

## Нетуберкулезные микобактерии

М. В. Макарова\*, Л. Д. Гунтупова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»,  
ул. Стромынка, д. 10, Москва, 107014, Российская Федерация

К настоящему времени в мире резко возросло количество заболеваний, которые связывают с потенциально патогенными микроорганизмами рода *Mycobacterium*, но отличающимися по своим характеристикам от микобактерий туберкулеза. Такие бактерии принято называть атипичными или нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), а вызываемые ими заболевания — микобактериозами. НТМБ представлены более чем 20 видами широко распространенных в окружающей среде кислотоустойчивых микроорганизмов, не входящих в состав *M. tuberculosis complex*. Однако значение отдельных видов НТМБ в патологии человека неоднозначно. Цель работы — анализ современного состояния проблемы роста заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями, основных направлений исследований по ранней диагностике микобактериозов, идентификации и изучению лекарственной чувствительности данных микроорганизмов. В статье приведены современные представления о видовых различиях НТМБ, их распространенности и патогенности для человека и животных. Проведен анализ основных мероприятий, направленных на диагностику и лечение заболеваний, вызываемых НТМБ. Приведены результаты исследования чувствительности/устойчивости НТМБ к противотуберкулезным препаратам. Диагностика микобактериозов остается крайне затруднительной, в первую очередь из-за сходства клинико-рентгенологической картины с таковой при туберкулезе. Выявление множественной и широкой лекарственной устойчивости НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов затрудняет лечение вызываемого ими заболевания. В связи с увеличением частоты и распространенности микобактериозов у людей во всем мире, трудностями дифференциальной диагностики, выявлением широкой лекарственной устойчивости НТМБ дальнейшее изучение различных аспектов данного заболевания является особенно важным и актуальным.

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии; идентификация; микобактериоз; диагностика; лекарственная чувствительность; лекарственная устойчивость

**Для цитирования:** Макарова МВ, Гунтупова ЛД. Нетуберкулезные микобактерии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(2):97–102. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102>

\***Контактное лицо:** Макарова Марина Витальевна; makarova75@yandex.ru

## Nontuberculous Mycobacteria

M. V. Makarova\*, L. D. Guntupova

The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control  
of the Moscow Government Department of Health,  
10 Stromynka St., Moscow 107014, Russian Federation

There has been a sharp increase in the number of diseases associated with potentially pathogenic microorganisms of the genus *Mycobacterium*, which differ from *Mycobacterium tuberculosis*. These bacteria are known as atypical mycobacteria or nontuberculosis mycobacteria (NTM), and the diseases they cause are called mycobacteriosis. NTMs include more than 20 species of acid-resistant microorganisms that are widespread in the environment and that are not members of the *M. tuberculosis complex*. However, the role of certain types of NTMs in the pathogenesis of human diseases is rather ambiguous. The aim of the paper was to analyse the current rise in the incidence of NTM diseases, as well as the main areas of research on early diagnosis of mycobacteriosis and the detection and testing of drug susceptibility of these microorganisms. The paper summarises current views on NTM species differences, their prevalence and pathogenicity for humans and animals. The authors analysed the main efforts aimed at diagnosis and treatment of NTM diseases. The paper cites the results of the study of NTM susceptibility/resistance to anti-tuberculosis drugs. The diagnosis of mycobacteriosis remains extremely difficult, mainly because of the similarity of the clinico-radiological evidence with that of tuberculosis. Detection of NTM multiple and extensive drug resistance to the majority of anti-tuberculosis drugs complicates the treatment of the NTM disease. Further study of various aspects of NTM diseases is especially important given the increase in the incidence and prevalence of mycobacteriosis all over the world, challenging differential diagnosis, and detection of NTM extensive drug resistance.

