



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

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 19.05.2025

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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Платонов А.Е., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.

396 Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования

Бубман Л.И., Тополянская С.В., Рачина С.А., Гладких М.А., Усова Т.В., Карпов В.В., Молочников А.Ю., Нечаев А.И., Хан С.О., Эмомадов А.М., Захаров Н.С., Харченко Е.И., Лыткина К.А., Марченко И.П., Буриев И.М., Мелконян Г.Г.

401 Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей

Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г.

411 Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19

Максимова Е.А., Кузьменков А.Ю., Лямин А.В., Козлов А.В., Кондратьева Е.И., Кондратенко О.В.

417 Возможности использования онлайн-регистратора AMRcf у пациентов с муковисцидозом

Арсеньева А.А., Лямин А.В., Мигачёва Н.Б., Орлов Е.В., Алексеев Д.В.

426 Микрoэкологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

Антимикробные препараты

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

439 Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Балабина Н.М., Синькова Г.М., Синьков А.В.

452 Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

Антибиотикорезистентность

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

462 Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

Опыт работы

Косилова И.С., Домотенко Л.В., Храмов М.В.

470 Организация производства отечественного бульона Мюллера-Хинтон

Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И.

480 Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией

Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Петровская Т.А., Куркова А.А.

487 Микробиологическая активность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении микробных биопленок

Новикова И.Е., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.

496 Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Белова И.В., Широкова И.Ю., Точилина А.Г., Ковалишена О.В., Белянина Н.А., Тулупов А.А., Молодцова С.Б., Селиверстов А.Н., Кропотов В.С., Соловьева И.В.

505 Исследование антимикробного действия супернатанта *Lactiplantibacillus plantarum* 8P-A3 на госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П.

514 Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp.

Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д.

522 Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств

Описание клинических случаев

Хостелиди С.Н.

529 Опыт применения изавуконазола для лечения мукормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:
Ирина Анатольевна Васильева
Эл. почта: nmrc@nmrc.ru

Ключевые слова: пандемия COVID-19, антибиотикорезистентность, *Mycobacterium avium*, антимикробные препараты, НТМБ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Провести сравнительную оценку частоты и спектра антибиотикорезистентности *Mycobacterium avium*, выделенных от пациентов фтизиопульмонологической клиники в доковидный период (2018–2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.).

Материалы и методы. Лекарственную чувствительность изолятов *M. avium* определяли к 8 антимикробным препаратам (АМП): амикацину, кларитромицину, линезолиду, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, доксициклину, рифабутину, рифампицину методом последовательных микроразведений в бульоне согласно опубликованным рекомендациям CLSI M24S, 2023. Интерпретацию результатов, отнесение *M. avium* к одной из трех категорий: чувствительный, промежуточный, устойчивый, осуществляли путем сопоставления значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) АМП с пограничными значениями, опубликованными в стандарте CLSI M24S, 2023. Для амикацина, кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина использовали пограничные значения для *M. avium* complex. Для ципрофлоксацина, доксициклина, рифабутина, рифампицина использовали пограничные значения для других медленно растущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) (*M. kansasii* и *M. marinum*) согласно правилам в разделе CLSI M24S, 2023 «Non-species related breakpoints».

Результаты. Сравнительный анализ антибиотикорезистентности *M. avium* в доковидный период (2018–2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.) показал резкое увеличение доли изолятов *M. avium* устойчивых к кларитромицину (с 1,1% до 20,1%, $p < 0,0001$), моксифлоксацину (с 11,0% до 29,2%, $p = 0,0007$) и увеличение доли изолятов с промежуточной лекарственной чувствительностью к кларитромицину (с 5,6% до 17,6%, $p = 0,0080$). Обращает на себя внимание противоположная тенденция – увеличение доли изолятов *M. avium* чувствительных к амикацину при сравнении периода до пандемии и во время пандемии COVID-19 (с 55,5% до 79,6%, $p < 0,0001$) и снижение доли изолятов, резистентных к амикацину (с 36,7% до 4,4%, $p < 0,0001$). Кроме того, наблюдалось снижение доли изолятов с промежуточной лекарственной чувствительностью к ципрофлоксацину (с 18,8% до 9,7%, $p = 0,0288$) и к линезолиду (с 27,7% до 17,2%, $p = 0,039$).

