

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕДЛЕННОРАСТУЩИХ МИКОБАКТЕРИЙ (*M. kansasii* и *M. xenopi*)

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

A COMPARATIVE STUDY OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF SLOW-GROWING MYCOBACTERIA (*M. KANSASII* AND *M. XENOPI*)

M.V. Makarova, D.A. Kudlay, E.N. Khachaturiants, L.D. Guntupova,
Yu.D. Mikhailova, V.I. Litvinov

Метод серийных микроразведений (Sensititre® SlowMyco) позволяет получить количественные данные о степени чувствительности/устойчивости микобактерий. При изучении лекарственной чувствительности *M. kansasii* и *M. xenopi* установлено, что большинство культур этих видов были устойчивы к противотуберкулезным и чувствительны к другим антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой этими нетуберкулезными микобактериями. Вместе с тем *M. kansasii* были более устойчивыми к триметоприм/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину, а *M. xenopi* – к этамбутолу и этионамиду. При этом следует подчеркнуть, что ко многим исследованным антибактериальным препаратам определена значительная часть (> 10%) штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* с промежуточной чувствительностью, что создает определенный резерв для использования этих препаратов в терапии микобактериоза при высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: лекарственная чувствительность, *M. kansasii* и *M. xenopi*, Sensititre, метод серийных микроразведений

Введение

Микобактерии *M. kansasii* и *M. xenopi* в большинстве стран Европы (в т.ч. в России) и в США обнаруживаются и вызывают патологию – микобактериоз с довольно высокой частотой (среди медленно растущих нетуберкулезных микобактерий – каждый из этих видов в 5–15% случаев, чаще – только микобактерии *M. avium-intracellulare complex*) [3, 5, 7, 10, 12, 14, 19, 26, 27, 36, 37, 39]. Эти микобактерии могут быть этиологическим фактором заболеваний с поражениями легких, лимфатических узлов, костей и суставов, а также одновременно нескольких органов и тканей и диссеминированных процессов [5, 7, 13, 22, 23, 35, 38, 40]. Важно отметить, что заболевания, вызываемые данными нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), имеют клинико-рентгеноморфологические проявления, в значительной степени сходные с таковыми при туберкулезе [2, 5, 13, 22, 23, 31, 40, 41].

The broth microdilution method (Sensititre® SlowMyco) allows to obtain quantitative data of the degree of susceptibility/resistance of mycobacteria strains. In the study of the drug sensitivity of *M. kansasii* and *M. xenopi*, most cultures of these species were found to be resistant to antituberculosis and to other antibacterial drugs used for the treatment of diseases caused by these non-tuberculosis mycobacteria. However, *M. kansasii* was more resistant to trimetho-Prim/sulfamethoxazole and ciprofloxacin, and *M. xenopi* to ethambutol and ethionamide. It should be emphasized that a significant part (> 10%) of the strains of *M. kansasii* and *M. kopi* with intermediate sensitivity to many studied antibacterial drugs, which creates a certain reserve for the use of these drugs in the treatment of mycobacteriosis with a high degree of drug resistance of the pathogen.

Key words: drug sensitivity, *M. kansasii* and *M. xenopi*, Sensititre, serial method

Для лечения микобактериоза, вызванного как *M. kansasii*, так и *M. xenopi*, рекомендуют использовать ряд противотуберкулезных препаратов (ПТП), так как к ним данные виды НТМБ сохраняют чувствительность. Но в последние годы из-за случаев, связанных с неэффективностью терапии только ПТП, довольно широко стали применять и другие антибактериальные препараты, в частности, аминогликозиды и фторхинолоны [5, 7, 10, 23, 30, 37, 42]. Их эффективность зависит от фармакокинетики и фармакодинамики препарата [20, 21].