**Key words:** nontuberculous mycobacteria; detection; mycobacteriosis; diagnosis; drug susceptibility; drug resistance

**For citation:** Makarova MV, Guntupova LD. Nontuberculous mycobacteria. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):97–102. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102>

\***Corresponding author:** Marina V. Makarova; makarova75@yandex.ru

К середине XX века в научной литературе были опубликованы данные о поражениях у человека, сходных с туберкулезными. Выделенные из патологического материала бактерии были отнесены, как и возбудитель туберкулеза, к роду *Mycobacterium*. Эти микобактерии, которые отличались по своим характеристикам от микобактерий туберкулеза (МБТ), в литературе принято называть атипичными или нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), а вызываемые ими заболевания — микобактериозами. НТМБ представлены более чем 20 видами широко распространенных в окружающей среде кислотоустойчивых бактерий, не входящих в состав *M. tuberculosis complex*, но являющихся оппортунистическими патогенами диких и домашних животных, птиц и человека. Заболевания, вызываемые разными видами НТМБ, характеризует сходная с туберкулезом клинико-рентгенологическая картина поражения легких, однако схема химиотерапии микобактериозов отличается от таковой при туберкулезе вследствие естественной резистентности НТМБ к противотуберкулезным препаратам. В настоящее время известно более 150 видов/подвидов НТМБ, многие из которых могут вызывать патологию у человека — микобактериоз [1–7].

Наличие хронических неспецифических заболеваний легких, нарушение местного и системного иммунитета у человека приводят к значительному увеличению показателя заболеваемости, связанной с НТМБ, в мире. Факторами, влияющими на частоту возникновения и выявления микобактериоза, являются, с одной стороны, генетическая предрасположенность к возможному поражению микобактериями и с другой стороны — настороженность к данной патологии у специалистов и усовершенствование методов выделения и идентификации микобактерий, рост эпидемических показателей по ВИЧ-инфекции в последние десятилетия [2, 3, 5, 8–11]. Увеличение доли легочных заболеваний, вызванных НТМБ, во многих странах сочетается со снижением заболеваемости туберкулезом. Так, по данным S. Brode и соавт. [12], основанным на 22 исследованиях, проведенных в 16 географических зонах четырех континентов, в 81% регионов имело место снижение числа пациентов с туберкулезом, а в 94% — увеличение патологии, вызываемой НТМБ. Аналогичные данные приводят J. Chien и соавт. [6], D. Prevots и T. Marras [13] и другие авторы.

Цель работы — анализ современного состояния проблемы роста заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями, основных направлений исследований по ранней диагностике микобактериозов, идентификации и изучению лекарственной чувствительности данных микроорганизмов.

### Эпидемиология микобактериозов

В частоте патологии, вызываемой различными видами НТМБ, выявлены значительные различия в зависимости от региона.

Основными возбудителями микобактериозов человека являются НТМБ, принадлежащие к видам комплекса *M. avium-intracellulare complex* (MAC), *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. xenopi* [1, 5, 7, 13–16].

При этом MAC чаще выделяют в Северной (44% среди всех НТМБ), чем в Южной Европе (31% от всех НТМБ), *M. xenopi* чаще встречается в Южной (21% от всех изолятов НТМБ), чем в Северной Европе (6%). *M. kansasii* являются второй по ча-

стоте причиной заболеваний легких в некоторых европейских странах, включая Великобританию [17].

В Великобритании, Греции и Нидерландах НТМБ обнаруживаются приблизительно в 2,9, 7,0 и 6,3 случая на 100 тыс. населения, а распространенность микобактериоза легких — в 1,7, 0,7 и 1,4 случая на 100 тыс. населения соответственно [18–20].

В Германии частота обнаружения НТМБ при заболеваниях легких увеличилась с 2,3 до 3,3 случая на 100 тыс. населения (с 2008 по 2014 г.) [21].

В Онтарио (Канада) частота выделения НТМБ из респираторных образцов (без учета наличия истинного заболевания) в последние годы варьировала от 14,1 до 22,2 случая на 100 тыс. населения в год. Было обнаружено, что наиболее распространенными видами НТМБ, вызывающими заболевание легких, являлись MAC, следующие по распространенности — *M. xenopi* и быстрорастущие микобактерии [22].

В штате Орегон (США) распространенность заболевания микобактериозом легких составила 8,6, а в других штатах — от 1,4 до 6,6 случая на 100 тыс. населения [7].

В Японии в 2005 г. распространенность заболеваний легких, вызванных НТМБ, составляла от 33 до 65 случаев на 100 тыс. населения, причем в большинстве случаев это были MAC [23]. Ведущая роль MAC в легочной патологии наблюдалась также в большинстве других стран Восточной Азии [14].

