

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ КОМПЛЕКСА *FORTUITUM*

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

THE STUDY OF DRUG SENSITIVITY MYCOBACTERIUM *FORTUITUM* COMPLEX

M.V. Makarova, S.G. Safonova, Yu.D. Mikhaylova, L.D. Guntupova, A.O. Chizhova, V.I. Litvinov

Изучена лекарственная чувствительность 258 штаммов быстрорастущих микобактерий комплекса *M. fortuitum* с использованием метода серийных микроразведений к 15 химиопрепаратам (Sensititre RAPMyco). Установлено, что *M. fortuitum* и *M. peregrinum*, входящие в комплекс, обладают сходной чувствительностью/резистентностью к исследованным препаратам. При этом к ряду химиопрепаратов они сохраняют чувствительность, а в ряде случаев при большом числе резистентных культур имеется довольно значительное количество штаммов с «промежуточной» чувствительностью, что создает «резерв» для химиотерапии.

Ключевые слова: быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии, комплекс *M. fortuitum*, лекарственная чувствительность

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) комплекса *fortuitum* являются сапрофитами, и их обнаружение в биологическом материале, полученном от людей и животных, чаще свидетельствует о колонизации и контаминации. Однако в последние десятилетия во многих странах все чаще обнаруживают заболевания, вызываемые этими микобактериями [2, 3, 11, 12, 25, 26, 29, 31, 35].

Сегодня, конечно, трудно предугадать, как будут дальше развиваться взаимоотношения этих НТМБ с макроорганизмом человека, и, хотя они чаще, чем, например, *M. abscessus*, чувствительны к большинству химиопрепаратов, используемых для лечения микобактериозов [6, 7, 11, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 30, 33], их лекарственную чувствительность (ЛЧ) необходимо изучать, по крайней мере, для того, чтобы быть готовыми к правильному лечению микобактериозов, ими вызываемых.

Методические основы изучения ЛЧ, как *M. tuberculosis*, так и НТМБ (в т.ч. быстрорастущих), постоянно изменялись и совершенствовались [1, 6, 7, 10, 11, 23, 24, 27, 28, 32, 34].

При этом все большую роль сегодня приобретают количественные методы серийных разведений [1, 6, 7, 15, 16, 27, 28, 32, 33], в первую очередь с использованием стандартизованных тест-систем [4, 5, 8, 9, 13, 19, 34].

The drug sensitivity of 258 strains of rapidly growing mycobacteria of the *fortuitum* coMPlex was studied by broth microdilution method to 15 chemotherapeutic agents (Sensititre RAPMyco). It was established that *M. fortuitum* and *M. peregrinum*, which are included in the coMPlex, have similar sensitivity / resistance to the studied drugs. At the same time, they remain sensitive to a number of chemotherapy drugs, and in some cases, with a large number of resistant cultures, there are quite a significant number of strains with «intermediate» sensitivity, which creates a «reserve» for chemotherapy.

Key words: fast-growing non-tuberculosis mycobacteria, coMPlex of *M. fortuitum*, drug sensitivity

Цель исследования

Изучение спектра лекарственной чувствительности быстрорастущих НТМБ видов *M. fortuitum* (MF) и *M. peregrinum* (MP).

Материал и методы исследования

Изучено 258 культур быстрорастущих НТМБ комплекса *M. fortuitum* (175 – MF и 83 – MP), выделенных из респираторного материала 258 пациентов, находившихся на лечении в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом или проходивших обследование в его филиалах или консультационно-диагностическом центре. Культуры выделены 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® CM/AS – HainLifescience, Германия) методами.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) 15 антибактериальных препаратов определяли методом микроразведений в бульонной среде Мюллера-Хинтона, в полистироловых 96-луночных планшетах Sensititre RAPMyco (TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания), в лунках которых

содержались химиопрепараты 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; ципрофлоксацин (CIP) 0,12–4,0. Вычисляли МИК₅₀ (ингибирующие рост 50% штаммов каждого вида) и МИК₉₀ (90%); определяли число (%) чувствительных, резистентных штаммов и штаммов

