



# ВЫЯВЛЕНИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ СИБИРИ, И АНАЛИЗ ИХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

О. И. АЛЬХОВИК<sup>1</sup>, И. О. МЕШКОВ<sup>1</sup>, Т. И. ПЕТРЕНКО<sup>1,2</sup>, Л. С. ЕВДОКИМОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

**Цель исследования:** выявить частоту видов нетуберкулезных микобактерий (НТМ), выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений Сибирского региона за период 2014-2018 гг., определить корреляционные взаимосвязи между показателями резистентности к разным антибактериальным препаратам.

**Материалы и методы.** Методом ПЦР-гибридизации на стрип-полосках (Hain Lifescience GenoType Mycobacterium CM/AS) проведено генотипирование 475 изолятов НТМ, выделенных от пациентов разных противотуберкулезных стационаров Сибири. Лекарственную устойчивость тестировали методом минимальных ингибирующих концентраций (МИК), культуральным методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде с применением наборов TREK Diagnostic Systems. Использовали 64 панели для медленно растущих микобактерий (SLOWMYCO), 46 – для быстро растущих (RAPMYCO). Обработку данных проводили с использованием языка программирования 3.5.1 и среды анализа данных Rstudio, версии 1.1.442.

## Результаты исследования

1. Томская область отличается от остальных рассматриваемых регионов Сибири большей частотой встречаемости *M. intracellulare* среди изолятов, идентифицированных методом ПЦР-гибридизации. В остальных регионах наиболее часто встречающимся видом является *M. fortuitum*.
2. В сравнении с референсными данными (CLSI M62, 2018) получены отличия МИК некоторых видов НТМ, выделенных у больных на территориях Сибири и Дальнего Востока, скорее всего связанные с региональными особенностями данных изолятов.
3. Изоляты НТМ, устойчивые к моксифлоксацину, являются также резистентными к линезолиду, триметоприму, ципрофлоксацину.
4. Быстрорастущие изоляты НТМ, устойчивые к кларитромицину, преимущественно являются чувствительными к моксифлоксацину, ципрофлоксацину и триметоприму.

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии, изолят, микобактериоз, лекарственная устойчивость, диагностика

**Для цитирования:** Альховик О. И., Мешков И. О., Петренко Т. И., Евдокимова Л. С. Выявление нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11>

## IDENTIFICATION OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA CIRCULATING IN DIFFERENT REGIONS OF SIBERIA AND ANALYSIS OF THEIR DRUG RESISTANCE

O. I. ALKHOVIK<sup>1</sup>, I. O. MESHKOV<sup>1</sup>, T. I. PETRENKO<sup>1,2</sup>, L. S. EVDOKIMOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

**The objective of the study:** to identify the frequency of various species of non-tuberculous mycobacteria (NTM) isolated in the patients of TB services in Siberian Region during 2014-2018, to determine the correlation between rates of resistance to different antibacterial drugs.

**Subjects and methods.** PCR hybridization on strip strips (Hain Lifescience GenoType Mycobacterium CM / AS) was used to genotype 475 NTM isolates of patients from various TB hospitals in Siberia. Drug susceptibility was tested by minimum inhibitory concentrations (MIC) on culture with serial micro-dilutions in a liquid medium using TREK Diagnostic Systems kits. 64 panels were used for slow-growing mycobacteria (SLOWMYCO), 46 - for fast-growing ones (RAPMYCO). Data processing was performed using the APL of 3.5.1 and the data analysis software of Rstudio, version 1.1.442.

## Results of the study

1. Tomsk Region differs from the other considered regions of Siberia due to higher frequency of *M. intracellulare* among isolates identified by PCR hybridization. In other regions, *M. fortuitum* prevails among isolated.
2. In comparison with the reference data (CLSI M62, 2018), differences in the MIC of some NTM species isolated from patients in Siberia and the Far East were observed, most likely related to the regional characteristics of these isolates.
3. HTM isolates resistant to moxifloxacin are also resistant to linezolid, trimethoprim, and ciprofloxacin.
4. Fast-growing clarithromycin resistant HTM isolates are predominantly sensitive to moxifloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim.

