

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ КОМПЛЕКСА *AVIUM-INTRACELLULARE* (MAC)

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

DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIA *AVIUM-INTRACELLULARE* COMPLEX (MAC)

V.I. Litvinov, M.V. Makarova, E.N. Khachaturiants, Yu.D. Mikhaylova, G.E. Freiman, L.D. Guntupova, A.O. Chizhova

Определены МИК ряда химиопрепаратов, используемых для лечения микобактериозов, вызываемых микобактериями комплекса *avium-intracellulare* (MAC). Эти показатели оказались сходными (но не всегда идентичными) с таковыми, определенными другими методами.

Микобактерии комплекса MAC были чувствительными в большинстве случаев к амикацину, кларитромицину, моксифлоксацину, рифабутину и устойчивыми к другим препаратам, находящимся на панели Sensititre SlowMyco. При этом к ряду препаратов, к которым большинство штаммов были устойчивыми, определялось значительное количество штаммов с промежуточной чувствительностью/устойчивостью. Выявлены также определенные различия в лекарственной чувствительности видов *M. avium* и *M. intracellulare*. Оба этих факта необходимо учитывать при назначении химиотерапии.

Ключевые слова: лекарственная чувствительность, MAC, Sensititre, метод серийных микроразведений

Введение

Патология, вызываемая нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), – микобактериозы – становится все более серьезной проблемой во всем мире [2, 4, 8, 15, 16, 17, 25, 29, 30]. Чаще всего заболевания у человека и животных вызывают микобактерии комплекса *avium-intracellulare* (MAC). У человека это могут быть поражения легких, кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета, диссеминированные формы заболеваний и др. НТМБ, и в первую очередь MAC, входят в число возбудителей оппортунистических инфекций, осложняющих синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [12, 15, 20, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 34]. Лечение микобактериозов, вызванных MAC, является длительным и сложным из-за высокой природной устойчивости их к большинству химиопрепаратов. MAC являются одними из наиболее лекарственно-устойчивых видов НТМБ [2, 8, 17, 19, 31, 32].

Определение спектра и степени лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий к антибактериальным препаратам имеет важное значение для тактики химиотерапии больных, контроля за эффективностью лечения и определения прогноза заболевания. Степень ЛЧ (в частности MAC)

We detected MICs for the line of the drugs using for the treatment of mycobacterisises caused by mycobacteria of *avium-intracellulare* complex (MAC). Our MICs meanings were similar (but not always identical) to those determined by other methods.

Mycobacteria of the MAC were susceptible in most cases to amikacin, clarithromycin, moxifloxacin, rifabutin, and resistant to other drugs located on the SlowMyco Sensititre® panel. At the same time, a number of strains with intermediate sensitivity/resistance were determined for a number of drugs for which most strains were resistant. Certain differences in drug sensitivity of *M. avium* and *M. intracellulare* species were also revealed. Both of these facts must be considered when prescribing chemotherapy.

Key words: drug susceptibility, MAC, Sensititre, serial microdilution method

определяют в соответствии с установленными критериями CLSI [11], она зависит от активности лекарственного препарата, его концентрации в очаге поражения, величины максимальной терапевтической дозы, фармакокинетики и фармакодинамики препарата и др. [9, 11, 13, 17, 19, 21, 22, 24, 26, 31, 32, 33].

Методы, применяющиеся для изучения ЛЧ нетуберкулезных микобактерий те же, что и для *M. tuberculosis*; они основаны на способности возбудителя расти на плотных и жидких питательных средах в присутствии лекарственного препарата [2, 9, 11, 17, 19, 31, 32] и могут быть реализованы:

- как методы абсолютных концентраций или пропорций на плотных питательных средах (Левенштейна-Йенсена, Миддлбрука 7H10, 7H11 и др.);
- в автоматизированных системах культивирования (БАСТЕС 460, БАСТЕС™MGIT™ 960) с использованием жидких питательных сред (Миддлбрука 7H9, 7H12);
- при помощи серийных разведений в жидких питательных средах в макро- и микроформатах.