Выводы. Полученные в настоящей работе данные об увеличении частоты встречаемости изолятов *M. avium* устойчивых к основным и резервным АМП в период пандемии COVID-19 свидетельствуют о необходимости поиска новых АМП эффективных в отношении инфекции, вызванной *M. avium*. Требуется расширение данных о пограничных значениях МПК новых и имеющихся АМП для *M. avium* и разработка обоснованных критериев для определения клинических категорий чувствительности и резистентности возбудителя.

Original Article

Antimicrobial resistance of *Mycobacterium avium* during the COVID-19 pandemic

Vasilyeva I.A., Panova A.E., Tinkova V.V., Gracheva A.N., Kazylina A.A., Eliseev P.I., Bayrakova A.L., Samoylova A.G.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Contacts:
Irina A. Vasilyeva
E-mail: nmrc@nmrc.ru

Key words: COVID-19 pandemic, antimicrobial resistance, *Mycobacterium avium*, antimicrobials, non-tuberculous mycobacteria.

Objective. Conduct a comparative assessment of the frequency and spectrum of antimicrobial resistance of *Mycobacterium avium* isolated from patients of a phthisiopulmonology clinic in the pre-Covid period (2018–2019) and during the COVID-19 pandemic (2020–2023).

Materials and methods. The antimicrobial sensitivity of *M. avium* isolates was determined to 8 antimicrobial drugs: amikacin, clarithromycin, linezolid, moxifloxacin, ciprofloxacin, doxycycline, rifabutin, rifampicin. Drug susceptibility testing was performed using serial broth microdilution method according to published CLSI guidelines, M24S, 2023. Interpretation of the results, classifying *M. avium* into one

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

External funding source: no external funding received.

of three categories: sensitive, intermediate, resistant, was carried out based on a comparison of the values of the minimum inhibitory concentrations (MIC) of antimicrobial drugs with the breakpoint values of these parameters published in the CLSI M24S, 2023. *M. avium* complex breakpoints were used for amikacin, clarithromycin, linezolid, and moxifloxacin. For ciprofloxacin, doxycycline, rifabutin, rifampicin, breakpoints for other slow-growing non-tuberculous mycobacteria (NTM) (*M. kansasii* and *M. marinum*) were used according to the rules in section CLSI M24S, 2023 "Non-species related breakpoints".

Results. A comparative analysis of antimicrobial resistance of *M. avium* in the pre-Covid period (2018–2019) and during the COVID-19 pandemic (2020–2023) showed an increase in the proportion of *M. avium* isolates resistant to clarithromycin (from 1.1% to 20.1%, $p < 0.0001$), moxifloxacin (from 11.0% to 29.2%, $p = 0.0007$) and an increase in the proportion of isolates with intermediate drug sensitivity to clarithromycin (from 5.6% to 17.6%, $p = 0.0080$) during the COVID-19 pandemic. The opposite trend is noteworthy – an increase in the proportion of *M. avium* isolates sensitive to amikacin during the COVID-19 pandemic (from 55.5% to 79.6%, $p < 0.0001$) and a decrease in the proportion of isolates resistant to amikacin (from 36% to 4.4%, $p < 0.0001$). In addition, there was a decrease in the proportion of isolates with intermediate drug sensitivity to ciprofloxacin (from 18.8% to 9.7%, $p = 0.0288$) and to linezolid (from 27.7% to 17.2%, $p = 0.039$).

Conclusions. The data obtained in this work on the increase in the frequency of occurrence of *M. avium* isolates resistant to main and reserve antimicrobials during the COVID-19 pandemic requires the search for new antimicrobials that are effective against infection caused by *M. avium*. It is necessary to expand data on the MIC breakpoint values of new and existing antimicrobials for *M. avium* and to develop a reasonable criterion for establishing clinical categories of sensitivity and resistance, as well as to revise recommendations and expand the group of antimicrobials tested for drug susceptibility of NTM to determine treatment regimens.

