

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
 Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
 214019, г. Смоленск, а/я 5.
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

- 93 Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Султанова Ф.М., Балыкина Ю.Е. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19
- 108 Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А., Азизов И.С., Гольман И.А., Осипова Н.Н., Привольнев В.В., Стецюк О.У., Соколовская В.В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг?
- 134 Рыбалкина Т.Н., Пульнова Н.Л., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Спиридонова А.С., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И. Роль пневмоцист в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов с ортотопической трансплантацией сердца
- 139 Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Рогова Т.В., Магандалиева А.С., Керефова М.А. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца

Антибиотикорезистентность

- 147 Умпелева Т.В., Шульгина М.В., Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И. Чувствительность к антибактериальным препаратам нетуберкулезных микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*, выделенных у пациентов Уральского федерального округа
- 156 Ермолаева С.А., Карпова Т.И., Андриянов П.А., Журилов П.А., Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Кунда М.С., Лискова Е.А., Груздева О.А., Климова Е.А., Посуховский Е.А., Кареткина Г.Н., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н., Пронина Т.В., Тартаковский И.С. Распространение антимикробной устойчивости среди клинических и пищевых изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных в Москве в 2019–2021 гг.

Антимикробные препараты

- 165 Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Халиулин А.В. Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов

Лабораторная диагностика

- 171 Мальчикова А.О., Клясова Г.А. *In house* метод ускоренной идентификации грибов из положительной гемокультуры с помощью матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии у больных с инфекцией кровотока

Опыт работы

- 181 Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации)

Чувствительность к антибактериальным препаратам нетуберкулезных микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*, выделенных у пациентов Уральского федерального округа

Умпелева Т.В., Шульгина М.В., Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И.

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Контактный адрес:

Диана Владимировна Вахрушева
Эл. почта: vakhrusheva@urniif.ru

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, комплекс *Mycobacterium avium*, антибиотико-резистентность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Проанализировать распределение значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибактериальных препаратов (АБП) для медленно растущих нетуберкулезных микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*, выделенных от пациентов Уральского федерального округа.

Материалы и методы. Определены МПК 13 АБП для 33 изолятов *M. avium* и 34 изолятов *M. intracellulare*, выделенных из клинического материала 67 больных микобактериозом или коинфекцией туберкулеза и микобактериоза в 2018–2021 гг. Определение чувствительности изолятов к 12 АБП (амикацин, стрептомицин, кларитромицин, этамбутол, рифабутин, рифампицин, цiproфлоксацин, этионамид, изониазид, линезолид, моксифлоксацин, доксициклин) проводили на планшетах «SLOMYCO» бактериологической тест-системы Sensititre методом серийных микроразведений. Интерпретацию результатов проводили на основании пограничных значений МПК, указанных в рекомендациях CLSI (2018) для амикацина, кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина для микобактерий комплекса *M. avium*; для цiproфлоксацина, доксициклина, рифабутина и рифампицина – для других медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. Для этамбутола, изониазида, стрептомицина и этионамида пограничные значения МПК не установлены, поэтому разделение изолятов на категории по чувствительности к этим АБП не проводили, но проводили анализ распределения значений МПК.

Результаты. Определен процент изолятов, сохранивших чувствительность (включая чувствительные при увеличенной экспозиции) к АБП (к каждому препарату отдельно и к нескольким АБП). Доля изолятов, чувствительных к амикацину, составила 96,9% для *M. avium* и 97,0% – для *M. intracellulare*; к кларитромицину – 84,8% и 97,1%; к линезолиду – 9,1% и 23,5%; к моксифлоксацину – 57,6% и 38,2% соответственно. Большинство изолятов как *M. avium*, так и *M. intracellulare* были резистентными к цiproфлоксацину, доксициклину и рифампицину. Для 84,4% изолятов *M. avium* и 67,7% *M. intracellulare* МПК этамбутола превышала 8 мг/л. Большинство изолятов сохраняли чувствительность к нескольким препаратам одновременно: 64,2% изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* были чувствительны минимум к трем из исследованных препаратов, рекомендованных для лечения инфекций, вызванных МАК.

Выводы. Наиболее эффективными в отношении микобактерий комплекса *M. avium* являются АБП из группы макролидов и аминогликозидов. Применение макролида в комбинации с рифабутином и амикацином или моксифлоксацином и амикацином может повысить эффективность терапии микобактериозов, вызванных *M. avium* и *M. intracellulare*.

Original Article

Antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium avium* complex mycobacteria isolated from patients in Ural Federal District of the Russian Federation

Umpeleva T.V., Shulgina M.V., Vakhrusheva D.V., Eremeeva N.I.

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg, Russia

Contacts:

Diana V. Vakhrusheva
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Key words: nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, antimicrobial resistance.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To assess minimal inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobials for *Mycobacterium avium* complex (MAC) mycobacteria isolated from patients in Ural Federal District of the Russian Federation.

