

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕДЛЕННОРАСТУЩИХ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ, Е. Е. ЛАРИОНОВА, Т. Г. СМЕРНОВА, И. Ю. АНДРИЕВСКАЯ, Е. А. КИСЕЛЕВА, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

С целью изучения спектра лекарственной чувствительности медленно растущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) с определением минимальных ингибирующих концентраций (МИК) к панели препаратов, включающей как противотуберкулезные препараты, так и антимикробные препараты широкого спектра действия, исследовано 68 штаммов медленно растущих НТМБ, относящихся к видам *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. goodii*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* и *M. simiae*. МИК препаратов определяли с использованием панели из 13 препаратов SLOWMYCO Sensititre (Trek Diagnostic System, Thermo Scientific, США). Показано, что большинство исследованных штаммов НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. С учетом того, что для микобактерий комплекса *M. avium* не определены точные пограничные концентрации препаратов, актуально проведение исследований, направленных на сопоставление результатов определения МИК препаратов *in vitro* с эффективностью терапии.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, минимальная ингибирующая концентрация, лекарственная чувствительность.

DRUG SUSCEPTIBILITY OF LOW GROWING NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

S. N. ANDREEVSKAYA, E. E. LARIONOVA, T. G. SMIRNOVA, I. YU. ANDRIEVSKAYA, E. A. KISELEVA, L. N. CHERNOUSOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

In order to investigate the spectrum of drug susceptibility of slowly growing of non-tuberculous mycobacteria and define minimum inhibiting concentrations (MIC) regarding the drug panel including anti-tuberculosis drugs and antimicrobial agents of wide spectrum, 68 strains of slow growing non-tuberculous mycobacteria belonging to such species as *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. goodii*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* and *M. simiae* were tested. Minimum inhibiting concentrations were defined with use of the panel consisting of 13 drugs of SLOWMYCO Sensititre (Trek Diagnostic System, Thermo Scientific, USA). It has been proved that the majority of tested strains of non-tuberculous mycobacteria were susceptible to clarithromycin and rifabutin. Amikacin, linezolid and moxifloxacin were also fairly effective. Considering that for mycobacteria of *M. avium* the borderline drug concentrations were not defined it is important to investigate and to compare the results of defining minimum inhibiting concentrations *in vitro* with therapy efficiency.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, minimum inhibiting concentration, drug susceptibility.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – свободно живущие сапрофиты, широко распространенные в окружающей среде. Они часто встречаются в почве, пыли, природных и искусственных резервуарах воды, у различных видов домашних и диких животных, в продуктах животноводства [11, 15]. В настоящее время описано более 150 видов НТМБ [13]. Первыми НТМБ, для которых установлена способность вызывать хронические заболевания у человека (микобактериоз), была группа медленно растущих НТМБ [24]. Эта группа микобактерий включает спектр видов с различной клинической значимостью для человека [10, 29].

НТМБ редко передаются при контакте от человека человеку, основным источником заражения служат объекты окружающей среды [21]. Описаны вспышки микобактериоза, вызванные контактом пациентов с одним и тем же «резервуаром» инфекции [23]. В большинстве стран от больных микобактериозом чаще всего выделяют виды комплекса *M. avium* (MAC), в который включают *M. avium* и *M. intracellulare*, далее следуют виды *M. goodii* и *M. xenopi* [14, 18].

В последнее десятилетие во всем мире возросли заболеваемость и смертность, вызванная микобактериозом, особенно среди больных СПИДом, от которых чаще всего выделяются *M. avium* [20, 22, 28]. Вызывает беспокойство тот факт, что инфекции, обусловленные некоторыми видами медленно растущих НТМБ, в первую очередь MAC, часто ассоциируются с неудачей лечения, приводя к большому числу смертельных исходов [16].

Лечение микобактериоза является сложной задачей вследствие природной устойчивости НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов [2, 6]. В РФ выявлению НТМБ до недавнего времени уделялось недостаточно внимания из-за трудоемкости проведения биохимических диагностических тестов, поэтому часто микобактериоз, учитывая схожесть клинических, рентгенологических и морфологических проявлений, могли ошибочно принимать за туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [8, 27]. Появление современных молекулярных методов позволило совершенствовать диагностику микобактериоза и привлечь внимание научной общественности к данной проблеме [7].

