



Лекарственная чувствительность клинических изолятов *Mycobacterium avium* complex

Д. А. СТАРКОВА¹, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ², Н. С. СОЛОВЬЕВА²

¹ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение чувствительности изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*, выделенных от больных микобактериозом на территории Северо-Западного федерального округа, к антибактериальным препаратам с использованием панелей Sensititre SLOMYCO.

Материалы и методы. За период с 2014 по 2020 г. изучены 192 медленно растущих штамма MAC (164 – *M. avium*, 28 – *M. intracellulare*), полученных от ВИЧ-негативных больных микобактериозом легких. Определение лекарственной чувствительности штаммов MAC выполняли с использованием панели из 13 антибактериальных препаратов Sensititre SLOMYCO.

Результаты исследования. Из 13 антибактериальных препаратов кларитромицин также оказался наиболее эффективным в отношении как *M. avium* (67,1%; 110/164), так и *M. intracellulare* (60,7%; 17/28) ($p > 0,05$). Доля чувствительных к линезолиду штаммов *M. avium* и *M. intracellulare* была высока и составляла 57,3 и 53,5%, к амикацину – 57,3 и 53,5% соответственно.

Из четырех антибактериальных препаратов панели Sensititre SLOMYCO (кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид и амикацин), для которых установлены критические концентрации (КК), наиболее эффективным в отношении *M. avium* и *M. intracellulare* являлся кларитромицин. Резистентные к антибиотикам изоляты *M. avium* чаще встречались в группе ранее леченных больных.

Ключевые слова: микобактериоз, *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, лекарственная чувствительность, Sensititre SLOMYCO, минимальная ингибирующая концентрация, антибактериальные препараты

Для цитирования: Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Соловьева Н. С. Лекарственная чувствительность клинических изолятов *Mycobacterium avium* complex // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 39-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-39-47>

Drug Susceptibility of Clinical Isolates of *Mycobacterium Avium* Complex

Д. А. СТАРКОВА¹, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ², Н. С. СОЛОВЬЕВА²

¹Paster St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to study drug susceptibility of *M. avium* and *M. intracellulare* isolates received from patients with mycobacteriosis residing in the North Western Federal District using the Sensititre SLOMYCO panels.

Subjects and Methods. From 2014 to 2020, 192 slow-growing MAC strains (164 – *M. avium*, 28 – *M. intracellulare*) obtained from HIV-negative patients with pulmonary mycobacteriosis were studied. Drug susceptibility testing of MAC strains was performed using the Sensititre SLOMYCO panel consisting of 13 antibacterial drugs.

Results. Of the 13 antibacterial drugs, clarithromycin was also most effective against both *M. avium* (67.1%; 110/164) and *M. intracellulare* (60.7%; 17/28) ($p > 0.05$). The proportion of *M. avium* and *M. intracellulare* strains sensitive to linezolid was high and amounted to 57.3 and 53.5%, as well as to amikacin – 57.3 and 53.5% respectively.

Of the four antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel (clarithromycin, moxifloxacin, linezolid, and amikacin), for which critical concentrations (CC) were established, clarithromycin was the most effective against *M. avium* and *M. intracellulare*. Antibiotic-resistant *M. avium* isolates were more frequent in the group of previously treated patients.

Key words: mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, drug susceptibility, Sensititre SLOMYCO, minimum inhibitory concentration, antibacterial drugs

For citations: Starkova D. A., Zhuravlev V. Yu., Solovieva N. S. Drug susceptibility of clinical isolates of *Mycobacterium avium* complex. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 39-47 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-39-47>

Для корреспонденции:
Старкова Дарья Андреевна
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

Correspondence:
Darya A. Starkova
Email: dariastarkova13@gmail.com

Среди представителей большой группы нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) (более 150 видов) наибольшее клиническое значение имеют медленно растущие бактерии комплекса MAC (*Mycobacterium avium* complex) – *M. avium* и *M. intracellulare*. Являясь возбудителями микобактериоза, MAC могут

вызывать поражения легких у иммунокомпетентных лиц и диссеминированную форму инфекции у ВИЧ-позитивных лиц [4, 8, 14, 16, 19].

До настоящего времени в Российской Федерации отсутствует официальная статистическая регистрация случаев микобактериозов, что не позволяет

оценить истинный уровень заболеваемости. Однако наблюдается неуклонный рост выявляемости МАС: в частности, на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области за период с 2006 по 2011 г. от пациентов с подозрением на туберкулез было выделено около 40 изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*, тогда как с 2012 по 2020 г. – уже более 400 [2]. Только в 2021 г. в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России было выделено 147 изолятов НТМБ, причем 93 (63%) принадлежали к виду *M. avium*. Неуклонный рост выявляемости НТМБ диктует необходимость верификации регистрации каждого случая микобактериоза.

Для назначения эффективной антибактериальной терапии проводится определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителей микобактериоза. В Российской Федерации «Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза» рекомендовано использовать метод на основе определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибактериальных, в том числе и противотуберкулезных препаратов [3]. За рубежом общепринятым стандартом определения лекарственной устойчивости НТМБ является протокол Института по клиническому и лабораторным стандартам США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI), который рекомендует использование метода серийных микроразведений в жидкой питательной среде. Однако протокол CLSI приводит спектр значений МИК для определения таких параметров, как чувствительность, резистентность и промежуточная чувствительность изолятов МАС только для кларитромицина, моксифлоксацина и линезолида. Отсутствие эмпирических пограничных значений для остальных антибиотиков является одной из основных проблем при сравнительном анализе лабораторных данных определения ЛЧ. Доступность стандартизированной системы тестирования ЛЧ изолятов МАС Sensititre SLOMYCO (Thermo Fisher Scientific, США) дает возможность получить сопоставимые значения МИК для медленно растущих микобактерий, что обуславливает распространенность данной тест-системы в различных странах мира [1, 7].