Materials and methods. We determined MICs for 33 *M. avium* and 34 *M. intracellulare* strains isolated from 67 patients with mycobacteriosis or tuberculosis/mycobacteriosis co-infection during 2018–2019. SLOMYCO Sensititre test-system was used for susceptibility testing to 12 antibiotics: amikacin, streptomycin, clarithromycin, ethambutol, rifabutin, rifampicin, ciprofloxacin, ethionamide, isoniazid, linezolid, moxifloxacin, and doxycycline. Mycobacteria isolates were categorized according to their MICs as “susceptible”, “susceptible with increased exposure to the drug”, and “resistant” using CLSI breakpoints (2018). Breakpoints for amikacin, clarithromycin, linezolid and moxifloxacin were available for *M. avium* complex, for ciprofloxacin, doxycycline, rifabutin, rifampicin – for slow growing nontuberculous mycobacteria other than MAC mycobacteria. Breakpoints for ethambutol, isoniazid, streptomycin and ethionamide were not available.

Умпелева Т.В. и соавт.

Чувствительность к антибактериальным препаратам микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*

Results. Rates of susceptibility of *M. avium* and *M. intracellulare* were: amikacin – 96.9% and 97.0%, clarithromycin – 84.8% and 97.1%, linezolid – 9.1% and 23.5%, moxifloxacin – 57.6% and 38.2%, respectively. Majority of *M. avium* and *M. intracellulare* isolates were resistant to ciprofloxacin, doxycycline, and rifampicin. Ethambutol MICs for 84.4% of *M. avium* and for 67.7% of *M. intracellulare* isolates were > 8 mg/L. The majority of studied isolates (64.2%) were susceptible to at least three antimicrobials for the treatment of infections caused by MAC mycobacteria.

Conclusions. Macrolides and aminoglycosides were the most effective against MAC mycobacteria in our study. Use of macrolides in combination with rifabutin and amikacin or moxifloxacin and amikacin may increase treatment efficacy in infections caused by *M. avium* and *M. intracellulare*.

Введение

В последние десятилетия на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в России наблюдается увеличение частоты случаев микобактериозов, в первую очередь у пациентов с иммунодефицитами как инфекционной, так и неинфекционной природы [1–3]. Среди нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), вызывающих заболевания у человека, в России и в мире лидируют медленно растущие микобактерии, относящиеся к комплексу *Mycobacterium avium* (МАК) [4, 5]. К МАК относятся два вида микобактерий, имеющие клиническое значение, – *M. avium* и *M. intracellulare* [6].

В России выпускаются и регулярно пересматриваются клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза [7], а также клинические и методические рекомендации по организации и проведению этиологической диагностики туберкулеза [8], что обеспечивает стандартизацию подходов к лечению и диагностике этого заболевания (в том числе при определении чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам), в немалой степени способствуя улучшению эпидемиологической ситуации в стране. В отношении диагностики и лечения микобактериозов аналогичных методических рекомендаций в России в настоящее время нет. Методические рекомендации по микробиологическим (бактериологическим и молекулярно-генетическим) методам диагностики микобактериозов, в том числе определению чувствительности микобактерий к антибактериальным препаратам (АБП), в настоящее время находятся на стадии обсуждения. Современные международные клинические рекомендации по лечению заболеваний легких, вызванных НТМБ, появились в 2020 г. [9]. Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) АБП, позволяющие разделять изоляты на категории по их чувствительности к АБП, для некоторых клинически значимых НТМБ, в том числе относящихся к МАК, в наиболее полном виде представлены в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [10]. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) в настоящее время разрабатывает рекомендации по пограничным значениям МПК для НТМБ [11]. В связи с растущей клинической значимостью микобактериозов исследование распределения значений

МПК АБП для НТМБ, характерных для России и, особенно, для представителей МАК как наиболее распространенных возбудителей этих заболеваний, является актуальной задачей. Результаты этих исследований могут стать ценным вкладом в установление пограничных значений МПК АБП для НТМБ в России и на международном уровне.

Цель исследования — провести анализ распределения значений МПК АБП для медленно растущих НТМБ комплекса *M. avium*.

Материалы и методы

Изоляты НТМБ были получены из образцов клинического материала от пациентов, госпитализированных в клинику УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в период с ноября 2018 г. по декабрь 2021 г. с диагнозом «туберкулез легких» и/или «микобактериоз» (в том числе 3 – с коинфекцией ВИЧ). Все пациенты были жителями Уральского федерального округа. Диагноз «микобактериоз» был установлен при неоднократном выделении НТМБ из нестерильного клинического материала или однократном выделении из стерильных полостей или операционного материала. Всего в работу включили 33 изолята *M. avium* (1 от пациента с коинфекцией ВИЧ) и 34 изолята *M. intracellulare* (2 от пациентов с коинфекцией ВИЧ), выделенных от 67 пациентов.