Для эффективного лечения микобактериоза необходимо назначение индивидуальной схемы терапии, основанной на определении лекарственной чувствительности возбудителя. В РФ до сих пор не существует единых стандартов определения лекарственной чувствительности НТМБ. Часто чувствительность НТМБ определяют по аналогии с микобактериями туберкулеза методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и методом пропорций в системе Bactec MGIT 960 [3, 5]. Однако применение этих методов малоинформативно, учитывая природную устойчивость НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов, поэтому необходимо дополнительное определение устойчивости к антибиотикам широкого спектра действия. Основным существующим на сегодня документом, регламентирующим постановку тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) для НТМБ, является рекомендация Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI) [12], в которых для определения чувствительности НТМБ рекомендуется использовать микрометод серийных разведений в жидкой питательной среде, позволяющий определить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) используемых препаратов. Единственной коммерческой сертифицированной тест-системой, позволяющей применять этот метод для определения лекарственной чувствительности НТМБ, являются панели RAPMICO для быстрорастущих микобактерий, кокардий и других аэробных актиномицетов и SLOWMYCO для медленно растущих микобактерий (TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific, США), рекомендованные к применению Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [4, 9].

В работе, обобщающей данные по диагностике НТМБ в странах Европы, было отмечено, что в большинстве лабораторий в повседневной практике проводятся только ТЛЧ быстрорастущих НТМБ, в то время как для медленно растущих НТМБ – исключительно по запросу из клиники [14]. Возможно, такая ситуация сложилась вследствие того, что именно для медленно растущих НТМБ до сих пор остается открытым вопрос о роли определения лекарственной чувствительности *in vitro*, а рекомендации по проведению ТЛЧ ограничены [12, 17]. Поэтому представлялось актуальным изучить спектр лекарственной чувствительности медленно растущих НТМБ с МИК к панели препаратов, включающей как противотуберкулезные препараты, так и антимикробные препараты широкого спектра действия.

Материалы и методы

Штаммы НТМБ. Исследовано 68 штаммов медленно растущих НТМБ, относящихся к видам

M. avium (33 штамма), *M. intracellulare* (12 штаммов), *M. goodii* (8 штаммов), *M. kansasii* (7 штаммов), *M. xenopi* (6 штаммов), *M. malmoense* (1 штамм) и *M. simiae* (1 штамм), выделенных на жидких питательных средах в системе Bactec MGIT 960 при посеве диагностического материала от 68 больных из клиники ФГБНУ «ЦНИИТ» за 2011-2014 гг. Дифференциацию НТМБ от *M. tuberculosis* проводили с использованием иммунохроматографического экспресс-теста BD MGIT TBc ID (Becton Dickinson, США) [26]. Видовую принадлежность НТМБ устанавливали с применением тест-системы GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) [25].

Определение лекарственной чувствительности штаммов медленно растущих НТМБ выполняли с использованием набора SLOWMYCO Sensititre (Trek Diagnostic System, Thermo Scientific, США), который представляет собой панель двукратных разведений 13 препаратов: амикацин (1-64 мкг/мл), ципрофлоксацин (0,12-16 мкг/мл), кларитромицин (0,06-16 мкг/мл), доксициклин (0,12-16 мкг/мл), этамбутол (0,5-16 мкг/мл), этионамид (0,3-20 мкг/мл), изониазид (0,25-8 мкг/мл), линезолид (1-64 мкг/мл), моксифлоксацин (0,12-8 мкг/мл), рифабутин (0,25-8 мкг/мл), рифампицин (0,12-8 мкг/мл), стрептомицин (0,5-64 мкг/мл), триметоприм/сульфаметоксазол (0,12/2,38,-8/152 мкг/мл). Исследование проводили согласно инструкции производителя. Кратко: суспензию микобактерий в концентрации 5×10^5 КОЕ/мл вносили по 100 мкл в каждую ячейку планшета и инкубировали в течение 7-14 сут при 37°C до появления в контрольной ячейке роста культуры. Оценку результатов осуществляли с использованием инвертированного микроскопа Olympus (США), считая минимальной ингибирующей ту концентрацию препарата, при которой рост культуры не визуализировался.

