



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 пред-

приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

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, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Кулабухов В.В., Амбарцумян М.В., Дехнич А.В., Ершова О.Н., Зубарева Н.А., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., исследовательская группа РИОРИТа-II
- 124** Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Гапонова И.И., Козлов Р.С.
- 134** Эпидемиологическая характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией в Российской Федерации
- Хостелиди С.Н., Зайцев М.А., Семенова Е.В., Побоева А.В., Печерская Е.А., Владимиров П.А., Мошквич И.Р., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.
- 140** Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)
- Лукашик С.П., Карпов И.А.
- 150** Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов
- Смирнов А.К., Елисеева Е.В., Федашев Г.А., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Тыртышников А.В.
- 167** Микробиота конъюнктивы детей до 1 года

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н.
- 172** Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов

Антибиотикорезистентность

- Гульятеева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
- 181** Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения
- Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.
- 206** Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом
- Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Чистякова Д.А., Лягина И.А., Спивак М.В.
- 217** Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens* в Российской Федерации: региональные особенности
- Захарова Е.А., Лямин А.В., Сустретов А.С., Каюмов К.А., Алексеев Д.В., Платонов В.И., Орлова Л.В.
- 229** Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Валиева З.Ш., Пуганова О.Л., Баламутова Т.И., Чухарева Н.А., Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Пахомов С.П., Максимов М.Л.
- 238** Исследование РИКАР: предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы
- Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненко А.В.
- 249** Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лукина Е.Г., Далинова А.А., Берестецкий А.О.
- 258** Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом

Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.

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

Контактный адрес:
Анна Евгеньевна Панова
Эл. почта: anna_panova@bk.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *Mycobacterium avium*, антимикробные препараты, ВИЧ-инфекция.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Сравнительная оценка чувствительности *in vitro* к антимикробным препаратам *M. avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы. Клинические изоляты *M. avium* выделены в 2018–2023 гг. из образцов биоматериала 402 взрослых пациентов (≥ 18 лет), 144 штамма были выделены из биоматериала от пациентов с положительным ВИЧ-статусом (ВИЧ+) и 258 изолятов – от пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом (ВИЧ-). Исследование чувствительности *M. avium* проводили к 15 АМП: амикацину, кларитромицину, рифабутину, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, ципрофлоксацину, доксициклину, изониазиду, этионамиду, линезолиду, моксифлоксацину, триметоприму/сульфаметоксазолу, бедаквилину, деламаниду методом микроразведений в бульоне согласно рекомендациям CLSI M24-A2, 2018. Категории чувствительности определяли на основании пограничных значений (ПЗ) минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии со стандартами CLSI M24S, 2023. Для амикацина, кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина использовали пограничные значения для *M. avium* complex. Для ципрофлоксацина, доксициклина, рифабутин, рифампицина использовали ПЗ МПК для других медленно растущих нетуберкулезных микобактерий (НТМ) (*M. kansasii* и *M. marinum*) согласно правилам в разделе CLSI M24S, 2023 «Non-species related breakpoints». Для этамбутола, изониазида, стрептомицина, этионамида, бедаквилина, деламанида ПЗ МПК для медленно растущих НТМ не установлены.

Результаты. Наиболее высокий уровень чувствительности (> 60%) *M. avium* у больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- наблюдался к рифабутину (94,4% и 87,6%), амикацину (78,5% и 72,1%), кларитромицину (75,7% и 64,7%), относительно низкий уровень чувствительности (60–40%) – к моксифлоксацину (56,9% и 50,4%), триметоприму/сульфаметоксазолу (43,6% и 52,9%), наиболее низкий уровень чувствительности (< 40%) – к доксициклину (2,1% и 0,4%), линезолиду (14,6% и 14,7%), ципрофлоксацину (14,6% и 15,5%), рифампицину (34,0% и 36,4%). Сравнительный анализ чувствительности *M. avium* показал, что чувствительных изолятов оказалось статистически достоверно больше у больных МБ ВИЧ+, чем МБ ВИЧ- к: рифабутину (94,4% против 87,6%, $p = 0,04$), кларитромицину (75,7% против 64,7%, $p = 0,03$). Устойчивых изолятов *M. avium* у больных МБ ВИЧ- обнаружено больше, чем у МБ ВИЧ+ к: рифабутину (12,4% против 5,6%, $p = 0,04$), кларитромицину (19,8% против 9,7%, $p = 0,01$), моксифлоксацину (29,1% против 18,8%, $p = 0,03$). Изолятов с промежуточной чувствительностью выявлено больше в группе больных МБ ВИЧ-, чем МБ ВИЧ+ к амикацину (6,3% против 18,6%, $p = 0,001$). Кроме этого, наблюдались более высокие значения МПК₅₀ в отношении изолятов, выделенных у больных МБ ВИЧ-, чем МБ ВИЧ+ для: амикацина (16 мкг/мл против 8 мкг/мл), кларитромицина (8 мкг/мл против 4 мкг/мл), изониазида (16 мкг/мл против 8 мкг/мл), стрептомицина (32 мкг/мл против 16 мкг/мл). Также наблюдались более высокие значения МПК₉₀ в отношении изолятов, выделенных у больных МБ ВИЧ-, чем МБ ВИЧ+ для: рифабутин (4 мкг/мл против 2 мкг/мл), амикацина (32 мкг/мл против 16 мкг/мл), кларитромицина (32 мкг/мл против 16 мкг/мл), моксифлоксацина (8 мкг/мл против 4 мкг/мл), доксициклина (256 мкг/мл против 128 мкг/мл), рифампицина (32 мкг/мл против 16 мкг/мл), деламанида (2 мкг/мл против 1 мкг/мл), изониазида (128 мкг/мл против 32 мкг/мл), стрептомицина (128 мкг/мл против 64 мкг/мл).

Выводы. Уровень активности 9 АМП (кларитромицин, рифампицин, рифабутин, амикацин, стрептомицин, моксифлоксацин, доксициклин, изониазид, деламанид) из 15-ти исследованных АМП оказался ниже в отношении изолятов *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ-, чем в отношении изолятов от больных МБ ВИЧ+. Эти результаты подтверждались статистически достоверными различиями в количестве чувствительных, умеренно-чувствительных и резистентных изолятов и/или значениями МПК₅₀ и/или МПК₉₀, которые были выше в группе МБ ВИЧ-, чем МБ ВИЧ+. Вместе с тем, уровень активности ни одного из 15 исследованных АМП в отношении изолятов, выделенных от больных МБ ВИЧ+ не был ниже, чем от больных МБ ВИЧ-.

Drug susceptibility of *Mycobacterium avium* isolated from patients with mycobacteriosis with positive and negative HIV status

Panova A.E., Kazyulina A.A., Gracheva A.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A.

