 49)

Препараты	Показатели (мкг/мл)									
Амикацин	МИК	1	2	4	8	16	32	64		
	абс.	18	13	12	1	0	0	5		
	%	36,7	26,5	24,5	2,0	0,0	0,0	10,2		
Амоксициллин-клавулановая кислота	МИК	2	4	8	16	32	64			
	абс.	0	0	0	0	2	47			
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	4,1	95,9			
Доксициклин	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	
	абс.	0	0	0	0	0	0	0	49	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	
Имипенем	МИК	2	4	8	16	32	64			
	абс.	1	0	6	5	8	29			
	%	2,0	0,0	12,2	10,2	16,3	59,2			
Кларитромицин	МИК	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16
	абс.	7	3	9	4	5	3	0	1	17
	%	14,3	6,1	18,4	8,2	10,2	6,1	0,0	2,0	34,7
Линезолид	МИК	1	2	4	8	16	32			
	абс.	10	16	12	6	3	2			
	%	20,4	32,7	24,5	12,2	6,1	4,1			
Миноциклин	МИК	1	2	4	8					
	абс.	0	0	1	48					
	%	0,0	0,0	2,0	98,0					
Моксифлоксацин	МИК	0,25	0,5	1	2	4	8			
	абс.	1	1	7	15	12	13			
	%	2,0	2,0	14,3	30,6	24,5	26,5			
Тигециклин	МИК	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	
	абс.	0	0	1	3	3	11	15	16	
	%	0,0	0,0	2,0	6,1	6,1	22,4	30,6	32,7	
Тобрамицин	МИК	1	2	4	8	16				
	абс.	3	5	22	5	14				
	%	6,1	10,2	44,9	10,2	28,6				
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	МИК	0,25/ 4,8	0,5/ 9,5	1,0/ 19,0	2,0/ 38,0	4,0/ 76,0	8,0/ 152,0			
	абс.	1	0	3	2	10	33			
	%	2,0	0,0	6,1	4,1	20,4	67,3			
Цефипим	МИК	1	2	4	8	16	32			
	абс.	0	0	1	1	6	41			
	%	0,0	0,0	2,0	2,0	12,2	83,7			
Цефоксицин	МИК	4	8	16	32	64	128			
	абс.	1	2	5	12	11	18			
	%	2,0	4,1	10,2	24,5	22,4	36,7			
Цефтриаксон	МИК	4	8	16	32	64				
	абс.	0	0	3	5	41				
	%	0,0	0,0	6,1	10,2	83,7				
Ципрофлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4			
	абс.	0	0	0	3	8	38			
	%	0,0	0,0	0,0	6,1	16,3	77,6			

На рисунке 1 представлены результаты сопоставления показателей, характеризующих количество устойчивых к каждому препарату штаммов изученных НТМБ.

Полученные данные свидетельствует о том, что среди культур *M. abscessus* число устойчивых штаммов было достоверно больше в отношении амоксициллина-клавулановой кислоты ($p = 0,0029$), доксициклина ($p = 0,0003$), имипенема ($p = 0,0173$),

миноциклина ($p = 0,0002$), триметоприма/сульфаметоксазола ($p = 0,0121$), цефипима ($p = 0,0029$), цефоксина ($p = 0,0025$), цефтриаксона ($p = 0,0347$) и ципрофлоксацина ($p = 0,0052$). В отношении других препаратов (амикацина, кларитромицина, линезолида, моксифлоксацина, тигециклина, тобрамицина) штаммы *M. chelonae* и *M. abscessus* по своей чувствительности/устойчивости достоверно не отличались.