Результаты исследования

В результате определения лекарственной чувствительности медленно растущих НТМБ к панели препаратов SLOWMYCO установлено, что для большинства штаммов *M. avium* МИК амикацина составляла 16-32 мкг/мл (23/33 штамма), ципрофлоксацина – 16 мкг/мл и выше (28/33 штамма), кларитромицина – 2-4 мкг/мл (22/33 штамма), доксициклина – 16 мкг/мл и выше (31/33 штамма), этамбутола – 8-16 мкг/мл (26/33 штамма). Спектр МИК этионамида распределялся в диапазоне от 1,2 до более 20 мкг/мл. МИК изониазида в отношении большинства штаммов *M. avium* составляла более 8 мкг/мл (22/33 штамма), линезолида – 16-32 мкг/мл (27 штаммов), моксифлоксацина – 2-4 мкг/мл (25/33 штамма), рифабутин – 0,25 мкг/мл (24/33 штамма), рифампицин 4 мкг/мл и выше (29/33 штамма), стрептомици-

на 64 мкг/мл и выше (27/33 штамма) и триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (23/33 штамма).

Для штаммов *M. intracellulare* в целом наблюдалась сходная со штаммами *M. avium* ситуация по спектру МИК: для большинства штаммов МИК амикацина составила 16-32 мкг/мл (7/12 штаммов), ципрофлоксацина – 8-16 мкг/мл и выше (11/12 штаммов), кларитромицина – 1 мкг/мл (6/12 штаммов), доксициклина 16 мкг/мл и выше (11/12 штаммов), этамбутола – 8 мкг/мл (7/12 штаммов). МИК этионамида для всех штаммов была выше 2,5 мкг/мл, без четкого выделения преобладающей концентрации. МИК изониазида для большинства штаммов *M. intracellulare* была более 8 мкг/мл (5/12 штаммов), линезолида – 16 мкг/мл (7/12 штаммов), моксифлоксацина – 2-4 мкг/мл (8/12 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (8/12 штаммов), рифамицина – 1-4 мкг/мл (10/12 штаммов), стрептомицина – 64 мкг/мл и выше (7/12 штаммов), триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (10/12 штаммов).

Для штаммов *M. goodii* МИК амикацина равномерно распределялась в диапазоне от 1 до 32 мкг/мл. МИК ципрофлоксацина для большинства штаммов *M. goodii* составила 1-2 мкг/мл (4/8 штаммов), кларитромицина – 0,06 мкг/мл (4/8 штаммов), доксициклина – 2-4 мкг/мл (4/8 штаммов), этамбутола 16 мкг/мл и выше (4/8 штаммов), этионамида 2,5-5 мкг/мл, изониазида – от 4 мкг/мл для всех штаммов, линезолида – 1 мкг/мл (4/8 штаммов), моксифлоксацина – 0,12-0,25 мкг/мл (5/8 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (5/8 штаммов), рифамицина – 1-4 мкг/мл (6/8 штаммов), стрептомицина – от 8 мкг/мл для всех штаммов, триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (6/8 штаммов).

МИК амикацина для штаммов *M. kansasii* распределялась в диапазоне от 1 до 64 мкг/мл, а этионамида – от 0,3 до 5 мкг/мл. МИК ципрофлоксацина для большинства штаммов *M. kansasii* составляла 4 мкг/мл (3/7 штаммов), кларитромицина – 0,25-0,5 мкг/мл (6/7 штаммов), доксициклина и этамбутола – 16 мкг/мл и выше (5/7 штаммов), изониазида 0,5-1 мкг/мл (5/7 штаммов), линезолида – 2 мкг/мл (6/7 штаммов), моксифлоксацина – 0,12 мкг/мл (3/7 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (6/7 штаммов), рифамицина – 0,5-1 мкг/мл (5/7 штаммов), стрептомицина – от 8 мкг/мл для всех штаммов, триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (6/7 штаммов).

Для большинства штаммов *M. xenopi* МИК амикацина составила 2-4 мкг/мл (5/6 штаммов), кларитромицина – 0,06 мкг/мл (5/6 штаммов), доксициклина и этамбутола 16 мкг/мл и выше (4/6 и 5/6 штаммов соответственно), линезолида – 2 мкг/мл (4/6 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (4/6 штаммов), рифамицина – 4 мкг/мл и выше (6/6

штаммов), стрептомицина – 16 мкг/мл (3/6 штаммов), триметоприм/сульфаметоксазола – более 8 мкг/мл в пересчете на триметоприм (5/6 штаммов). МИК ципрофлоксацина для всех штаммов *M. xenopi* распределялась в диапазоне 0,25-2 мкг/мл, этионамида – 0,6-10 мкг/мл, изониазида – от 0,25 до более 8 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,12-1 мкг/мл.