**Key words:** non-tuberculous mycobacteria, isolate, mycobacteriosis, drug resistance, diagnostics

**For citations:** Alkhovik O.I., Meshkov I.O., Petrenko T.I., Evdokimova L.S. Identification of non-tuberculous mycobacteria circulating in different regions of Siberia and analysis of their drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 5-11. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11>

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) – это микобактерии, которые не входят в комплекс *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*,

*M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* и недавно признанный *M. mungi* [7]).

Микобактериозы вызываются условно-патогенными микобактериями, широко распространенными в окружающей среде. В настоящее время известно более 150 их видов [10], из них 25 видов уже вызывали заболевания, остальные – широко распространены в окружающей среде [14] и, возможно, способны вызывать заболевания. С этими заболеваниями сталкиваются врачи самых разных специальностей. Существуют значительные сложности в вопросах лечения, международные рекомендации по химиотерапии большинства микобактериозов имеют невысокий уровень доказательности, а отечественные протоколы ведения таких пациентов отсутствуют [6, 11, 15].

Заболевания, вызванные НТМ, имеют схожую симптоматику и клинико-рентгенологическую картину с туберкулезом, что может затруднять их диагностику. НТМ обладают природной резистентностью к значительной части спектра антибактериальных препаратов (АБП), применяемых для лечения туберкулеза. При некорректно проведенной дифференциальной диагностике пациенту с микобактериозом может быть ошибочно поставлен диагноз туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Для предотвращения диагностических ошибок и совершенствования методов лечения микобактериоза необходимо углубленное изучение представителей рода *Mycobacterium* в условиях референсной лаборатории высококвалифицированным персоналом с использованием современных методик и высокотехнологичного оборудования.

Следует также обратить особое внимание на эпидемическую ситуацию по микобактериозам на территории Сибири.

1. С середины 2000-х гг. в большинстве регионов Сибирского федерального округа растет доля больных с МЛУ-ТБ среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания, а также увеличивается распространенность МЛУ-ТБ в расчете на 100 тыс. населения. Нельзя исключить, что некоторая часть этих пациентов в действительности больны микобактериозом [5].

2. Ежегодно увеличивается число людей, входящих в группы риска по развитию микобактериоза. К ним относятся пациенты с ВИЧ-инфекцией, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, муковисцидозом, а также лица с ослабленным иммунитетом либо получающие иммуносупрессивную терапию по разным поводам. Предполагается, что в развитых странах происходит «освобождение ниши» для НТМ в связи со значительным уменьшением числа больных туберкулезом [8, 9, 10, 13]. Рост распространенности микобактериозов может быть также связан с увеличением среднего возраста популяции.

3. Накапливаются данные о патогенности НТМ, и появляются новые более точные и совершенные

диагностические методики идентификации микобактерий до вида [4].

4. Однако при том что диагностика микобактериозов улучшается, остается ряд факторов, обуславливающих трудности излечения заболеваний, вызываемых НТМ. К ним относятся: высокие затраты, связанные с длительным лечением этих пациентов [14], трудности интерпретации тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) и подбора схем терапии, часто неудовлетворительные результаты лечения [6, 12]. Выделение из мокроты НТМ само по себе не означает наличия заболевания [3, 11]. Постановка диагноза основывается на совокупности данных как клинических и рентгенологических исследований, так и точной этиологической идентификации (современными бактериологическими и молекулярно-биологическими методами).

В настоящее время в мире основным документом для принятия клинических решений является руководство Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2007 г. «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями» [11]. В России отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи пациентам с микобактериозами во фтизиатрической службе, так как такие пациенты лечатся в общей лечебной сети [1] и не подлежат обязательной регистрации, и с этим связаны трудности получения достоверной эпидемиологической информации. Большинство исследований основано преимущественно на лабораторных данных (количество выделенных изолятов) и не учитывают клиническую значимость каждой конкретной культуры.

Цель исследования: выявить частоту видов НТМ, выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений Сибирского региона за период 2014-2018 гг., определить корреляционные взаимосвязи между показателями резистентности к разным АБП.

## Материалы и методы

Методом ПЦР-гибридации на стрип-полосках (Hain Lifescience GenoType *Mycobacterium* CM/AS) проведено генотипирование 475 изолятов НТМ, выделенных от пациентов ФГБУ «ННИИТ» и противотуберкулезных стационаров Сибири [Новосибирской, Томской, Кемеровской областей, Республика Саха (Якутия)]. Система GenoType основана на обратной гибридизации гена 23S rDNA со связанными на мембране зондами и доступна в виде двух отдельных наборов: набор CM, который идентифицирует 22 наиболее часто выделяемых вида, и набор AS, который идентифицирует еще 13 менее распространенных видов, типированные штаммы были помещены в биобанк нуклеиновых кислот.