Как и при туберкулезе, для назначения адекватной эффективной терапии больным микобактериозом чрезвычайно важным является исследование лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя к применяемым антибактериальным препаратам. В настоящее время имеется довольно значительное количество работ по изучению ЛЧ НТМБ, в которых использовали методы с применением плотных питательных

сред – абсолютных концентраций, пропорций (среды Левенштейна-Йенсена, *Миддлбрука 7Н10, 7Н11* и др.) и жидких питательных сред (в автоматизированных системах ВАСТЕС™ 460, 960) [4, 9, 15, 24, 26, 27, 29, 40, 41, 43]. Следует отметить, что в жидкой среде существенно сокращается длительность инкубации, лекарственные препараты подвергаются меньшей деградации и адсорбции, соответственно, достоверность полученных результатов выше [4, 15, 26, 27].

Институт клинических и лабораторных стандартов [18] рекомендует для оценки ЛЧ медленно растущих НТМБ к антимикробным препаратам применять метод серийных разведений в жидкой питательной среде. На сегодняшний день существует коммерческая стандартизованная тест-система *Sensititre SLOMyco* (*TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания*), основанная на использовании этого метода в микроформате, позволяющая более детально изучить степень ЛЧ микобактерий. Работы с использованием этого метода касаются главным образом определения ЛЧ *M. tuberculosis*, сведения о чувствительности *M. kansasii* и *M. xenopi* к различным антибактериальным препаратам ограничены и довольно противоречивы [1, 6, 8, 11, 16, 17, 25, 32, 33, 34].

Цель исследования

Сравнительное изучение ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* к антибактериальным препаратам, используемым для лечения патологии, вызываемой этими видами нетуберкулезных микобактерий.

Материалы и методы исследования

Всего было исследовано 112 культур *M. kansasii* и 74 – *M. xenopi*, выделенных из респираторного материала, полученного от пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦ БТ), проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре в 2010–2016 гг. В случаях, когда культуры НТМБ одного вида выделяли от пациента повторно, для исследования использовали одну первичную. Культуры были выделены как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – *Миддлбрука 7Н9* в системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960.

Лекарственную чувствительность *M. kansasii* и *M. xenopi* изучали количественным методом двукратных серийных микроразведений в тест-системе *Sensititre SLOMyco* (*TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания*). Тестирование проводили к нескольким концентрациям (6–11) 13 антибактериальных препаратов: амикацин (AMI) – 1,0–64,0 мкг/мл, доксициклин (DOX) – 0,12–16,0 мкг/мл, изониазид (INH) – 0,25–8,0 мкг/мл, кларитромицин (CLA) – 0,06–64,0 мкг/мл, линезолид (LZD) – 1,0–64,0 мкг/мл, моксифлоксацин (MXF) – 0,12–8,0 мкг/мл, рифабутин (RFB) – 0,25–8,0 мкг/мл, рифампицин (RIF)

– 0,12–8,0 мкг/мл, стрептомицин (STR) – 0,5–64,0 мкг/мл, триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) – 0,12/2,4–8,0/152,0 мкг/мл, ципрофлоксацин (CIP) – 0,12–16,0 мкг/мл, этамбутол (EMB) – 0,5–16,0 мкг/мл, этионамид (ETH) – 0,3–20,0 мкг/мл.

Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) вышеуказанных препаратов в отношении каждой культуры *M. kansasii* и *M. xenopi*, МИК₅₀ и МИК₉₀ (минимальные концентрации препаратов, подавляющие рост 50% и 90% исследованных штаммов соответственно). На основании полученных значений МИК изоляты были классифицированы на три категории для каждого препарата: чувствительные, обладающие промежуточной чувствительностью и устойчивые, согласно оценочным критериям CLSI [18].

Статистическую обработку результатов проводили с применением программного обеспечения Epi Info 7.1.4.0, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, 95%-ный доверительный интервал. Для сравнительной оценки профилей ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* применен непараметрический log-rank критерий и метод построения кривых выживания Каплана-Мейера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В таблицах 1–3 и на рисунках 1–2 представлены сведения о результатах изучения лекарственной чувствительности *M. kansasii* и *M. xenopi* к антибактериальным препаратам, полученные с помощью тест-системы *SLOMyco*.