В отечественной литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных как изучению ЛЧ МАС, так и сравнению профилей ЛЧ *M. avium* и *M. intracellulare*.

Цель исследования: изучение чувствительности изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*, выделенных от больных микобактериозом на территории Северо-Западного федерального округа, к антибактериальным препаратам с использованием панелей Sensititre SLOMYCO.

Материалы и методы

Изучены 192 изолята медленно растущих МАС (164 – *M. avium*, 28 – *M. intracellulare*), получен-

ных от ВИЧ-негативных больных микобактериозом легких за период с 2014 по 2020 г. в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (СПбНИИФ). Изоляты НТМБ выделены при культивировании клинического материала (мокрота, промывные воды бронхов, жБАЛ, гной, биопсийный материал) на средах Левенштейна – Йенсена, Финна II и Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 BD USA.

Первичную групповую идентификацию клинических изолятов НТМБ проводили с использованием иммунохроматографического теста (ТВ Ag MPT64 Rapid; Standard Diagnostics, Корея) и микроскопического исследования препаратов культур с окраской по Цилю – Нильсену. Видовую идентификацию рекультивированных изолятов микобактерий осуществляли в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с использованием тест-системы для идентификации НТМБ GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Определение ЛЧ изолятов МАС выполняли с использованием панели Sensititre Myco SLOMYCO (Thermo Fisher Scientific, США), которая служит для определения МИК методом двухкратных микроразведений в лунках 13 антибактериальных препаратов: амикацин (AMI, 1-64 мкг/мл), ципрофлоксацин (CIP, 0,12-16,00 мкг/мл), кларитромицин (CLA, 0,06-64,00 мкг/мл), доксициклин (DOX, 0,12-16,00 мкг/мл), этамбутол (EMB, 0,5-16,0 мкг/мл), этионамид (ETH, 0,3-20,0 мкг/мл), изониазид (INH, 0,25-8,00 мкг/мл), линезолид (LZD, 1-64 мкг/мл), моксифлоксацин (MXF, 0,12-8,00 мкг/мл), рифабутин (RFB, 0,25-8,00 мкг/мл), рифампицин (RIF, 0,12-8,00 мкг/мл), стрептомицин (STR, 0,5-64,0 мкг/мл), триметоприм/сульфаметоксазол (SXT, 0,12/4,75-8/152 мкг/мл). Постановку и анализ результатов теста ЛЧ проводили согласно инструкции производителя: 100 мкл суспензии культуры микобактерий (в концентрации 5×10^5 КОЕ/мл) вносили в 96-луночные планшеты и инкубировали при 37°С в течение 7-14 сут до появления роста культуры в контрольной ячейке с использованием бактериологического анализатора Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (Великобритания).

Согласно протоколу CLSI, для интерпретации параметров чувствительности (S, Susceptible), резистентности (R, Resistant) и промежуточной чувствительности (I, Intermediate) изолятов МАС использовали следующие значения МИК – CLA: $S \leq 8$ мкг/мл, $I = 16$ мкг/мл, $R \geq 32$ мкг/мл; MXF: $S \leq 1$ мкг/мл, $I = 2$ мкг/мл, $R \geq 4$ мкг/мл; LZD: $S \leq 8$ мкг/мл, $I = 16$ мкг/мл, $R \geq 32$ мкг/мл) (Clinical Laboratory Standards Institute, 2018). МИК амикацина интерпретировали в соответствии с Brown-Elliott et al. (AMI: $S \leq 16$ мкг/мл, $I = 32$ мкг/мл, $R \geq 64$ мкг/мл) [5].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ресурса «Медицинская ста-

тистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Видовая идентификация 192 изолятов МАС выявила принадлежность к *M. avium* 164 (85,4%) и *M. intracellulare* – 28 (14,6%) изолятов. Из 164 изолятов *M. avium* 116 были выделены от впервые выявленных больных микобактериозом легких, 48 – от ранее леченных больных (с неизвестной схемой лечения). Все изоляты *M. intracellulare* были получены от впервые выявленных больных. Распределение МИК антибактериальных препаратов панели Sensititre SLOMYCO у включенных в исследование клинических изолятов МАС представлено в табл. 1.

Многочисленные исследования, проведенные в зарубежных странах, демонстрируют высокую чувствительность к кларитромицину более 90% изолятов МАС [6, 13, 15, 20]. Согласно результатам исследований, проведенных в Москве, доля чувствительных к кларитромицину изолятов *M. avium* была ниже и составляла 86,4%, однако у *M. intracellulare* достигала 100% [12].

В нашем исследовании из четырех АБП, для которых установлены значения КК, кларитромицин также оказался наиболее эффективным в отношении как *M. avium* (67,1%; 110/164), так и *M. intracellulare* (60,7%; 17/28), причем различия между группами чувствительных к нему изолятов обоих видов не были статистически значимы ($p > 0,05$) (табл. 2). Полученные данные в целом согласуются с приведенными выше результатами зарубежных и российских авторов, однако в нашем исследовании доли чувствительных к кларитромицину изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* оказались значительно ниже.