Введение

В настоящее время резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП), включая антибиотики, является проблемой здравоохранения в России и во всем мире [1]. Ежегодно появляются новые данные о резистентных штаммах различных бактерий к новым и новейшим противомикробным препаратам. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает резистентность бактерий как одну из десяти наиболее серьезных угроз человечеству [2]. В России проблема резистентности микроорганизмов к АМП рассматривается с позиций национальной безопасности [3].

Пандемия COVID-19 потрясла экономики и системы здравоохранения всех стран мира и обострила ситуацию с нарастанием резистентности микроорганизмов к АМП. По данным ВОЗ во время пандемии COVID-19 наблюдалось массовое и избыточное применение антибиотиков, что способствовало распространению резистентности к АМП [4]. Антибиотики часто применялись из-за подозрения на сопутствующие бактериальные инфекции при COVID-19, а также для профилактики «ковид-пневмонии» [5–8]. Применение антибиотиков в связи с сочетанной или вторичной бактериальной инфекцией требовалось всего 8% больным COVID-19, нерациональное применение антибиотиков при отсутствии показаний наблюдалось в 75% случаев [4, 9]. В России в период пандемии COVID-19 частота применения АМП, включая применение нескольких антибиотиков одновременно, превышала частоту их применения в большинстве зарубежных стран. Как результат нерационального приме-

нения антибиотиков возникла проблема резистентности к АМП микроорганизмов среди различных категорий пациентов [10, 11, 23, 24].

В период пандемии COVID-19 наблюдался рост продаж и применения трех основных групп АМП: макролидов, респираторных фторхинолонов, цефалоспоринов третьего поколения [5, 10, 11]. АМП первых двух групп входят в схемы лечения больных микобактериозом [12–14]. Среди нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), вызывающих заболевания у человека, в России часто встречаются микобактерии, относящиеся к *Mycobacterium avium* complex, основными представителями которого являются *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium chimaera* [15–17]. *M. avium* у пациентов без выраженного иммунодефицита вызывают в большинстве случаев хронические заболевания легких. Однако у больных с иммуносупрессией, особенно у больных ВИЧ-инфекцией, часто регистрируется генерализованная инфекция. Заболевание обычно начинается остро и развивается стремительно с крайне неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью до 30–40% от всех случаев заболевания [18]. Наиболее эффективным режимом лечения микобактериоза, вызванного *M. avium*, является режим, основанный на применении макролидов (кларитромицин или азитромицин). Фторхинолоны (моксифлоксацин) являются препаратами резервного ряда, они рекомендованы для лечения инфекций, вызванных резистентными к макролидам *M. avium*. Согласно клиническим рекомендациям в на-

стоящее время перед лечением микобактериоза, вызванного *M. avium*, рекомендуется тестировать клинический изолят на лекарственную чувствительность к кларитромицину и амикацину, а при выявлении резистентности к кларитромицину определять чувствительность к моксифлоксацину и линезолиду [12]. В ситуации массового и избыточного применения макролидов и фторхинолонов в период пандемии COVID-19 и высокого риска развития к ним резистентности актуальным является проведение сравнительного анализа резистентности *M. avium* к основным и резервным АМП, применяемым для лечения больных, в «доковидный» период (2018–2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.).

Цель исследования – провести сравнительную оценку частоты встречаемости изолятов *M. avium* с лекарственной устойчивостью и спектра антибиотикорезистентности клинических изолятов, выделенных от пациентов фтизиопульмонологической клиники в «доковидный» период (2018–2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.).

Материалы и методы

Изоляты *M. avium* выделены из образцов клинического материала (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, операционный материал, кровь, моча, кал), полученного от 409 пациентов, проходивших дифференциальную диагностику заболеваний органов дыхания в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Количество изолятов *M. avium*, протестированных на лекарственную чувствительность в «доковидный» период (2018–2019 гг.), составило 90 изолятов, во время пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.) – 319 изолятов. Большинство пациентов были жителями Центрального федерального округа: в «доковидный» период – 85 человек (94,4%), во время пандемии COVID-19 – 297 человек (93,1%).