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации антибактериальных препаратов для выделенных штаммов комплекса *M. fortuitum* (n = 258)

а) *M. fortuitum* (n = 175)

Препараты	Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) (мкг/мл)									
Амикацин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0		
	абс.	107	40	7	5	3	1	12		
	%	61,1	22,9	4,0	2,9	1,7	0,6	6,9		
Амоксициллин + клавулановая кислота	МИК	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0			
	абс.	2	4	7	23	18	121			
	%	1,1	2,3	4,0	13,1	10,3	69,1			
Доксициклин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	
	абс.	2	6	12	14	10	14	20	97	
	%	1,1	3,4	6,9	8,0	5,7	8,0	11,4	55,4	
Имипенем	МИК	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0			
	абс.	14	13	13	9	14	112			
	%	8,0	7,4	7,4	5,1	8,0	64,0			
Кларитромицин	МИК	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0
	абс.	6	15	4	6	9	13	16	16	90
	%	3,4	8,6	2,3	3,4	5,1	7,4	9,1	9,1	51,4
Линезолид	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0			
	абс.	31	34	38	42	15	15			
	%	17,7	19,4	21,7	24,0	8,6	8,6			
Миноциклин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0					
	абс.	18	12	22	123					
	%	10,3	6,9	12,6	70,3					
Моксифлоксацин	МИК	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0			
	абс.	126	29	6	2	5	7			
	%	72,0	16,6	3,4	1,1	2,9	4,0			
Тигециклин	МИК	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0
	абс.	0	5	6	7	16	28	53	37	23
	%	0,0	2,9	3,4	4,0	9,1	16,0	30,3	21,1	13,1
Тобрамицин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0				
	абс.	3	1	27	39	105				
	%	1,7	0,6	15,4	22,3	60,0				
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.	9	8	16	34	42	66			
	%	5,1	4,6	9,1	19,4	24,0	37,7			
Цефепим	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0			
	абс.	2	3	4	5	8	153			
	%	1,1	1,7	2,3	2,9	4,6	87,4			
Цефоксацин	МИК	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128,0			
	абс.	5	8	26	53	41	42			
	%	2,9	4,6	14,9	30,3	23,4	24,0			
Цефтриаксон	МИК	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0				
	абс.	3	4	2	8	158				
	%	1,7	2,3	1,1	4,6	90,3				
Ципрофлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0			
	абс.	88	35	22	10	5	15			
	%	50,3	20,0	12,6	5,7	2,9	8,6			

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации антибактериальных препаратов для выделенных штаммов комплекса *M. fortuitum* (n = 258)

б) *M. peregrinum* (n = 83)

Препараты	Показатели									
Амикацин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0		
	абс.	51	22	1	1	3	0	5		
	%	61,4	26,5	1,2	1,2	3,6	0,0	6,0		
Амоксициллин + клавулановая кислота	МИК	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0			
	абс.	2	0	3	5	17	56			
	%	2,4	0,0	3,6	6,0	20,5	67,5			
Доксициклин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	
	абс.	0	4	9	7	2	2	4	55	
	%	0,0	4,8	10,8	8,4	2,4	2,4	4,8	66,3	
Имипенем	МИК	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0			
	абс.	4	3	3	4	9	60			
	%	4,8	3,6	3,6	4,8	10,8	72,3			
Кларитромицин	МИК	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0
	абс.	6	2	2	2	3	9	12	7	40
	%	7,2	2,4	2,4	2,4	3,6	10,8	14,5	8,4	48,2
Линезолид	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0			
	абс.	11	11	12	24	12	13			
	%	13,3	13,3	14,5	28,9	14,5	15,7			
Миноциклин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0					
	абс.	12	8	7	56					
	%	14,5	9,6	8,4	67,5					
Моксифлоксацин	МИК	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0			
	абс.	60	15	1	0	3	4			
	%	72,3	18,1	1,2	0,0	3,6	4,8			
Тигециклин	МИК	0	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0
	абс.	0	0	4	2	2	13	21	22	19
	%	0,0	0,0	4,8	2,4	2,4	15,7	25,3	26,5	22,9
Тобрамицин	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0				
	абс.	1	2	14	21	45				
	%	1,2	2,4	16,9	25,3	54,2				
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.	2	3	7	19	14	38			
	%	2,4	3,6	8,4	22,9	16,9	45,8			
Цефипим	МИК	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0			
	абс.	0	1	3	1	4	74			
	%	0,0	1,2	3,6	1,2	4,8	89,2			
Цефоксицин	МИК	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128,0			
	абс.	2	0	10	22	13	36			
	%	2,4	0,0	12,0	26,5	15,7	43,4			
Цефтриаксон	МИК	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0				
	абс.	1	0	0	8	74				
	%	1,2	0,0	0,0	9,6	89,2				
Ципрофлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0			
	абс.	44	18	10	4	2	5			
	%	53,0	21,7	12,0	4,8	2,4	6,0			