Из 164 изолятов *M. avium* 5 (3,0%) были устойчивы к трем антибактериальным препаратам, за

Таблица 1. Распределение МИК антибактериальных препаратов у включенных в исследование клинических изолятов МАС

Table 1. Distribution of MIC of antibacterial drugs in *Mycobacterium Avium* complex clinical isolates used in the study

Антибактериальный препарат	Количество изолятов, абс. (%)		
	МИК, мкг/мл	<i>M. avium</i> , n = 164	<i>M. intracellulare</i> , n = 28
Этамбутол	0,5	1 (0,6)	-
	1,0	-	1 (3,6)
	2,0	2 (1,2)	2 (7,1)
	4,0	6 (3,7)	3 (10,7)
	8,0	44 (26,8)	6 (21,4)
	16,0	111 (67,7)	16 (57,1)
Этионамид	0,3	3 (1,8)	-
	0,6	15 (9,1)	-
	1,2	12 (7,3)	1 (3,6)
	2,5	16 (9,8)	1 (3,6)
	5,0	16 (9,8)	3 (10,7)
	10,0	10 (6,1)	2 (7,1)
	20,0	92 (56,1)	21 (75,0)
Изониазид	0,25	-	-
	0,5	-	-
	1,0	-	-
	2,0	2 (1,2)	-
	4,0	2 (1,2)	2 (7,1)
	8,0	160 (97,6)	26 (92,9)
Рифабутин	0,25	76 (46,3)	9 (32,1)
	0,5	6 (3,7)	6 (21,4)
	1,0	10 (6,1)	-
	2,0	6 (3,7)	-
	4,0	2 (1,2)	-
	8,0	64 (39,0)	13 (46,4)
Рифампицин	0,12	52 (31,7)	9 (32,1)
	0,25	25 (15,2)	5 (17,9)
	0,5	6 (3,7)	1 (3,6)
	1,0	6 (3,7)	-
	2,0	11 (6,7)	1 (3,6)
	4,0	5 (3,0)	-
	8,0	59 (36,0)	12 (42,9)
Стрептомицин	0,5	18 (11,0)	-
	1,0	20 (12,2)	4 (14,3)
	2,0	34 (20,7)	9 (32,1)
	4,0	16 (9,8)	2 (7,1)
	8,0	10 (6,1)	1 (3,6)
	16,0	3 (1,8)	1 (3,6)
	32,0	8 (4,9)	-
	64,0	55 (33,5)	11 (39,3)

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Антибактериальный препарат	Количество изолятов, абс. (%)		
	МИК, мкг/мл	<i>M. avium</i> , n = 164	<i>M. intracellulare</i> , n = 28
Ципрофлоксацин	0,12	31 (18,9)	1 (3,6)
	0,25	20 (12,2)	1 (3,6)
	0,5	28 (17,1)	13 (46,4)
	1,0	12 (7,3)	-
	2,0	7 (4,3)	1 (3,6)
	4,0	12 (7,3)	1 (3,6)
	8,0	4 (2,4)	-
Доксициклин	16,0	50 (30,5)	11 (39,3)
	0,12	14 (8,5)	1 (3,6)
	0,25	15 (9,1)	2 (7,1)
	0,5	31 (18,9)	4 (14,3)
	1,0	6 (3,7)	3 (10,7)
	2,0	7 (4,3)	3 (10,7)
	4,0	9 (5,5)	2 (7,1)
Триметоприм/сульфаметоксазол	8,0	12 (7,3)	-
	16,0	70 (42,7)	13 (46,4)
	0,12/2,4	40 (24,4)	1 (3,6)
	0,25/4,8	12 (7,3)	5 (17,9)
	0,5/9,5	9 (5,5)	4 (14,3)
	1,0/19,0	8 (4,9)	2 (7,1)
	2,0/38,0	18 (11,0)	1 (3,6)
Кларитромицин	4,0/76,0	9 (5,5)	2 (7,1)
	8,0/152,0	68 (41,5)	13 (46,4)
	0,06	29 (17,7)	7 (25,0)
	0,12	25 (15,2)	1 (3,6)
	0,25	9 (5,5)	2 (7,1)
	0,5	18 (11,0)	4 (14,3)
	1,0	11 (6,7)	2 (7,1)
	2,0	6 (3,7)	-
	4,0	2 (1,2)	1 (3,6)
	8,0	9 (5,5)	-
	16,0	3 (1,8)	-
Амикацин	32,0	-	-
	64,0	52 (31,7)	11 (39,3)
	1,0	34 (20,7)	2 (7,1)
	2,0	17 (10,4)	6 (21,4)
	4,0	16 (9,8)	5 (17,9)
	8,0	10 (6,1)	2 (7,1)
	16,0	17 (10,4)	1 (3,6)
Линезолид	32,0	7 (4,3)	-
	64,0	63 (38,4)	12 (42,9)
	1,0	71 (43,3)	11 (39,3)
	2,0	13 (7,9)	4 (14,3)
	4,0	10 (6,1)	1 (3,6)
	8,0	-	-
	16,0	11 (6,7)	-
Моксифлоксацин	32,0	3 (1,8)	-
	64,0	56 (34,1)	12 (42,9)
	0,12	3 (1,8)	1 (3,6)
	0,25	3 (1,8)	-
	0,5	20 (12,2)	1 (3,6)
	1,0	17 (10,4)	2 (7,1)
	2,0	21 (12,8)	7 (25,0)
Моксифлоксацин	4,0	21 (12,8)	3 (10,7)
	8,0	79 (48,2)	14 (50,0)

исключением кларитромицина. Промежуточная чувствительность к кларитромицину в нашем исследовании встречалась редко – 1,8% и только у *M. avium* (рис. 1). В клинической практике промежуточные значения являются показанием для назначения максимально высоких доз ряда антибиотиков, что зачастую приводит к положительной динамике лечения.