Таблица 2. Частота лекарственной чувствительности/устойчивости *M. chelonae* и *M. abscessus*

Препарат	Характеристика штаммов	Виды НТМБ (число и доля штаммов)				Препарат	Характеристика штаммов	Виды НТМБ (число и доля штаммов)			
		<i>M. chelonae</i> (n = 90)		<i>M. abscessus</i> (n = 49)				<i>M. chelonae</i> (n = 90)		<i>M. abscessus</i> (n = 49)	
		абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%
Амикацин	устойчивые	5	5,6	5	10,2	Тигециклин	устойчивые	–	–	–	–
	промежуточные	3	3,3	–	–		промежуточные	20	22,2	16	32,7
	чувствительные	82	91,1	44	89,8		чувствительные	70	77,8	33	67,3
Амоксициллин- клавулановая кислота	устойчивые	73	81,1	49	100,0	Тобрамицин	устойчивые	45	50,0	19	38,8
	промежуточные	3	3,3	–	–		промежуточные	25	27,8	22	44,9
	чувствительные	14	15,6	–	–		чувствительные	20	22,2	8	16,3
Доксициклин	устойчивые	67	74,4	49	100,0	Триметоприм/ Сульфаметоксазол	устойчивые	60	66,7	43	87,8
	промежуточные	11	12,2	–	–		промежуточные	9	10,0	2	4,1
	чувствительные	12	13,3	–	–		чувствительные	21	23,3	4	8,2
Имипенем	устойчивые	48	53,3	37	75,5	Цефипим	устойчивые	51	56,7	41	83,7
	промежуточные	28	31,1	11	22,4		промежуточные	12	13,3	6	12,2
	чувствительные	14	15,6	1	2,0		чувствительные	27	30,0	2	4,1
Кларитромицин	устойчивые	40	44,4	18	36,7	Цефоксицин	устойчивые	17	18,9	18	36,7
	промежуточные	1	1,1	–	–		промежуточные	38	42,2	23	46,9
	чувствительные	49	54,4	31	63,3		чувствительные	35	38,9	8	16,3
Линезолид	устойчивые	7	7,8	2	4,1	Цефтриаксон	устойчивые	53	58,9	41	83,7
	промежуточные	11	12,2	3	6,1		промежуточные	10	11,1	5	10,2
	чувствительные	72	80,0	44	89,8		чувствительные	27	30,0	3	6,1
Миноциклин	устойчивые	63	70,0	48	98,0	Ципрофлоксацин	устойчивые	40	44,4	38	77,6
	промежуточные	14	15,6	1	2,0		промежуточные	14	15,6	8	16,3
	чувствительные	13	14,4	–	–		чувствительные	36	40,0	3	6,1
Моксифлоксацин	устойчивые	38	42,2	25	51,0						
	промежуточные	17	18,9	15	30,6						
	чувствительные	35	38,9	9	18,4						