с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью. Для оценки результатов определения МИК в большинстве проводимых в настоящее время исследований (как и в этой работе) использовали оценочные критерии, предложенные CLSI [10].

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. Для оценки выживаемости микобактерий применен метод построения кривых выживания Каплана-Мейера. Для сравнения был взят непараметрический log-rank-критерий. Выживаемость рассчитывали от начала применения препарата до наступления полного подавления

роста микобактериальной популяции. Анализ проводили с использованием увеличения концентрации препарата вместо переменной времени. «Событием» являлась концентрация, полностью подавляющая рост микобактерий.

Результаты исследования и обсуждение

Сведения о «частотном» распределении МИК изученных НТМБ представлены в таблице 1.

Было установлено, что:

- **Амикацин** ингибировал рост большинства штаммов *MF* (61,1%) и *MP* (61,4%) в минимальной использованной концентрации препарата (1,0 мкг/мл).
- **Амоксициллин + клавулановая кислота**, напротив, подавляли рост большинства штаммов *MF* (69,1%) и *MP* (67,5%) только в максимальной из использованных концентраций препарата (64,0 мкг/мл).
- **Доксициклин** в максимальной из использованных концентраций (16,0 мкг/мл) ингибировал рост половины штаммов *MF* (55,4%) и $2/3$ штаммов *MP* (66,3%).
- **Имипенем** в максимальной из использованных концентраций (64,0 мкг/мл) ингибировал рост большинства штаммов *MF* (64,0%) и *MP* (72,3%).
- Наибольшая из использованных концентраций **кларитромицина** (16,0 мкг/мл) ингибировала рост около половины штаммов обоих видов НТМБ (*MF* – 51,4% и *MP* – 48,2%).
- Максимальная концентрация **миноциклина** (8,0 мкг/мл) ингибировала рост 70,3% штаммов *MF* и 67,5% штаммов *MP*.
- Рост большей части штаммов обоих видов НТМБ (*MF* – 72,0% и *MP* – 72,3%) ингибировала минимальная концентрация **моксифлоксацина** (0,25 мкг/мл).
- Рост более половины штаммов изученных видов НТМБ (*MF* – 60,0% и *MP* – 54,2%) ингибировала максимальная концентрация **тобрамицина** (16,0 мкг/мл).
- Рост подавляющего большинства штаммов обоих видов НТМБ (*MF* – 87,4% и *MP* – 89,2%) ингибировала максимальная концентрация **цефипима** (32,0 мкг/мл).
- Рост подавляющего большинства штаммов обоих видов НТМБ (*MF* – 90,3% и *MP* – 89,2%) ингибировала максимальная концентрация **цефтриаксона** (64,0 мкг/мл).
- Минимальная концентрация **ципрофлоксацина** (0,12 мкг/мл) ингибировала рост половины штаммов обоих видов НТМБ (*MF* – 50,3% и *MP* – 53,0%).
- В отношении МИК **линезолида**, **тигециклина**, **триметоприм/сульфаметоксазола**, **цефоксина** для *MF* и *MP* каких-либо существенных закономерностей обнаружено не было.