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

Contacts:

Anna E. Panova

E-mail: anna_panova@bk.ru

Key words: *Mycobacterium avium*, nontuberculous mycobacteria, antibacterial drug resistance, HIV infection.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. Comparative assessment of *in vitro* susceptibility of *M. avium* isolated from patients with mycobacteriosis (MB) with positive and negative HIV status.

Materials and methods. *M. avium* isolates of were revealed during 2018–2023 from clinical samples of 402 adult patients (≥ 18 years old) in the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation: 144 strains were isolated from individuals with HIV infection (HIV+) and 258 – from patients with a negative HIV status (HIV-). Susceptibility was determined for 15 antimicrobials: amikacin, clarithromycin, rifabutin, rifampin, ethambutol, streptomycin, ciprofloxacin, doxycycline, isoniazid, ethionamide, linezolid, moxifloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, bedaquiline, reviewed using the broth microdilution method in accordance with the CLSI M24-A2, 2018 guidelines. Antimicrobial susceptibility categories were determined based on minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints according to CLSI M24S, 2023 standards. For amikacin, clarithromycin, linezolid, and moxifloxacin, *M. avium* complex breakpoints were used. For ciprofloxacin, doxycycline, rifabutin, and rifampin, MIC breakpoints for other slow-growing NTMs (*M. kansasii* and *M. marinum*) according to CLSI M24S, 2023 Non-Species Breakpoints were used. For ethambutol, isoniazid, streptomycin, ethionamide, bedaquiline, delamanid, MIC breakpoints for slow-growing NTM have not been established. Quality control is performed using *M. avium* strain ATCC 700898.

Results. The highest susceptibility level (> 60%) of *M. avium* in patients with MB HIV+ and MB HIV- was observed to rifabutin (94.4% and 87.6%), amikacin (78.5% and 72.1%), clarithromycin (75.7% and 64.7%); relatively low susceptibility level (60–40%) – to moxifloxacin (56.9% and 50.4%), trimethoprim-sulfamethoxazole (43.6% and 52.9%); the lowest susceptibility level (< 40%) – to doxycycline (2.1% and 0.4%), linezolid (14.6% and 14.7%), ciprofloxacin (14.6% and 15.5%), rifampicin (34.0% and 36.4%). Statistically significant higher susceptibility was noted for the isolates from patients with MB HIV+ than in patients with MB HIV- to: rifabutin (94.4% versus 87.6%, $p = 0.04$), clarithromycin (72.1% vs. 64.7%, $p = 0.03$). There were more resistant isolates in patients with MB HIV- than in MB HIV+ to: rifabutin (12.4% vs. 5.6%, $p = 0.04$), clarithromycin (19.8% vs. 9.7%, $p = 0.01$), moxifloxacin (29.1% vs. 18.8%, $p = 0.03$). More isolates with intermediate susceptibility to amikacin were detected in the group of patients with MB HIV- than with MB HIV+ (6.3% vs. 18.6%, $p = 0.001$). In addition, higher MIC₅₀ values were observed for *M. avium* isolates from HIV- MB patients than from HIV+ MB for: amikacin (16 µg/mL vs. 8 µg/mL), clarithromycin (8 µg/mL vs. 4 µg/mL), isoniazid (16 µg/mL vs. 8 µg/mL), streptomycin (32 µg/mL vs. 16 µg/mL). Higher MIC₉₀ values were also observed against *M. avium* isolates from MB HIV- than MB HIV+ patients for: rifabutin (4 µg/ml vs. 2 µg/ml), amikacin (32 µg/ml vs. 16 µg/ml), clarithromycin (32 µg/ml vs. 16 µg/ml), moxifloxacin (8 µg/ml vs. 4 µg/ml), doxycycline (256 µg/ml vs. 128 µg/ml), rifampin (32 µg/ml vs. 16 µg/ml), delamanid (2 µg/ml vs. 1 µg/ml), isoniazid (128 µg/ml vs. 32 µg/ml), streptomycin (128 µg/ml vs. 64 µg/ml).

Conclusions. The level of *in vitro* activity of 9 of 15 antimicrobials (clarithromycin, rifampicin, rifabutin, amikacin, streptomycin, moxifloxacin, doxycycline, isoniazid, delamanid) was lower for *M. avium* isolates from MB HIV- patients than for isolates from MB HIV+ patients. These results were confirmed by statistically significant differences in the number of susceptible, moderately susceptible and resistant isolates and/or MIC₅₀ and/or MIC₉₀ values, which were higher in the MB HIV- group than in the MB HIV+ group. At the same time, the level of activity of none of the 15 studied antimicrobials against *M. avium* isolates from MB HIV+ patients was lower than those from MB HIV- patients.

Введение

В последние годы в работах многих авторов показана возрастающая роль в патологии человека нетуберкулезных микобактерий (НТМ). НТМ могут вызывать заболевание – микобактериоз (МБ), отличающийся широким спектром клинических проявлений: от изолированных и минимально симптоматических до генерализованных и угрожающих жизни [1–5]. Потенциальными

возбудителями МБ человека являются от 20 до 60 видов НТМ, среди которых в Европейском регионе, в том числе в Российской Федерации, преобладают медленно растущие НТМ, относящиеся к *Mycobacterium avium* complex (MAC) [6, 7]. MAC – гетерогенная группа НТМ, которая по данным классификации «List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature» (LPSN) включает

на сегодняшний день 13 официально опубликованных видов: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchardurhonnense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare*, *M. lepraemurium*, *M. timonense*. Комплексообразующими видами МАС являются *M. avium* и *M. intracellulare* [8]. Среди представителей МАС, большое клиническое значение имеют *M. avium*, которые наиболее часто являются возбудителями МБ у больных с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом в различных субъектах Российской Федерации [1–5]. По данным классификации LPSN, *M. avium*, как и другие НТМ, а также возбудители туберкулеза (микобактерии, входящие в *Mycobacterium tuberculosis complex*), лепры (*M. leprae*, *M. lepromatosis*), язвы Бурули (*M. ulcerans*), относятся к роду *Mycobacterium*, семейству *Mycobacteriaceae*, порядку *Mycobacteriales*, классу *Actinomycetes*, типу *Actinomycetota* домена *Bacteria*. В отличие от возбудителей туберкулеза и лепры, являющихся строгими патогенами человека, возбудители МБ, в том числе *M. avium* – это условно-патогенные бактерии. Они широко распространены в окружающей среде, встречаются практически во всех природных источниках. *M. avium* присутствуют в составе микробиоты дыхательных путей человека и часто их колонизируют, особенно в случае патологического структурного ремоделирования бронхолегочной системы [9, 10]. Выделение *M. avium* из образцов биоматериала человека далеко не всегда говорит о наличии заболевания МБ и может быть обусловлено контаминацией из внешней среды или бессимптомной колонизацией дыхательных путей. Для установления диагноза МБ требуется комплексная оценка клинической картины заболевания, лабораторных и инструментальных исследований. Этиологическая роль *M. avium* может быть установлена при их выделении из образцов биоматериала человека не менее двух раз при наличии симптомов заболевания. Однократное обнаружение *M. avium* является значимым только в том случае, если НТМ получены из стерильных локусов: крови, костного мозга, спинномозговой жидкости и/или биоптатов из очага поражения (при получении образца в асептических условиях) [11, 12]. В возникновении заболевания МБ ключевое значение имеет снижение резистентности макроорганизма, а также его генетическая предрасположенность [13]. Врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния и заболевания, вызывающие нарушение архитектоники легких, инфицирование человека большой дозой или продолжительная колонизация *M. avium* бронхолегочной системы могут послужить причинами для развития МБ [9, 10, 14, 15]. В последнее время в литературе активно обсуждается тема реактивации МБ, в том числе вызванной *M. avium*, после перенесенной новой короновирусной инфекции COVID-19. Международные эксперты ожидают роста заболеваемости МБ в постпандемийный период [16–18].