Доля чувствительных к амикацину изолятов *M. avium* составляла 57,3%. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных в Южной Корее (52,6%) и России [1, 10]. Согласно данным авторов из Европы и Азии,

доля чувствительных к амикацину изолятов была значительно выше – более 80% [9, 11, 17], в то время как авторы из Нидерландов отметили 100%-ную устойчивость *M. avium* к амикацину [18]. По данным Litvinov et al. (2018), 71,5% российских изолятов *M. avium* являлись чувствительными к амикацину [12].

Показатели чувствительности клинических изолятов МАС к линезолиду и моксифлоксацину также носят противоречивый характер. Так, в европейских странах отмечают низкую чувствительность изолятов МАС к линезолиду (менее 15%) и моксифлоксацину (до 25%) [20]. Однако

Таблица 2. Сравнительная характеристика лекарственной чувствительности включенных в исследование клинических изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* к антибактериальным препаратам панели Sensititre SLOMYCO, для которых установлены значения КК

Table 2. Comparative characteristics of drug susceptibility of *M. avium* and *M. intracellulare* clinical isolates used in the study to antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel for which CC values were established

Антибактериальный препарат	Количество изолятов, абс. (%)									
	S*		χ^2	p	I**		R**		χ^2	p
	<i>M. avium</i> n = 164	<i>M. intracellulare</i> n = 28			<i>M. avium</i> n = 164	<i>M. intracellulare</i> n = 28	<i>M. avium</i> n = 164	<i>M. intracellulare</i> n = 28		
Кларитромицин	110 (67,1)	17 (60,7)	0,432	0,512	3 (1,8)	0	51 (31,1)	11 (39,3)	0,733	0,392
Амикацин	94 (57,3)	15 (53,5)	0,137	0,712	7 (4,3)	1 (3,6)	63 (38,4)	12 (42,9)	0,198	0,657
Линезолид	94 (57,3)	16 (57,1)	0,000	0,987	11 (6,7)	0	59 (36,0)	12 (42,9)	0,486	0,486
Моксифлоксацин	44 (26,8)	4 (14,3)	2,007	0,157	20 (12,2)	7 (25,0)	100 (61,0)	17 (60,7)	0,001	0,980

Примечание: * Susceptible – чувствительные изоляты, ** Intermediate – изоляты с промежуточной чувствительностью, *** Resistant – устойчивые изоляты

в Японии, Китае и Тайване доля чувствительных к линезолиду и моксифлоксацину изолятов *M. avium* достигала более 70%, а *M. intracellulare* – 90% [9, 11, 21]. В нашем исследовании доля чувствительных к линезолиду изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* была высока и составляла 57,3 и 53,5%, к моксифлоксацину – 26,8 и 14,3% соответственно (рис. 2). Доля чувствительных к линезолиду изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*,

выделенных в Москве, составляла 6,8 и 40%, к моксифлоксацину – 47,2 и 37,5% соответственно [12]. Противоречивые результаты теста ЛЧ могут быть обусловлены разными критериями оценки полученных результатов, выборкой клинических изолятов, а также наличием/отсутствием видовой дифференциации комплекса MAC.

В 100% (4/4) случаев доля резистентных изолятов *M. intracellulare* была выше, нежели *M. avium*,