Таким образом, в ряде случаев наибольший ингибирующий эффект оказывали минимальные концентрации изученных препаратов, в других – наоборот, максимальные (хотя в отношении некоторых препаратов таких закономерностей обнаружить не удалось). К большинству препаратов оба вида НТМБ

Таблица 2. Частота различной степени чувствительности/устойчивости выделенных штаммов комплекса *M. fortuitum*

Уровень чувствительности/устойчивости штаммов	Виды НТМБ, препараты, число штаммов			
	<i>M. fortuitum</i> (n = 175)		<i>M. peregrinum</i> (n = 83)	
	абс.	%	абс.	%
Амикацин				
устойчивые	12	6,9	5	6,0
промежуточные	1	0,6	0	0,0
чувствительные	162	92,6	78	94,0
Амоксициллин + клавулановая кислота				
устойчивые	162	92,6	78	94,0
промежуточные	7	4,0	3	3,6
чувствительные	6	3,4	2	2,4
Доксициклин				
устойчивые	117	66,9	59	71,1
промежуточные	24	13,7	4	4,8
чувствительные	34	19,4	20	24,1
Имипенем				
устойчивые	126	72,0	69	83,1
промежуточные	22	12,6	7	8,4
чувствительные	27	15,4	7	8,4
Кларитромицин				
устойчивые	106	60,6	47	56,6
промежуточные	16	9,1	12	14,5
чувствительные	53	30,3	24	28,9
Линезолид				
устойчивые	15	8,6	13	15,7
промежуточные	15	8,6	12	14,5
чувствительные	145	82,9	58	69,9
Миноциклин				
устойчивые	123	70,3	56	67,5
промежуточные	34	19,4	15	18,1
чувствительные	18	10,3	12	14,5
Моксифлоксацин				
устойчивые	12	6,9	7	8,4
промежуточные	2	1,1	0	0,0
чувствительные	161	92,0	76	91,6
Тигециклин				
устойчивые	0	0,0	0	0,0
промежуточные	23	13,1	19	22,9
чувствительные	152	86,9	64	77,1
Тобрамицин				
устойчивые	144	82,3	66	79,5
промежуточные	27	15,4	14	16,9
чувствительные	4	2,3	3	3,6
Триметоприм/сульфаметоксазол				
устойчивые	108	61,7	52	62,7
промежуточные	34	19,4	19	22,9
чувствительные	33	18,9	12	14,5
Цефипим				
устойчивые	153	87,4	74	89,2
промежуточные	8	4,6	4	4,8
чувствительные	14	8,0	5	6,0
Цефоксацин				
устойчивые	42	24,0	36	43,4
промежуточные	94	53,7	35	42,2
чувствительные	39	22,3	12	14,5
Цефтриаксон				
устойчивые	158	90,3	74	89,2
промежуточные	8	4,6	8	9,6
чувствительные	9	5,1	1	1,2
Ципрофлоксацин				
устойчивые	15	8,6	5	6,0
промежуточные	5	2,9	2	2,4
чувствительные	155	88,6	76	91,6

Таблица 3. МИК₅₀ и МИК₉₀ химиопрепаратов для исследованных штаммов комплекса *M. fortuitum*

Препараты	Виды НТМБ и значения МИК (мкг/мл)			
	<i>M. fortuitum</i> (n = 175)		<i>M. peregrinum</i> (n = 83)	
	МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀
Амикацин	1,0	8,0	1,0	8,0
Амоксициллин + клавулановая кислота	64,0	64,0	64,0	64,0
Доксициклин	16,0	16,0	16,0	16,0
Имипенем	64,0	64,0	64,0	64,0
Кларитромицин	16,0	16,0	8,0	16,0
Линезолид	4,0	16,0	8,0	32,0
Миноциклин	8,0	8,0	8,0	8,0
Моксифлоксацин	0,25	1,0	0,25	0,5
Тигециклин	1,0	4,0	1,0	4,0
Тобрамицин	16,0	16,0	16,0	16,0
Триметоприм/сульфаметоксазол	4,0/76,0	8,0/152,0	4,0/76,0	8,0/152,0
Цефипим	32,0	32,0	32,0	32,0
Цефоксичин	32,0	128,0	64,0	128,0
Цефтриаксон	64,0	64,0	64,0	64,0
Ципрофлоксацин	0,25	2,0	0,12	1,0

обладали сходной чувствительностью/устойчивостью (подробнее этот вопрос будет разобран ниже).