Лекарственную устойчивость тестировали путем определения минимальных ингибирующих

концентраций (МИК) культуральным методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде [5] с применением наборов TREK Diagnostic Systems. Использовали 64 панели для медленно-растущих микобактерий (SLOWMYCO), 46 – для быстрорастущих (RAPMYCO). Панель для быстрорастущих микобактерий включает двухкратные микроразведения в лунках 15 препаратов (триметоприм/сульфаметаксазол, линезолид, ципрофлоксацин, имипенем, моксифлоксацин, цефепим, цефокситин, амоксилав, амикацин, цефтриаксон, доксициклин, миномицин, тайгетиклин, тобрамицин, кларитромицин). Панель для медленно-растущих позволяет определить МИК 13 препаратов (кларитромицин, ципрофлоксацин, стрептомицин, доксициклин, этамбутол, этионамид, линезолид, триметоприм/сульфаметаксазол, рифампицин, рифабутин, изониазид, амикацин, моксифлоксацин).

Определение лекарственной устойчивости микобактерий проводили в соответствии с инструкцией, предложенной производителем: суспензию культуры микобактерий, выросших на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена (в концентрации  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл), инокулировали в ячейки 96-луночных планшетов в количестве 100 мкл и инкубировали в термостате при температуре  $37^\circ\text{C}$  до появления роста в контрольных лунках. Результаты (МИК препарата в мкг/мл) интерпретировали, используя автоматический бактериологический анализатор Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (Великобритания). Оценку результатов проводили расчетным методом, и они могут отличаться от стандартных [13].

#### Статистическая обработка результатов исследования

Численные показатели устойчивости к антибактериальным препаратам сводили в таблицу, в которой строкам соответствовали изоляты, выделенные от пациентов, столбцы – МИК того или иного АБП. В настоящей работе рассматривали логарифмы МИК по основанию 2 ( $\log_2(C_{\text{INH\_MIN}})$ ) и считали допустимым принимать этот показатель как отражающий уровень резистентности к тому или иному АБП.

Для определения силы корреляционной взаимосвязи между исследуемыми переменными выполняли построение матриц корреляционных коэффициентов Спирмена. Считали, что между двумя переменными существует тесная корреляционная связь, если значение коэффициента корреляции между ними превышало по модулю 0,6.

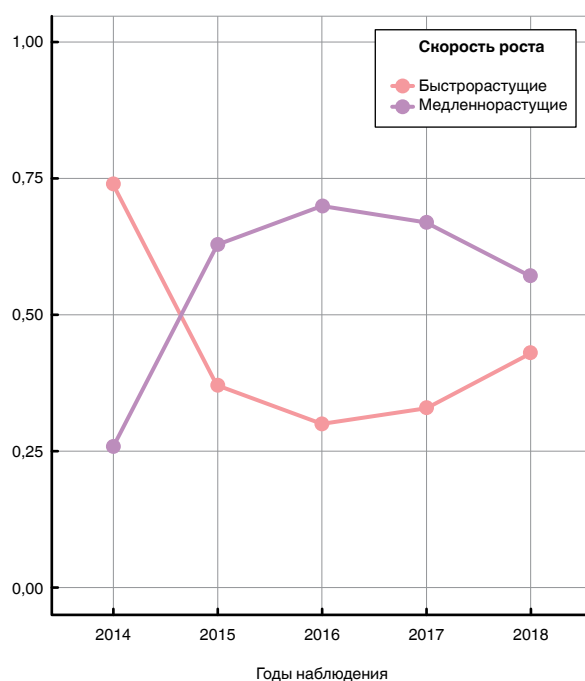
Для многомерного анализа статистических данных использовали метод главных компонент. Его применение позволяет выделить из общего массива данных наиболее важные переменные и представить их в виде линейных комбинаций, называемых компонентами. С помощью метода главных компонент сведения обо всех анализируемых

образцах можно представить в виде одной либо нескольких диаграмм разброса [2].