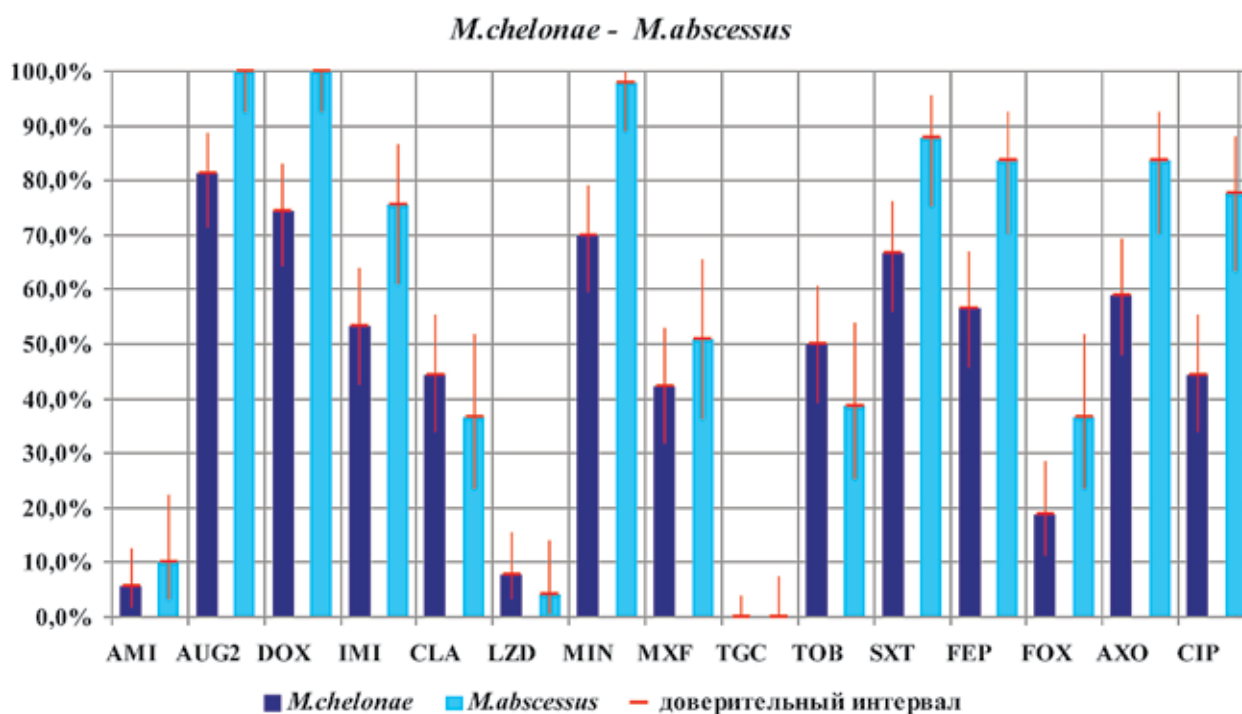


Рис. 1. Число устойчивых к препаратам культур (% и 95%ДИ)

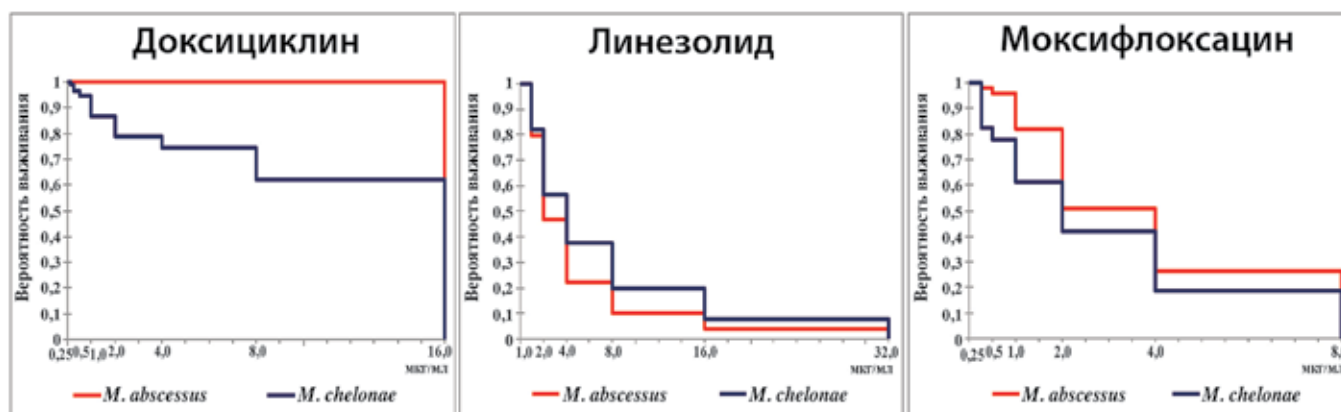


Рис. 2. Кривые «выживания» Каплана-Мейера *M. chelonae* ($n = 90$) и *M. abscessus* ($n = 49$) для некоторых препаратов

Результаты сравнения кривых «выживания» микобактерий *M. chelonae* (MC) и *M. abscessus* (MA) по логранговому критерию представлены в таблице 3 и на рисунке 2. Имеются достоверно значимые различия ($p < 0,01$) для **амоксциллина-клавулановой кислоты, доксициклина, миноциклина, цефипима, цефоксицина, цефтриаксона, цiproфлoксацина**. Также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) для **имипенема и тигециклина**. Различий в реакции микобактериальных популяций на остальные препараты не выявлено.