Несмотря на приведенные данные, получение точной картины распространенности микобактериозов не представляется возможным в связи с тем, что эти инфекции не регистрируются в большинстве стран мира. В некоторых странах, где основой постановки диагноза туберкулеза является микроскопия, можно предположить, что у ряда пациентов, у которых диагностирован туберкулез, особенно с лекарственной устойчивостью возбудителя, в действительности может быть заболевание легких, вызванное НТМБ [24, 25].

Например, исследование, проведенное в Китае, показало, что в 3,4% образцов мокроты с положительным результатом микроскопии был получен рост НТМБ, и прежде всего MAC [26].

Частота обнаружения НТМБ в Москве за период с 2006 по 2015 г. увеличилась с 2,5 до 10,6% от всех выделенных культур микобактерий. Наиболее часто встречающимися видами НТМБ в Московском регионе, как и в большинстве стран мира, являются среди медленно растущих — MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi*, а среди быстрорастущих — *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* [5].

### Виды нетуберкулезных микобактерий

В отличие от строгих патогенов *M. tuberculosis* и *M. leprae*, НТМБ — это в основном свободноживущие природные сапрофиты, которые, как правило, не встречаются в неживой природе. Наибольшее значение в клинической практике имеют виды MAC, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* и *M. chelonae*, которые структурно и биохимически сходны с *M. tuberculosis*. Ранее НТМБ называли «атипичными», в настоящее время этот термин устарел, так как по всем признакам они являются типичными представителями рода *Mycobacterium* [6, 27, 28].

Новые виды НТМБ обнаруживают постоянно<sup>1</sup>. Определение новых видов в последние десятилетия основано в первую очередь на молекулярных методах изучения видоспецифических нуклеотидных последовательностей [29–31].

<sup>1</sup> List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. Genus *Mycobacterium*. <https://lpsn.dsmz.de/genus/mycobacterium>

### Заболевания микобактериозами человека и животных

Принято считать, что микроорганизмы из аэрозолей, образующихся над водой и почвой, могут играть важную роль в возникновении респираторных заболеваний<sup>2</sup>.

В то же время обосновано предположение о том, что поступление в организм человека возбудителя с пищей и водой является причиной диссеминированных форм МАС-инфекции с выраженной клиникой со стороны желудочно-кишечного тракта. Этот же источник инфекции играет основную роль и у детей с микобактериальными цервикальными лимфаденитами. Прямое инфицирование НТМБ из воды и других природных источников происходит также у пациентов с повреждением кожи и мягких тканей [2, 5, 27, 28].

Несмотря на то что НТМБ широко распространены в окружающей среде, заболевания, причиной которых они являются, — относительно редкое явление. Это свидетельствует о том, что основных механизмов защиты хозяина достаточно для предотвращения инфицирования НТМБ. Пациенты, у которых развивается микобактериоз, вероятно, имеют специфические факторы восприимчивости, которые делают их уязвимыми для этих инфекций. Многие заболевания, связанные со структурным повреждением легких, такие как кистозный фиброз, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, предшествующие туберкулез и пневмококкиоз, были признаны предрасполагающими факторами к заболеваниям легких, вызванных НТМБ [2, 5, 32–34].

Иммуносупрессивный статус, связанный, например, с ВИЧ-инфекцией, трансплантацией или использованием иммунодепрессантов, и другие, в первую очередь генетически обусловленные механизмы, способствуют развитию патологии, вызываемой НТМБ [34–37].

В отличие от туберкулеза, передача НТМБ от человека к человеку считается маловероятной, хотя данные об этом типе передачи были зарегистрированы для пациентов с кистозным фиброзом, инфицированных *M. abscessus* [2].

Диссеминированные поражения, вызванные НТМБ, развиваются, как правило, у пациентов с нарушениями иммунитета, в первую очередь ВИЧ-инфицированных. Заболевания легких, лимфадениты, поражения кожи, подкожной клетчатки, костей и суставов свидетельствуют о том, что НТМБ могут являться этиологическим фактором самой разнообразной патологии человека [2, 4, 5, 9–11, 38].