Вопрос об источнике инфицирования и путях передачи инфекции, вызванной *M. avium*, до конца не изучен. Передача *M. avium* от человека к человеку в настоящее

время не доказана [11]. Накапливаются сведения о возможной взаимосвязи *M. avium*, выделенных от больных, и выявлением этих же возбудителей у домашних сельскохозяйственных животных, обитающих в естественной среде проживания человека [19, 20]. В настоящее время считается, что МБ, вызываемый *M. avium*, является сапронозной инфекцией, в большинстве случаев факторами передачи для человека является окружающая среда (вода открытых водоемов, водопроводная вода, почва). *M. avium* благодаря особенностям строения клеточной стенки, гидрофобным свойствам, способности образовывать биопленки, обладают природной устойчивостью к действию дезинфицирующих средств и отличаются высокой выживаемостью как в природных источниках соленой и пресной воды, а также в водопроводной воде, системах холодного и горячего водоснабжения [21, 22]. С этими особенностями связаны пути распространения *M. avium* через системы водоснабжения, кондиционеры, увлажнители воздуха и др. Данные пути передачи снова приводят к взаимосвязи с постпандемийным периодом. Так, ряд авторов отмечали проблему риска инфицирования условно-патогенными микроорганизмами, в том числе и НТМ, в общественных зданиях, которые были закрыты на время карантина, что привело к длительному застою воды [23]. Инфицирование человека *M. avium* чаще всего происходит при вдыхании аэрозолей, употреблении воды и пищи, содержащих *M. avium*. В патогенезе МБ, как и туберкулеза, определенное значение принадлежит как экзогенной инфекции, так и эндогенной реинфекции [24].

У иммунокомпетентных лиц преимущественно наблюдается воздушно-капельный путь инфицирования, входными воротами является респираторный тракт. *M. avium* способны длительное время колонизировать слизистую оболочку бронхов. Но при определенных условиях, указанных выше, происходит транслокация *M. avium* из очага эндогенной инфекции в иммунодефицитный биотоп. Как правило, развивается патология органов дыхания, в большинстве случаев хронические заболевания легких.

При выраженном и тяжелом иммунодефиците, особенно у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа, входными воротами для *M. avium* является не только респираторный, но и желудочно-кишечный тракт. *M. avium*, в отличие от *M. intracellulare*, способны сохранять активность в кислой среде желудка и поражать слизистую кишечника, вызывать бактериемию с диссеминацией возбудителя в различные органы и ткани. Часто наблюдается генерализация процесса, множественность локализаций, менингоэнцефалит, поражение костного мозга, печени, кишечника, брюшины, брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлов, перикарда, мочеполовой системы, костей и суставов [25–27]. Генерализованная МАС-инфекция развивается у 20–40% больных ВИЧ-инфекций с уровнем CD4+Т-лимфоцитов менее 50 кл/мкл и является прогрессирующим, жизнеугрожающим заболеванием, смертность при котором и в эру антиретровирусной терапии остается высокой и

составляет от 30% до 40% от всех случаев заболевания [28–33]. Ведущую роль у этой категории больных, по-видимому, играет экзогенный механизм развития заболевания, которое следует за недавним инфицированием *M. avium*, а не при реактивации отдаленной инфекции – после длительной колонизации *M. avium* бронхолегочной системы [34–36].

Лечение МБ, вызванного *M. avium* является сложным, длительным (не менее 12 мес.), с применением многокомпонентных схем antimicrobных препаратов (АМП) [37–41]. Эффективность лечения по данным различных исследований составляет от 30 до 50% [42]. Низкая эффективность химиотерапии МБ обусловлена природной резистентностью *M. avium* ко многим АМП, а также связана с соответствующими мутациями в геноме, которые возникают во время неоптимального воздействия на них АМП, что ограничивает спектр активности лекарственных средств [15, 43, 44].

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям [41, 45–48], лечение МБ, вызванного *M. avium*, основано на применении АМП, относящихся к классу макролидов (klarитромицин или азитромицин), которые широко применяются в лечении многих других инфекционных заболеваний. Кроме макролидов, в схему химиотерапии инфекции, вызванной *M. avium*, чувствительных к макролидам, рекомендовано включение двух противотуберкулезных препаратов основного ряда: этамбутола и рифампицина (или рифабутина). Резервными препаратами, применяемыми для усиления терапии при распространенных, полостных процессах и отсутствии эффективности лечения являются аминогликозиды (амикацин или стрептомицин), при выявлении резистентности *M. avium* к макролидам – фторхинолоны (моксифлоксацин) и линезолид. По данным отдельных публикаций большие перспективы в лечении больных МБ, в первую очередь вызванных *M. avium*, имеют новые противотуберкулезные препараты – бедаквилин и деламамид, которые в настоящее время широко используются для лечения туберкулеза с множественной лекарственной и широкой лекарственной устойчивостью [49–51]. Перед назначением лечения МБ, рекомендуется определять лекарственную чувствительность (ЛЧ) *M. avium* к klarитромицину и амикацину, а при выявлении резистентности к klarитромицину – к моксифлоксацину и линезолиду, а также к более широкой группе АМП [47, 52].

M. avium относятся к медленно растущим НТМ и фенотипическое определение их ЛЧ занимает от 14 до 21 дня после получения культуры бактерий. В клинической практике, особенно при генерализованной МАС-инфекции у больных СПИДом, врачи вынуждены назначать схему терапии эмпирически, не дожидаясь получения результатов ЛЧ. Эффективность выбора АМП при эмпирическом назначении определяют знания о прогнозируемой ЛЧ, которая может отличаться у *M. avium*, выделенных у больных из разных регионов Российской Федерации и, как мы предполагаем, у больных с различным ВИЧ-статусом. При сочетанных ин-

фекциях, в том числе при ВИЧ-инфекции, сочетанной с МАС-инфекцией, организм человека и микроорганизмы формируют сложную паразитарную систему, в которой осуществляются процессы, влияющие как на течение инфекции, так и на биологические свойства возбудителей сочетанной инфекционной патологии. Но если региональные особенности ЛЧ *M. avium* отражены во многих публикациях [2, 4, 53], то особенности ЛЧ *M. avium* у больных ВИЧ-инфекцией изучены недостаточно. Сравнительная оценка чувствительности *in vitro* к АМП *M. avium*, выделенных у больных МБ с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом не проводилась.

Результаты изучения чувствительности *in vitro* к АМП (спектр и уровень активности) *M. avium*, выделенных от больных с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом, могут стать ценным вкладом в разработке индивидуальных подходов к терапии МБ, контроля за эффективностью лечения, определения прогноза заболевания, а также в установление пограничных минимальных подавляющих концентраций АМП у больных с разным ВИЧ-статусом.

Цель исследования – провести сравнительную оценку чувствительности *in vitro* к antimicrobным препаратам *M. avium*, выделенных у больных МБ с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы

Коллекция изолятов *M. avium* и условия их культивирования

Проанализировано 402 клинических изолята *M. avium*, выделенных из образцов клинического биоматериала 402 взрослых пациентов (≥ 18 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России за период 2018–2023 гг.: 144 изолята были выделены из биоматериала от пациентов с положительным ВИЧ-статусом (ВИЧ+) и 258 изолятов – от пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом (ВИЧ-). Материалом для исследования были: мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, биоптаты, кровь, моча, кал. В исследование включены штаммы *M. avium*, выделенные у пациентов с впервые установленным диагнозом «микобактериоз» на диагностическом этапе до приема АМП. Диагноз МБ был установлен при неоднократном выделении НТМ из нестерильного диагностического материала или однократном – из стерильных полостей или операционного материала [11, 12]. Для исследования брали по одной первичной культуре *M. avium*, полученной от больных до начала лечения МБ. В анализ не включались повторные штаммы, выделенные от одного пациента. Большинство пациентов были жителями Центрального федерального округа: МБ ВИЧ+ – 132 из 144 пациентов (91,7%), МБ ВИЧ- – 239 из 258 пациентов (92,6%).

Выделение изолятов из клинического материала выполняли классическими методами согласно стандартным методикам параллельно на плотной среде Левенштейна-Йенсена и жидкой питательной среде Миддлбука 7Н9

с инкубацией в автоматизированной системе Bactec MIGIT 960 (Becton Dickinson, США) [54]. Видовую принадлежность выделенных микобактерий определяли с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Определение чувствительности к АМП

Чувствительность *M. avium* определяли к 15-ти АМП: амикацину (AMI), кларитромицину (CLA), рифабутину (RFB), рифампицину (RIF), этамбутолу (ETB), стрептомицину (STR), ципрофлоксацину (CIP), доксициклину (DOX), изониазиду (INH), этионамиду (ETH), линезолиду (LZD), моксифлоксацину (MXF), триметоприму/сульфаметоксазолу (SXT), бедаквилину (BQ), деламамиду (DLM).

В Таблице 1 представлены сведения о числе клинических изолятов *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ-, у которых определена чувствительность к АМП.

Исследование проводили методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон (Becton Dickinson, США) согласно рекомендациям института клинических и лабораторных стандартов CLSI M24-A2, 2018 [52]. Для исследований *in vitro* использовали чистые субстанции АМП (NANJING PARS BIOSCIENCE, Китай). В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения АМП в концентрациях от 0,125 до 256 мкг/мл (для бедаквилина и деламаида от 0,06 до 128 мкг/мл) в количестве 5 мкл. Суспензию исследуемой культуры, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда, разводили 1:100 в бульоне Мюллера-Хинтон 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 7–4 дней. Наличие роста в контрольной лунке без препарата учитывали при оценке результатов. Наименьшую концентрацию АМП, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, регистрировали как минимальную подавляющую концентрацию (МПК).

Категории чувствительности изолятов *M. avium* к АМП устанавливали на основании пограничных значений МПК в соответствии со стандартами CLSI M24S 2ed, 2023 г. [55]. Для амикацина, кларитромицина, линезолида и моксифлоксацина использовали пограничные значения (ПЗ) МПК, установленные 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 других медленно растущих НТМ (*M. kansasii* и *M. marinum*) согласно правилам в разделе CLSI M24S 2ed, 2023 «Non-species related breakpoints». В Таблице 2 приведены пограничные значения МПК АМП для *M. avium*, использованные в работе.

Для этамбутола, изониазида, стрептомицина, этионамида, бедаквилина, деламаида ПЗ МПК для медленно растущих НТМ не установлены. Разделение клинических изолятов *M. avium* по категориям чувствительности к этим препаратам не проводилось. Для всех АМП определены значения МПК₅₀, МПК₉₀ – минимальные значения

Таблица 1. Число изолятов *M. avium*, у которых определена чувствительность к АМП

АМП	Количество изолятов <i>M. avium</i> , абс. число	
	МБ ВИЧ+	МБ ВИЧ-
AMI, CLA, LZD, MXF, CIP, DOX, RFB, RIF, STR, ETH	144	258
SXT	121	204
ETB	142	248
INH	142	249
BQ	126	212
DLM	48	93

AMI – амикацин, CLA – кларитромицин, RFB – рифабутин, RIF – рифампицин, ETB – этамбутол, STR – стрептомицин, CIP – ципрофлоксацин, DOX – доксициклин, INH – изониазид, ETH – этионамид, LZD – линезолид, MXF – моксифлоксацин, SXT – триметоприм/сульфаметоксазол, BQ – бедаквилин, DLM – деламамид.

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности к АМП *M. avium* [55]

№ п/п	Название АМП	Пограничные значения МПК (мкг/мл)		
		Ч	У	Р
1	AMI	≤ 16	32	≥ 64
2	CLA	≤ 8	16	≥ 32
3	LZD	≤ 8	16	≥ 32
4	MXF	≤ 1	2	≥ 4
5	CIP	≤ 1	2	≥ 4
6	DOX	≤ 1	2–4	≥ 8
7	RFB	≤ 2	–	≥ 4
8	RIF	≤ 1	–	≥ 2
9	SXT	≤ 2/38	–	≥ 4/76

AMI – амикацин, CLA – кларитромицин, LZD – линезолид, MXF – моксифлоксацин, CIP – ципрофлоксацин, DOX – доксициклин, RIF – рифампицин, RFB – рифабутин, SXT – триметоприм/сульфаметоксазол.

Ч – чувствительные к препарату изоляты, Р – устойчивые изоляты, У – промежуточная чувствительность/чувствительные при увеличенной экспозиции препарата.

МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% изолятов, диапазон МПК – минимальные и максимальные значения МПК для каждой комбинации *M. avium*/АМП. Контроль качества проводили с использованием штамма *M. avium* ATCC 700898.

Статистические методы

Статистические исследования проводили с помощью прикладных программ «Microsoft Excel», MedCalc версии. Сравнение пропорций проводили с использованием критерия χ^2 , рассчитывали долю описываемого признака. Статистически значимыми различия опре-

деляли при уровне $p < 0,05$. Для расчета значений MPK_{50} , MPK_{90} использовали программное обеспечение WHONET 5.6.

Результаты

Распределение исследованных клинических изолятов *M. avium*, выделенных от больных с ВИЧ+ и ВИЧ-, по категориям чувствительности к АМП представлено в Таблице 3. Результаты исследования активности АМП (диапазон, MPK_{50} , MPK_{90}) в отношении клинических изолятов *M. avium*, выделенных от больных ВИЧ+ и ВИЧ- представлены в Таблице 4.

Наибольшее число изолятов *M. avium* в группах больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- были чувствительны к рифабутину (94,4% и 87,6% изолятов соответственно), амикацину (78,5% и 72,1% изолятов соответственно) и кларитромицину (75,7% и 64,7% изолятов соответственно), Таблица 3. Но в группе МБ ВИЧ+ изолятов *M. avium* чувствительных к рифабутину и кларитромицину было статистически значимо больше, чем в группе МБ ВИЧ- (94,4% против 87,6%, $p = 0,04$; 72,1% против 64,7%, $p = 0,03$), а устойчивых *M. avium* к рифабутину и кларитромицину было статистически значимо больше в группе МБ ВИЧ-, чем в группе МБ ВИЧ+ (12,4% против 5,6%, $p = 0,04$ и 19,8% против 9,7%, $p = 0,01$). Изолятов *M. avium* с промежуточной чувствительностью к амикацину было статистически значимо больше в группе МБ ВИЧ-, чем в группе МБ ВИЧ+ (6,3% против 18,6%, $p = 0,001$).

Наблюдались различия и в значениях MPK_{50} и/или MPK_{90} , которые свидетельствовали о более низкой активности рифабутину, амикацину и кларитромицину в отношении *M. avium*, выделенных у больных

МБ ВИЧ-, чем у больных МБ ВИЧ+. У больных МБ ВИЧ- значения MPK_{50} были выше, чем у МБ ВИЧ+ для амикацина (16 мкг/мл против 8 мкг/мл) и кларитромицина (8 мкг/мл против 4 мкг/мл), значения MPK_{90} были выше для рифабутину (4 мкг/мл против 2 мкг/мл), амикацину (32 мкг/мл против 16 мкг/мл) и кларитромицину (32 мкг/мл против 16 мкг/мл), Таблица 4.

Относительно низкая чувствительность изолятов *M. avium* в группах больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- наблюдалась к моксифлоксацину (56,9% и 43,6% изолятов соответственно) и триметоприму/сульфаметоксазолу (43,6% и 50,4% изолятов соответственно), Таблица 3. Часто регистрировались изоляты *M. avium* с промежуточной чувствительностью к моксифлоксацину в обеих группах: ВИЧ+ (24,3% изолятов) и ВИЧ- (20,5% изолятов). Устойчивые изоляты *M. avium* к моксифлоксацину статистически значимо чаще встречались в группе больных ВИЧ-, чем в группе больных ВИЧ+ (29,1% против 18,8%, $p = 0,03$). При этом значение MPK_{90} моксифлоксацина было выше в группе МБ ВИЧ-, чем в группе МБ ВИЧ+ (8 мкг/мл против 4 мкг/мл), что подтверждало более низкую активность моксифлоксацина в отношении *M. avium*, выделенных у больных МБ ВИЧ-, чем у больных МБ ВИЧ+. Изоляты *M. avium* с промежуточной устойчивостью к триметоприму/сульфаметоксазолу не встречались в группе МБ ВИЧ+ и в группе МБ ВИЧ-. Статистически значимых различий в количестве чувствительных и устойчивых *M. avium* к триметоприму/сульфаметоксазолу в группах МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- выявлено не было (43,6% против 50,4% изолятов, $p = 0,12$ и 55,4% против 47,1% изолятов, $p = 0,18$). Не было выявлено и различий в значениях MPK_{50} и MPK_{90} триметоприма/сульфаметоксазола относительно *M. avium* в группах МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- (по 4 мкг/мл и 16 мкг/мл соответственно), Таблица 4.

Таблица 3. Распределение изолятов *M. avium*, выделенных от больных с положительным ($n = 144$) и отрицательным ($n = 258$) ВИЧ-статусом по категориям чувствительности к АМП

АМП	Категории чувствительности ¹											
	Ч				У				Р			
	Количество <i>M. avium</i> , %		χ^2	р	Количество <i>M. avium</i> , %		χ^2	р	Количество <i>M. avium</i> , %		χ^2	р
	МБ ВИЧ+	МБ ВИЧ-			МБ ВИЧ+	МБ ВИЧ-			МБ ВИЧ+	МБ ВИЧ-		
CLA	75,7	64,7	4,644	0,0312	14,6	15,5	0,0103	0,9191	9,7	19,8	6,165	0,0130
AMI	78,5	72,1	1,653	0,1985	6,3	18,6	10,593	0,0011	15,3	9,3	2,698	0,1005
RFB	94,4	87,6	4,093	0,0431	0	0	-	-	5,6	12,4	4,093	0,0431
RIF	34,0	36,4	0,139	0,7089	0	0	-	-	66,0	63,7	0,125	0,7238
MXF	56,9	50,4	1,339	0,2472	24,3	20,5	0,564	0,4528	18,8	29,1	4,667	0,0307
LZD	14,6	14,7	0,0113	0,9154	20,8	19,4	0,0479	0,8267	64,6	65,9	0,0242	0,8765
SXT	43,6	52,9	2,317	0,1280	0	0	-	-	55,4	47,1	1,779	0,1823
DOX	2,1	0,4	1,238	0,2658	3,5	2,3	0,124	0,7242	94,4	97,3	1,372	0,2415
CIP	14,6	15,5	0,0103	0,9191	9,7	13,6	0,945	0,3309	75,7	70,9	0,828	0,3630

CLA – кларитромицин, AMI – амикацин; RFB – рифабутин, RIF – рифалпицин, MXF – моксифлоксацин, LZD – линезолид, SXT – триметоприм/сульфаметоксазол, DOX – доксициклин, CIP – ципрофлоксацин; Ч – чувствительные к препарату штаммы, У – промежуточная чувствительность, Р – устойчивые штаммы.

¹ По: [55]; пограничные значения MPK препаратов – в Таблице 2.

Таблица 4. Результаты исследования активности АМП (диапазон, МПК₅₀, МПК₉₀) в отношении клинических изолятов *M. avium*, выделенных от больных с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом

АМП, количество протестированных изолятов <i>M. avium</i>	Клинические изоляты <i>M. avium</i> , от больных ВИЧ+ (n1)			Клинические изоляты <i>M. avium</i> , от больных ВИЧ- (n2)		
	Диапазон мкг/мл	МПК ₅₀ мкг/мл	МПК ₉₀ мкг/мл	Диапазон мкг/мл	МПК ₅₀ мкг/мл	МПК ₉₀ мкг/мл
CLA, n1 = 144, n2 = 258	0,125–128	4	16	0,125–256	8	32
AMI n1 = 144, n2 = 258	0,125–128	8	16	0,125–128	16	32
RFB n1 = 144, n2 = 258	0,125–32	0,25	2	0,125–128	0,25	4
RIF n1 = 144, n2 = 258	0,125–256	4	16	0,125–256	4	32
ETB n1 = 142, n2 = 248	0,25–256	8	32	0,25–256	8	32
STR n1 = 144, n2 = 258	0,125–256	16	64	0,125–256	32	128
CIP n1 = 144, n2 = 258	0,125–256	8	64	0,125–256	8	64
INH n1 = 142, n2 = 249	0,25–256	8	32	0,125–256	16	128
ETH n1 = 144, n2 = 258	0,125–256	2	32	0,125–256	2	32
LZD n1 = 144, n2 = 258	0,125–256	32	256	0,125–256	32	256
MXF n1 = 144, n2 = 258	0,125–16	1	4	0,125–256	1	8
DOX n1 = 144, n2 = 258	0,25–256	32	128	0,25–256	32	256
SXT n1 = 121, n2 = 204	0,125–16	4	16	0,125–16	4	16
BQ n1 = 126, n2 = 212	0,06–0,25	0,12	0,25	0,06–0,25	0,12	0,25
DLM n1 = 48, n2 = 93	0,06–4	0,06	1	0,06–8	0,06	2

CLA – кларитромицин, AMI – амикацин, RFB – рифабутин, RIF – рифампицин, ETB – этамбутол, STR – стрептомицин, CIP – ципрофлоксацин, DOX – доксициклин, INH – изониазид, ETH – этионамид, LZD – линезолид, MXF – моксифлоксацин, SXT – триметоприм/сульфаметоксазол, BQ – бедаквилин, DLM – деламанид, n1, n2 – число протестированных изолятов.

Наиболее низкая чувствительность *in vitro* изолятов *M. avium*, в группах больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- наблюдалась к доксициклину (2,1% и 0,4% изолятов соответственно), линезолиду (14,6% и 14,7% изолятов соответственно), ципрофлоксацину (14,6% и 15,5% изолятов соответственно) и рифампицину (34,0% и 36,4% изолятов соответственно), Таблица 3. Статистически значимых различий в количестве чувствительных с промежуточной чувствительностью и устойчивых *M. avium* к АМП в группах больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- к этим препаратам выявлено не было. Однако значение МПК₉₀ доксициклина и рифампицина в отношении *M. avium* было выше в группе МБ ВИЧ-, чем в группе МБ ВИЧ+ (256 мкг/мл против 128 мкг/мл и 32 мкг/мл против 16 мкг/мл), Таблица 4.

В связи с отсутствием ПЗ МПК для медленно растущих НТМ к этамбутолу, этионамиду, изониазиду, стрептомицину, бедаквилину, деламаниду распределение

клинических изолятов *M. avium* на категории по чувствительности к этим АМП не проводилось. Оценивались диапазон и значения МПК₅₀, МПК₉₀, Таблица 4. Наиболее высокую активность в отношении *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ-, среди всех исследуемых АМП продемонстрировали деламанид и бедаквилин. Для бедаквилина значения МПК₅₀ и МПК₉₀ в группах МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- были одинаково низкими (по 0,12 мкг/мл и 0,25 мкг/мл), диапазон МПК в обеих группах составил от 0,06 мкг/мл до 0,25 мкг/мл. Для деламанида значения МПК₅₀ в группах МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- также не различались (по 0,06 мкг/мл). Но, вместе с тем, для деламанида были выявлены различия в значениях МПК₉₀, которые были выше в группе МБ ВИЧ-, чем МБ ВИЧ+ (2 мкг/мл против 1 мкг/мл). При этом значения МПК в отношении *M. avium* в группе больных МБ ВИЧ- варьировали от 0,06 мкг/мл до 2 мкг/мл, в группе МБ ВИЧ+ – от 0,06 до 1 мкг/мл.

Для этамбутола и этионамида различий в значениях МПК₅₀, МПК₉₀ в отношении *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ-, выявлено не было. В обеих группах МБ ВИЧ- и МБ ВИЧ+ МПК₅₀ и МПК₉₀ этамбутола составили: 8 мкг/мл и 32 мкг/мл (диапазон МПК от 0,25 мкг/мл до 256 мкг/мл), а этионамида – 2 мкг/мл и 32 мкг/мл (диапазон МПК от 0,25 мкг/мл до 256 мкг/мл). Вместе с тем были выявлены различия МПК₅₀, МПК₉₀ изониазида и стрептомицина, которые в группе МБ ВИЧ- были выше (16 мкг/мл, 128 мкг/мл и 32 мкг/мл, 128 мкг/мл соответственно), чем в группе МБ ВИЧ+ (8 мкг/мл, 32 мкг/мл и 16 мкг/мл, 64 мкг/мл соответственно).

Обсуждение

Как показало наше исследование, наиболее высокий уровень чувствительности (> 60%), относительно низкий (60–40%) и наиболее низкий уровень чувствительности (< 40%) *M. avium* у больных ВИЧ+ и ВИЧ- наблюдается к одним и тем же АМП. Однако уровень активности 9-ти АМП (кларитромицин, рифампицин, рифабутин, амикацин, стрептомицин, моксифлоксацин, доксициклин, изониазид, деламанид) из 15-ти исследованных АМП оказался ниже в отношении изолятов *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ-, чем в отношении изолятов от больных МБ ВИЧ+. Эти результаты подтверждались статистически значимыми различиями в количестве чувствительных, умеренно-чувствительных и резистентных изолятов и/или значениями МПК₅₀ и/или МПК₉₀, которые были выше в группе МБ ВИЧ-, чем МБ ВИЧ+. Вместе с тем, уровень активности ни одного из 15-ти исследованных АМП в отношении изолятов *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ+ не был ниже, чем от больных МБ ВИЧ-.

Обращает на себя внимание, что различия в уровне активности выявлены как среди АМП входящих в стартовую схему терапии МБ (кларитромицин, рифампицин, рифабутин), так и среди АМП резервного ряда, рекомендуемых для усиления терапии при распространенных процессах (амикацин, стрептомицин) и при выявлении резистентности *M. avium* к макролидам (моксифлоксацин). Кроме этого, различия в уровне активности выявлены и для других АМП, не входящих в стандарты лечения больных МБ, вызванного *M. avium* (доксициклин, изониазид, деламанид). Среди АМП, для которых выявлены различия в уровне активности, встречались как противотуберкулезные препараты, так и антибиотики широкого спектра. Особый интерес вызывает подтвержденный в нашем исследовании высокий уровень активности *in vitro* новых противотуберкулезных препаратов – бедаквилина и деламанида в отношении изолятов *M. avium*, выделенных от больных ВИЧ+ и ВИЧ-.

Явление более низкой активности АМП у больных ВИЧ- и более высокой активности АМП у больных ВИЧ+ требует дальнейшего изучения. Одной из гипотез может быть разница в сроках давности между инфицированием *M. avium* и развитием заболевания МБ. У больных ВИЧ-

инфекцией заболевание чаще следует за недавней инфекцией из источников внешней среды, что подтверждено исследованием von Reyn С. и соавт. [34], у больных с отрицательным ВИЧ-статусом – инфекцией после продолжительного носительства при колонизации *M. avium* бронхолегочной системы. Во время колонизации в организме человека *M. avium* могут более интенсивно подвергаться неоптимальному воздействию на них АМП, применяемых для лечения других возникающих в течение жизни заболеваний и при других обстоятельствах. При нахождении *M. avium* во внешней среде, а не в организме человека, эволюционные процессы и развитие резистентности *M. avium* происходят медленнее, и больные ВИЧ-инфекцией заражаются *M. avium* с сохраненной ЛЧ.

Заключение

Сравнительный анализ *in vitro* чувствительности к АМП у *M. avium*, выделенных у больных МБ ВИЧ+ и ВИЧ-, показал, что максимальный уровень чувствительности (> 60%) *M. avium* у больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ- наблюдался к рифабутину (94,4% и 87,6%), амикацину (78,5% и 72,1%), кларитромицину (75,7% и 64,7%), относительно низкий уровень чувствительности (60–40%) – к моксифлоксацину (56,9% и 50,4%), триметоприму/сульфаметоксазолу (43,6% и 52,9%), минимальный уровень чувствительности (< 40%) – к доксициклину (2,1% и 0,4%), линезолиду (14,6% и 14,7%), ципрофлоксацину (14,6% и 15,5%), рифампицину (34,0% и 36,4%).

Но, вместе с тем, для клинических изолятов *M. avium*, полученных от больных МБ ВИЧ- подтвержден более низкий уровень активности 9-ти из 15-ти исследованных АМП, чем у больных МБ ВИЧ+, а именно для кларитромицина, рифампицина, рифабутина, амикацина, стрептомицина, моксифлоксацина, доксициклина, изониазида, деламанида. Уровень активности всех 15-ти исследованных АМП в отношении изолятов *M. avium*, выделенных от больных МБ ВИЧ+, был не ниже, чем в отношении изолятов от больных МБ ВИЧ-. Соответственно, по данным нашего *in vitro* исследования применение вышеуказанных АМП в лечении МБ у больных ВИЧ- может быть менее эффективным, чем у больных ВИЧ+. Полученные результаты могут быть использованы при эмпирическом назначении схемы лечения больным МБ, вызванным *M. avium* у больных МБ ВИЧ+ и МБ ВИЧ-, а также для установления пограничных МПК АМП с целью распределения *M. avium* по категориям чувствительности для интерпретации результатов ЛЧ. Явление низкой активности АМП в отношении изолятов *M. avium*, выделенных у больных МБ ВИЧ-, и более высокой активности в отношении изолятов *M. avium*, выделенных у больных МБ ВИЧ+, требует дальнейшего исследования и детального анализа с применением молекулярно-генетических методов, в т.ч. секвенирования и последующего филогенетического анализа для изучения причин и особенностей патогенеза заболевания.

Литература

1. Karpina N.L., Egorova A.D., Chesalina Ya.O., Shabalina I.Yu., Ergeshov A.E. Aspects of stage-by-stage diagnosis of pulmonary mycobacteriosis in real clinical practice. *Tuberculosis and lung diseases*. 2023;101(2):30-37. Russian. (Карпина Н.Л., Егорова А.Д., Чесалина Я.О., Шабалина И.Ю., Эргешов А.Э. Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):30-37.) DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37
2. Eliseev P.I., Gurieva T.I., Nikishova E.I., Khimova E.S., Maryandyshv A.O. Detection of non-tuberculous mycobacteria and treatment of mycobacteriosis in Arkhangelsk oblast in 2010-2020. *Tuberculosis and lung diseases*. 2024;102(5):12-20. Russian. (Елисеев П.И., Гурьева Т.И., Никишова Е.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление нетуберкулезных микобактерий и лечение микобактериозов в Архангельской области в 2010-2020 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(5):12-20.) DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-5-12-20
3. Savchenko M.A. Clinical and epidemiological aspects of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2019;11(2):27-33. Russian (Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019;11(2):27-33.) DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33
4. 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 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
5. Mihajlovskij A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepеха 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
6. Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in some Russian regions using DNA-strips of Genotype Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Germany). *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(5):54-59. Russian. (Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов Genotype Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия). *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(5):54-59.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59
7. Beloborodova E.N., Zimina V.N., Degtyareva S.Y., Gizatullina F.B., Volchenkov G.V., Fesenko O.V. Clinical and epidemiological characteristics of mycobacteriosis in two subjects of the Russian Federation. *Infectious Diseases*. 2020;18(1):35-42. Russian. (Белобородова Е.Н., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Гизатуллина Ф.Б., Волченков Г.В., Фесенко О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика микобактериоза в двух субъектах Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2020;18(1):35-42.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-35-42
8. «List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature» (LPSN). Available at: <https://lpsn.dsmz.de/order/mycobacteriales>. Accessed May 2025.
9. Honda J.R., Viridi R., Chan E.D. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches. *Front Microbiol*. 2018;30(9):2029. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02029
10. Tabata E., Sekine A., Hagiwara E., Tajiri M., Ogura T. Bronchoscopy as a useful examination for determining surgical treatment indications in refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease patients with bilateral lesions. *Intern Med*. 2019;58(7):973-978. DOI: 10.2169/internalmedicine.1370-18
11. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., et al.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):744-745.
12. David E. Griffith, Ed. *Nontuberculous Mycobacterial Disease. A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management*. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN 978-3-319-93472-3.
13. Wu U.I., Holland S.M. A genetic perspective on granulomatous diseases with an emphasis on mycobacterial infections. *Semin Immunopathol*. 2016;38(2):199-212. DOI: 10.1007/s00281-015-0552-y
14. Koh W.J. Nontuberculous mycobacteria – overview. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):1128. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016
15. Wu M.L., Aziz D.B., Dartois V., Dick T. NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. *Drug Discov Today*. 2018;23(8):1502-1519. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.04.001

16. Oi I., Fujita K., Fujimoto N., Yoshimura S., Ito T., Imakita T., et al. *Mycobacterium avium* (MAC) lung disease in post-COVID-19 bronchiectasis: a need for caution as a potential risk factor for MAC infection. *Egypt J Bronchol*. 2025;19:18. DOI: 10.1186/s43168-025-00375-5
17. Masoumi M., Sakhaee F., Vaziri F., Siadat S.D., Fateh A. Reactivation of *Mycobacterium simiae* after the recovery of COVID-19 infection. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021;24:100257. DOI: 10.1016/j.jctube.2021.100257
18. TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2102538. DOI: 10.1183/13993003.02538-2021
19. Falkinham J.O. 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2):177-215. DOI: 10.1128/CMR.9.2.177
20. Anisimova A.I., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G. Mycobacteriosis of the lungs: difficulties in diagnosis and treatment (literature review). *Medical alliance*. 2020;8(1):25-31. Russian. (Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л. И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколович Е.Г. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). *Медицинский альянс*. 2020;8(1):25-31.) DOI: 10.36422/23076348-2020-8-1-25-31
21. Primm T.P., Lucero C.A., Falkinham J.O. 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):98-106. DOI: 10.1128/CMR.17.1.98-106.2004
22. Falkinham J.O. 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med*. 2002;23(3):529-551. DOI: 10.1016/s0272-5231(02)00014-x
23. Huang C.K., Weerasekara A., Lu J., Carter R., Weynberg K.D., Thomson R., et al. Extended water stagnation in buildings during the COVID-19 pandemic increases the risks posed by opportunistic pathogens. *Water Res X*. 2023;21:100201. DOI: 10.1016/j.wroa.2023.100201
24. Parmar S., Tocheva E.I. The cell envelope of *Mycobacterium abscessus* and its role in pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2023;19(5):e1011318. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011318
25. Bermudez L.E., Danelishvili L., Babrack L., Pham T. Evidence for genes associated with the ability of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* to escape apoptotic macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:63. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00063
26. Petrofsky M., Bermudez L.E. CD4+ T cells but Not CD8+ or gammadelta+ lymphocytes are required for host protection against *Mycobacterium avium* infection and dissemination through the intestinal route. *Infect Immun*. 2005;73(5):2621-2627. DOI: 10.1128/IAI.73.5.2621-2627.2005
27. Starkova D.A., Narvskaya O.V. Genetic determinants of virulence and drug resistance of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* – a causative agent of mycobacteriosis in humans. *Infektsiya i immunitet*, 2020;10(1):26-34. Russian. (Старкова Д.А., Нарвская О.В. Генетические детерминанты вирулентности и лекарственной устойчивости *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* – возбудителя микобактериоза человека. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(1):26-34.) DOI: 10.15789/2220-7619-GDO-1220
28. Pantelev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Clinical and laboratory features of atypical mycobacteriosis in HIV-patients. *Journal infectology*. 2016;8(3):40-45. Russian. (Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В., Соколова О.С., Зоннова А.В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных вич-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2016;8(3):40-45.)
29. Nightingale S.D., Byrd L.T., Southern P.M., Jockusch J.D., Cal S.X., Wynne B.A. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis*. 1992;165(6):1082-1085. DOI: 10.1093/infdis/165.6.1082
30. Falkinham J.O. 3rd. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):95-102. DOI: 10.1055/s-0033-1333568
31. Collins L.F., Clement M.E., Stout J.E. Incidence, long-term outcomes, and healthcare utilization of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex from 1992-2015. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx120. DOI: 10.1093/ofid/ofx120
32. Hu J., Gu L., Shao Y., Zhang R., Qi T., Sun J., Wang Z., et al. Long-term case-fatality rate of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV. *Infect Dis Poverty*. 2022;11(1):16. DOI: 10.1186/s40249-022-00942-8
33. Kobayashi T., Nishijima T., Teruya K., Aoki T., Kikuchi Y., Oka S., et al. High mortality of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151682. DOI: 10.1371/journal.pone.0151682
34. von Reyn C.F., Maslow J.N., Barber T.W., Falkinham J.O. 3rd, Arbeit R.D. Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet*. 1994;343(8906):1137-1141. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90239-9
35. MacDonell K.B., Glassroth J. *Mycobacterium avium* complex and other nontuberculous mycobacteria in patients with HIV infection. *Semin Respir Infect*. 1989;4(2):123-132. PMID: 2664936.
36. Horsburgh C.R., Selik R.M. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (aids) *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:4-7. DOI: 10.1164/ajrccm/139.1.4
37. 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. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020
38. 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
39. 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
40. 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.200603-4500C
41. Clinical guidelines "Mycobacteriosis of the respiratory system", 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf. Accessed June 05, 2025. Russian. (Клинические рекомендации «Микобактериозы органов дыхания», 2022. Доступно по адресу: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf. Ссылка активна на 05 июня 2025 г.)
42. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C., Hoefsloot W., Dekhuijzen P.N., Boeree M.J., et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax.* 2009;64(6):502-506. DOI: 10.1136/thx.2008.110957
43. Lambert P.A. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. *J Appl Microbiol.* 2002;92(Suppl.):46S-54S. PMID: 12000612.
44. Huh H.J. Kim S.Y., Jhun B.W., Shin S.J., Koh W.J. Recent advances in molecular diagnostics and understanding mechanisms of drug resistance in nontuberculous mycobacterial diseases. *Infect Genet Evol.* 2019;72:169-182. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.10.003
45. Griffith D.E., Brown B.A., Cegielski P., Murphy D.T., Wallace R.J. Jr. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis.* 2000;30(2):288-292. DOI: 10.1086/313644
46. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Griffith B.E., Couch L.A., Wallace R.J. Jr. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2001;32(11):1547-1553. DOI: 10.1086/320512
47. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., Fisher A.J., Gorsuch T., Laurenson I.F., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(Suppl. 2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
48. Lam P.K., Griffith D.E., Aksamit T.R., Ruoss S.J., Garay S.M., Daley C.L., et al. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1283-1289. DOI: 10.1164/rccm.200509-1531OC
49. Ruth M.M., Sangen J.J.N., Remmers K., Pennings L.J., Svensson E., Aarnoutse R.E., et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):935-943. DOI: 10.1093/jac/dky526
50. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D., Bettermann G., Bauer T., Rüssmann H., et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections. *Eur Respir J.* 2017;9(3):1969-2016. DOI: 10.1183/13993003.01969-2016
51. Albendín-Iglesias H, Caminero JA, Galera Peñaranda C. Bedaquiline and delamanid: salvage therapy in *Mycobacterium avium* infection with treatment failure. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(5):328-329. DOI: 10.1016/j.arbres.2023.02.014
52. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes. CLSI M24, 3rd ed., 2018.
53. Makarova M.V., Khachataryants E.N., Krasnova M.A. Drug susceptibility of nontuberculous Mycobacteria. *Tuberculosis and lung diseases.* 2011;88(6):51-5. Russian. (Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н., Краснова М.А. Чувствительность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным препаратам. *Туберкулез и болезни легких.* 2011;88(6):51-55.)
54. Clinical guidelines «Tuberculosis in adults», 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3. Accessed May 2025. Russian. (Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2024. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3. Ссылка активна на май 2025 г.)
55. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes. M24S, 2nd ed., 2023.