Таблица 3. Достоверность различий кривых выживания микобактерий *M. chelonae* ($n = 90$) и *M. abscessus* ($n = 49$) для различных химиопрепаратов (лог-ранговый критерий)

Препарат	p
Амикацин	$> 0,05$
Линезолид	$> 0,05$
Триметоприм/Сульфаметоксазол	$> 0,05$
Амоксициллин-клавулановая кислота	$< 0,01$
Миноциклин	$< 0,01$
Цефипим	$< 0,01$
Доксициклин	$< 0,01$
Моксифлоксацин	$> 0,05$
Цефоксицин	$< 0,01$
Имипенем	$< 0,05$
Тигециклин	$< 0,05$
Цефтриаксон	$< 0,01$
Кларитромицин	$> 0,05$
Тобрамицин	$> 0,05$
Цiproфлoксацин	$< 0,01$

Например, к **доксициклину** штаммы обоих видов НТМБ чаще устойчивы, но в большей степени *MA* ($p < 0,01$); к **линезолиду** – штаммы обоих видов НТМБ чаще чувствительны ($p > 0,05$); к **моксифлоксацину** – штаммы обоих видов чувствительны в половине случаев ($p > 0,05$).

При этом установлено, что:

- Штаммы *MA* показали высокую выживаемость при применении **амоксциллина-клавулановой кислоты**. При концентрации 32,0 мкг/мл наблюдалось незначительное снижение их

выживаемости (до 0,959), в то время как на штаммы *MC* воздействие препарата было более выражено (достоверные различия – $p < 0,00001$).

- Выживаемость штаммов *MA* не изменялась при увеличении концентрации **доксициклина** – оставалась стабильно высокой вплоть до 16,0 мкг/мл. Штаммы *MC* были более подвержены воздействию препарата (достоверные различия – $p < 0,00001$).

- Выживаемость штаммов *MC* была ниже, чем *MA* при применении **имипенема** (достоверные различия – $p = 0,019$).

- Выживаемость штаммов *MA* при воздействии **миноциклина** была выше, чем *MC* (достоверные различия – $p = 0,0001$).

- При низких концентрациях **тигециклина** наблюдалось снижение выживаемости штаммов *MC*, в то время как выживаемость штаммов *MA* оставалась высокой (значимые различия – $p = 0,0253$).

- Штаммы *MC* были сильнее подвержены действию **цефипима**; при концентрации 1,0 мкг/мл их выживаемость снижалась, при той же концентрации штаммы *MA* сохраняли стабильно высокий уровень выживаемости, который начинал незначительно снижаться только при концентрации 4,0 мкг/мл (достоверные различия – $p = 0,0008$).

- Выживаемость штаммов *MC* была ниже, чем *MA*, при применении **цефоксицина** (достоверные различия – $p = 0,0048$).

- Выживаемость микобактерий *MA* стабильно сохранялась на высоком уровне при увеличении концентрации **цефтриаксона**, воздействие препарата на подавление роста *MC* было более эффективным – показатель выживаемости снижался при увеличении концентрации препарата (выявлены значимые различия – $p = 0,0018$).

- Выживаемость штаммов *MC* при воздействии **цiproфлoксацина** была ниже, чем *MA* (выявлены достоверные различия – $p = 0,00005$).

При сопоставлении лекарственной чувствительности НТМБ видов *M. chelonae* и *M. abscessus* установлено, что *M. abscessus* были чаще устойчивы к большинству исследованных препаратов, что в первую очередь подтверждено

при статистической обработке данных о числе устойчивых и чувствительных штаммов этих видов и анализе кривых Каплана-Мейера.

В ряде опубликованных исследований также была изучена чувствительность/устойчивость культур *M. chelonae* и *M. abscessus* к антибактериальным препаратам (в т.ч. методом микроразведений, но не с помощью системы Sensititre).