Выделение клинических изолятов НТМБ

Предпосевную обработку, посев, микроскопическое исследование выделенных культур микобактерий осуществляли классическими методами согласно стандартным методикам [19]. Посев осадка диагностического материала производили в жидкую питательную среду Миддлбука 7Н9 с последующей инкубацией в автоматизированной системе Bactec MIGIT 960 (Becton Dickinson, США) и на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена. При появлении роста в жидкой питательной среде производили посев культур на чашки Петри с кровяным агаром. При обнаружении микобактерий выполняли иммунохроматографический метод выявления антигена МРТ64 с помощью экспресс-теста MGIT TBc Identification Test (Becton Dickinson, США), который позволяет дифференцировать *Mycobacterium tuberculosis* complex от других кислотоустойчивых бактерий. При получении отрицательного результата выявления антигена МРТ64 видовую принадлежность выделенных изолятов кислотоустойчивых бактерий определяли

с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Определение лекарственной чувствительности изолятов *M. avium*

Лекарственную чувствительность (минимальные подавляющие концентрации, МПК) изолятов *M. avium* определяли к 8 АМП: амикацину, кларитромицину, линезолиду, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, доксициклину, рифабутину, рифампицину методом последовательных микроразведений в бульоне согласно опубликованным рекомендациям CLSI M24S, 2023 [20]. Для исследования брали по одной первичной культуре *M. avium*, полученной от больных до назначения АМП. МПК антимикробных препаратов в отношении изолятов *M. avium* определяли методом двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона (Becton Dickinson, США) в 96-луночном полистироловом планшете в соответствии с рекомендациями CLSI, M24S2. Для исследований использовали чистые субстанции антимикробных препаратов (NANJING PARS BIOCHEM, Китай). В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения АМП в концентрациях от 0,125 до 256 мкг/мл в количестве 5 мкл. Суспензию исследуемой культуры эквивалентную плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда разводили 1:100 в бульоне Мюллера-Хинтона с OADC (oleic acid-albumin-dextrose-catalase) и инокулировали в объеме 100 мкл в каждую лунку планшета с препаратом. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 7–14 дней. При оценке результатов учитывали наличие роста в контрольной лунке без препарата. Наименьшую концентрацию АМП, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, регистрировали как МПК.

Интерпретация результатов тестирования лекарственной чувствительности

Отнесение *M. avium* к одной из трех категорий: чувствительный, промежуточный, устойчивый проводили на основании сопоставления значений МПК АМП с пограничными значениями этих параметров, опубликованными в стандарте CLSI M24S, 2023 г. [20]. Для амикацина, кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина использовали пограничные значения для *M. avium* complex. В связи с тем, что к ципрофлоксацину, доксициклину, рифабутину, рифампицину пограничные значения для *M. avium* complex не установлены, использовали пограничные значения для других медленно растущих НМБТ (*M. kansasii* и *M. marinum*) согласно правилам в разделе CLSI M24S, 2023 «Non-species related breakpoints». В Таблице 1 приведены пограничные значения МПК АМП для *M. avium*, использованные в работе.

Статистические методы

Статистические расчеты проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel и MedCalc. Сравнение пропорций проводили с использованием

Таблица 1. Критерии клинической интерпретации результатов определения чувствительности *M. avium* к АМП [21]

№ п/п	Название АМП	Пограничные значения МПК (мкг/мл)		
		S	I	R
1	амикацин	≤ 16	32	≥ 64
2	klarитромицин	≤ 8	16	≥ 32
3	линезолид	≤ 8	16	≥ 32
4	моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
5	ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
6	доксциклин	≤ 1	2–4	≥ 8
7	рифабутин	≤ 2	-	≥ 4
8	рифампицин	≤ 1	-	≥ 2

МПК – минимальная подавляющая концентрация, S – чувствительные к препарату штаммы, R – устойчивые штаммы, I – промежуточная чувствительность.