Следует подчеркнуть, что последний метод позволяет получить данные о степени чувствительности/устойчивости штамма

одновременно к большому количеству разных препаратов, применяющихся для лечения соответствующей патологии [5, 6, 10, 18, 23, 27].

Цель исследования

Изучение спектра лекарственной чувствительности микобактерий комплекса *avium-intracellulare* с помощью тест-системы Sensititre SloMyco.

Материал и методы исследования

Изучено 306 культур МАС (161 – *M. avium* и 145 – *M. intracellulare*), выделенных из респираторного материала 306 пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом или проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре. Идентификацию вида изолятов НТМБ проводили микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (тест-система GenoType® CM/AS – HainLifescience, Германия) методами. В ряде случаев культуры от одного пациента были получены повторно, при этом для исследования брали по одной культуре и только в тех случаях, когда выделяли штаммы одного и того же вида. Культуры выделяли как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбука 7H9 в автоматизированной системе ВАСТЕС™MGIT™ 960.

Лекарственную чувствительность изучали количественным методом серийных микроразведений в бульонной среде Мюллер-Хинтона с помощью тест-системы Sensititre SloMyco (TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания). Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) 13 антибактериальных препаратов: амикацин (AMI) 1,0–64,0; доксициклин (DOX) 2,0–16,0; изониазид (INH) 0,25–8,0; кларитромицин (CLA) 0,06–64,0; линезолид (LZD) 1,0–64,0; моксифлоксацин (MXF) 0,12–8,0; рифампицин (RIF) 0,12–8,0; рифабутин (RFB) 0,25–8,0; стрептомицин (S) 0,5–64,0; триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) 0,12/2,38–8,0/152,0; ципрофлоксацин (CIP) 0,12–32,0; этамбутол (EMB) 0,5–16,0; этионамид (ETH) 0,3–20,0. Для оценки полученных результатов использовали критерии (МИК), предложенные CLSI [10]. Вычисляли МИК₅₀ (подавляющие рост 50% культур каждого вида) и МИК₉₀ (90%).

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы StatGraphics Plus 5.0, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты определения значений МИК, МИК₅₀, МИК₉₀ химиопрепаратов и количества чувствительных, устойчивых к ним штаммов МАС приведены в таблицах 1 и 2.

Для большинства культур МАС МИК амикацина находились в диапазоне 8,0–32,0 мкг/мл (79,5%), доксициклина – 16,0 мкг/мл (91,2%), изониазида – 8,0 мкг/мл (77,5%), кларитромицина – 2,0–8,0 мкг/мл (63,8%), линезолида – 16,0–64,0 мкг/мл (85,7%), моксифлоксацина – 0,5–4,0 мкг/мл (88,9%), рифабутин – 0,25–2,0 (87,5%), рифампицина – 1,0–8,0 мкг/мл (89,2%), стрептомицина 16,0–64,0 мкг/мл (93,2%), триметоприм/сульфаметоксазол – 1,0/19,0–8,0/152,0 мкг/мл (92,8%), ципрофлоксацина – 4,0–16,0 мкг/мл (85,0%), этамбутола – 4,0–16,0 мкг/мл (90,2%), этионамида – 5,0–20,0 мкг/мл (93,1%).

Установлено также (табл. 2), что МИК₉₀ амикацина составила 32,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 16,0), доксициклина – 16,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 16,0), изониазида – 8,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 8,0), кларитромицина – 16,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 4,0), линезолида – 64,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 32,0), моксифлоксацина – 4,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 2,0), рифабутин – 4,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 0,5), рифампицина – 8,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 2,0), стрептомицина 64,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 32,0), триметоприм/сульфаметоксазол – 8,0/152,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 4,0/76,0), ципрофлоксацина – 16,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 8,0), этамбутола – 16,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 8,0), этионамида – 20,0 мкг/мл (МИК₅₀ – 20,0).