Так, по данным S. Yang и соавт. (2003), к амикацину были чувствительны 100,0% штаммов *M. chelonae*; к доксициклину 100,0% устойчивы; к тобрамицину чувствительными 31,4%, резистентными 26,0% и обладали «промежуточной» чувствительностью 44,0%; к цефоксицину – 5,0%, 64,0% и 31,0%, соответственно; к моксифлоксацину – 23,0%, 56,0% и 21%; к кларитромицину 49,0%, 49,0% и 3,0%; к имипенему – 18,0%, 51,0% и 31,0%; к линезолиду – 82,0%, 5,0% и 13,0%; к ципрофлоксацину чувствительны 0,97% и устойчивы 3,0%. *M. abscessus* в 96,0% случаев были чувствительными к амикацину и в 4,0% устойчивыми; к тобрамицину 27,0% были чувствительными, 30,0% устойчивыми и 42,0% обладали «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью; к цефоксицину – 3,0%, 4,0% и 92,0%, соответственно; к ципрофлоксацину – 3,0%, 87,0% и 2,0%; к кларитромицину – 79,0%, 11,0% и 10,0%; к имипенему – 12,0%, 18,0% и 70,0%; к линезолиду – 32,0%, 42,0% и 46,0%; к доксициклину чувствительными 0,92% и устойчивыми 48,0%; к моксифлоксацину – 8,82% и 11,0%, соответственно (авторы использовали метод микроразведений).

По данным Y. Li и соавт. (2016), к амикацину были чувствительны 90,9% изолятов *M. abscessus*, устойчивы 4,5% и обладали «промежуточной» чувствительностью 4,6%; к имипенему – 13,6%, 40,9% и 45,5%, соответственно; к кларитромицину – 81,8%, 13,6% и 4,5%; линезолиду – 86,4%, 9,1% и 44,5%; моксифлоксацину – 45,5%, 27,3% и 27,3%; триметоприму/сульфаметоксазолу – 54,5%, 45,5% и 0%; к тигециклину – 45,5%, 18,2% и

36,4%; к тобрамицину – 22,7%, 36,4% и 40,9%; к цефоксицину – 13,6%, 54,5% и 31,8%, соответственно (авторы использовали метод серийных микроразведений).

По данным S. Hatakeyama и соавт. (2017), 100,0% штаммов *M. abscessus* были чувствительны к амикацину, тигециклину; 100,0% устойчивы к тобрамицину, триметоприму/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину. К миноциклину были чувствительны 15,4% штаммов, 69,2% устойчивы и 15,4% обладали «промежуточной» чувствительностью; к моксифлоксацину 92,3% штаммов были устойчивы и 7,7% обладали «промежуточной» чувствительностью; к кларитромицину соответствующие показатели составили 61,5%, 30,8% и 7,7%; к линезолиду – 76,9%, 7,7% и 15,4%; к имипенему – 30,8%, 0% и 69,2%, соответственно. Среди штаммов *M. chelonae* 100,0% были устойчивы к миноциклину и 100,0% были чувствительны к кларитромицину и линезолиду; к амикацину были чувствительны 91,7% штаммов и устойчивы 8,3%; к тобрамицину были чувствительны 83,3% штаммов и обладали «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью 16,7%; к ципрофлоксацину 16,7% штаммов были чувствительны, 75,0% устойчивы и 8,3% обладали «промежуточной» чувствительностью; к моксифлоксацину соответствующие показатели составили 16,7%, 41,7% и 41,7%; к имипенему – 58,3%, 0% и 41,7%; к триметоприму/сульфаметоксазолу – 8,3%, 91,7% и 0% (авторы использовали микрометод серийных разведений).

Следует подчеркнуть, что данные, полученные в МНПЦБТ, частично совпадают, а частично отличаются от приведенных в этих (и других) исследованиях [2, 7, 13, 14, 20, 26, 29, 31, 32, 40, 42]. Это объясняется в первую очередь тем, что в разных регионах мира имеются существенные особенности штаммов НТМБ, циркулирующих между неживой природой, животными и человеком (спонтанные мутации, частота лечения заболеваний с применением соответствующих препаратов и т.д.).

Литература

1. Лабораторные исследования при туберкулезе / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.
2. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 254 с.
3. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. 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.
4. Akram S., Bhimji S. *Mycobacterium Chelonae*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430806/> (Дата обращения 12.04.2018).
5. Benwill J., Wallace R. *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 27. – N. 6. – P. 506-10.
6. 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.
7. Brown-Elliott B., Philley J. Rapidly growing *Mycobacteria* // Microbiol. Spectr. – 2017. – Vol. 5. – N. 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016.
8. Cavusoglu C., Gurbinar T., Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel // New. Microbiol. – 2012. – Vol. 35. – N. 1. – P. 73-76.
9. Chazel M., Marchandin H., Keck N. et al. Evaluation of the SLOMYCO Sensititre® panel for testing the antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium marinum* isolates // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15. – P. 30.
10. Choi H., Kim S., Kim D. et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Acquired Macrolide-Resistant *Mycobacterium abscessus* Lung Disease // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2017. – Vol. 61. – N. 10. – pii: e01146-17.

11. Christianson S., Grierson W., Kein D. et al. Time-to-Detection of inducible macrolide resistance in *Mycobacterium abscessus* subspecies and its association with the erm (41) sequevar // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – Vol. 8. – e0158723.
12. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard: 2nd Ed. CLSI document M24-A2. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011. [Электронный ресурс]. URL: https://www.clsi.org/media/1463/m24a2_sample.pdf.
13. Cowman S., Burns K., Benson S. et al. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria // J. Infect. – 2016. – Vol. 72. – N. 3. – P. 324-31.
14. Griffith D., Aksamit 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.
15. Griffith D. Nontuberculous mycobacterial lung disease // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 23. – N. 2. – P. 185-90.
16. Griffith D. *Mycobacterium abscessus* subsp *abscessus* lung disease: 'trouble ahead, trouble behind...' // F1000Prime. Rep. – 2014. – Nov 4; 6:107. doi: 10.12703/P6-107.
17. Hall L., Jude K. P., Clark S.L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB 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.
18. Han X., Dé I., Jacobson K. Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases // Am. J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 128. – N. 4. – P. 612-21.
19. Hatakeyama S., Ohama Y., Okazaki M. et al. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 197. doi: 10.1186/s12879-017-2298-8.
20. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London. – 2000. – 212 p.
21. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 25. – N. 3. – P. 283-295.
22. Huang Y., Liu M., Shen G. et al. Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2010. – Vol. 43. – N. 5. – P. 401-406.
23. Kasperbauer S., de Groote M. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections // Clin. Chest. Med. – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 67-78.
24. Kim H., Lee S., Kim B., Kook Y. Allele-specific duplex polymerase chain reaction to differentiate *Mycobacterium abscessus* subspecies and to detect highly clarithromycin-resistant isolates // Indian. J. Med. Microbiol. – 2016. – Vol. 34. – N. 3. – P. 369-374.
25. Koh W., Stout J., Yew W. Advances in the management of pulmonary disease due to *Mycobacterium abscessus* complex // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2014. – Vol. 18. – N. 10. – P. 1141-1148.
26. Lee S., Yoo H., Kim S. et al. The drug resistance profile of *Mycobacterium abscessus* group strains from Korea // Ann. Lab. Med. – 2014. – Vol. 34. – N. 1. – P. 31-37.
27. Li Y., Tong X., Xu H. et al. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* in a General Hospital, China // Biomed. Environ. Sci. – 2016. – Vol. 29. – N. 2. – P. 85-90. DOI: 10.3967/bes2016.009.
28. McShane P., Glassroth J. Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria: Current State and New Insights // Chest. – 2015. – Vol. 148. – N. 6. – P. 1517-1527.
29. Maurer F., Bruderer V., Ritter C. et al. Lack of antimicrobial bactericidal activity in *Mycobacterium abscessus* // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N. 7. – P. 3828-3836.
30. Nagano H., Kinjo T., Nei Y. et al. Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of *Mycobacterium abscessus* complex disease: A retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – N. 10. – e0186826.
31. 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. DOI 10.1155/2015/506598.
[Электронный документ]. URL: <https://doi.org/article/f93e475b0fcb4d7ab9d22bd87dab233d>. (Дата обращения 12.04.2018).
32. Pang H., Li G., Wan L. et al. In vitro drug susceptibility of 40 international reference rapidly growing mycobacteria to 20 antimicrobial agents // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015(a). – Vol. 8. – N. 9. – P. 15423-15431.
33. Pang H., Li G., Zhao X. et al. Drug Susceptibility Testing of 31 Antimicrobial Agents on Rapidly Growing Mycobacteria Isolates from China // Biomed. Res. Int. – 2015(b). – DOI 10.1155/2015/419392. [Электронный документ]. URL: <https://doi.org/article/7f1acb2433bf4ea09ca68278c234a09b>. (Дата обращения 12.04.2018).
34. Richter E., Andres S., Hillemann D. Current microbiological methods in the investigation of mycobacteria // Pneumologie. – 2015. – Vol. 69. – N. 5. – P. 276-281.
35. Set R., Rokade S., Agrawal S., Shastri J. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria by microdilution – experience of a tertiary care centre // Indian. J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 28. – N. 1. – P. 48-50.
36. 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.
37. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
38. Tortoli E., Kohl T., Brown-Elliott B. et al. *Mycobacterium abscessus*, a taxonomic puzzle // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – N. 11. – P. 18070-18081.
39. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D. et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // Drug Resist. Updat. – 2012. – Vol. 15. – N. 3. – P. 149-161.
40. van Ingen J., Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // Future Microbiol. – 2014. – Vol. 9. – N. 9. – P. 1095-1110.
41. van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // Clin. Chest. Med. – 2015(a). – Vol. 36. – N. 1. – P. 43-54.
42. van Ingen J. Treatment of pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria // Lancet. Respir. Med. – 2015(b). – Vol. 3. – N. 3. – P. 179-180.

43. Wallace R. Diagnostic and therapeutic consideration in patients with pulmonary disease due to the rapidly growing mycobacteria // *Semin. Respir. Infect.* – 1986. – Vol. 1. – N. 4. – P. 230-233.
44. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // *Clin. Infect. Dis.* – 2000(a). – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.
45. Woods G., Bergmann J., Witebsky F. et al. Multisite reproducibility of Etest for susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum* // *J. Clin. Microbiol.* – 2000(b). – Vol. 38. – P. 656-661.
46. Yamane N., Onaga S., Saitoh H. et al. Multicenter evaluation of a newly developed microdilution test, broth MIC NTM to determine minimum inhibitory concentrations of antimicrobial agents for nontuberculous mycobacteria // *Rinsho. Byori.* – 2002. – Vol. 50. – N. 4. – P. 381-391.
47. Yang S., Hsueh P., Lai H. et al. High prevalence of antimicrobial resistance in rapidly growing mycobacteria in Taiwan // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2003. – Vol. 47. – N. 6. – P. 1958-1962.
48. Yano Y., Kitada S., Mori M. et al. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: a retrospective study of 44 cases in Japan // *Respiration.* – 2013. – Vol. 85. – N. 4. – P. 305-311.
49. Zelazny A., Root J. Cohort study of molecular identification and typing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, and *Mycobacterium bolletii* // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – N. 7. – P. 1985-1995.

Сведения об авторах

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории, научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-70-33
e-mail: hen65b@mail.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 603-30-33
e-mail: dna77@mail.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 603-30-33

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (495) 603-30-33
e-mail: nastec@bk.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (495) 268-04-15
e-mail: mnpbtlv@yandex.ru