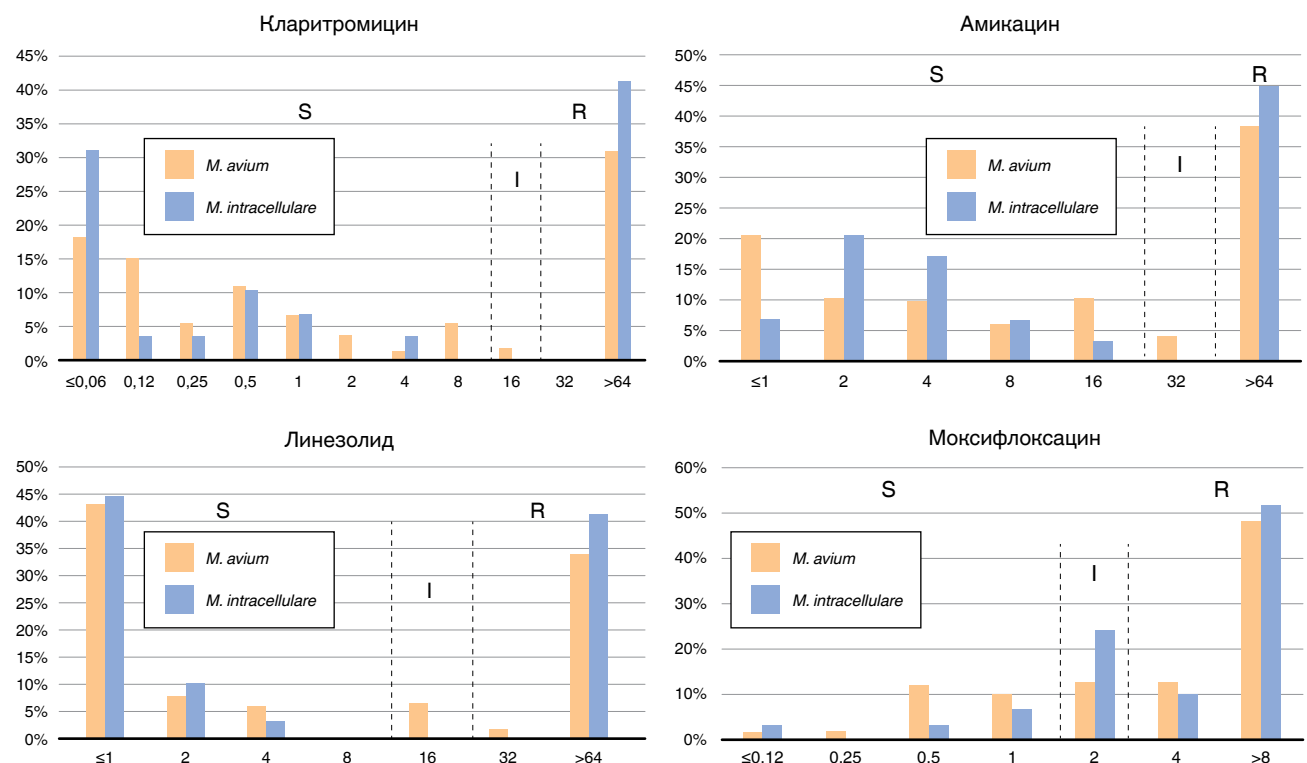


Рис. 1. Распределение МИК антибактериальных препаратов (амикацин, кларитромицин, линезолид, моксифлоксацин) у клинических изолятов *M. avium* (n = 164) и *M. intracellulare* (n = 28). Вертикальные пунктирные линии отображают пограничные значения МИК для чувствительных (S), промежуточных (I) и устойчивых (R) штаммов MAC

Fig. 1. Distribution of MICs of antibacterial drugs (amikacin, clarithromycin, linezolid, and moxifloxacin) in clinical isolates of *M. avium* (n = 164) and *M. intracellulare* (n = 28). Vertical dotted lines represent breakpoint MICs for susceptible (S), intermediate (I), and resistant (R) MAC strains