Штамм *M. simiae* был чувствителен только к высоким концентрациям представленных в панели препаратов. МИК амикацина и линезолида составила 32 мкг/мл, МИК кларитромицина – 8 мкг/мл. Для других препаратов панели МИК не были установлены, так как штамм был устойчив к максимальным концентрациям.

Для штамма *M. malmoense* точное значение МИК было установлено для амикацина (16 мкг/мл), кларитромицина (0,25 мкг/мл), этамбутола (8 мкг/мл), этионамида (20 мкг/мл), линезолида, моксифлоксацина и рифабутина (4 мкг/мл для каждого). Другие препараты панели не подавляли рост культуры даже в максимальной концентрации.

На основании определения лекарственной чувствительности рассчитаны величины МИК50 и МИК90 каждого препарата панели SLOWMYCO для исследованных видов медленно растущих НТМБ (табл. 1).

Получив спектр МИК для препаратов панели, представляется важным прогноз клинической чувствительности каждого штамма для составления индивидуальной схемы химиотерапии. По рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), для установления клинической чувствительности необходимо провести сопоставление полученных результатов с пограничными значениями МИК для каждого препарата, которые устанавливаются на основании зависимости между величиной МИК препарата в отношении возбудителя, фармакокинетическими характеристиками препарата и эффективностью лечения [1].

Проблема заключается в том, что критерии интерпретации результатов определения лекарственной чувствительности медленно растущих НТМБ детально не проработаны. Так, в последней редакции рекомендаций Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI), посвященной определению лекарственной чувствительности микобактерий, нокардий и других аэробных актиномицетов, указано, что для MAC единственным классом препаратов, для которого установлена четкая корреляция между чувствительностью *in vitro* и клиническим ответом, являются макролиды, а именно азитромицин и кларитромицин. Для моксифлоксацина и линезолида предложены «предварительные» пограничные концентрации. Для остальных препаратов, которые могут быть использованы для лечения MAC-инфекции, не было проведено адекватных исследований, пограничные концентрации этих препаратов для MAC не указаны [12].

Таблица 1. МИК50 и МИК90 препаратов панели SLOWMYCO для исследованных видов медленно растущих НТМБ

Table 1. MIC50 and MIC90 of SLOWMYCO panel for tested slow growing non-tuberculous mycobacteria

Препараты	<i>M. avium</i>		<i>M. intracellulare</i>		<i>M. goodii</i>		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>	
	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)
1 Амикацин	32	> 64	16	32	4	32	8	64	2	8
2 Ципрофлоксацин	16	> 16	16	> 16	2	16	4	> 16	0,5	2
3 Кларитромицин	2	8	1	2	0,06	2	0,25	0,5	0,06	0,5
4 Доксидиклин	> 16	> 16	> 16	> 16	4	> 16	16	> 16	16	> 16
5 Этамбутол	8	> 16	8	8	8	> 16	16	> 16	16	> 16
6 Этионамид	5	> 20	10	> 20	5	> 20	0,6	5	1,2	10
7 Изониазид	> 8	> 8	4	> 8	8	> 8	1	> 8	1	> 8
8 Линезолид	32	64	16	32	1	32	2	8	2	4
9 Моксифлоксацин	2	8	4	8	0,25	4	0,25	2	0,25	1
10 Рифабутин	0,25	1	0,25	0,5	0,25	2	0,25	2	0,25	0,5
11 Рифампицин	8	> 8	2	8	1	4	1	2	4	> 8
12 Стрептомицин	64	> 64	64	> 64	16	> 64	16	> 64	16	64
13 Триметоприм/сульфаметоксазол	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8