критерия χ^2 , рассчитывали долю описываемого признака. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты определения лекарственной чувствительности *M. avium* в «доковидный» период и период пандемии COVID-19 представлены в Таблице 2. Большинство изолятов были резистентны к доксициклину (93,3% и 96,6%), ципрофлоксацину (67,7% и 73,4%), линезолиду (57,7% и 66,5%) и рифампицину (62,2% и 63,6%) и чувствительны к рифабутину (94,4% и 89,3%), klarитромицину (93,3% и 62,4%), моксифлоксацину (67,7% и 48,9%), амикацину (55,5% и 79,6%) в «доковидный» период и в период пандемии COVID-19 соответственно. В период пандемии COVID-19 наблюдалось статистически значимое снижение чувствительности *M. avium* к klarитромицину по сравнению с «доковидным» периодом (с 93,3% до 62,4%, $p < 0,0001$) и моксифлоксацину (с 67,7% до 48,9%, $p = 0,0024$). Также отмечалось увеличение доли изолятов *M. avium* с промежуточной лекарственной чувствительностью к klarитромицину (с 5,6% до 17,6%, $p = 0,0080$) и увеличение доли изолятов резистентных к моксифлоксацину (с 11,0% до 29,2%, $p < 0,0007$) и klarитромицину (с 1,1% до 20,1%, $p < 0,0001$). Также наблюдалось снижение доли чувствительных изолятов *M. avium* к рифампицину и рифабутину и нарастание доли резистентных к линезолиду и ципрофлоксацину, но результаты не имели статистической значимости (Таблица 2, Рисунок 1).

Обращает на себя внимание, что на фоне увеличения частоты встречаемости изолятов *M. avium* с резистентностью к АМП наблюдается и противоположная тенденция – к амикацину увеличилось число чувствительных (с 55,5% до 79,6%, $p < 0,0001$) и снизилось число резистентных (с 36,7% до 4,4%, $p < 0,0001$) изо-

лятов. Кроме того, наблюдается снижение доли изолятов с промежуточной лекарственной чувствительностью к ципрофлоксацину (с 18,8% до 9,7%, $p = 0,0288$) и к линезолиду (с 27,7% до 17,2%, $p = 0,039$), Рисунок 1.

Обсуждение

Пандемия COVID-19 оказала влияние на развитие резистентности микроорганизмов к АМП у различных категорий пациентов [10, 11, 23, 24]. Как показало наше исследование, увеличение частоты случаев антибиотикорезистентности коснулось и НТМБ, в частности *M. avium*. Статистически значимое увеличение доли изолятов *M. avium* с резистентностью наблюдается именно к тем АМП, которые наиболее активно использовались в период пандемии COVID-19 – макролидам и фторхинолонам. Частота встречаемости резистентных к klarитромицину изолятов *M. avium* увеличилась в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидным» периодом с 1,1% до 20,1% ($p < 0,0001$) и к моксифлоксацину с 11,0% до 29,2% ($p < 0,0007$). Кроме этого, увеличилась частота изолятов с промежуточной чувствительностью к klarитромицину с 5,6% до 17,6% ($p = 0,008$), что требует тщательного мониторинга в связи с риском распространения резистентности.

Увеличение частоты изолятов с резистентностью к klarитромицину вызывает особую тревогу, так как макролиды (klarитромицин и азитромицин) являются основной терапией инфекции, вызванной *M. avium* [25–28]. Эффективность и важность макролидов была неоднократно продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Сохранение чувствительности к макролидам является неизменным предиктором успеха в лечении, тогда как чувствительность к большинству других препаратов не оказывает значительного влияния на исход. При резистентности к макролидам эффективность лечения падает с 80% [28, 29] до всего лишь 5–36% [30, 31].

Кроме макролидов в основную стартовую схему лечения входят еще два препарата: рифампицин (или рифабутин) и этамбутол. Мы не смогли оценить долю изолятов чувствительных к этамбутолу в связи с отсутствием установленных пороговых значений МПК. Частота встречаемости изолятов с устойчивостью к рифампицину в нашем исследовании была одной из самых высоких по сравнению с другими АМП как в «доковидный» период, так и в период COVID-19 (62,2% и 63,6% соответственно). В настоящее время в публикациях обсуждается целесообразность дальнейшего применения рифампицина для лечения случаев инфекции *M. avium* [31]. Доля изолятов *M. avium* чувствительных к рифабутину оставалась высокой (94,4% и 89,3%), однако наблюдалось некоторое увеличение доли резистентных изолятов в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидным» периодом с 5,5% до 10,7%, ($p = 0,20$).