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

Штаммы обоих видов НТМБ, входящих в комплекс *M. fortuitum*, имели сходную чувствительность к большинству

исследованных препаратов. В отношении тех препаратов, к которым обнаруживалась высокая степень устойчивости (доксциклин, имипенем, кларитромицин, миноциклин, тобрамицин, триметоприм/сульфаметоксазол) сохранялась так называемая «промежуточная» чувствительность/устойчивость, что дает определенные резервы для лечения.

При сравнении МИК₅₀ и МИК₉₀ химиопрепаратов (табл. 3) было установлено, что:

- МИК₅₀ амикацина, амоксициллина + клавулановой кислоты, доксициклина, имипенема, миноциклина, моксифлоксацина, тигециклина, тобрамицина, триметоприм/сульфаметоксазола, цефипима, цефтриаксона были одинаковыми для *MF* и *MP*;

- МИК₉₀ не отличались для амикацина, амоксициллина + клавулановой кислоты, доксициклина, имипенема, кларитромицина, миноциклина, тигециклина, тобрамицина, триметоприм/сульфаметоксазола, цефипима, цефоксичина, цефтриаксона;

- МИК₅₀ кларитромицина и ципрофлоксацина были выше, а линезолида и цефоксичина – ниже для *MF*, чем для *MP*.

- МИК₉₀ моксифлоксацина и ципрофлоксацина были выше, а линезолида – ниже для *MF*, чем для *MP*.

В целом данные, представленные в таблицах, свидетельствуют о том, что к большинству препаратов *MF* и *MP* устойчивы в сходной степени, поскольку если и определялись различия, то они, как правило, были незначительными.

Сведения о количестве (%) резистентных к химиопрепаратам штаммов *MF* и *MP*, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что:

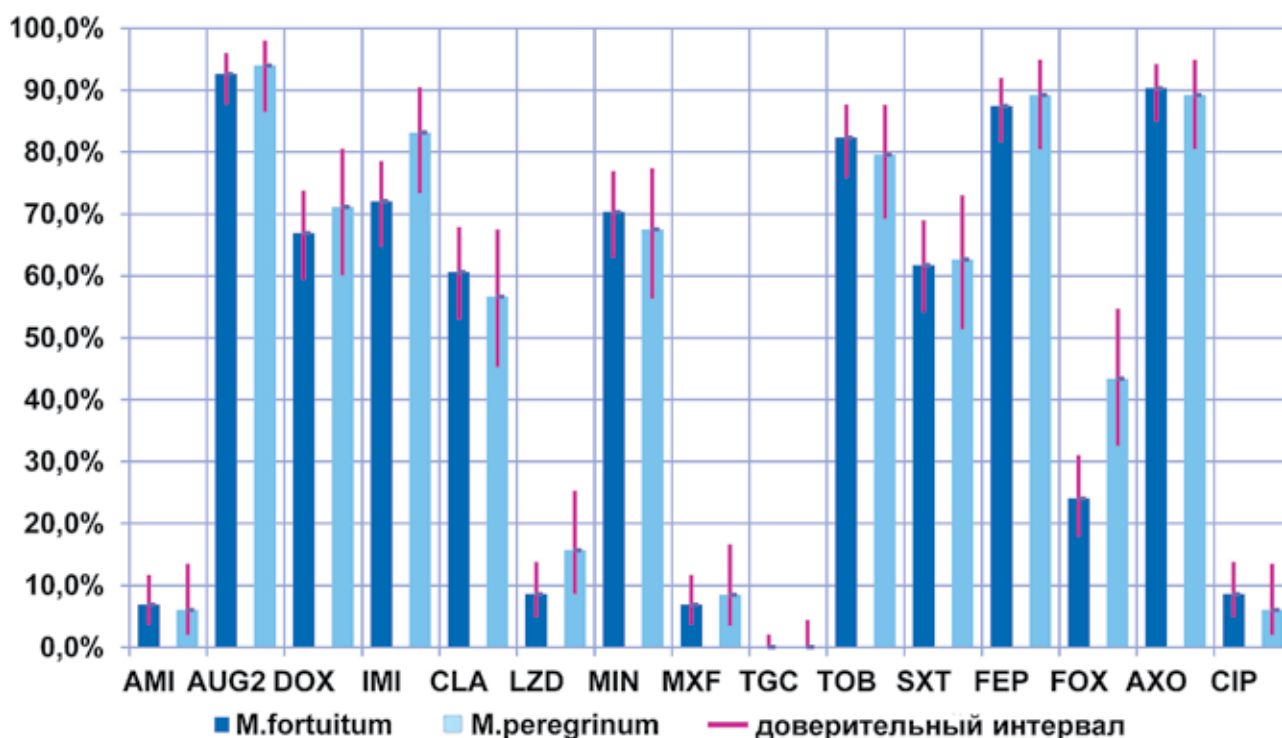


Рис. 1. Число (%) устойчивых к химиопрепаратам культур и 95-ный доверительный интервал

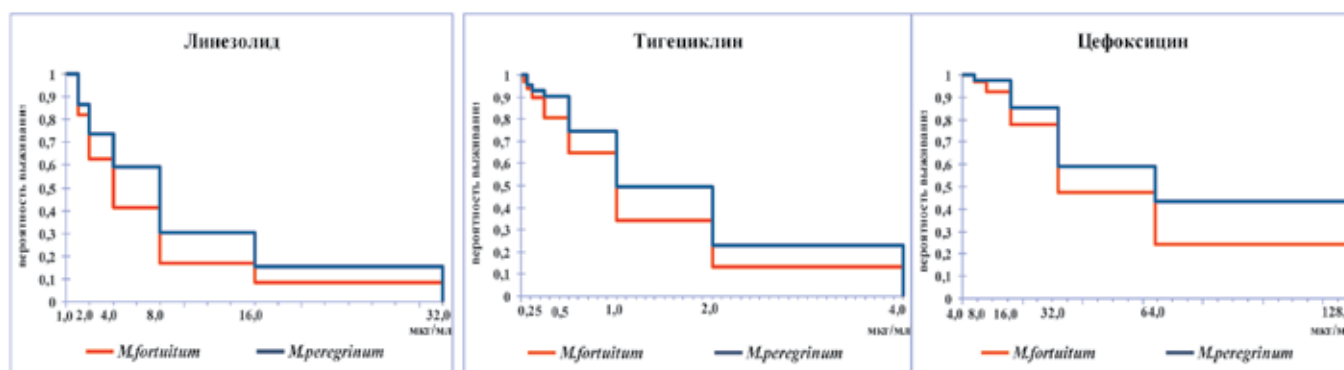


Рис. 2. Сравнение кривых «выживания» микобактерий *M. fortuitum* и *M. peregrinum*

Таблица 5. Сравнение кривых «выживания» микобактерий *M. fortuitum* ($n = 175$) и *M. peregrinum* ($n = 83$) для различных химиопрепаратов по логранговому критерию

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

Примечание: выделены препараты, воздействие которых на *MF* и на *MP* достоверно различается.

• Чувствительность штаммов микобактерий обоих изученных видов к значительному числу препаратов (амикацин, линезолид, моксифлоксацин, тигециклин, цефоксицин, ципрофлоксацин) сохранялась.

• Практически ко всем препаратам чувствительность/устойчивость *MF* и *MP* достоверно не отличались (кроме цефоксицина).