В патологии, вызываемой разными видами НТМБ, МАС — это основные виды, вызывающие микобактериозы, особенно у ВИЧ-инфицированных лиц. МАС могут быть возбудителями поражения любых органов и тканей. В первую очередь это касается легочных микобактериозов и диссеминированных (генерализованных) поражений [1, 5, 13, 23].

Однако в настоящее время и другие виды НТМБ играют существенную роль (в большей или меньшей степени) в развитии микобактериозов у человека.

Так, среди медленно растущих НТМБ *M. kansasii*, реже *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum* и ряд других являются этиологическими факторами заболеваний легких и других органов как у ВИЧ-инфицированных, так и у неинфицированных пациентов. *M. marinum*, *M. ulcerans* также часто вызывают поражения кожи [2, 13, 17, 23, 39].

Быстрорастущие микобактерии комплекса *M. abscessus* / *M. chelonae* (особенно *M. abscessus*), реже *M. fortuitum* / *M. pe-*

*regrinum* вызывают самую различную патологию легких, костей и суставов, диссеминированные поражения и др. [16, 40, 41].

Описаны также микобактериозы, вызванные и другими видами НТМБ, что в первую очередь зависит от качества работы соответствующей лаборатории и осторожности врачей в отношении данной патологии [2, 5].

Кроме человека НТМБ вызывают различную патологию у животных. НТМБ, вероятно, могут подвергаться «трансмиссии» между внешней средой, особями «дикой природы», домашним скотом и людьми [27, 28].

### Диагностика микобактериозов

В отличие от *M. tuberculosis*, выделение НТМБ из патологического материала не всегда свидетельствует об их безусловной этиологической значимости. Возможна случайная контаминация диагностического материала из окружающей среды или колонизация. Вместе с тем, поскольку результаты лечения также различаются в зависимости от вида НТМБ, точное определение их вида очень важно [1, 2, 42, 43].

Диагностика заболевания легких НТМБ требует от специалистов интеграции клинических, рентгенографических и микробиологических данных. Наиболее широко в мире используют диагностические критерии Американского торакального общества и Американского общества инфекционных заболеваний. Главным критерием в постановке диагноза микобактериоза служит многократное выделение одного и того же вида НТМБ из диагностического материала при отсутствии МБТ и наличии клинико-рентгенологических симптомов заболевания. Также диагноз может быть поставлен при однократном выделении НТМБ из материала, полученного в стерильных условиях (операционный материал, абсцесс, спинномозговая жидкость). Симптомы микобактериоза неспецифичны и часто возникают в условиях ранее существовавшего заболевания легких [2].

Выделение *MAC*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* и *M. szulgai* из респираторных образцов указывает на относительно высокую вероятность истинного заболевания легких, тогда как менее вирулентные виды, такие как *M. gordonae*, *M. terrae* и комплекс *M. fortuitum*, обычно являются контаминантами, а не возбудителями истинного заболевания легких, вызванного НТМБ [1, 10, 42].

Во всех случаях выделения НТМБ вместе с МБТ приоритет при лечении отдается последним. Дифференциальная диагностика микобактериоза и туберкулеза, в первую очередь с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, является особенно сложной [2, 24, 25].

Следует подчеркнуть, что при всей необходимости комплексной диагностики заболевания, вызванного НТМБ, ключевую роль играет идентификация вида микобактерий (микробиологическая, молекулярно-генетическая), разумеется, в сочетании с клинико-рентгенологическим исследованием [2, 5, 42, 44].

### Лекарственная чувствительность нетуберкулезных микобактерий

Лечение микобактериоза является еще более сложным по сравнению с лечением туберкулеза. Показатель летальности при микобактериозах высокий [2, 45]. Особенности строения клеточной стенки (высокое содержание липидов, низкое содержание пуринов, широкий набор эффлюксных насосов)

<sup>2</sup> Зверев ВВ, Бойченко МН, Быков АС, Миронов АЮ, Несвижский ЮВ, Пашков ЕП. и др., ред. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник в 2-х томах. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

и активность цитоплазматических ферментов НТМБ являются причиной их природной устойчивости к большинству противотуберкулезных (ПТП) и других антибактериальных препаратов (АБП) [2, 3, 46–48].