Обработку данных проводили с использованием языка программирования 3.5.1 и среды анализа данных Rstudio, версии 1.1.442.

#### Результаты исследования

С 2014 по 2018 г. было проведено генотипирование 475 изолятов НТМ (рис. 1).

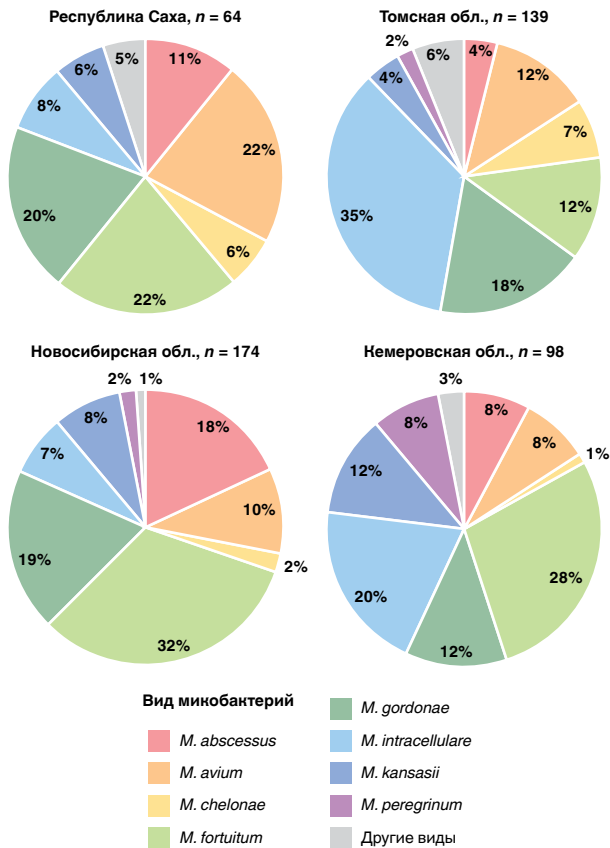


**Рис. 1.** Динамика выявления быстро- и медленно-растущих видов нетуберкулезных микобактерий за 5 лет. По оси ординат – доля; по оси абсцисс – годы наблюдения

**Fig. 1.** Changes in detection of fast- and slow-growing species of non-tuberculous mycobacteria over 5 years. The ordinate axis is the rate; abscissa – years of observation

Заметно, что с увеличением числа поступающих образцов быстрорастущие изоляты стали обнаруживать чаще, чем медленно-растущие. Наиболее часто встречающимися видами являются *M. fortuitum*, *M. gordonae* и *M. intracellulare* (рис. 2).

В 2014 г. среди поступивших в лабораторию изолятов наиболее часто встречающимся видом являлся *M. abscessus* (36%). Однако впоследствии частота встречаемости этого вида составляла от 6 до 8% в течение года. В 2014 г. не отмечено ни одного случая выделения *M. chelonae*, однако впоследствии частота встречаемости этой бактерии возрастала и составила в 2018 г. 6%. В Томской области за весь период наблюдения отмечена высокая частота встречаемости *M. intracellulare* (35%) при редкой встречаемости *M. abscessus* (4%). Такими особенностями видового распределения микобактерий Томская область выделяется среди других регионов, рассматриваемых в данной работе (рис. 3).



**Рис. 2.** Распределение нетуберкулезных микобактерий по видовой принадлежности в отдельных регионах Сибири и Дальнего Востока