Изоляты были выделены из различных биологических образцов: мокрота ($n = 20$), промывные воды бронхов ($n = 40$), в том числе взятые при бронхоскопии ($n = 38$), и операционный материал ($n = 7$). Посев осадка клинического материала, полученного после его деконтаминации и центрифугирования в соответствии с принятой методикой [8], производился в жидкую питательную среду в MGIT с последующей инкубацией в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США) и на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена. При появлении роста на жидкой питательной среде производили пересев изолятов, предположительно относящихся к НТМБ, на плотную питательную среду. Первичную дифференциацию клинических изолятов комплекса *M. tuberculosis* и НТМБ проводили с использова-

нием ПЦР тест-системы Амплитуб-РВ («Синтол», Россия). Видовую принадлежность изолятов НТМБ определяли с использованием тест-системы Genotype Mycobacterium CM (Hain Lifescience, Германия).

Определение чувствительности изолятов МАК к АБП (с определением МПК) проводили с помощью системы Sensititre SLOWMYCO (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания) методом серийных микроразведений к 13 препаратам:

а) к препаратам, указанным в международных рекомендациях 2020 г. для лечения микобактериозов, вызванных микобактериями МАК: амикацин (стрептомицин), кларитромицин (как представитель макролидов и рекомендованного для включения в режим химиотерапии азитромицина), этамбутол, рифабутин, рифампицин/рифампин [9];

б) к препаратам, указанным в международных рекомендациях 2020 г. (дополнительно к вышеперечисленным) для лечения микобактериозов, вызванных другими медленнорастущими НТМБ: ципрофлоксацин, этионамид, изониазид [9];

в) к препаратам, рекомендованным для лечения микобактериозов, вызванных микобактериями МАК и другими медленнорастущими НТМБ, для которых определены пограничные значения МПК в рекомендациях CLSI [10]: линезолид, моксифлоксацин (клиническая эффективность не доказана) и доксициклин.

Метод основан на культивировании медленнорастущих НТМБ в жидкой питательной среде Мюллера – Хинтона с ростовой добавкой OADC в 96-луночных планшетах, содержащих двукратно возрастающие концентрации АБП. Подготовку посевного материала (суспензии) клинических изолятов медленнорастущих НТМБ и его посев в лунки 96-луночных планшетов «SLOWMYCO» осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Учет результатов проводили на 7–14 день культивирования, в зависимости от скорости роста микобактерий в контрольной лунке без препарата. Учет осуществляли с помощью прибора Vizion™ (Thermo Scientific, США), который служит для получения цифрового изображения

Таблица 1. Пограничные значения МПК АБП для медленнорастущих НТМБ [10]

Антибиотик	Пограничные значения МПК, мг/л			НТМБ
	Ч (S)	У (I)	Р (R)	
Амикацин	≤ 16	32	≥ 64	Комплекс <i>M. avium</i> и другие НТМБ
Кларитромицин	≤ 8	16	≥ 32	Комплекс <i>M. avium</i> и другие НТМБ
Линезолид	≤ 8	16	≥ 32	Комплекс <i>M. avium</i> и другие НТМБ
Моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4	Комплекс <i>M. avium</i> и другие НТМБ
Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Доксициклин	≤ 1	2–4	≥ 8	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Рифабутин	≤ 2	–	≥ 4	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Рифампицин/рифампин	≤ 1	–	≥ 2	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>

планшета и его передачи в специальное программное устройство. Рост медленнорастущих НТМБ визуализировался в виде помутнения или в виде осадка на дне лунок. МПК соответствовала минимальной концентрации препарата в лунке, в которой отсутствовал рост микобактерий.

Пограничные значения МПК были взяты из рекомендаций CLSI по определению чувствительности к АБП микобактерий, нокардий и других аэробных актиномицетов [10] (Таблица 1).

Для тех АБП, для которых пограничные значения МПК для МАК отсутствовали (ципрофлоксацин, доксициклин, рифабутин, рифампицин), для разделения изолятов на клинические категории по их чувствительности мы применяли пограничные значения МПК для других медленнорастущих микобактерий (*M. kansasii* и *M. marinum*) на основании того, что пограничные значения МПК других АБП для МАК и этих НТМБ совпадали [10].

Таблица 2. Распределение исследованных изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* по категориям чувствительности к АБП

Антибиотик	<i>M. avium</i>			<i>M. intracellulare</i>		
	Ч (S)	У (I)	Р (R)	Ч (S)	У (I)	Р (R)
Амикацин	29 (87,8%)	3 (9,1%)	1 (3,0%)	32 (94,1%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Кларитромицин	18 (54,5%)	10 (30,3%)	5 (15,2%)	33 (97,1%)	0	1 (2,9%)
Линезолид	2 (6,1%)	1 (3,0%)	30 (90,9%)	2 (5,9%)	6 (17,6%)	26 (76,5%)
Моксифлоксацин	6 (18,2%)	13 (39,4%)	14 (42,4%)	5 (14,7%)	8 (23,5%)	21 (61,8%)
Ципрофлоксацин*	3 (9,1%)	–	30 (90,9%)	3 (8,8%)	–	31 (91,2%)
Доксициклин*	0	0	33 (100%)	1 (2,9%)	0	33 (97,1%)
Рифабутин*	14 (42,4%)	–	19 (57,6%)	15 (44,1%)	–	19 (55,9%)
Рифампицин/рифампин*	3 (9,1%)	–	30 (90,9%)	4 (11,7%)	–	30 (88,2%)

* Для разделения изолятов на категории по чувствительности к этим АБП применяли пограничные значения МПК для других медленнорастущих микобактерий (*M. kansasii* и *M. marinum*) [10].