Приобретенная устойчивость обусловлена соответствующими мутациями в геноме микобактерий, которые возникают во время воздействия на них АБП. Эта проблема для НТМБ, в отличие от *M. tuberculosis*, является малоизученной [3, 36, 47]. Вместе с тем, определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) НТМБ является важным для назначения адекватной терапии. Однако данных литературы о профилах ЛЧ разных видов НТМБ существенно меньше, чем о ЛЧ *M. tuberculosis* [2, 3, 46, 47, 49]. Различие профилей ЛЧ разных видов НТМБ при отсутствии достоверных данных создает трудности при назначении антибактериальной терапии микобактериозов.

Применение результатов тестирования ЛЧ НТМБ в клинической практике не всегда эффективно из-за частого расхождения между чувствительностью *in vitro* и клиническими результатами *in vivo*. Наиболее широко при проведении тестов на ЛЧ используют метод серийных микроразведений в жидкой питательной среде согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов<sup>3</sup>. Для медленнорастущих НТМБ установлены корреляции с клиническим ответом для макролидов и амикацина при заболеваниях легких, вызванных *MAC*, и для рифампина — *M. kansasii*. Устойчивость к макролидам *MAC* обусловлена мутациями в гене 23S рРНК. Для быстро-растущих НТМБ рекомендуется определение ЛЧ к амикацину, кларитромицину, имипенему, линезолиду, моксифлоксацину. Индуцируемая устойчивость к макролидам у быстро-растущих НТМБ обусловлена мутациями в гене *erm*, который присутствует в большинстве штаммов *M. abscessus*<sup>4</sup> [2, 3, 47].

В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» было проведено исследование лекарственной чувствительности / резистентности к химиопрепаратам ряда НТМБ, наиболее часто вызывающих микобактериозы в Московском регионе. Среди медленнорастущих — это *MAC*, *M. kansasii* и *M. xenopi*, а среди быстро-растущих — *M. chelonae complex (MCC)* и *M. fortuitum complex (MFC)* [49–51].

При сравнении показателей, характеризующих ЛЧ медленно-растущих НТМБ, было установлено, что *MAC* достоверно чаще были более устойчивыми по сравнению с *M. kansasii* и *M. xenopi* к доксициклину, изониазиду, моксифлоксацину, рифампицину, стрептомицину, ципрофлоксацину, этионамиду. Все изученные виды сохраняли чувствительность к амикацину, кларитромицину, моксифлоксацину [50, 52].

При изучении ЛЧ быстро-растущих НТМБ было установлено, что *MFC* были достоверно чаще, чем *MCC* устойчивы к имипенему, кларитромицину, тобрамицину, цефепиму и цефтриаксону. К доксициклину, миноциклину, моксифлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу, ципрофлоксацину чаще были устойчивы штаммы *MCC*. Большинство штаммов *MCC* и *MFC* были чувствительны к амикацину, линезолиду и цефоксицину [50, 52].

## Заключение

НТМБ представляют собой «новые» патогены, которые поражают как лиц с ослабленным иммунитетом, так и иммунокомпетентных. Частота и распространенность заболевания легких НТМБ во всем мире растет. Патология, вызываемая нетуберкулезными микобактериями, в настоящее время ста-

новится очень серьезной проблемой, так как в какой-то степени занимает «нишу», которую «освобождает» туберкулез. Самыми распространенными возбудителями легочной инфекции (которая развивается чаще всего при заражении НТМБ) являются медленно-растущие микобактерии *MAC* и *M. kansasii*, а также быстро-растущие *M. abscessus complex*. Ситуацию осложняет то, что особую опасность НТМБ представляют для лиц с серьезными нарушениями иммунитета (в первую очередь ВИЧ-инфицированных).

Патология, вызываемая НТМБ, имеет черты сходства с туберкулезом. Для дифференциальной диагностики этих заболеваний необходимы надежные современные методы идентификации возбудителей и оценки их устойчивости к антибактериальным препаратам. Это чрезвычайно важно, так как во многих регионах мира данную патологию часто не отличают от туберкулеза, что неблагоприятно влияет на результаты лечения.

**Вклад авторов.** *М. В. Макарова* — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание текста и оформление рукописи; *Л. Д. Гунтупова* — сбор и обобщение данных литературы, написание и редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions.** *Marina V. Makarova*—collection, analysis and systematisation of literature data, writing and formatting the text; *Lidiya D. Guntupova*—collection and summarising of literature data, writing and editing the text.