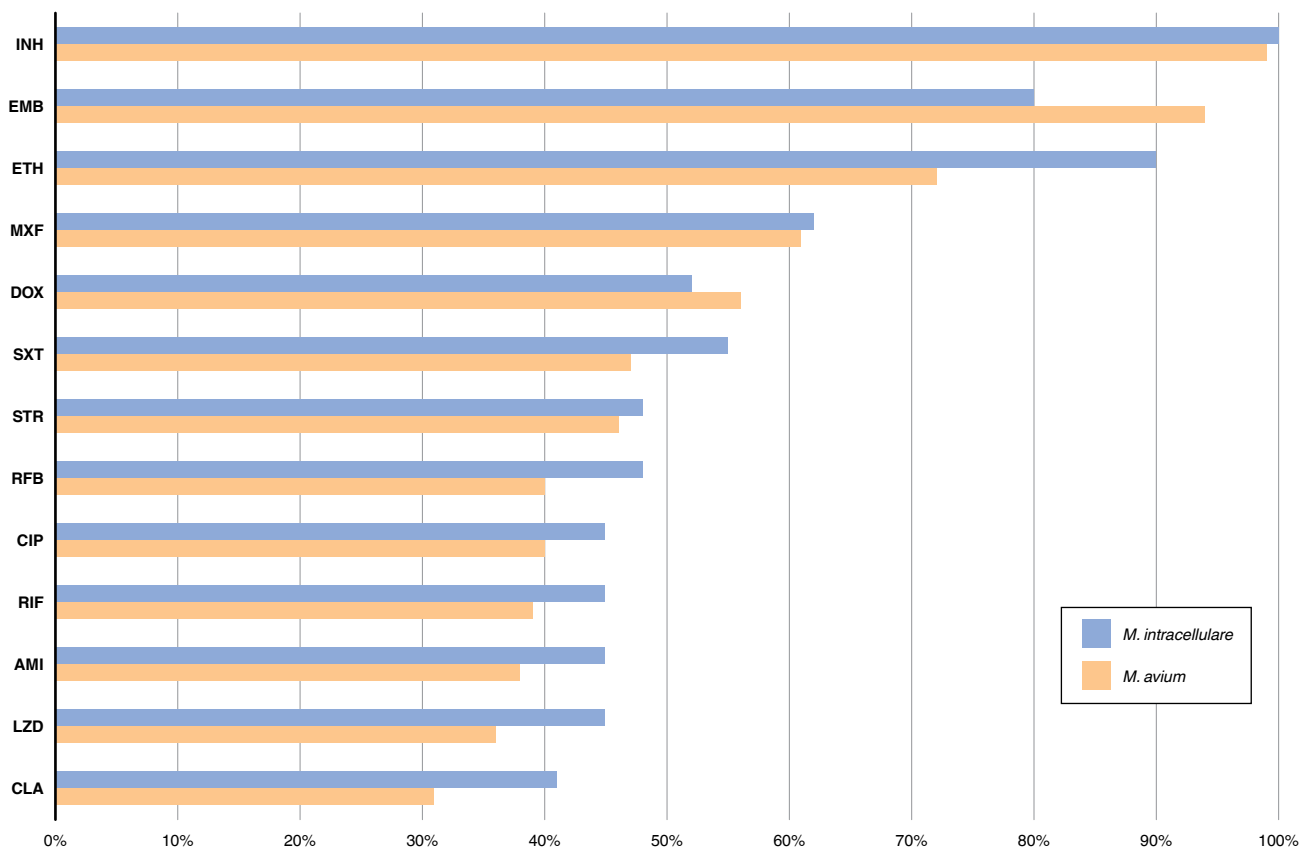


Рис. 2. Доли штаммов *M. avium* и *M. intracellulare*, устойчивых к антибактериальным препаратам панели Sensititre SLOMYCO (амикацин AMI, ципрофлоксацин CIP, кларитромицин CLA, доксициклин DOX, этамбутол EMB, этионамид ETH, изониазид INH, линезолид LZD, моксифлоксацин MXF, рифабутин RFB, рифампицин RIF, стрептомицин STR, триметоприм/сульфаметоксазол SXT)

Fig. 2. Proportion of *M. avium* and *M. intracellulare* strains resistant to antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel (amikacin, AMI, ciprofloxacin, CIP, clarithromycin, CLA, doxycycline, DOX, ethambutol, EMB, ethionamide, ETH, isoniazid, INH, linezolid, LZD, moxifloxacin, MXF, rifabutin, RFB, rifampicin, RIF, streptomycin, STR, trimethoprim/sulfamethoxazole, SXT)

однако статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2). Таким образом, несмотря на отсутствие данных о тяжести клинических проявлений MAC-инфекции, полученные данные согласуются с результатами исследований, описывающих более низкие показатели ответа на лечение в случае инфекции *M. intracellulare* по сравнению с *M. avium* [6, 22].

Известно, что макролиды являются наиболее эффективными в отношении изолятов MAC, однако в руководстве, изданном Американским торакальным обществом / Американским обществом инфекционных заболеваний (ATS/IDSA), есть предупреждение о невозможности проведения монотерапии для лечения MAC-инфекции ввиду возможного развития резистентности возбудителей к данной группе антибиотиков и рекомендована комбинированная схема из макролидов (кларитромицин или азитромицин), рифампицина и этамбутола [20]. В нашем исследовании доля чувствительных к кларитромицину изолятов *M. avium* была на 20% выше у впервые выявленных больных по сравнению с ранее лечеными ($\chi^2 = 6,296$; $p = 0,013$) (рис. 3).

Доля чувствительных к моксифлоксацину, линезолиду и амикацину изолятов *M. avium* у ранее леченных больных также была меньше по сравнению с таковой у впервые выявленных больных (рис. 3). Таким образом, резистентные изоляты *M. avium* чаще встречались в группе ранее леченных больных. К сожалению, ввиду отсутствия данных о схеме лечения пациентов с повторным выделением *M. avium* выявить закономерности нарастания доли резистентных изолятов на фоне антибактериальной терапии не представлялось возможным.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений: недостаточность клинических и эпидемиологических данных не позволяет выявить корреляцию между результатами тестирования ЛЧ *in vitro* и клиническим ответом, а также отследить динамику развития резистентности к антибиотикам в процессе лечения.

В клинической практике зачастую наблюдается расхождение между результатами теста ЛЧ изолятов MAC *in vitro* и ответом на соответствующее лечение *in vivo*. Поэтому выбор схемы лечения требует не только определения значений МИК, но и учета фармакокинетических и фармакодинамиче-