**Fig. 2.** Distribution of non-tuberculous mycobacteria by species in selected regions of Siberia and the Far East

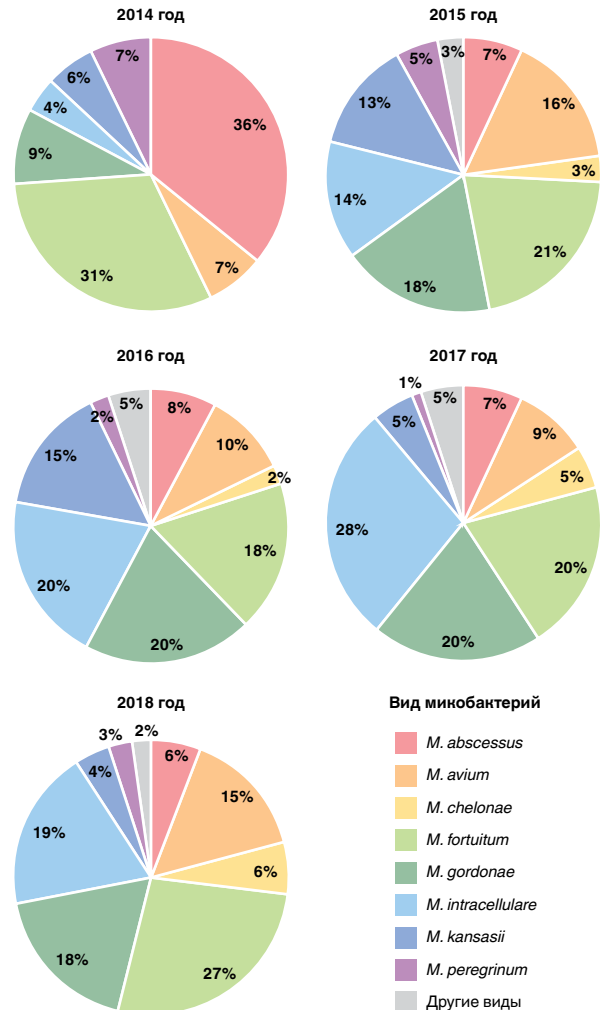
### Результаты корреляционного анализа данных

Если рост медленнорастущих изолятов подавляется исключительно при высоких концентрациях моксифлоксацина, то, вероятнее всего, он будет подавляться относительно высокими концентрациями линезолида, триметоприма и ципрофлоксацина (рис. 4).

Если рост быстрорастущих изолятов подавляется исключительно при высоких концентрациях амоксиклава, то, вероятнее всего, он будет подавляться относительно высокими концентрациями цефепима и цефтриаксона. При этом у быстрорастущих изолятов обнаружена тесная положительная связь показателей резистентности к моксифлоксацину и ципрофлоксацину. Выяснено, что если рост быстрорастущих изолятов прекращается при высоких концентрациях доксициклина, то он также будет подавлен высокими концентрациями миноциклина (рис. 5).

### Результаты многомерного анализа данных

Первые две главных компоненты сохраняют в сумме более 60% от объема исходной информации о лекарственной устойчивости изолятов. Рассмотрением остальных главных компонент разумно пренебречь, так как их информативность была незначительной. Анализ показал, что чем выше распо-



**Рис. 3.** Распределение изолятов нетуберкулезных микобактерий по видовой принадлежности с 2014 по 2018 г.

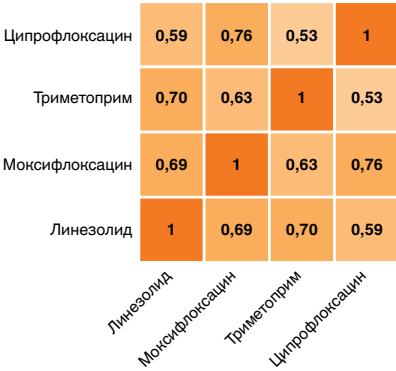
**Fig. 3.** Distribution of isolates of non-tuberculous mycobacteria by species from 2014 to 2018

ложение образца по первой компоненте, тем выше его устойчивость к линезолиду, моксифлоксацину, триметоприму и ципрофлоксацину (эти препараты выделены серым цветом в таблице). Чем выше расположение образца по второй компоненте, тем выше его устойчивость к кларитромицину. Отмечается, что рост быстрорастущих изолятов, как правило, тормозится высокими концентрациями кларитромицина (табл., рис. 6).

### Выводы

1. Томская область отличается от остальных рассматриваемых регионов Сибири большей частотой встречаемости *M. intracellulare* среди изолятов, поступающих в лабораторию Новосибирского НИИ туберкулеза и идентифицированных методом ПЦР-гибридизации. В остальных регионах наиболее часто встречающимся видом является *M. fortuitum*.