**Благодарности.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was conducted without support from sponsors.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Литература/References

1. Оттен ТФ, Васильев АВ. *Микобактериоз*. СПб.: Медицинская пресса; 2005. [Otten TF, Vasil'ev AV. *Mycobacteriosis*. St. Petersburg: Meditsinskaya pressa; 2005 (In Russ.)]
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
3. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):545–82. <https://doi.org/10.1128/CMR.05030-11>
4. Daley CL. Mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):1–2. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333470>
5. Литвинов ВИ, Богородская ЕМ, Борисов СЕ, ред. *Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы*. М.: МНПЦБТ; 2014. [Litvinov VI, Bogorodskaya EM, Borisov SE, eds. *Non-tuberculous mycobacteria, mycobacterioses*. Moscow: MNPCBT; 2014 (In Russ.)]
6. Chien JY, Lai CC, Sheng WH, Yu CJ, Hsueh PR. Pulmonary infection and colonization with nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(8):1382–5. <https://doi.org/10.3201/eid2008.131673>
7. Adjemian J, Frankland TB, Daida YG, Honda JR, Olivier KN, Zelazny A, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobac-

<sup>3</sup> Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes. 2nd ed. CLSI document M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. [https://clsi.org/media/1463/m24a2\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1463/m24a2_sample.pdf)

<sup>4</sup> Там же.

- terial lung disease and tuberculosis, Hawaii, USA. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):439–47. <https://doi.org/10.3201/eid2303.161827>
8. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):91–9. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.11.002>
  9. McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: current state and new insights. *Chest*. 2015;148(6):1517–27. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0458>
  10. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:123–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.006>
  11. Larsson LO, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al. Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria — clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(12):977–89. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1386563>
  12. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1370–7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0120>
  13. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13–34. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>
  14. Simons S, van Ingen J, Hsueh PR, Van Hung N, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):343–9. <https://doi.org/10.3201/eid1703.100604>
  15. Mencarini J, Cresci C, Simonetti MT, Truppa C, Camiciotoli G, Frilli ML, et al. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease. *Epidemiol Infect*. 2017;145(3):515–22. <https://doi.org/10.1017/S0950268816002521>
  16. Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly growing mycobacteria. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016>
  17. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1604–13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149212>
  18. Henry MT, Inamdar L, O’Riordain D, Schweiger M, Watson JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J*. 2004;23(5):741–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00114004>
  19. Gerogianni I, Papala M, Kostikas K, Petinaki E, Gourgoulis K. Epidemiology and clinical significance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):807–12.
  20. van Ingen J, Benden SA, de Lange WC, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009;64(6):502–6. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.110957>
  21. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009–2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1102–5. <https://doi.org/10.3201/eid2206.151642>
  22. Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, May K, Jamieson FB. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1889–91. <https://doi.org/10.3201/eid1911.130737>
  23. Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, Okumura M, Yoshiyama T, Yoshimori K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):1–8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201303-067OC>
  24. Shahraiki AH, Heidarieh P, Bostanabad SZ, Khosravi AD, Hashemzadeh M, Khandan S, et al. “Multidrug-resistant tuberculosis” may be nontuberculous mycobacteria. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):279–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.001>
  25. Yoon HJ, Choi HY, Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):432. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2532-4>
  26. Shao Y, Chen C, Song H, Li G, Liu Q, Li Y, et al. The epidemiology and geographic distribution of nontuberculous mycobacteria clinical isolates from sputum samples in the eastern region of China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003623. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003623>
  27. Falkingham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):35–41. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.003>
  28. Halstrom S, Price P, Thomson R. Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(2):81–91. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016>
  29. Koh WJ. Nontuberculous mycobacteria — overview. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec>
  30. Fedrizzi T, Meehan CJ, Grottola A, Giacobazzi E, Fregni Serpini G, Tagliazucchi S, et al. Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria. *Sci Rep*. 2017;7:45258. <https://doi.org/10.1038/srep45258>
  31. Tortoli E, Fedrizzi T, Meehan CJ, Trovato A, Grottola A, Giacobazzi E, et al. The new phylogeny of the genus Mycobacterium: The old and the news. *Infect Genet Evol*. 2017;56:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.10.013>
  32. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):110–23. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333573>
  33. Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, Chou CY, Kao CH. Nontuberculosis mycobacterium disease is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide cohort study. *Lung*. 2014;192(3):403–11. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9574-9>
  34. Haverkamp MH, van de Vosse E, van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system. *J Infect*. 2014;68(Suppl 1):S134–50. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.024>
  35. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.001>
  36. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(8):968–80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00089-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00089-4)
  37. Lipner EM, Garcia BJ, Strong M. Network analysis of human genes influencing susceptibility to mycobacterial infections. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146585>
  38. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):597–612. <https://doi.org/10.1586/ers.12.58>
  39. Guarner J. Buruli Ulcer: Review of a neglected skin mycobacterial disease. *J Clin Microbiol*. 2018;56(4):e01507–17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01507-17>
  40. Yano Y, Kitada S, Mori M, Kagami S, Taguri T, Uenami T, et al. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: a retrospective study of 44 cases in Japan. *Respiration*. 2013;85(4):305–11. <https://doi.org/10.1159/000339631>
  41. Jeong SH, Kim SY, Huh HJ, Ki CS, Lee NY, Kang CI, et al. Mycobacteriological characteristics and treatment outcomes in extrapulmonary Mycobacterium abscessus complex infections. *Int J Infect Dis*. 2017;60:49–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.05.007>
  42. van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.11.005>