Несмотря на высокий уровень устойчивости МАС к некоторым препаратам, было обнаружено значительное число штаммов (более 10%) с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью к амикацину (18,0%), линезолиду (18,3%), моксифлоксацину (26,8%), рифампицину (21,2%), триметоприм/сульфаметоксазолу (22,5%), этамбутолу (15,7%). Это создает определенные «резервы» для лечения указанными препаратами.

С целью выявления достоверных различий в частоте обнаружения чувствительных и устойчивых штаммов МАС к исследованным препаратам были сформированы две группы штаммов – чувствительные и устойчивые штаммы, причем штаммы с промежуточной чувствительностью/устойчивостью были объединены с чувствительными (табл. 3). Для долей исследуемых показателей был построен 95%-ный доверительный интервал. Сформулирована нулевая гипотеза о равенстве долей двух групп. Различия в долях групп считались достоверными, если 50% не входило в доверительный интервал [3].

Как видно из данных таблицы 3, обнаружено достоверно большее число штаммов МАС, чувствительных к амикацину, кларитромицину, моксифлоксацину и рифабутину, достоверно большее число устойчивых – к доксициклину, изониазиду, стрептомицину, ципрофлоксацину, этамбутолу и этионамиду.

Обсуждение

Определение ЛЧ НТМБ доказало свою клиническую значимость в выборе эффективной химиотерапии. Но для части препаратов взаимосвязь между активностью *in vitro* и результатами их клинической эффективности в отношении МАС *in vivo* не изучена [8, 9, 19, 20, 31].

Полученные в настоящем исследовании данные о диапазоне МИК разных лекарственных препаратов в отношении МАС,

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации антибактериальных препаратов для выделенных штаммов комплекса МАС (n = 306)

Препараты	Значение МИК (мкг/мл) и количество штаммов												
Амикацин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0					
	абс.	5	8	27	70	118	55	23					
	%	1,6	2,6	8,8	22,9	38,6	18,0	7,5					
Доксициклин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	≥16,0				
	абс.	0	0	0	5	1	2	19	279				
	%	0,0	0,0	0,0	1,6	0,3	0,7	6,2	91,2				
Изониазид	МИК	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	≥8,0						
	абс.	3	4	18	26	18	237						
	%	1,0	1,3	5,9	8,5	5,9	77,5						
Кларитромицин	МИК	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	
	абс.	6	6	14	26	20	60	84	51	22	4	13	
	%	2,0	2,0	4,6	8,5	6,5	19,6	27,5	16,7	7,2	1,3	4,2	
Линезолид	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0					
	абс.	0	6	16	22	56	148	58					
	%	0,0	2,0	5,2	7,2	18,3	48,4	19,0					
Моксифлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0					
	абс.	5	11	43	93	82	54	18					
	%	1,6	3,6	14,1	30,4	26,8	17,6	5,9					
Рифабутин	МИК	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0						
	абс.	123	49	57	39	13	25						
	%	40,2	16,0	18,6	12,7	4,2	8,2						
Рифампицин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	≥8,0					
	абс.	4	9	20	65	63	64	81					
	%	1,3	2,9	6,5	21,2	20,6	20,9	26,5					
Стрептомицин	МИК	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	≥64,0				
	абс.	0	1	3	5	12	56	89	140				
	%	0,0	0,3	1,0	1,6	3,9	18,3	29,1	45,8				
Триметоприм/ сульфаметоксазол	МИК	0,12/2,4	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.	2	2	18	47	69	59	109					
	%	0,7	0,7	5,9	15,4	22,5	19,3	35,6					
Ципрофлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	≥16,0				
	абс.	1	2	3	17	23	44	68	148				
	%	0,3	0,7	1,0	5,6	7,5	14,4	22,2	48,4				
Этамбутол	МИК	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	≥16,0						
	абс.	2	4	24	48	91	137						
	%	0,7	1,3	7,8	15,7	29,7	44,8						
Этионамид	МИК	0,3	0,6	1,2	2,5	5,0	10,0	≥20,0					
	абс.	0	2	5	14	44	35	206					
	%	0,0	0,7	1,6	4,6	14,4	11,4	67,3					