Для *M. kansasii* и *M. marinum* установлены пограничные концентрации для большего числа препаратов (девяти и десяти соответственно), а для других видов медленно растущих НТМБ рекомендуется пользоваться интерпретацией МИК, предложенной для *M. kansasii*. Необходимо отметить, что пограничные концентрации одноименных препаратов для разных видов НТМБ идентичны, это дает основание предположить, что отработанные для *M. kansasii* и *M. marinum* значения пограничных концентраций препаратов могут быть справедливы и для штаммов МАС. Поэтому далее для ориентировочной оценки клинической чувствительности штаммов МАС использованы пограничные концентрации препаратов, разработанные для других видов медленно растущих НТМБ. На этом же допущении базировались G. Li et al. при изучении лекарственной чувствительности стандартных штаммов НТМБ [19]. Из этой же публикации взяты пограничные концентрации для препаратов панели, которые отсутствуют в рекомендациях CLSI (изониазид, этионамид и стрептомицин). Обобщенные критерии интерпретации результатов определения чувствительности медленно растущих НТМБ для получения ориентировочных данных по клинической чувствительности штаммов представлены в табл. 2.

Сопоставление величин МИК50 и МИК90 с пограничными концентрациями препаратов позволило определить препараты, наиболее эффективные в отношении изученных видов НТМБ (табл. 3).

При определении спектра лекарственной устойчивости индивидуально для каждого штамма показано, что штаммы *M. goodii* устойчивы как минимум к 6 препаратам панели, большинство штаммов – устойчивы к 8 препаратам панели и более (26/33, 78,8%), более половины штаммов – к 9 и более (19/33, 57,6%), почти треть (9/33, 27,2%) – к 10 препаратам и более. Три штамма были чувствительны только к кларитромицину, причем один из штаммов имел промежуточную чувствительность к этому препарату (рис. 1А). Штаммы *M. intracellulare* были устойчивы по крайней мере к 4 препаратам панели, большинство – к 8 препаратам и более (8/12, 66,7%), максимально – к 10 препаратам (2/12) (рис. 1Б).

Четыре штамма *M. kansasii* были устойчивы к 5 препаратам, 2 – к 6 препаратам и 1 – к 8 препаратам (рис. 1В). Профиль лекарственной устойчивости штаммов *M. goodii* варьировал от 4 до 9 препаратов, *M. xenopi* – от 3 до 8 препаратов (рис. 1Г, Д). Исследованный штамм *M. malmoense* был устойчив к 10 препаратам (чувствителен к амикацину, кларитромицину и линезолиду), *M. simiae* – к 11 препаратам (чувствителен только к кларитромицину, к амикацину – пограничная чувствительность) (рис. 1Е).

Заключение

Определение лекарственной чувствительности микрометодом серийных разведений в жидкой

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности медленно растущих НТМБ: пограничные значения МИК (мкг/мл)

Table 2. Criteria for results interpretation of susceptibility testing of slow growing non-tuberculosis mycobacteria: borderline values of MIC (mcg/ml)

Препараты		Значения МИК (мкг/мл) для распределения штаммов по категориям		
		пограничная чувствительность	устойчивые	чувствительные
1	Амикацин	≤ 16	32	≥ 64
2	Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
3	Кларитромицин	≤ 8	16	≥ 32
4	Доксициклин	≤ 1	2-4	≥ 8
5	Этамбутол	≤ 2	4	≥ 8
6	Этионамид	≤ 2,5	–	≥ 5
7	Изониазид	≤ 0,5	–	≥ 1
8	Линезолид	≤ 8	16	≥ 32
9	Моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
10	Рифабутин	≤ 2	–	≥ 4
11	Рифампицин	≤ 1	–	≥ 2
12	Стрептомицин	≤ 2,5	–	≥ 5
13	Триметоприм/сульфаметоксазол	≤ 2/38	–	≥ 476

Таблица 3. Препараты, эффективные в отношении медленно растущих НТМБ

Table 3. Drugs effective against slow growing non-tuberculous mycobacteria

Препараты	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. goodii</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>
Препараты, эффективные в отношении по крайней мере 90% штаммов	Кларитромицин Рифабутин	Кларитромицин Рифабутин	Кларитромицин Рифабутин	Кларитромицин Рифабутин Линезолид	Кларитромицин Рифабутин Амикацин Линезолид Моксифлоксацин
Препараты, эффективные в отношении по крайней мере 50% штаммов	Амикацин Моксифлоксацин	Амикацин Линезолид	Амикацин Линезолид Моксифлоксацин Рифампицин Ципрофлоксацин* Доксициклин*	Амикацин Этионамид Моксифлоксацин Рифампицин	Ципрофлоксацин Этионамид

Примечание: * – МИК50 соответствует промежуточной чувствительности.