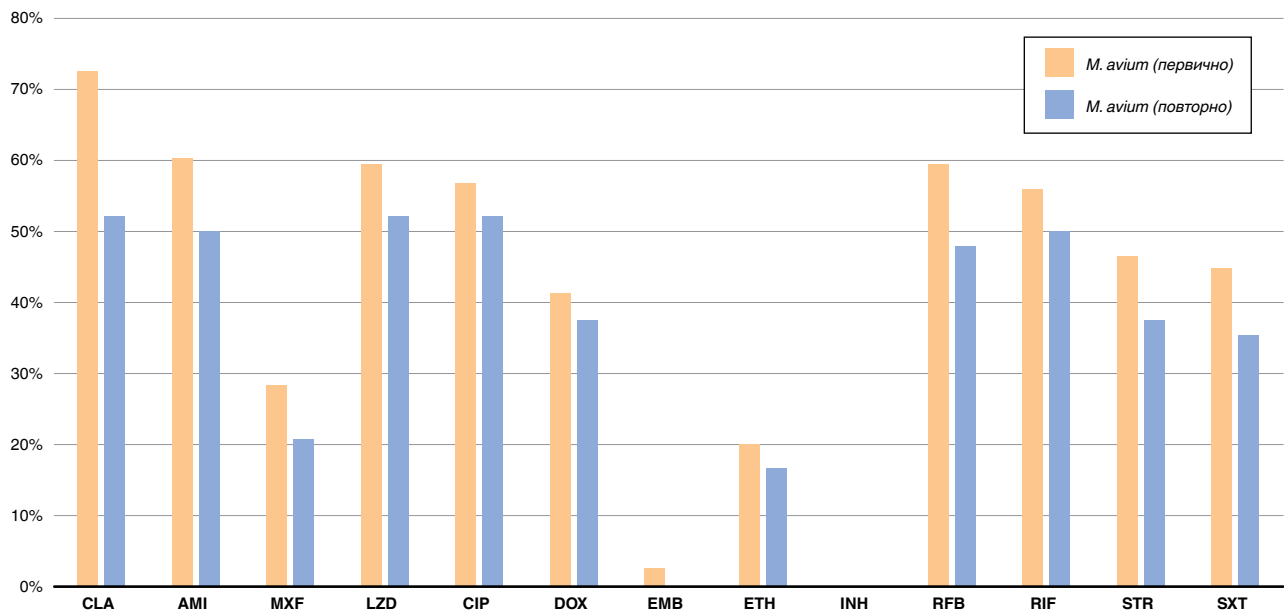


Рис. 3. Распределение долей чувствительных к антибактериальным препаратам панели Sensititre SLOMYCO (амикацин AMI, ципрофлоксацин CIP, кларитромицин CLA, доксициклин DOX, этамбутол EMB, этионамид ETH, изониазид INH, линезолид LZD, моксифлоксацин MXF, рифабутин RFB, рифампицин RIF, стрептомицин STR, триметоприм/сульфаметоксазол SXT) штаммов *M. avium*, выделенных от впервые выявленных больных ($n = 116$) и ранее леченных больных ($n = 48$)

Fig. 3. Proportion of *M. avium* and *M. intracellulare* strains resistant to antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel (amikacin, AMI, ciprofloxacin, CIP, clarithromycin, CLA, doxycycline, DOX, ethambutol, EMB, ethionamide, ETH, isoniazid, INH, linezolid, LZD, moxifloxacin, MXF, rifabutin, RFB, rifampicin, RIF, streptomycin, STR, trimethoprim/sulfamethoxazole, SXT) isolated from new patients ($n = 116$) and previously treated patients ($n = 48$)

ских характеристик препарата. При этом следует учитывать, что эффективность лечения может быть достигнута за счет синергичного эффекта комбинированной терапии. Это диктует необходимость введения регламентированных критериев постановки и интерпретации результатов определения ЛЧ НТМБ, а также получения большего количества клинических данных, которые позволили бы установить корреляцию между активностью лекарственных препаратов *in vitro* и *in vivo*.

Выводы

Из четырех антибактериальных препаратов панели Sensititre SLOMYCO (кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид и амикацин), для которых установлены КК, наиболее эффективным в отношении *M. avium* и *M. intracellulare* являлся кларитромицин. Резистентные к антибиотикам изоляты *M. avium* чаще встречались в группе ранее леченных больных.

Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору Ольге Викторовне Нарвской за ценные замечания и оказанную помощь при написании статьи.

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. Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г. и др. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 43-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50>.
2. Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А. и др. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 16-22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>
3. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиоло-

REFERENCES

1. Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G. et al. Drug susceptibility of the slow growing non-tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 4, pp. 43-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50>.
2. Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A. et al. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North Western Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 16-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>
3. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations

- гической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2015. – 46 с.
4. Adachi Y., Tsuyuguchi K., Kobayashi T. et al. Effective treatment for clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease // *J. Infect. Chemother.* – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 676-680. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.008.
 5. Brown-Elliott B. A., Iakhiaeva E., Griffith D. E. et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – № 51. – P. 3389e94.
 6. Cho E. H., Huh H. J., Song D. J. et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens // *J. Infect. Chemother.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 315-318. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.022.
 7. Clinical Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd ed. CLSI document M24. // Clinical Laboratory Standards Institute. 2018.
 8. Cowman S., van Ingen J., Griffith D. E. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019.
 9. Huang C. C., Wu M. F., Chen H. C. et al. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-cycloserine and dapson against 83 *Mycobacterium avium* complex clinical isolates // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 636-643. doi: 10.1016/j.jmii.2017.05.001.
 10. Kwon Y. S., Daley C. L., Koh W. J. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2019. – Vol. 13, № 9. – P. 851-861. doi: 10.1080/17476348.2019.1638765.
 11. Li G., Pang H., Guo Q. et al. Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 364-374. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.024.
 12. Litvinov V., Makarova M., Galkina K. et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. 0203108. doi: 10.1371/journal.pone.0203108.
 13. Maurer F. P., Pohle P., Kernbach M. et al. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium*-intracellular complex // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 379.e1-379.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.010.
 14. Saxena S., Spaink H. P., Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models // *Biology (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 96. doi: 10.3390/biology10020096.
 15. Schulthess B., Schäfle D., Kälin N. et al. Drug susceptibility distributions of *Mycobacterium chimaera* and other non-tuberculous mycobacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, № 5. – P. e02131-20. doi: 10.1128/AAC.02131-20.
 16. Tateishi Y., Ozeki Y., Nishiyama A. et al. Comparative genomic analysis of *Mycobacterium intracellulare*: implications for clinical taxonomic classification in pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellular complex disease // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 103. doi: 10.1186/s12866-021-02163-9.
 17. Uchiya K. I., Asahi S., Futamura K. et al. Antibiotic susceptibility and genotyping of *Mycobacterium avium* strains that cause pulmonary and disseminated infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. e02035-17. doi: 10.1128/AAC.02035-17.
 18. van Ingen J., van der Laan T., Dekhuijzen R. et al. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 169-173. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.023.
 19. Wang D. M., Liao Y., Li Q. F. et al. Drug resistance and pathogenic spectrum of patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria and human-immunodeficiency virus in Chengdu, China // *Chin. Med. J.* – 2019. – Vol. 132, № 11. – P. 1293-1297. doi: 10.1097/CM9.0000000000000235.
 20. Wetzstein N., Kohl T. A., Andres S. et al. Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in *Mycobacterium avium* complex // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – № 93. – P. 320-328. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.059.
 21. Yamaba Y., Ito Y., Suzuki K. et al. Moxifloxacin resistance and genotyping of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolates in Japan // *J. Infect. Chemother.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 995-1000. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.028.
 22. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 491-495. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.012.
 - in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2015, 46 p.
 4. Adachi Y., Tsuyuguchi K., Kobayashi T. et al. Effective treatment for clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *J. Infect. Chemother.*, 2020, vol. 26, no. 7, pp. 676-680. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.008.
 5. Brown-Elliott B.A., Iakhiaeva E., Griffith D.E. et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, no. 51, pp. 3389e94.
 6. Cho E.H., Huh H.J., Song D.J. et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J. Infect. Chemother.*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 315-318. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.022.
 7. Clinical Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd ed. CLSI document M24. Clinical Laboratory Standards Institute. 2018.
 8. Cowman S., van Ingen J., Griffith D.E. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019.
 9. Huang C.C., Wu M.F., Chen H.C. et al. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-cycloserine and dapson against 83 *Mycobacterium avium* complex clinical isolates. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 636-643. doi: 10.1016/j.jmii.2017.05.001.
 10. Kwon Y.S., Daley C.L., Koh W.J. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2019, vol. 13, no. 9, pp. 851-861. doi: 10.1080/17476348.2019.1638765.
 11. Li G., Pang H., Guo Q. et al. Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 364-374. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.024.
 12. Litvinov V., Makarova M., Galkina K. et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. 0203108. doi: 10.1371/journal.pone.0203108.
 13. Maurer F.P., Pohle P., Kernbach M. et al. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium*-intracellular complex. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 379.e1-379.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.010.
 14. Saxena S., Spaink H.P., Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 2, 96. doi: 10.3390/biology10020096.
 15. Schulthess B., Schäfle D., Kälin N. et al. Drug susceptibility distributions of *Mycobacterium chimaera* and other non-tuberculous mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2021, vol. 65, no. 5, pp. e02131-20. doi: 10.1128/AAC.02131-20.
 16. Tateishi Y., Ozeki Y., Nishiyama A. et al. Comparative genomic analysis of *Mycobacterium intracellulare*: implications for clinical taxonomic classification in pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellular complex disease. *BMC Microbiol.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 103. doi: 10.1186/s12866-021-02163-9.
 17. Uchiya K.I., Asahi S., Futamura K. et al. Antibiotic susceptibility and genotyping of *Mycobacterium avium* strains that cause pulmonary and disseminated infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 64, no. 4, pp. e02035-17. doi: 10.1128/AAC.02035-17.
 18. van Ingen J., van der Laan T., Dekhuijzen R. et al. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2010, vol. 35, no. 2, pp. 169-173. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.023.
 19. Wang D.M., Liao Y., Li Q.F. et al. Drug resistance and pathogenic spectrum of patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria and human-immunodeficiency virus in Chengdu, China. *Chin. Med. J.*, 2019, vol. 132, no. 11, pp. 1293-1297. doi: 10.1097/CM9.0000000000000235.
 20. Wetzstein N., Kohl T.A., Andres S. et al. Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in *Mycobacterium avium* complex. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, no. 93, pp. 320-328. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.059.
 21. Yamaba Y., Ito Y., Suzuki K. et al. Moxifloxacin resistance and genotyping of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolates in Japan. *J. Infect. Chemother.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 995-1000. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.028.
 22. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2015, vol. 45, no. 5, pp. 491-495. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Старкова Дарья Андреевна

ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии
и микробиологии им. Пастера»,
кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии
и эволюционной генетики/старший научный сотрудник
лаборатории идентификации патогенов.
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
Тел.: 8 (812) 233-21-49.
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Журавлев Вячеслав Юрьевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
координатор направления «Лабораторная диагностика»,
руководитель лаборатории этиологической диагностики.
Тел.: 8 (812) 775-75-55.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Соловьева Наталья Сергеевна

кандидат медицинских наук, врач-бактериолог высшей
категории, заведующая бактериологической лабораторией.
Тел. 8 (812) 775-75-55
E-mail: baclab@spbniif.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Darya A. Starkova

Paster St. Petersburg Research Institute of Epidemiology
and Microbiology,
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory,
Senior Researcher of Laboratory for Pathogen Identification.
14, Mira St., St. Petersburg, 197101.
Phone: +7 (812) 233-21-49.
Email: dariastarkova13@gmail.com

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036.

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
Coordinator of Laboratory Diagnostics Unit, Head of
Laboratory for Etiological Diagnostics.
Phone: +7 (812) 775-75-55.
Email: jouravlev-slava@mail.ru

Natalya S. Solovieva

Candidate of Medical Sciences, Bacteriologist of Superior Merit,
Head of Bacteriological Laboratory.
Phone: +7 (812) 775-75-55
Email: baclab@spbniif.ru

Поступила 28.08.2022

Submitted as of 28.08.2022