**Рис. 4.** Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между количественными показателями резистентности к антибактериальным препаратам медленнорастущих изолятов нетуберкулезных микобактерий. В качестве показателя резистентности к тому или иному препарату рассматривали логарифмы минимальных ингибирующих концентраций по основанию 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ )

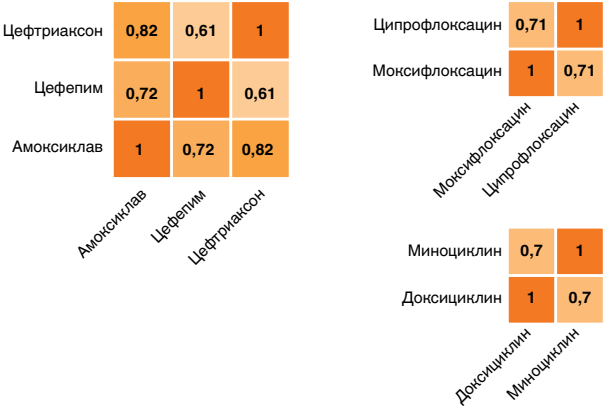
**Fig. 4.** The closest correlation between quantitative rates of drug resistance of slow-growing isolates of non-tuberculous mycobacteria. The logarithms of the minimum inhibitory concentrations at base 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ ) were considered as an indicator of resistance to a particular drug

**Таблица.** Корреляции главных компонент с показателями устойчивости нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам

**Table.** Correlation of the main components with drug resistance rates of non-tuberculous mycobacteria

Компонента	Антибактериальный препарат	Коэффициент корреляции Спирмена
Первая компонента (38% разброса исходных данных)	Амикацин	0,39
	Доксициклин	0,55
	Кларитромицин	0,48
	Линезолид	0,73
	Моксифлоксацин	0,8
	Триметоприм	0,76
	Ципрофлоксацин	0,73
Вторая компонента (26% разброса исходных данных)	Амикацин	-0,35
	Доксициклин	0,05
	Кларитромицин	0,79
	Линезолид	-0,25
	Моксифлоксацин	-0,31
	Триметоприм	-0,09
	Ципрофлоксацин	-0,52

Примечание: серым цветом выделены коэффициенты корреляции, соответствующие наиболее тесным ассоциациям между главными компонентами и показателями лекарственной устойчивости (логарифмы минимальных ингибирующих концентраций по основанию 2). Препараты перечислены по алфавиту



**Рис. 5.** Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между количественными показателями резистентности к антибактериальным препаратам быстрорастиющих изолятов нетуберкулезных микобактерий. В качестве показателя резистентности к тому или иному препарату рассматривали логарифмы минимальных ингибирующих концентраций по основанию 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ )

**Fig. 5.** The closest correlation between quantitative rates of drug resistance of fast-growing isolates of non-tuberculous mycobacteria. The logarithms of the minimum inhibitory concentrations at base 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ ) were considered as an indicator of resistance to a particular drug



**Рис. 6.** Расположение изолятов в координатах главных компонент. Серым выделена область, где в координатах главных компонент преимущественно расположены медленно растущие изоляты, оранжевым выделена область, где преимущественно расположены быстрорастиющие изоляты. Разделение этих областей проведено с помощью логистического регрессионного анализа.

**Fig. 6.** The location of the isolates within coordinates of the main components. The gray area indicates the area where the slow-growing isolates are predominantly located in the coordinates of the main components, the area where the fast-growing isolates are predominantly located is highlighted in orange. These areas were separated by logistic regression analysis.

2. В сравнении с референсными данными (CLSI M62, 2018, [14]) получены отличия МИК некоторых видов микобактерий, выделенных у больных на территориях Сибири и Дальнего Востока, скорее всего связанные с региональными особенностями данных изолятов.

3. Медленнорастущие изоляты НТМ, рост которых ингибируется высокими концентрациями моксифлоксацина, вероятно, также будут ингибироваться высокими концентрациями линезолида, триметоприма, ципрофлоксацина.

4. Быстрорастущие изоляты НТМ, рост которых ингибируется высокими концентрациями амоксиклава, вероятно, также будут ингибироваться

высокими концентрациями цефепима и цефтриаксона.