питательной среде (в формате 96-луночного планшета) с использованием панели SLOWMYCO показало, что большинство исследованных штаммов медленно растущих НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. В то же время такие препараты панели, как этамбутол, изониазид, стрептомицин, триметоприм/сульфаметоксазол, подавляли рост исследованных штаммов преимущественно в высоких концентрациях, существенно превышающих критическую.

Следует еще раз подчеркнуть, что до сих пор нет единого критерия определения лекарственной чувствительности НТМБ, а для использованного в данной работе метода, рекомендованного Инсти-

тутом по клиническим и лабораторным стандартам (США) и Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, существуют ограничения в интерпретации результатов вследствие непроработанных пограничных концентраций препаратов для разных видов НТМБ. Особенно это актуально для MAC, играющих основную роль в развитии не туберкулезных заболеваний легких. В проведенном исследовании показано, что профиль резистентности штаммов *M. avium* включает наибольшее число препаратов панели SLOWMYCO по сравнению с другими видами НТМБ, что диктует необходимость проведения исследований, направленных на сопоставление результатов ТЛЧ *in vitro* с эффективностью терапии.

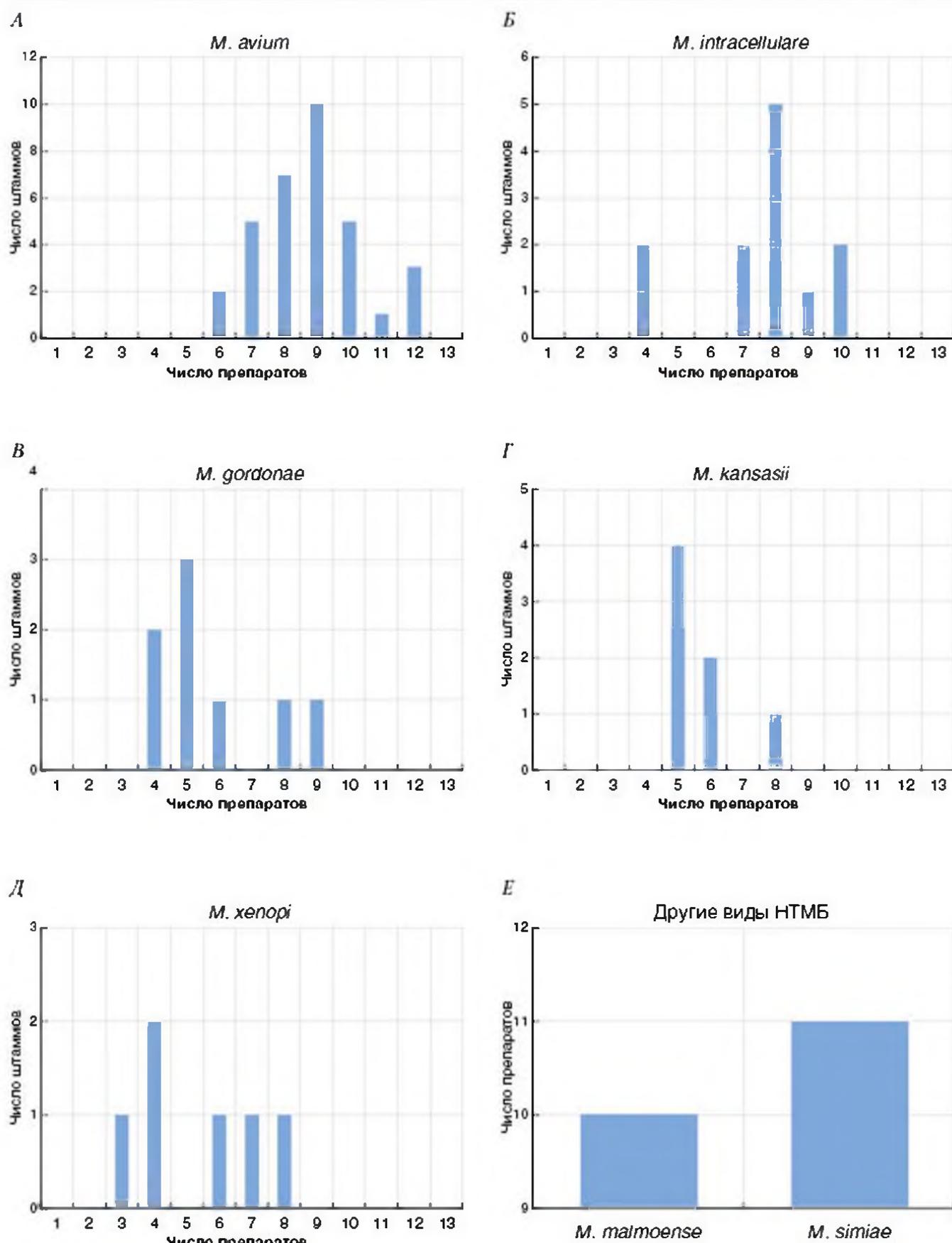


Рис. Спектр лекарственной устойчивости исследованных штаммов медленно растущих НТМБ

Fig. The drug susceptibility spectrum of the tested strains of slow growing non-tuberculous mycobacteria

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – 2014. – 154 с.
2. Литвинов В. И., Макарова Н. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.
3. Майорова А. А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. ... канд. биол. наук. – М., 2007. – 26 с.
4. Макарова М. В., Краснова М. А., Хачатурянц Е. Н. Чувствительность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным препаратам // Туб. – 2011. – № 6. – С. 51-55.
5. Макарова М. В., Фрейман Г. Е. Изучение чувствительности нетуберкулезных микобактерий, выделенных на плотных и жидких питательных средах, к противотуберкулезным препаратам // Туб. – 2009. – № 8. – С. 49-51.
6. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 224 с.
7. Приказ № 951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. – 44 с.
8. Черноусова Л. Н. Современная микробиологическая диагностика ТБ. Мединар. <https://www.youtube.com/watch?v=qLT1hr2HSzY>
9. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2015. – 46 с.
10. Arend S. M., van Soolingen D., Ottenhoff T. H. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 201-208.
11. Cassidy P. M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. e124-e129.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes, approved Standard, M24-A2. Wayne, PA: CLSI. – 2011. – 76 p.
13. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 665-671.
14. Falkingham J. O. 3rd Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1996. – Vol. 9, № 2. – P. 177-215.
15. Falkingham J. O. 3rd Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment // *J. Appl. Microbiol.* – 2009. – Vol. 107. – P. 356-367.
16. Field S. K., Fisher D., Cowie R. L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patient without HIV infection // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 2. – P. 566-581.
17. 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.
18. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: a NTM-NET collaborative study // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 1604-1613.
19. Li G., Lian L. L., Wan L. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e84065.
20. Martin-Casabona N., Bahrmand A. R., Bennedsen J. et al. Nontuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1186-1193.
21. Mirsaedi M., Farshidpour M., Ebrahimi G. et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 356-363.