43. Cowman S, van Ingen J, Griffith DE, Loebinger MR. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900250. <https://doi.org/10.1183/13993003.00250-2019>
44. Richter E, Andres S, Hillemann D. Current microbiological methods in the investigation of mycobacteria. *Pneumologie*. 2015;69(5):276–81. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391960>
45. Fleshner M, Olivier KN, Shaw PA, Adjemian J, Strollo S, Claypool RJ, et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(5):582–7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0807>
46. Heifets L. *Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections*. Boca Raton, Ann Arbor, Boston, London: CRC Press; 2000.
47. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*. 2012;15(3):149–61. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2012.04.001>
48. Philley JV, Griffith DE. Medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(1):65–76. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.001>
49. Litvinov V, Makarova M, Galkina K, Khachatryan E, Krasnova M, Guntupova L, et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203108>
50. Макарова МВ, Хачатурьянц ЕН, Краснова МА, Сафонова СГ, Хахалина АА, Чижова АО и др. Лекарственная чувствительность быстрорастущих микобактерий комплекса *chelonae-abscessus*. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):22–30. [Makarova MV, Khachatryan EN, Krasnova MA, Safonova SG, Khakhalina AA, Chizhova AO, et al. Drug susceptibility of *M. chelonae-abscessus* complex. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya = Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(2):22–30 (In Russ.)]
51. Макарова МВ, Сафонова СГ, Михайлова ЮД, Гунтупова ЛД, Чижова АО, Литвинов ВИ. Изучение лекарственной чувствительности микобактерий комплекса *fortuitum*. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(4):20–7. [Makarova MV, Safonova SG, Mikhailova YuD, Guntupova LD, Chizhova AO, Litvinov VI. The study of drug sensitivity *Mycobacterium fortuitum* complex. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya = Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(4):20–7 (In Russ.)]
52. Макарова МВ, Хачатурьянц ЕН, Краснова МА. Чувствительность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным препаратам. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(6):51–5. [Makarova MV, Khachatryan EN, Krasnova MA. Drug susceptibility of nontuberculous mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(6):51–5 (In Russ.)]

#### Об авторах / Authors

**Макарова Марина Витальевна**, д-р биол. наук. *Marina V. Makarova*, Dr. Sci. (Biol.). **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-2686-0952>

**Гунтупова Лидия Доржиевна**, канд. мед. наук. *Lidiya D. Guntupova*, Cand. Sci. (Med.). **SPIN-код РИНЦ**: 3043-7777, **AuthorID**: 718274

Поступила 23.04.2020

После доработки 20.05.2020

Принята к публикации 27.05.2020

Received 23 April 2020

Revised 20 May 2020

Accepted 27 May 2020