При сопоставлении значений МИК₅₀ и МИК₉₀ исследованных антибактериальных препаратов, установленных в отношении штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* (табл. 1), можно констатировать, что МИК₅₀ амикацина, доксициклина, стрептомицина, триметоприм/сульфаметоксазола, ципрофлоксацина и МИК₉₀ амикацина, линезолида, моксифлоксацина и ципрофлоксацина были выше в отношении *M. kansasii*, а МИК₅₀ рифампицина, этамбутола, этионамида и МИК₉₀ кларитромицина, рифабутина и рифампицина – выше в отношении *M. xenopi*. Это свидетельствует о том, что к данным препаратам более устойчивы соответствующие виды НТМБ.

На основании установленных в ходе исследования значений МИК антибактериальных препаратов и в соответствии с оценочными критериями, предложенными CLSI [18], все исследованные штаммы *M. kansasii* и *M. xenopi* были разделены на три категории: чувствительные, обладающие промежуточной чувствительностью и устойчивые (табл. 2).

При сравнительном анализе профилей лекарственной чувствительности изолятов *M. kansasii* и *M. xenopi* к ряду антибактериальных препаратов различий не обнаружено. Было установлено, что большая часть штаммов как *M. kansasii*, так и *M. xenopi* проявляли чувствительность к амикацину, изониазиду, кларитромицину, линезолиду, моксифлоксацину, рифабутину и устойчивость к доксициклину. В чувствительности

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК₅₀ и МИК₉₀) антибактериальных препаратов для штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi*

Препараты	МИК ₅₀		МИК ₉₀	
	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>
Амикацин	8,0	4,0	32,0	16,0
Доксициклин	16,0	8,0	16,0	16,0
Изониазид	1,0	1,0	8,0	8,0
Кларитромицин	0,5	0,06	4,0	16,0
Линезолид	4,0	4,0	32,0	16,0
Моксифлоксацин	0,5	0,5	4,0	2,0
Рифабутин	0,25	0,25	2,0	8,0
Рифампицин	0,25	1,0	2,0	4,0
Стрептомицин	16,0	8,0	64,0	64,0
Триметоприм/Сульфаметоксазол	8,0	2,0	8,0	8,0
Ципрофлоксацин	4,0	1,0	16,0	8,0
Этамбутол	4,0	8,0	16,0	16,0
Этионамид	2,5	5,0	20,0	20,0

к остальным изученным антибактериальным препаратам отмечены следующие различия:

- к рифампицину, этамбутолу, этионамиду число чувствительных штаммов было больше среди штаммов *M. kansasii*;
- к стрептомицину, триметоприм/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину число чувствительных штаммов было больше среди штаммов *M. xenopi*.

Следует также подчеркнуть, что ко многим исследованным антибактериальным препаратам у значительной части (> 10%) штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* определена промежуточная чувствительность. Это создает определенный резерв для использования этих препаратов в терапии микобактериоза при высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя (табл. 2).

Для выявления достоверных различий в профилях устойчивости к изученным антибактериальным препаратам *M. kansasii*

и *M. xenopi* был проведен статистический анализ полученных данных. Для сравнения рассчитывали 95%-ДИ и использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (табл. 3, рис. 1).

При сопоставлении числа устойчивых к исследованным препаратам культур установлено, что в отношении большинства из них показатели не отличались. Достоверные различия ($p < 0,01$, $p < 0,05$) были выявлены для пяти препаратов: к рифампицину, этамбутолу, этионамиду чаще были устойчивы *M. xenopi*, а к триметоприму/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину – *M. kansasii*.