Для этамбутола, изониазида, стрептомицина, этионамида пограничные значения МПК не определены, поэтому разделение изолятов на категории по чувствительности к этим препаратам нами не проводилось.

Результаты

Результаты определения МПК к АБП для изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* представлены на Рисунках 1 и 2. Наибольшее число изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* были чувствительны (включая чувствительные при увеличенной экспозиции препарата) к амикацину (96,9% и 97,0% соответственно) и кларитромицину (84,8% и 97,1% соответственно) (Рисунок 1, Таблица 2).

Для моксифлоксацина доля чувствительных изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* составила 18,2% и 14,7% соответственно, однако вместе с изолятами, чувствительными при увеличенной экспозиции препарата, доля увеличилась до 57,6% и 38,2% для изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* соответственно (Таблица 2).

Пограничные значения МПК ципрофлоксацина, доксицилина, рифабутина и рифампицина для микобактерий, относящихся к МАК, в рекомендациях CLSI отсутствуют [10], поэтому для определения категорий чувствительности изолятов к этим АБП мы использовали пограничные значения МПК для других медленнораста-

щих НТМБ (Таблица 1). Большинство клинических изолятов как *M. avium*, так и *M. intracellulare* были резистентны к этим АБП (Рисунок 2, Таблица 2).

Распределения значений МПК этамбутола, изониазида, стрептомицина, этионамида для клинических изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* представлены на Рисунке 3. Для этих препаратов пограничные значения МПК, в том числе на основе фармакокинетических/фармакодинамических соотношений и эпидемиологических точек отсечения (ЕСOFF), неизвестны [10–12], поэтому выделить группу чувствительных к этим АБП изолятов мы не могли. Однако мы провели определение МПК для клинических изолятов в диапазонах концентраций препаратов, представленных в панели SLOMYCO для этамбутола (0,5–16 мг/л), изониазида (0,25–8 мг/л), стрептомицина (0,5–64 мг/л) и этионамида (0,3–20 мг/л). Для сравнения приводим значения критических концентраций (минимальная концентрация препарата в питательной среде, которая *in vitro* ингибирует рост 99% клинических изолятов дикого типа) при определении чувствительности к АБП микобактерий, относящихся к комплексу *M. tuberculosis* (МБТК) [13]. В случае этамбутола для 84,4% изолятов *M. avium* и для 67,7% изолятов *M. intracellulare* значения МПК были более 8 мг/л. Для этамбутола значения критических концентраций для МБТК лежат в интервале 2–5 мг/л для разных сред. Для этионамида доля изолятов *M. avium* с МПК > 5 мг/л