Аминогликозиды (амикацин или стрептомицин) рассматриваются как усиление пероральной терапии, они показаны при фиброзно-полостной форме инфекции лег-

Таблица 2. Доля чувствительных, устойчивых и изолятов *M. avium* с промежуточной лекарственной чувствительностью к различным АМП в период до пандемии COVID-19 (n = 90) и в период пандемии COVID-19 (n = 319)

АМП	Количество чувствительных <i>M. avium</i> , абс. (%)				Количество <i>M. avium</i> с промежуточной чувствительностью, абс. (%)				Количество резистентных <i>M. avium</i> , абс. (%)			
	до пандемии	период пандемии	χ^2	p	до пандемии	период пандемии	χ^2	p	до пандемии	период пандемии	χ^2	p
AMI	50 (55,5)	254 (79,6)	20,106	<0,0001	7 (7,7)	51 (16)	3,322	0,0683	33 (36,7)	14 (4,4)	66,541	<0,0001
RIB	85 (94,4)	285 (89,3)	1,560	0,2116	0 (0)	0 (0)	-	-	5 (5,5)	34 (10,7)	1,636	0,2009
RIF	34 (37,7)	116 (36,4)	0,0104	0,9186	0 (0)	0 (0)	-	-	56 (62,2)	203 (63,6)	0,0238	0,8774
CIP	12 (13,3)	54 (16,9)	0,433	0,5104	17 (18,8)	31 (9,7)	4,779	0,0288	61 (67,7)	234 (73,4)	0,869	0,3512
MFX	61 (67,7)	156 (48,9)	9,220	0,0024	19 (21,1)	70 (21,9)	0,000318	0,9858	10 (11,0)	903 (29,2)	11,390	0,0007
CLA	84 (93,3)	199 (62,4)	29,385	<0,0001	5 (5,6)	56 (17,6)	7,030	0,0080	1 (1,1)	64 (20,1)	17,539	<0,0001
LZD	13 (14,4)	52 (16,3)	0,0741	0,7854	25 (27,7)	55 (17,2)	4,282	0,0385	52 (57,7)	212 (66,5)	2,007	0,1566
DOX	3 (3,3)	1 (0,3)	3,863	0,0494	3 (3,3)	10 (3,1)	0,0605	0,8057	84 (93,3)	308 (96,6)	1,188	0,2757

AMI – амикацин, CLA – кларитромицин, LZD – линезолид, MFX – моксифлоксацин, CIP – ципрофлоксацин, DOX – доксициклин, RIB – рифабутин, RIF – рифампицин.



Рисунок 1. Распределение исследованных изолятов *M. avium* по категориям чувствительности к АМП в период пандемии и до нее
AMI – амикацин, CLA – кларитромицин, LZD – линезолид, MFX – моксифлоксацин, CIP – ципрофлоксацин, DOX – доксициклин, RIB – рифабутин, RIF – рифампицин

ких, а также в случае ее тяжелого течения или наличия в анамнезе предшествующей терапии инфекции легких, вызванной *M. avium* [12]. В нашем исследовании к амикацину, в отличие от других препаратов, наблюдается тенденция увеличения доли чувствительных изолятов в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидным» периодом с 55,5% до 79,6%, ($p < 0,0001$). Это явление требует дальнейшего исследования и детального анализа с применением молекулярно-генетических методов, в т.ч. секвенирования.

Моксифлоксацин и линезолид являются альтернативными препаратами, применяемыми в основном для лечения инфекций, вызванных резистентными к макролидам *M. avium* [12]. В нашем исследовании наблюдалось увеличение частоты встречаемости резистентных к моксифлоксацину изолятов в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидным» периодом с 11,0% до 29,2% ($p < 0,0007$). Высокая частота резистентных к линезолиду изолятов также наблюдалась и в «доковидный» период и несколько увеличилась в период панде-

мии COVID-19 (с 57,7% до 66,5%, $p = 0,785$). В связи с этим препараты теряют свою актуальность в качестве препаратов резервного ряда.