Для статистической оценки различий в профилях ЛЧ изолятов *M. kansasii* и *M. xenopi* также был применен метод построения кривых выживания Каплана-Мейера. Для сравнения был взят непараметрический log-rank-критерий. Выживаемость рассчитывали от начала контакта с антибактериальным препаратом

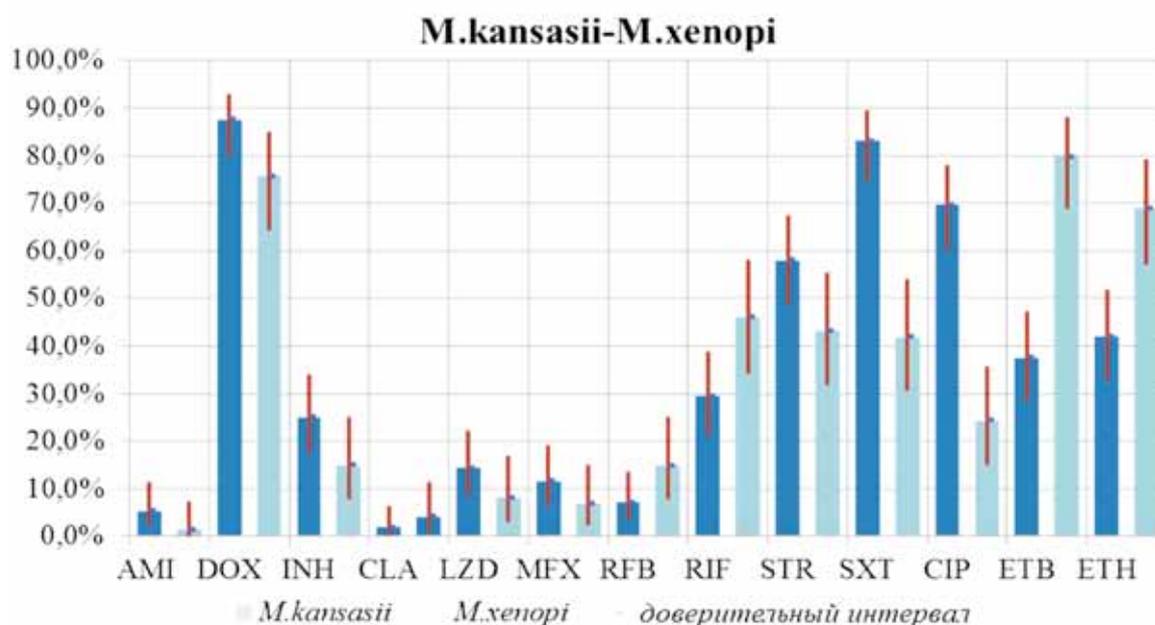


Рис. 1. Доля (%) устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* и 95%-ный доверительный интервал (%)

Таблица 2. Частота (%) разной степени лекарственной чувствительности штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi*

Характеристика штаммов	НТМБ, препараты							
	<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>	
	n = 112		n = 74		n = 112		n = 74	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	Амикацин				Доксициклин			
устойчивые	6	5,4	1	1,4	98	87,5	56	75,7
промежуточные	13	11,6	4	5,4	10	8,9	8	10,8
чувствительные	93	83	69	93,2	4	3,6	10	13,5
	Изониазид				Кларитромицин			
устойчивые	28	25	11	14,9	2	1,8	3	4,1
промежуточные	11	9,8	11	14,9	2	1,8	7	9,5
чувствительные	73	65,2	52	70,3	108	96,4	64	86,5
	Линезолид				Моксифлоксацин			
устойчивые	16	14,3	6	8,1	13	11,6	5	6,8
промежуточные	6	5,4	7	9,5	18	16,1	8	10,8
чувствительные	90	80,4	61	82,4	81	72,3	61	82,4
	Рифабутин				Рифампицин			
устойчивые	8	7,1	11	14,9	33	29,5	34	45,9
промежуточные	6	5,4	3	4,1	24	21,4	19	25,7
чувствительные	98	87,5	60	81,1	55	49,1	21	28,4
	Стрептомицин				Триметоприм/Сульфаметоксазол			
устойчивые	65	58	32	43,2	93	83	31	41,9
промежуточные	20	17,9	21	28,4	4	3,6	10	13,5
чувствительные	27	24,1	21	28,4	15	13,4	33	44,6
	Ципрофлоксацин				Этамбутол			
устойчивые	78	69,6	18	24,3	42	37,5	59	79,7
промежуточные	18	16,1	16	21,6	49	43,8	9	12,2
чувствительные	16	14,3	40	54,1	21	18,8	6	8,1
	Этионамид							
устойчивые	47	42	51	68,9				
промежуточные	15	13,4	13	17,6				
чувствительные	50	44,6	10	13,5				

in vitro до наступления полного подавления роста микобактериальной популяции. Анализ проводили с использованием увеличивающейся концентрации препарата вместо переменной времени.