5. Метод ПЦР-анализа и обнаружения ДНК этиологически значимых видов НТМ в условиях референс-лаборатории демонстрирует высокую эффективность диагностики микобактериозов, позволяя осуществлять видоспецифичную оценку спектра резистентности возбудителя, что влияет на подбор этиотропной терапии. В связи с этим для увеличения достоверности показателей распространения заболеваний, вызванных НТМ, и улучшения исходов у больных с микобактериозами необходимо обеспечить возможность доставки диагностического материала и доступность подобных лабораторных исследований в референс-лабораториях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. – 2011. – Т. 3, № 51. – С. 39-50.
2. Ивантер Э. В., Коросов А. В. Введение в количественную биологию. – Петрозаводск: Петр ГУ, 2011. – 302 с.
3. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 95 с.
4. Лямин А. В., Жестков А. В., Исмагуллин Д. Д., Ковалев А. М. Лабораторная диагностика микобактериозов // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 1. – С. 29-35.
5. Ревякина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2016. – 92 с.
6. Adjemian J., Prevots D. R., Gallagher J. et al. Lack of adherence to evidence based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 9-16.
7. Alexander K. A., Laver P. N., Michel A. L., Williams M., van Helden P. D., Warren R. M., Gey van Pittius N. C. Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, *M. mungi* // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 1296-1299.
8. Andr  jak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis // Thorax. – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 256-262.
9. Brode S. K., Daley C. L., Marras T. K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1370-1377.
10. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 665-671.
11. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/ IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 4. – P. 367-416.
12. Porvaznik I., Solovic I., Mokry J. Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – № 944. – P. 19-25.
13. Salsgiver E. L., Fink A. K., Knapp E. A. et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis // Chest. – 2016. – Vol. 149, № 2. – P.390-400.
14. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 103-109.
15. Van Ingen J., Wagner D., Gallagher J., et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases // Eur. Respir J. – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 10-13.

## REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovieva I.P., Makarova M.V., Kpachaturyants E.N. Mycobacterioses in phthisiopulmonary practice: literature review and personal experience. *Prakticheskaya Meditsina*, 2011, vol. 3, no. 51, pp. 39-50. (In Russ.)
2. Ivanter E.V., Korosov A.V. *Vvedenie v kolichestvennyuyu biologiyu*. [Introduction into quantitative biology]. Petrazavodsk, Petr GU Publ., 2011, 302 p.
3. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. *Netuberkulyoznye mikobakterii*. [Non-tuberculous mycobacteria]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2008, 95 p.
4. Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M. Laboratory diagnostics of tuberculosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, vol. 10, iss. 1, pp. 29-35. (In Russ.)
5. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 92 p.
6. Adjemian J., Prevots D.R., Gallagher J. et al. Lack of adherence to evidence based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 9-16.
7. Alexander K.A., Laver P.N., Michel A.L., Williams M., van Helden P.D., Warren R.M., Gey van Pittius N.C. Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 8, pp. 1296-1299.
8. Andr  jak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 3, pp. 256-262.
9. Brode S.K., Daley C.L., Marras T.K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, pp. 1370-1377.
10. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665-671.
11. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/ IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367-416.
12. Porvaznik I., Solovic I., Mokry J. Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, no. 944, pp. 19-25.
13. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A. et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 2, pp. 390-400.
14. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 103-109.
15. Van Ingen J., Wagner D., Gallagher J., et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur. Respir J.*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 10-13.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

**Альховик Ольга Ивановна**

младший научный сотрудник, врач-бактериолог.  
Тел./факс: 8 (383) 203-83-62.  
E-mail: olgaialkhovik@mail.ru

**Мешков Иван Олегович**

младший научный сотрудник, биостатистик.  
Тел.: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: kirachan@yandex.ru

**Петренко Татьяна Игоревна**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.  
Тел.: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

**Евдокимова Любовь Станиславовна**

врач-лаборант ПЦР-лаборатории.  
Тел./факс: 8 (383) 203-71-75, 8 (383) 203-83-62.  
E-mail: lubasha.evdokimova@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,  
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

**Olga I. Alkhovik**

Junior Researcher, Bacteriologist.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-62.  
Email: olgaialkhovik@mail.ru

**Ivan O. Meshkov**

Junior Researcher, Biostatistician.  
Phone: +7 (383) 203-83-58.  
Email: kirachan@yandex.ru

**Tatiana I. Petrenko**

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.  
Phone: +7 (383) 203-83-58.  
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

**Lyubov S. Evdokimova**

Laboratory Doctor of PCR Laboratory.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-71-75; +7 (383) 203-83-62.  
Email: lubasha.evdokimova@yandex.ru

Поступила 27.02.2019

Submitted as of 27.02.2019