22. Mirsaedi M., Machado R. F., Garcia J. G. et al. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e91879.
23. Padoveze M. C., Fortaleza C. M., Freire M. P. et al. Outbreak of surgical infection caused by non-tuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil // *J. Hosp. Infect.* – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 161-167.
24. Phillely J. V., Griffith D. E. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria // *Clin. Chest. Med.* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 79-90.
25. Richter E., Rüsche-Gerdes S., Hüllemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species from cultures // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1769-1775.
26. Said H. M., Ismail N., Osman A. et al. Evaluation of TBc identification immunochromatographic assay for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex in samples from broth cultures // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, № 5. – P. 1939-1942.
27. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis need for earlier identify cation of nontuberculous mycobacteria // *Ann. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 337, № 3. – P. 182-184.
28. van der Werf M. J., Kodmon C., Katalinic-Iankovic V. et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 6. – P. 14-62.
29. van Ingen J., Bendien S. A., de Lange W. C. et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 502-506.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam.* [Clinical recommendations on susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents]. Mezhregionalnaya Assotsiatsiya po Klinicheskoy Mikrobiologii i Antimikrobnoy Khimioterapii Publ., 2014, 154 p.
2. Litvinov V.I., Makarova N.V., Krasnova M.A. *Netuberkuloznye mikobakterii.* [Non-tuberculous mycobacteria]. Moscow, MNPtSBT Publ., 2008, 256 p. (In Russ.)
3. Mayorova A.A. *Identifikatsiya netuberkuleznykh mikobakteriy i vybor optimal'noy kombinatsii metodov dlya ikh vidovoy differentsiatsii.* Diss. Kand. Biol. Nauk. [Identification of non-tuberculous mycobacteria and choice of the best combination of techniques for species identification. Cand. Diss.]. Moscow, 2007, 26 p.
4. Makarova M.V., Krasnova M.A., Khachaturlants E.N. Susceptibility of non-tuberculous mycobacteria to drugs. *Tub.*, 2011, no. 6, pp. 51-55. (In Russ.)
5. Makarova M.V., Freyman G.E. Anti-tuberculosis drugs susceptibility studying of non-tuberculous mycobacteria isolated on solid and liquid nutritive media. *Tub.*, 2009, no. 8, pp. 49-51. (In Russ.)
6. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz.* [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, Meditsinskaya Pressa Publ., 2005, 224 p.
7. Edict no 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. 44 p. (In Russ.)
8. Chernousova L.N. *Sovremennaya mikrobiologicheskaya diagnostika TB.* [Modern microbiological diagnostics of tuberculosis]. Мединар. <https://www.youtube.com/watch?v=qLT1hr2HSzY>
9. Chernousova L.N., Sevastianova E.V., Lariouova E.E. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza.* [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Tver, ООО Izdatel'stvo Triada Publ., 2015, 46 p.
10. Arend S.M., van Soolingen D., Ottenhoff T.H. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 201-208.
11. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, pp. e124-e129.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes: approved Standard, M24-A2. Wayne, PA: CLSI. 2011, 76 p.
13. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665-671.
14. Falkingham J.O. 3rd Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, vol. 9, no. 2, pp. 177-215.
15. Falkingham J.O. 3rd Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J. Appl. Microbiol.*, 2009, vol. 107, pp. 356-367.

16. Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patient without HIV infection. *Chest*, 2004, vol. 126, no. 2, pp. 566-581.
17. 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.
18. Hoelsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: a NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. 6, pp. 1604-1613.
19. Li G., Lian L.L., Wan L. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e84065.
20. Martín-Casabona N., Bahrmand A.R., Bennedsen J. et al. Nontuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, pp. 1186-1193.
21. Mirsaeidi M., Farshidpour M., Ebrahimi G. et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.*, 2014, vol. 25, no. 4, pp. 356-363.
22. Mirsaeidi M., Machado R.F., Garcia J.G. et al. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. e91879.
23. Padoveze M.C., Fortaleza C.M., Freire M.P. et al. Outbreak of surgical infection caused by non-tuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil. *J. Hosp. Infect.*, 2007, vol. 67, no. 2, pp. 161-167.
24. Philley J.V., Griffith D.E. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria. *Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 79-90.
25. Richter E., Rüsck-Gerdes S., Hillemann D. Evaluation of the GenoType *Mycobacterium* Assay for identification of mycobacterial species from cultures. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 5, pp. 1769-1775.
26. Said H.M., Ismail N., Osman A. et al. Evaluation of TBc identification immunochromatographic assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in samples from broth cultures. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 5, pp. 1939-1942.
27. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis need for earlier identification of nontuberculous mycobacteria. *Am. J. Med. Sci.* 2009, vol. 337, no. 3, pp. 182-184.
28. van der Werf M.J., Kodman C., Katalinic-Jankovic V. et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect Dis.*, 2014, vol. 6, pp. 14-62.
29. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*, 2009, vol. 64, no. 6, pp. 502-506.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Андреевская Софья Николаевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: andsofia@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.
E-mail: larionova_ena@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Андреевская Ирина Юрьевна
младший научный сотрудник.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Киселева Екатерина Андреевна
лаборант-исследователь.
E-mail: ekaterinka_kiseleva@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна
доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Поступила 20.07.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Central Research Institute of Tuberculosis,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Sophya N. Andreevskaya
Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: andsofia@mail.ru

Elena E. Larioнова
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher.
E-mail: larionova_ena@mail.ru

Tatyana G. Smirnova
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Irina Yu. Andrievskaya
Junior Researcher.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Ekaterina A. Kiseleva
Laboratory Researcher.
E-mail: ekaterinka_kiseleva@mail.ru

Larisa N. Chernousova
Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiological Department.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Submitted on 20.07.2015