Кривые выживания показали разную динамику ответа *M. kansasii* и *M. xenopi* на воздействие увеличивающихся концентраций амикацина, доксициклина, триметоприм/сульфаметоксазола, ципрофлоксацина – выживаемость изолятов *M. kansasii* была выше, чем изолятов *M. xenopi*. В отношении этамбутола и этионамида – напротив, выживаемость изолятов *M. xenopi* была выше, чем изолятов *M. kansasii* ($p < 0,01$). Различий в реакции микобактерий, изученных в данном исследовании видов, на остальные антибактериальные препараты выявлено не было.

В качестве примера (рис. 2) приведены кривые выживания для четырех антибактериальных препаратов, где в отношении амикацина и ципрофлоксацина были выявлены достоверно значимые различия в реакции *M. kansasii* и *M. xenopi* на их воздействие ($p < 0,01$), а для кларитромицина и линезолида – нет. Динамика реакции на увеличение концентраций кларитроми-

цина обоих изученных видов микобактерий не отличалась и характеризовалась резким снижением показателя выживаемости даже при низких концентрациях препарата. Кривые выживания при воздействии линезолида демонстрируют равномерное снижение вероятности выживания *M. kansasii* и *M. xenopi* при увеличении концентраций препарата.

Можно констатировать, что проведенное исследование по сравнительному изучению ЛЧ разных видов медленно растущих НТМБ (*M. kansasii* и *M. xenopi*) выявило достоверные различия в отношении ряда препаратов, что нужно учитывать при лечении микобактериозов, вызванных разными видами микобактерий, – для этого при постановке диагноза «микобактериоз» необходимо осуществлять идентификацию выделенной культуры возбудителя до вида.

Полученные данные в основном совпадают с результатами работ других исследователей (применявших, как правило, другие методы изучения ЛЧ НТМБ) [15, 26, 27, 41, 43]. Сопоставление полученных данных и сведений, имеющих в литературе, свидетельствует о том, что имеются различия в ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* с *M. tuberculosis* и другими видами НТМБ

Таблица 3. Число (%) устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов и 95%-ный доверительный интервал

Препарат	Микобактерии				p
	<i>M. kansasii</i> (n = 112)		<i>M. xenopi</i> (n = 74)		
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	
Амикацин	5,4	2,0–11,3	1,4	0,0–7,3	>0,05
Доксициклин	87,5	79,9–93,0	75,7	64,3–84,9	>0,05
Изониазид	25	17,3–34,1	14,9	7,7 – 25,0	>0,05
Кларитромицин	1,8	0,2–6,3	4,1	0,8–11,4	>0,05
Линезолид	14,3	8,4–22,2	8,1	3,0–16,8	>0,05
Моксифлоксацин	11,6	6,3–19,0	6,8	2,2–15,1	>0,05
Рифабутин	7,1	3,1–13,6	14,9	7,7–25,0	>0,05
Рифампицин	29,5	21,2–38,8	45,9	34,3–57,9	<0,05
Стрептомицин	58	48,3–67,3	43,2	31,8–55,3	>0,05
Триметоприм/Сульфаметоксазол	83	74,8–89,5	41,9	30,5–53,9	<0,01
Ципрофлоксацин	69,6	60,2–78,0	24,3	15,1–35,7	<0,01
Этамбутол	37,5	28,5–47,1	79,7	68,8–88,2	<0,01
Этионамид	42	32,7–51,7	68,9	57,1–79,2	<0,01

[5, 15, 18, 26, 27, 43]. Однако следует подчеркнуть, что с помощью использованного в настоящей работе метода серийных разведений в жидкой питательной среде удастся получить более детальные (количественные) данные о степени ЛЧ микобактерий, позволяющие вносить коррективы в схемы лечения больных.