пропорции штаммов, чувствительных и устойчивых к отдельным препаратам, в том числе МИК₅₀ и МИК₉₀, могут быть сходными или отличаться в той или иной степени от приведенных в литературе другими авторами. Это вполне объяснимо тем, что в значительной мере данные показатели зависят от особенностей региона, в котором проводили исследования («история» применения лекарственных препаратов, контакты возбудителя с человеком и др.), и от использованного метода [3, 4, 9, 19, 20, 31, 32].

Так, в исследовании, проведенном в Китае (Н. Duan и соавт., 2014) [13] значение МИК₉₀ кларитромицина для *M. intracellulare* составило 2,0 мкг/мл, МИК₉₀ линезолида – 64,0 мкг/мл, а по данным исследования, проведенного в США (В. Brown-Elliot и соавт., 2003) [7], МИК₅₀ линезолида для МАС составила

32,0 мкг/мл, МИК₉₀ – 64,0 мкг/мл. По данным Н. Duan и соавт. [13], к кларитромицину были чувствительны 93,4% и устойчивы 6,6% штаммов *M. intracellulare*; к линезолиду были чувствительны 32,9%, обладали промежуточной чувствительностью/устойчивостью 22,4% и были устойчивы 44,7% штаммов *M. intracellulare*.

В исследовании, проведенном в Швеции Т. Schon и Е. Chrysanthos [27], МИК кларитромицина в отношении МАС определены в интервале 0,06–128,0 мкг/мл с МИК₅₀ 2,0 мкг/мл, МИК линезолида в интервале 1,0–128,0 мкг/мл с МИК₅₀ 32,0 мкг/мл, МИК моксифлоксацина в интервале 0,25–16,0 мкг/мл с МИК₅₀ 2,0 мкг/мл. Авторы подчеркивают, что сведения о числе (доле) устойчивых культур МАС с относительно большой долей вероятности можно получить только

Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации химиопрепаратов и количество чувствительных, промежуточно чувствительных/устойчивых и устойчивых к ним штаммов МАС (n = 306) [по критериям CLSI, 2011]

Препараты	Диапазон МИК (мкг/мл)	МИК ₅₀	МИК ₉₀	Количество штаммов					
				чувствительных		промежуточно чувствительных / устойчивых		устойчивых	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%
Амикацин	1,0–64,0	16,0	32,0	228	74,5	55	18,0	23	7,5
Доксициклин	1,0– ≥16,0	16,0	16,0	6	2,0	2	0,7	298	97,4
Изониазид	0,25– ≥8,0	8,0	8,0	51	16,7	18	5,9	237	77,5
Кларитромицин	0,06– ≥64,0	4,0	16,0	267	87,3	22	7,2	17	5,6
Линезолид	2,0–64,0	32,0	64,0	44	14,4	56	18,3	206	67,3
Моксифлоксацин	0,12–8,0	2,0	4,0	152	49,7	82	26,8	72	23,5
Рифабутин	0,25–8,0	0,5	4,0	229	74,8	39	12,7	38	12,4
Рифампицин	0,12– ≥8,0	2,0	8,0	33	10,8	65	21,2	208	68,0
Стрептомицин	1,0– ≥64,0	32,0	64,0	9	2,9	12	3,9	285	93,1
Триметоприм/сульфаметоксазол	0,12/2,8– ≥8,0/152,0	4,0/76,0	8,0/152,0	69	22,5	69	22,5	168	54,9
Ципрофлоксацин	0,12– ≥16,0	8,0	16,0	23	7,5	23	7,5	260	85,0
Этамбутол	0,5– 16,0	8,0	16,0	30	9,8	48	15,7	228	74,5
Этионамид	0,6– ≥20,0	20,0	20,0	7	2,3	14	4,6	285	93,1

в отношении кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина (есть оценочные критерии) [11].