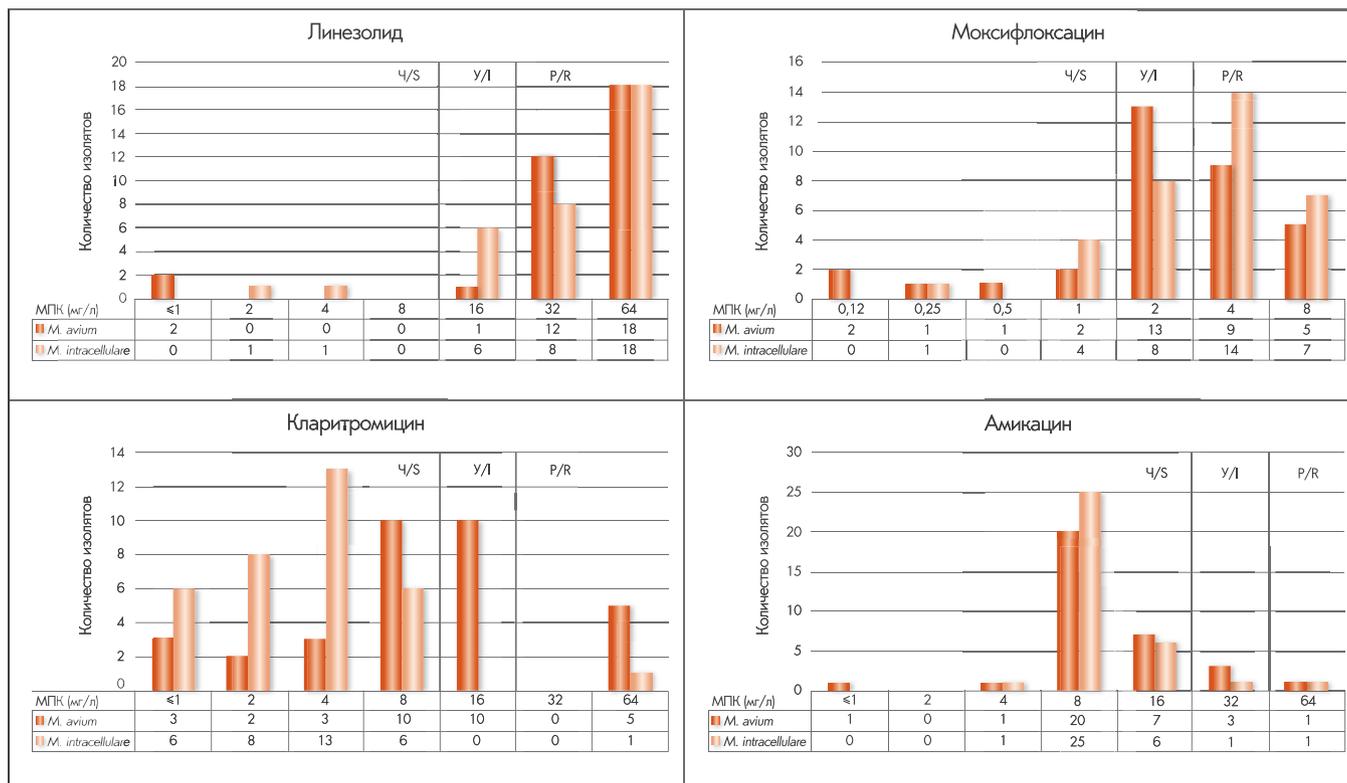


Рисунок 1. Значения МПК амикацина, кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина для изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*

- * Ч (S) – изоляты, чувствительные при стандартном режиме дозирования.
- ** У (I) – изоляты, чувствительные при увеличенной экспозиции.
- *** Р (R) – изоляты, резистентные даже при увеличенной экспозиции.

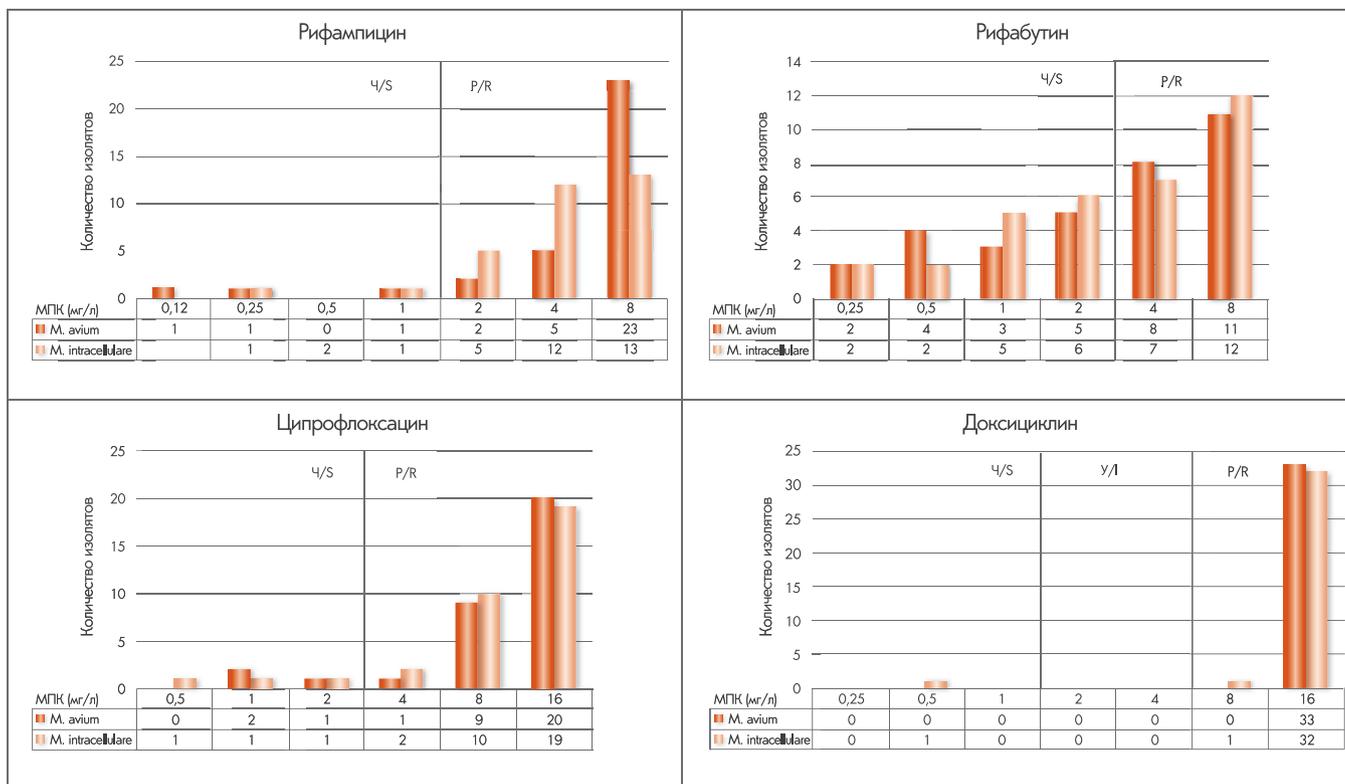


Рисунок 2. Значения МПК ципрофлоксацина, доксициклина, рифабутина и рифампицина для изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*

- * Ч (S) – изоляты, чувствительные при стандартном режиме дозирования.
- ** У (I) – изоляты, чувствительные при увеличенной экспозиции.
- *** P (R) – изоляты, резистентные даже при увеличенной экспозиции.