Результаты сравнения ЛЧ микобактерий *MF* и *MP* по логранговому критерию с помощью кривых «выживания» представлены на рисунке 2 и в таблице 5.

Достоверно значимые различия были определены для **линезолида**, **тигециклина** и **цефоксицина** ($p < 0,05$). Различий в реакции микобактериальных популяций на остальные химиопрепараты не выявлено.

Выживаемость штаммов *MF* была ниже, чем *MP*, при воздействии **линезолида**. Различия наблюдали уже при концентрации препарата 1,0 мкг/мл.

Также низкую выживаемость популяции *MF* наблюдали уже при воздействии низких концентраций **тигециклина** (0,12 мкг/мл и выше), в то время как подавление роста *MP*

было менее эффективно ($p = 0,0126$). Выявлено более резкое снижение выживаемости *MF* в присутствии **цефоксицина** при концентрации 8,0 мкг/мл (и выше) по сравнению с *MP* ($p = 0,0033$).

Заключение

В литературе имеется лишь небольшое количество работ, в которых сравнивали ЛЧ видов микобактерий, входящих в комплекс *M. fortuitum*. В разных регионах мира получены неодинаковые, часто противоречивые результаты [2, 6, 7, 11, 15, 16, 17, 21, 22, 24].

По данным настоящего исследования, эти два вида быстрорастущих НТМБ обладают сходной чувствительностью/устойчивостью к используемым химиопрепаратам. При этом к части химиопрепаратов они сохраняют чувствительность, а в ряде случаев при большом числе резистентных культур имеется значительное число штаммов с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью, что создает «резерв» для химиотерапии.

Литература

- Литвинов В.И., Мороз А.М. (титул. ред.) Лабораторные исследования при туберкулезе. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.
- Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 254 с.
- Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. пресса, 2005. – 224 с.
- 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.

5. 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.
6. Brown-Elliott B., Griffith D., Wallace R. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // *J. Clin. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 22. – P. 911-925.
7. 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.
8. Cavusoglu C., Gurpinar 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. 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).
11. 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.
12. Griffith D. Nontuberculous mycobacterial disease research. an end to the beginning // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192. – N. 5. – P. 535-537.
13. 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.
14. Halstrom S., Price P., Thomson R. Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2015. – Vol. 4. – N. 2. – P. 81-91.
15. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London, 2000. – 212 p.
16. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25. – N. 3. – P. 283-295.
17. Kasperbauer S., De Groote M. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections // *Clin. Chest. Med.* – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 67-78.
18. Koh W. Nontuberculous mycobacteria-overview // *Microbiol. Spectr.* – 2017. – Vol. 5. – N. 1. – doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016.
19. 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.
20. 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.
21. 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. 15 423-431.
22. 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). – 2015. – e: 419392.
23. Richter E., Andres S., Hillemann D. Current microbiological methods in the investigation of mycobacteria // *Pneumologie.* – 2015. – Vol. 69. – N. 5. – P. 276-281.
24. 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.
25. 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.
26. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
27. 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.
28. van Ingen J., Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Future Microbiol.* – 2014. – Vol. 9. – N. 9. – P. 1095-1110.
29. van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // *Clin. Chest. Med.* – 2015 (a). – Vol. 36. – N. 1. – P. 43-54.
30. van Ingen J. Treatment of pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria // *Lancet. Respir. Med.* – 2015 (b). – Vol. 3. – N. 3. – P. 179-180.
31. Velayati A., Rahideh S., Nezhad Z. et al. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: current situation and future challenges // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2015. – Vol. 4. – N. 1. – P. 7-17.
32. Wallace R., Nash D., Steele L., Steingrube V. Susceptibility testing of slowly growing mycobacteria by a microdilution MIC method with 7H9 broth // *J. Clin. Microbiol.* – 1986. – Vol. 24. – N. 6. – P. 976-981.
33. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.
34. 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.
35. 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.

Сведения об авторах

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

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом 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. 8 (499) 268-08-76, факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: safonova.s.g@inbox.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

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: mnpcbtlv@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

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: mnpcbtlv@yandex.ru