Заключение

Сравнительный анализ частоты выявления антибиотикорезистентных изолятов *M. avium* в «доковидный» период (2018–2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.) показал увеличение частоты встречаемости изолятов резистентных к препаратам основного и резервного ряда, применяющимся для лечения больных микобактериозом. Особую тревогу вызывает увеличение доли изолятов резистентных к кларитромицину, являющемуся основой терапии инфекции, вызванной *M. avium*, а также увеличение доли изолятов с промежуточной лекарственной чувствительностью, что может свидетельствовать о продолжающемся нарастании резис-

тентности к этому препарату. Выявлена неблагоприятная тенденция в увеличении доли изолятов резистентных к моксифлоксацину – резервному препарату, который используется при резистентности *M. avium* к кларитромицину. Полученные в настоящей работе данные об увеличении частоты встречаемости резистентных к основным и резервным АМП изолятов *M. avium* в период пандемии COVID-19, требуют поиска новых АМП эффективных в отношении инфекции, вызванной *M. avium*. При формировании у изолятов *M. avium* промежуточной чувствительности к некоторым препаратам существует возможность повышения дозировки для преодоления резистентности. Требуется расширение данных о пороговых значениях МПК новых АМП для *M. avium*, что позволит обоснованно определять клинические категории чувствительности, а также необходим пересмотр рекомендаций [12] и расширение группы АМП для тестирования чувствительности и определения схем лечения.

Литература

1. World Health Organization. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections: report, 2023. Available at: www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6. Accessed November 2024.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: fact sheet. Available at: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance. Accessed November 2024.
3. Presidential Decree of the Russian Federation of March 11, 2019, № 97 «On the Fundamentals of State Policy of the Russian Federation in the Field of Ensuring Chemical and Biological Security for the Period up to 2025 and Beyond». Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72092478. Accessed November 2024. Russian. (Указ Президента РФ. «от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». Доступно по адресу: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72092478. Ссылка активна на ноябрь 2024).
4. World Health Organization. Widespread overuse of antibiotics in patients hospitalized with COVID-19. Available at: www.who.int/ru/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients-hospitalized-with-covid-19. Accessed November 2024.
5. Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Smirnova N.D., Rebrov A.P. Antibacterial therapy of patients with COVID-19 during the outpatient and hospital stages. *Antibiotics and chemotherapy*. 2022;67(1-2):24-31. Russian (Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Маг-
6. деева Н.А., Никитина Н.М., Смирнова Н.Д., Ребров А.П. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(1-2):24-31. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31
6. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2459-2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
8. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
9. Yan g X., Li X., Qiu S., Liu C., Chen S., Xia H., et al. Global antimicrobial resistance and antibiotic use in COVID-19 patients within health facilities: a systematic review and meta-analysis of aggregated participant data. *J Infect*. 2024;89(1):106183. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106183
10. Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Shulakova N.I., Voronin E.M. The COVID-19 pandemic: a new round of increasing antibiotic resistance. *Infectious diseases*. 2021;19(3):133-138. Russian. (Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):133-138.) DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138