Заключение

Таким образом, метод серийных микроразведений (*Sensititre SlowMyco*) позволяет получить количественные данные о степени чувствительности/устойчивости микобактерий (в т.ч. изученных видов). При изучении ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* установлено, что большинство культур этих видов были устой-

чивы к противотуберкулезным и чувствительны к другим антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой этими НТМБ. Вместе с тем *M. kansasii* были более устойчивыми к амикацину, доксициклину (по данным «кривых выживания»), триметоприм/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину (по всем показателям), а *M. xenopi* – к этамбутолу и этионамиду (по всем показателям). При этом следует подчеркнуть, что ко многим исследованным антибактериальным препаратам определена значительная часть (> 10%) штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* с промежуточной чувствительностью, что создает определенный резерв для использования этих препаратов в терапии микобактериоза при высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя.

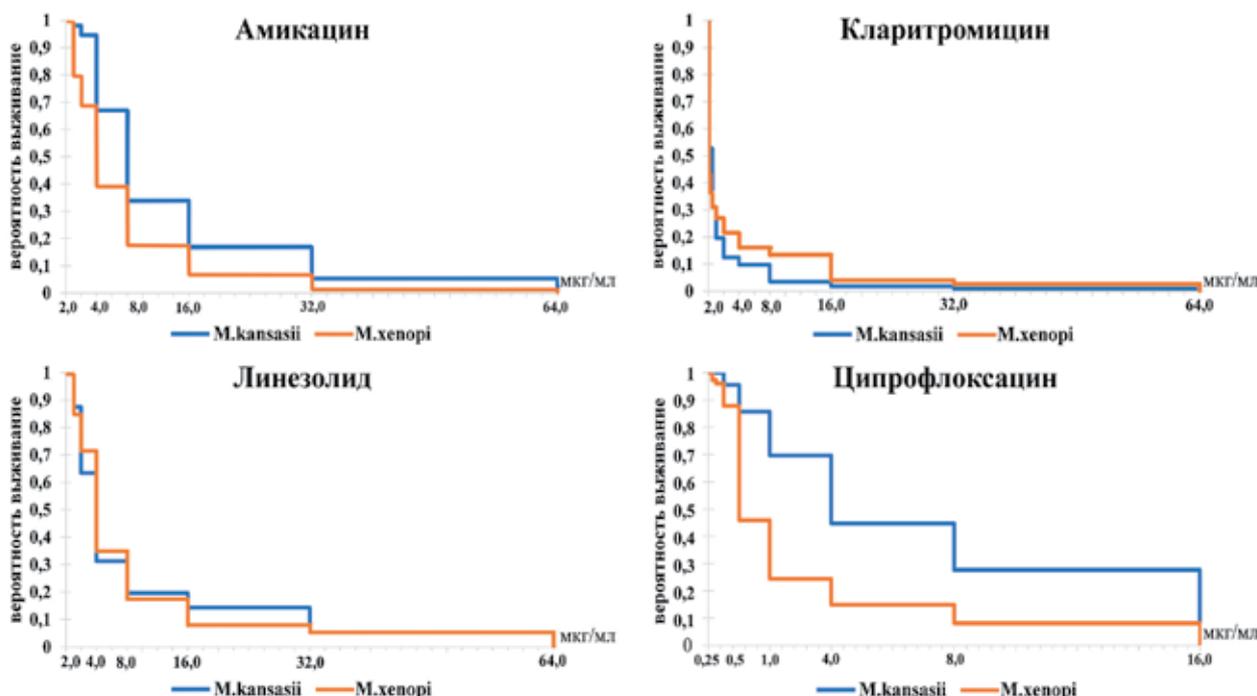


Рис. 2. Варианты кривых выживания, отражающих спектр МИК отдельных препаратов в отношении *M. kansasii* и *M. xenopi*