Также Т. Schon и Е. Chryssanthos [27] отметили, что значения МИК рифабутина, рифампицина, этамбутола, линезолида

и моксифлоксацина в отношении МАС являются очень высокими, и не очень похоже на то, что указанные препараты при использовании их для лечения могут быть эффективными.

Таблица 3. Частота различной степени чувствительности/устойчивости выделенных штаммов комплекса МАС

Препарат	Характеристика штаммов	Количество штаммов			p
		абс.	%	95% доверительный интервал (%)	
Амикацин	чувствительный	283	92,5	88,9–95,2	< 0,05
	устойчивый	23	7,5	4,8–11,1	
Доксициклин	чувствительный	8	2,6	1,1–5,1	< 0,05
	устойчивый	298	97,4	94,9–98,9	
Изониазид	чувствительный	69	22,5	18,0–27,6	< 0,05
	устойчивый	237	77,5	72,4–82,0	
Кларитромицин	чувствительный	289	94,4	91,3–96,7	< 0,05
	устойчивый	17	5,6	3,3–8,7	
Линезолид	чувствительный	100	32,7	27,5–38,2	< 0,05
	устойчивый	206	67,3	61,8–72,5	
Моксифлоксацин	чувствительный	234	76,5	71,3–81,1	< 0,05
	устойчивый	72	23,5	18,9–28,7	
Рифабутин	чувствительный	268	87,6	83,4–91,1	< 0,05
	устойчивый	38	12,4	8,9–16,6	
Рифампицин	чувствительный	98	32,0	26,8–37,6	< 0,05
	устойчивый	208	68,0	62,4–73,2	
Стрептомицин	чувствительный	21	6,9	4,3–10,3	< 0,05
	устойчивый	285	93,1	89,7–95,7	
Триметоприм/сульфаметоксазол	чувствительный	138	45,1	39,4–50,9	> 0,05
	устойчивый	168	54,9	49,1–60,6	
Ципрофлоксацин	чувствительный	46	15,0	11,2–19,5	< 0,05
	устойчивый	260	85,0	80,5–88,8	
Этамбутол	чувствительный	78	25,5	20,7–30,8	< 0,05
	устойчивый	228	74,5	69,2–79,3	
Этионамид	чувствительный	21	6,9	4,3–10,3	< 0,05
	устойчивый	285	93,1	89,7–95,7	

Заключение

Охарактеризованы спектр МИК, МИК₅₀ и МИК₉₀, число чувствительных, устойчивых и промежуточно чувствительных/устойчивых штаммов МАС; статистически оценены различия в показателях устойчивости к ряду химиопрепаратов, используемых для лечения микобактериозов, вызываемых микобактериями комплекса *avium-intracellulare* (МАС). Эти показатели оказались сходными (но не всегда) с таковыми, определенными другими авторами.

Полученные данные в целом свидетельствуют о том, что МАС сохраняют чувствительность к ряду препаратов, которые наиболее широко используют для лечения микобактериозов, вызываемых этими возбудителями (амикацину, кларитромицину, моксифлоксацину, рифабутину) [2, 6, 9, 19, 31, 32].

Практическое значение имеет также то, что МИК изученных препаратов, как и спектр ЛЧ, отличается от таковых для *M. tuberculosis*, определенных в том числе в системе *Sensititre*

[5, 6, 10, 18, 23, 27]. Это важно, так как в ряде работ при оценке ЛЧ МАС используют критерии, разработанные для *M. tuberculosis*.

При этом особенно важно отметить, что метод серийных разведений в жидкой питательной среде в микроформате с применением тест-системы *Sensititre* позволяет при использовании минимального объема образцов получить одновременно данные о чувствительности/устойчивости возбудителя к нескольким концентрациям большого количества препаратов, применяющихся для лечения соответствующей патологии.

Также следует подчеркнуть, что анализ, выполненный в настоящей работе, необходимо проводить в каждом регионе (стране) с определенной периодичностью, чтобы иметь необходимую «платформу» для лечения больных микобактериозами, учитывая особенности лекарственной чувствительности/устойчивости НТМБ в регионе.

Литература

1. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андриевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – № 4. – С. 43-50.
2. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 254 с.
3. Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во фтизиатрии / Под ред. Васильевой И.А. – М.: ООО «НЬЮ ТЕРРА», 2017. – 176 с.
4. Отмен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. прессы, 2005. – 224 с.
5. Abuali M.M., Katariala 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 (5). – P. 835-839.
6. 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.
7. Brown-Elliott B., Crist C., Mann L. et al. In vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous *Mycobacteria* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47. – N. 5. – P. 1736-1738.
8. Brown-Elliott B., Wallace R. Infections caused by nontuberculous mycobacteria // In: *Principles and Practice of Infectious Disease* / Ed. by Mandell G.J. – 2005. – Vol. 2. – P. 2909-2916.
9. 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.
10. Chazal 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.
11. 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. (Дата обращения 01.06.2018).
12. Daley C. Mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 1-22.
13. Deshpande D., Gumbo T. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-based treatment of disseminated *Mycobacterium avium* // *Future Microbiol.* – 2011. – Vol. 6. – N. 4. – P. 433-439.
14. Duan H., Liang Q., Chu N. et al. Macrolide and linezolid susceptibility testing for *Mycobacterium intracellulare* isolates // - 2014 - Vol. 37. – N. 4. – P. 266-269.
15. Falkingham J. Current epidemiologic trends of the nontuberculous mycobacteria (NTM) // *Curr. Environ. Health. Rep.* – 2016. – Vol. 3. – N. 2. – P. 161-167.
16. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – N. 1. – P. 243-251.
17. 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.
18. 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.
19. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections // CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London, 2000. – P. 212.
20. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. in Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25. – N. 3. – P. 283-295.
21. Hombach M., Somoskövi A., Hömke R. et al. Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXIST // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2013. – Vol. 303. – N. 5. – P. 270-276.
22. 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.
23. Lee J., Armstrong D., Ssengooba 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.

24. 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. – Vol. 60. – N. 11. – P. 6758-6765.
25. 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.
26. Slany M., Ulmann V., Slana I. Avium mycobacteriosis: still existing threat to humans // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33. – N. 3. – P. 347-358.
27. Schön T., Chryssanthou E. Minimum inhibitory concentration distributions for *Mycobacterium avium* complex-towards evidence-based susceptibility breakpoints // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 55. – P. 122-124.
28. 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.
29. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
30. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 103-109.
31. van Ingen J., Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Future Microbiol.* – 2014. – Vol. 9. – N. 9. – P. 1095-1110.
32. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.
33. 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.
34. Yeung M., Khoo E., Brode S. Health-related quality of life, comorbidities and mortality in pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: A systematic review // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – N. 6. – P. 1015-1025.

Сведения об авторах

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. 8 (499) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru

Макарова Марина Витальевна – главный 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 8 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог централизованной микробиологической лаборатории 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 (915) 302-15-43, факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: hen65b@mail.ru

Михайлова Юлия Дмитриевна – 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», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д.10

Тел. 8 (499) 268-70-33, факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Фрейман Георгий Ефимович – заведующий централизованной микробиологической лабораторией 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. 8 (499) 268-70-33

e-mail: g.freiman@mail.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна – заведующая отделением легочного туберкулеза клинко-диагностического центра 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. 8(499) 267-57-92

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru

Чижова Александра Олеговна – научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (926) 627-80-16

e-mail: alechizhova@gmail.com