11. Baturin V.A., Muravyova A.A., Tivtseva A.V., Afanasyev N.E., Kunitsina E.A. Increasing resistance to antibacterial agents in the post-COVID period in outpatient and multidisciplinary hospital settings. *Problems of standardization in health care*. 2021;5-6:50-54. Russian. (Батурин В.А., Муравьева А.А., Ткачев А.В., Афанасьев Н.Е., Куницина Е.А. Нарастание резистентности к антибактериальным средствам в постковидный период в поликлинике и многопрофильном стационаре. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;5-6:50-54.) DOI: 10.26347/1607-2502202105-06050-054
12. 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
13. Wallace R.J. Jr., Brown-Elliott B.A., McNulty S., Philley J.V., Killingley J., Wilson R.W., et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest*. 2014;146(2):276-282. DOI: 10.1378/chest.13-2538
14. Jeong B.H., Jeon K., Park H.Y., Kim S.Y., Lee K.S., Huh H.J., et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):96-103. DOI: 10.1164/rccm.201408-1545OC
15. 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. *Tuberculosis and lung diseases*. 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 территории Северо-Западного федерального округа России. Туберкулез и болезни легких 2019;97(6):16-22). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22
16. Mihajlovskij A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepaha 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). *Tuberculosis and lung diseases*. 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
17. Shulgina M.V., Narvskaya M.V., Mokrousov I.V., Vasileva I.A. Pathogenic and Opportunistic mycobacteria. *New-Terra*; 2018. 104 p. Russian. (Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокрысов И.В., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: Нью-Терра, 2018. 104 с.)
18. Andréjak C., Thomsen V.Ø., Johansen I.S., Riis A., Benfield T.L., Duhaut P., et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;(181):514-521. DOI: 10.1164/rccm.200905-0778OC
19. All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists". National Association of Non-Profit Organizations of Phthisiatricians "Association of Phthisiatricians". *Tuberculosis in adults. Federal clinical guidelines*. М., 2024. Available at: [https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR%20A15-A19%20\(vzroslye\)%2028.02.2024%20\(1\).pdf](https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR%20A15-A19%20(vzroslye)%2028.02.2024%20(1).pdf). Accessed November 2024. Russian. (Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. М., 2024. Доступно по адресу: [https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR%20A15-A19%20\(vzroslye\)%2028.02.2024%20\(1\).pdf](https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/KR%20A15-A19%20(vzroslye)%2028.02.2024%20(1).pdf). Ссылка активна на ноябрь 2024.)
20. Parrish N.M., Wengenack N.L. Performance standards for susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and other aerobic Actinomycetes. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023 Feb. ISBN: 978-1-68440-169-7.
21. Brown-Elliott B.A., Woods G.L. Antimycobacterial susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2019;57(10):e00834-19. DOI: 10.1128/JCM.00834-19
22. Kuznetsov K.O., Tukbaeva L.R., Kazakova V.V., Mirzoeva K.R., Bogomolova E.A., Salakhutdinova A.I., et al. The role of COVID-19 in antibiotic resistance in pediatric population. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):503-513. Russian. (Кузнецов К.О., Тукбаева Л.Р., Казакова В.В., Мирзоева К.Р., Богомолова Е.А., Салахутдинова А.И. и соавт. Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции. Педиатрическая фармакология. 2022;19(6):503-513.) DOI: 10.15690/pf.v19i6.2465
23. Muravyova A.A., Baturin V.A., Kovrizhkin A.V., Suslova N.A., Ermolenko Yu.S., Ivanova A.V., Kunitsina E.A. Assessment of antibiotic resistance in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital during the COVID-19 pandemic. *Modern problems of science and education*. 2023;3. Russian. (Муравьева А.А., Батурин В.А., Ковришкин А.В., Сулова Н.А., Ермоленко Ю.С., Иванова А.В., Куницина Е.А. Оценка антибиотикорезистентности в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19. Современные проблемы науки и образования. 2023;3.) DOI: 10.17513/spno.32591
24. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S., Meyohas M.C., Berlie H.C., Mercat A., et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome: a controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1991;(144):564-569. DOI: 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.564
25. Pierce M., Crampton S., Henry D., Heifets L., LaMarca A., Montecalvo M., et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients

- with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1996;(335):384-391. DOI: 10.1056/NEJM199608083350603
26. Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Martinovich A.A., Khaikina E.V. Review of international clinical practical guidelines for the treatment of lung infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2021;23(1):66-91. Russian. (Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В. Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(1):66-91). DOI: 10.36488/смас.2021.1.66-91
27. Shafran S.D., Singer J., Zarowny D.P., Phillips P., Salit I., Walmsley S., et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med.* 1996;(335):377-383. DOI: 10.1056/NEJM19960808335060
28. Jeong B.H., Jeon K., Park H.Y., Kim S.Y., Lee K.S., Huh H.J., et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(1):96-103. DOI: 10.1164/rccm.201408-1545OC
29. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B., Zhang Y., Pan X., Girard W., et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):928-934. DOI: 10.1164/rccm.200603-450OC
30. Morimoto K., Namkoong H., Hasegawa N., Nakagawa T., Morino E., Shiraishi Y., et al. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):1904-1911. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-246OC
31. van Ingen J., Hoefsloot W., Dartois V., Dick T. Rifampicin has no role in treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease and bactericidal sterilising drugs are needed: a viewpoint. *Eur Respir J.* 2024(63):2302210. DOI: 10.1183/13993003.02210-2023