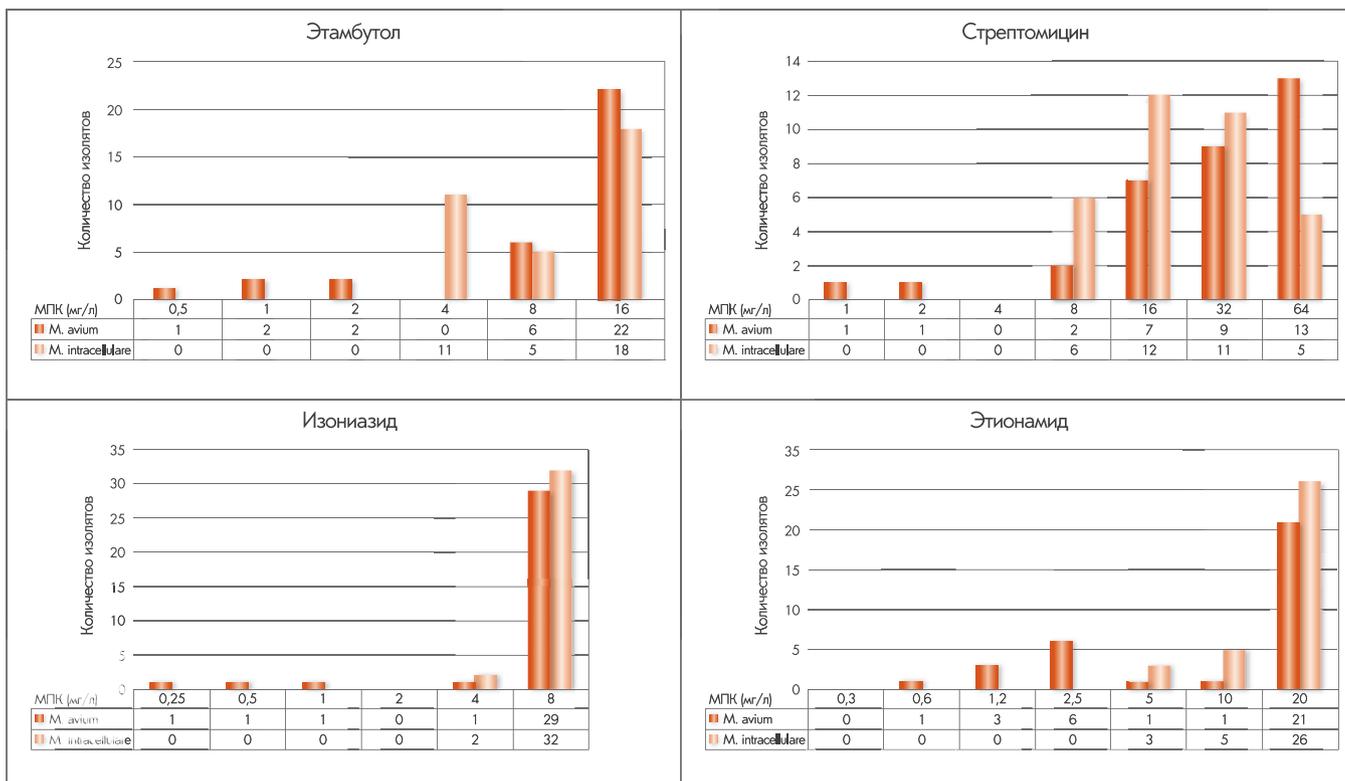


Рисунок 3. Значения МПК этамбутола, стрептомицина, изониазида и этионамида для изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*

Пограничные значения МПК не определены.

Таблица 3. Доля клинических изолятов, чувствительных к АБП, рекомендуемым для лечения больных микобактериозами, вызванными микобактериями МАК [9, 14]

Комбинации АБП	Количество изолятов, чувствительных к АБП	
	<i>M. avium</i> (n = 33)	<i>M. intracellulare</i> (n = 34)
Кларитромицин	1 (3,0%)	1 (2,9%)
Амикацин	2 (6,1%)	0
Кларитромицин, амикацин	5 (15,2%)	11 (32,4%)
Амикацин, линезолид	0	1 (2,9%)
Амикацин, рифабутин	1 (3,0%)	0
Амикацин, моксифлоксацин	1 (3,0%)	0
Кларитромицин, рифабутин	1 (3,0%)	0
Кларитромицин, рифабутин, амикацин	12 (36,4%)	15 (44,1%)
Кларитромицин, амикацин, моксифлоксацин	10 (30,3%)	3 (8,8%)
Кларитромицин, линезолид, амикацин	0	3 (8,8%)

составила 69,7%, доля изолятов *M. intracellulare* – 100% (критическая концентрация для МБТК – 5–40 мг/л для разных сред). Для изониазида 93,9% изолятов *M. avium* и 100% изолятов *M. intracellulare* имели МПК более 1 мг/л (критическая концентрация для МБТК – 0,1–0,2 мг/л для разных сред), таким же соотношением было для стрептомицина в концентрации более 8 мг/л (критическая концентрация для МБТК – 1,0–4,0 мг/л для разных сред).

Для лечения микобактериозов бронхолегочной системы, вызванных МАК, основными препаратами, рекомендованными для включения в режимы химиотерапии, являются азитромицин (маркером для определения чувствительности к макролидам рекомендован кларитромицин), этамбутол и рифампицин/рифабутин [9]. Для «не поддающихся лечению» случаев рекомендовано дополнять режимы химиотерапии резервными препаратами: амикацином (стрептомицином), моксифлоксацином или линезолидом [9, 14]. Анализ чувствительности клинических изолятов к комбинациям из нескольких рекомендованных препаратов показал, что только 3,0% (по одному изоляту) *M. avium* и *M. intracellulare* сохраняют чувствительность только к кларитромицину (маркеру чувствительности к макролидам); 6,1% (два изолята) *M. avium* – к амикацину. Данные о чувствительности клинических изолятов к рекомендуемым комбинациям АБП приведены в Таблице 3.

В общей сложности 43 изолята *M. avium* и *M. intracellulare* (64,2% от всех исследований изолятов) были чувствительны минимум к трем препаратам из рекомендованных для лечения [9, 14], 20 изолятов были чувствительны только к двум, 4 изолята – только к одному из рекомендованных препаратов.

Обсуждение

Классификация возбудителей инфекций по клиническим категориям чувствительности на основании вероятности клинической эффективности АБП имеет большое значение для назначения адекватной антибактериальной терапии. Клинически обоснованные пограничные значения МПК для возбудителей микобактериозов, в том числе и наиболее распространенных, вызванных микобактериями МАК, появились недавно, но не ко всем АБП, рекомендованным для лечения этих заболеваний [9, 14], или определены только для медленно растущих НТМБ, иных чем МАК (рифампицин/рифабутин) [10].

Ранее были опубликованы результаты исследований по определению МПК₅₀ и МПК₉₀ некоторых АБП для НТМБ, в том числе *M. avium* и *M. intracellulare* с применением различных модификаций метода микроразведений, включая применение коммерческой тест-системы SLOWMYCO Sensititre [15–18]. В некоторых из этих работ применялось разделение микобактерий на категории по чувствительности к АБП, но пограничные значения МПК, применявшиеся в этих исследованиях [16, 17], не совпадают со значениями, приведенными в международных рекомендациях [10].

В данное исследование были включены клинические изоляты, полученные от пациентов Уральского федерального округа, обратившихся в противотуберкулезный центр. Историю применения ими противотуберкулезных препаратов (в том числе рифампицина/рифампина и этамбутола) не всегда удалось проследить точно. Этим может объясняться высокий уровень устойчивости микобактерий МАК, выделенных от этих пациентов, к данным препаратам. Высокий уровень устойчивости к рифампицину, ципрофлоксацину и доксициклину может быть также связан с тем, что пограничные значения МПК для этих препаратов определены для других видов НТМБ, а для МАК они могут отличаться в меньшую сторону.

Мы не смогли оценить долю изолятов, чувствительных к этамбутолу – препарату, рекомендуемому для лечения этой группы заболеваний [9, 14], в связи с отсутствием достоверных пограничных значений МПК этого АБП. Однако для 84,4% изолятов *M. avium* и для 67,7% изолятов *M. intracellulare* значения МПК этамбутола были более 8 мг/л.

Наиболее эффективным в отношении изученных изолятов был кларитромицин: доля чувствительных и чувствительных при увеличенной экспозиции изолятов *M. avium* составляла 84,8% и чувствительных изолятов *M. intracellulare* – 97,1%. При этом большая часть изолятов *M. avium*, чувствительных к кларитромицину, также была чувствительна к рифабутину и амикацину (36,4%) и/или моксифлоксацину и амикацину (30,3%) при составлении соответствующих комбинаций АБП для режимов химиотерапии. Доля изолятов *M. intracellulare*, чувствительных к кларитромицину, при составлении аналогичных комбинаций АБП была меньше и составляла 44,1% и 8,8% соответственно.

Амикацин рекомендован только для лечения кавернозных и «не поддающихся лечению» форм микобактериозов бронхолегочной системы, вызванных микобактериями МАК [9, 14]. В группе исследованных нами изолятов 96,9% *M. avium* и 97,0% *M. intracellulare* были чувствительны или чувствительны при увеличенной экспозиции к этому препарату. При этом большинство изолятов имели чувствительность не только к амикацину, но и к другим препаратам. 15,2% изолятов *M. avium* и 32,3% изолятов *M. intracellulare* были чувствительны одновременно к кларитромицину и амикацину, но не к другим препаратам.

Наше исследование показало, что 64,2% клинических изолятов МАК были чувствительными к трем из исследованных препаратов, еще 35,8% сохранили чувствительность только к одному или только к двум препаратам.

В настоящее время существует возможность определять клинические категории чувствительности микобактерий МАК, используя достоверные пограничные значения МПК только для четырех АБП – макролидов (кларитромицину как референтному для этого класса

АБП), амикацина, моксифлоксацина и линезолида. При этом в отношении последних отмечено, что клиническая эффективность их применения не доказана [9, 10, 14]. Для других препаратов, рекомендуемых для лечения микобактериозов (рифампицина/рифамицина, рифамбутола, доксициклина и этамбутола), пограничные значения МПК для МАК не определены. Рост заболеваемости микобактериозами и, в первую очередь, микобактериозами, вызванными микобактериями МАК, требует расширения данных о пограничных значениях МПК для этих микобактерий для обоснованного определения клинических категорий чувствительности к АБП.

Заключение

Наиболее эффективными АБП в отношении исследованных нами изолятов микобактерий МАК были макролиды и аминогликозиды. Применение макролида в комбинации с рифабутином и амикацином или моксифлоксацином и амикацином может повысить эффективность антимикробной терапии пациентов с микобактериозами, вызванными *M. avium* и *M. intracellulare*.

Литература

- Petrov I.V., Amirova T.Kh., Petrova L.V., Petrova F.S., Sevastyanova E.V., Valiev R.I. Microbiological and epidemiological features of mycobacteriosis. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika*. 2020;19(3):89-94. (Петров И.В., Амирова Т.Х., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Севастьянова Э.В., Валиев Р.И. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(3):89-94.) DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-89-94
- Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Mishina A.V. Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review). *Consilium Medicum*. 2018;20(3):8-13. Russian. (Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор). *Consilium Medicum*. 2018;20(3):8-13.) DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.8-13
- Henkle E., Winthrop K.L. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):91-99. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.11.002
- Starkova D.A., Zhuravlev V.Ju., Vjazovaja A.A., Solov'eva N.S., Kulikova O.N., Narvskaja O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western federal district of Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019;97(6):16-22. Russian. (Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):16-22.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22
- Mihajlovskij A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepcha L.N. Frequency of detection and morphology features of non-tuberculous mycobacteriosis in patients at the late stage of HIV infection (according to the Orenburg region). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016;94(12):57-61. Russian. (Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области). *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(12):57-61.) DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-57-61
- Shulgina M.V., Narvskaya M.V., Mokrousov I.V., Vasileva I.A. *Pathogenic and Opportunistic mycobacteria*. M.: New-Terra, 2018. 104 p. Russian. (Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: Нью-Терра, 2018. 104 с.)
- Clinical recommendations. *Tuberculosis in adults, 2022*. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2. Accessed April 11, 2022. Russian. (Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2. Ссылка активна на 11 апреля 2022 г.)
- Federal clinical recommendations. *Organization and methods of microbiological and molecular genetic diagnosis*

- of tuberculosis, 2015. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf. Accessed April 11, 2022. Russian. (Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, 2015. Доступно по адресу: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf Ссылка активна на 11 апреля 2022 г.)
9. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J. Jr, Andrejak C., et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36. DOI: 10.1093/cid/ciaa241
 10. Brown-Elliott B.A., Woods G.L. Antimycobacterial susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 2019;57(10):e00834-19. DOI: 10.1128/JCM.00834-19
 11. The European Committee in Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021 Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed April 11, 2022.
 12. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents, 2021-01. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf. Accessed April, 11, 2022. Russian. (Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2021-1. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/. Ссылка активна на 11 апреля 2022.)
 13. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO, 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf>. Accessed April 12, 2022.
 14. Kwon Y.S., Koh W.J., Daley C.L. Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis*. 2019;82(1):15-26. DOI: 10.4046/trd.2018.0060
 15. Vanitha J.D., Paramasivan C.N. Evaluation of microplate Alamar blue assay for drug susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:179-182. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.04.003
 16. Li G., Lian L.L., Wan L., Zhang J., Zhao X., Jiang Y., et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay. *PLoS One*. 2013;8(12):e84065. DOI: 10.1371/journal.pone.0084065
 17. Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Smirnova N.G., Andrievskaya I.Yu., Kiseleva E.A., Chernousova L.N. Drug susceptibility of slow growing nontuberculosis mycobacteria. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016;94(4):43-50. Russian. (Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андриевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(4):43-50.) DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50
 18. Cho E.H., Huh H.J., Song D.J., Moon S.M., Lee S.H., Shin S.Y., et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J Infect Chemother*. 2018;24(4):315-318. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.10.022