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. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких // *Архив патологии*. – 2011. – Т. 73. – № 5. – С. 12-16.
3. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ. – 2008. – 255 с.
4. Литвинов В.И., Мороз А.М. (титул. ред.) Лабораторные исследования при туберкулезе. – М.: МНПЦБТ. – 2013. – 342 с.
5. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. – М.: МНПЦБТ. – 2014. – 254 С.
6. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы Sensititre MycoTB (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя) // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2016. – № 2. – С. 38-43.
7. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. пресса, 2005. – 224 с.
8. 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.
9. 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.
10. Alvarez-Uria G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 251-256.
11. 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.
12. Brode S., Daley C., Marras T. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2014. – Vol. 18. – N. 11. – P. 1370-1377.
13. Brown-Elliott B., Griffith D., Wallace R. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // *J. Clin. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 22. – P. 911-925.
14. Brown-Elliott B., Wallace R. Infections caused by nontuberculous mycobacteria // In: *Principles and Practice of Infectious Disease*. (eds. Mandell G.). – 2005. – Vol. 2. – P. 2909-2916.
15. 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.
16. Cavusoglu C., Gurpinar T., Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel // *New Microbiol.* – 2012. – V. 35. – N. 1. – P. 73-76.
17. Chakravorty S., Lee J., Cho E. et al. Genotypic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates for amikacin and kanamycin resistance by use of a rapid sloppy molecular beacon-based assay identifies more cases of low-level drug resistance than phenotypic Lowenstein-Jensen testing // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53. – N. 1. – P. 43-51.
18. 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.
19. Daley C. Mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 1-22.
20. 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. 534-539.
21. Deshpande D., Gumbo T. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-based treatment of disseminated *Mycobacterium avium* // *Future Microbiol.* – 2011. – Vol. 6. – N. 4. – P. 433-439.
22. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – N. 1. – P. 243-251.
23. 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.
24. Guna R., Muñoz C., Domínguez V. et al. In vitro activity of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin against clinical isolates of *Mycobacterium kansasii* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55. – N. 6. – P. 950-953.
25. 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.
26. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections // CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London, 2000. – P. 212.
27. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. in Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25. – N. 3. – P. 283-295.
28. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – N. 6. – P. 1604-1613.
29. 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.
30. Iseman M. Medical management of pulmonary disease caused by *M. avium* complex // *Clin. Chest. Med.* – 2003. – Vol. 23. – P. 633-641.
31. Jenkins P., Campbell I. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – N. 4. – P. 439-444.
32. Jubulis J., Dionne K., Osterhout G. *Mycobacterium tuberculosis* resistance in pulmonary TB patients in Cameroon: a phenotypic susceptibility assay // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19. – N. 7. – P. 823-827.
33. 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.
34. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // *BMC Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.
35. Park C., Kwon Y. Respiratory review of 2014: tuberculosis and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2014. – Vol. 77. – N. 4. – P. 161-166.

36. Prevots D., Marras T. *Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review* // *Clin. Chest. Med.* – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 13-34.
37. 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.
38. Tortoli E. *Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections* // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
39. van der Werf M., Ködmön C., Katalinić-Janković V. et al. *Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union* // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 62. Supplementary files.
40. van Ingen J. *Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections* // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 103-109.
41. van Ingen J. *Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease* // *Clin. Chest. Med.* – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 43-54.
42. Varadi R., Marras T. *Pulmonary Mycobacterium xenopi infection in non-HIV-infected patients: a systematic review* // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2009. – Vol. 13. – N. 10. – P. 1210-1218.
43. Woods G. *Susceptibility testing for mycobacteria* // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.

Сведения об авторах

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

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

Тел. 8 (916) 688-98-25

Факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 2

Тел. 8 (499) 311-67-78

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической 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. 8 (915) 302-15-43

Факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: hen65b@mail.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна – заведующая отделением легочного туберкулеза клинично-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

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, г. 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 бактериологической лаборатории 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

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 (495) 268-04-15

e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru