ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К БЕДАКВИЛИНУ БЫСТРОРАСТУЩИХ МИКОБАКТЕРИЙ КОМПЛЕКСА *M. CHELONAE* – *M. ABSCESSUS*

М.В. Макарова, Ю.Д. Михайлова, Е.Н. Хачатурьянц, В.И. Литвинов
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Микобактерии комплекса *M. chelonae* – *abscessus* (в первую очередь *M. abscessus*) являются наиболее частыми возбудителями микобактериозов среди быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Материалы и методы. Изучена ЛЧ к бедаквилину комплекса *M. Chelonae* – *M. abscessus* (43 – *M. chelonae* и 64 – *M. abscessus*). Исследование проводили методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона с использованием 96-луночного планшета.

Результаты исследования. Спектр МИК бедаквилина в отношении *M. chelonae* и *M. abscessus* был определен в диапазоне 0,0015–2,0 мкг/мл и 0,0015–1,0 мкг/мл. МИК50 для *M. chelonae* и *M. abscessus* составил 0,015 и 0,007 мкг/мл, МИК90 – 0,12 и 0,06 мкг/мл соответственно. Установленные предварительные эпидемиологические пограничные значения (ECOFF) для клинических изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* составили 0,25 и 0,12 мкг/мл соответственно. Устойчивость к бедаквилину была обнаружена у 1 штамма *M. chelonae* и 2 штаммов *M. abscessus*.

Заключение. Показатели ЛЧ к бедаквилину *M. chelonae* и *M. abscessus* в разных исследованиях различаются, что является отражением взаимодействия возбудителя и макроорганизма в разных условиях влияния среды. Но развитие таких исследований необходимо для создания в итоге реальных критериев оценки ЛЧ к бедаквилину.

Ключевые слова: *M. chelonae*, *M. abscessus*, бедаквилин, лекарственная чувствительность, минимальные ингибирующие концентрации

STUDY OF DRUG SENSITIVITY TO BEDAQUILINE OF FAST-GROWING MYCOBACTERIA COMPLEX *M. CHELONAE* – *ABSCESSUS*

M.V. Makarova, Yu.D. Mikhailova, E.N. Khachataryants, V.I. Litvinov
Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health Department

Introduction. *Mycobacteria chelonae* – *abscessus* complex (primarily *M. abscessus*) are the most common causative agents of mycobacteriosis among fast-growing non-tuberculosis mycobacteria (NTM).

Materials and methods. The drug sensitivity to bedaquiline of the *M. chelonae* – *abscessus* complex has been studied (43 – *M. chelonae* and 64 – *M. abscessus*). The study was carried out by the method of serial microdilutions in a liquid medium Muller-Hinton using a 96-well plate.

Results. The MIC spectrum of bedaquiline against *M. chelonae* and *M. abscessus* was determined in the range of 0.0015–2.0 µg/ml and 0.0015–1.0 µg/ml, respectively. MIC50 for *M. chelonae* and *M. abscessus* was 0.015 and 0.007 µg/ml, MIC90 was 0.12 and 0.06 µg/ml, respectively. Established preliminary epidemiological cut-off values (ECOFF) for clinical isolates of *M. chelonae* and *M. abscessus* were 0.25 and 0.12 µg/mL, respectively. Bedaquiline resistance was found in 1 strain of *M. chelonae* and 2 strains of *M. abscessus*.

Conclusion. The indicators of drug sensitivity to bedaquiline of *M. chelonae* and *M. abscessus* differ in different studies, which is a reflection of the interaction of the pathogen and the macroorganism in different environmental conditions. However, the development of such studies is necessary to create, as a result, real criteria for assessing drug sensitivity to bedaquiline.

Key words: *M. chelonae*, *M. abscessus*, bedaquiline, drug susceptibility, minimum inhibitory concentrations

Введение

Микобактерии комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus* (в первую очередь *M. abscessus*) являются наиболее частыми возбудителями патологии (микобактериозов) у человека среди быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) [4, 15, 28, 45, 51, 58]. Они вызывают поражения легких, кожи, костей и суставов, мягких тканей (и других органов и тканей) [4, 27, 28, 39].

Эти микобактерии обладают лекарственной устойчивостью ко многим противотуберкулезным (ПТП) и другим антибактериальным препаратам (АБП), которые применяют для лечения соответствующей патологии [1, 14, 28, 29, 36, 41, 59, 60]. Понятно, что лечение таких заболеваний является крайне сложной проблемой [13, 21, 26, 28, 29, 48, 49, 52].

Необходимо отметить, что АБП, которые действуют только на НТМБ, фактически не разрабатывают, поэтому после внедрения в клиническую практику новых противотуберкулезных (и других) препаратов проводят исследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) к ним и НТМБ для последующего внедрения в клиническую практику.

Одним из таких новых АБП является бедаквилин – диарилхинолон, который ингибирует АТФ-синтазу *M. tuberculosis* и других бактерий [10, 33, 34]. Его эффективность в отношении *M. tuberculosis* показана в опытах *in vitro* [6, 11, 23], он также успешно применяется для лечения туберкулеза [2, 3, 5, 7, 9, 30, 31, 44, 64].

Эффективность бедаквилина в отношении *M. abscessus* показана в эксперименте на рыбках Данио (*zebrafish*) [24] и линейных мышах [40, 46].

В ряде работ было изучено действие бедаквилина *in vitro* на НТМБ [16, 43, 61], в том числе *M. chelonae* – *M. abscessus* [8, 12, 17, 18, 34, 42, 56, 65], этот препарат был также активен против *M. abscessus*, находящихся в макрофагах [63]. В литературе также имеются сведения об использовании бедаквилина в терапии микобактериозов, вызванных НТМБ, в том числе *M. abscessus* [26, 32, 50, 54, 61, 62].

Материалы и методы исследования

Было исследовано 107 культур быстрорастущих НТМБ комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus* (43 – *M. chelonae* и 64 – *M. abscessus*), выделенных от пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) или проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре. В ряде случаев культуры от одного пациента были получены неоднократно, при этом для исследования брали по одной первичной культуре и только в тех случаях, когда выделяли штаммы одного и того же вида.

Культуры выделяли, как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбука 7H9 (в авто-

матизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960). Определение вида изолятов НТМБ проводили микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (тест-система GenoType CM/AS – HainLifescience, Германия) методами.

Определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) бедаквилина в отношении изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* проводили методом двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона (М-Х) в 96-луночном полистироловом планшете в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) [19]. Для исследований *in vitro* использовали порошкообразную субстанцию бедаквилина фумарата (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия), предоставленную ОАО «Фармстандарт-УфаВита» (Россия) и содержащую 82,72% активного вещества.

В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения бедаквилина в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрациях от 0,0015 до 2,0 мкг/мл в количестве 5 мкл. Суспензию исследуемой культуры, приготовленную по 0,5 стандарту Макфарланда, разводили в 100 раз в среде М-Х и инокулировали в объеме 200 мкл в каждую лунку планшета с препаратом и без препарата (контроль). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 3–7 дней. Наименьшую концентрацию бедаквилина, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, регистрировали как МИК, при условии наличия роста микроорганизма в контрольной лунке.

Предварительно чувствительность всех изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* изучили методом микроразведений в бульонной среде М-Х с помощью тест-системы *Sensititre RAPMyco* (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания) к 15 АБП в двукратно увеличивающихся концентрациях (мкг/мл): амикацину (AMI) 1,0–64,0; амоксициллин-клавулановой кислоте (AUG2) 2,0–64,0; доксицилину (DOX) 0,12–16,0; имипенему (IMI) 2,0–64,0; кларитромицину (CLA) 0,06–16,0; линезолиду (LZD) 1,0–32,0; миноциклину (MIN) 1,0–8,0; моксифлоксацину (MXF) 0,25–8,0; тигециклину (TGC) 0,015–4,0; тобрамицину (TOB) 1,0–16,0; триметоприм/сульфаметоксазолу (SXT) 0,25/4,8–8,0/152,0; цефепиму (FEP) 1,0–32,0; цефоксицину (FOX) 4,0–128,0; цефтриаксону (AXO) 4,0–64,0; ципрофлоксацину (CIP) 0,12–4,0.

Количество штаммов, устойчивых к этим АБП, устанавливали с помощью оценочных критериев, предложенных CLSI [19, 20].

Для оценки полученных результатов изучения ЛЧ *M. chelonae* и *M. abscessus* также использовали значения МИК₅₀ и МИК₉₀ (концентрации препарата, подавляющие рост 50 и 90% культур соответственно), а также ECOFF (*epidemiological cut-off values*) – значение МИК, характеризующее верхний предел для популяции «дикого» типа с помощью ECOFFinder statistical calculator – EUCAST [25].

Таблица 1. Диапазон МИК бедаквилина, установленных в отношении клинических изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus*

Table 1. Range of MIC bedaquiline established in relation to clinical isolates of *M. chelonae* and *M. abscessus*

Вид НТМБ Type of NTMB	Число штаммов Number of strains	МИК (мкг/мл) • MIC (mcg/ml)									
		0,0015	0,003	0,007	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	1,0	2,0
<i>M. chelonae</i> (n = 43)	абс.	4	3	7	9	8	5	5	1	–	1
	%	9,3	7,0	16,3	20,9	18,6	11,6	11,6	2,3	–	2,3
<i>M. abscessus</i> (n = 64)	абс.	7	9	16	13	11	5	1	–	2	–
	%	10,9	14,1	25,0	20,3	17,2	7,8	1,6	–	3,1	–

Результаты исследования

Сведения о спектре МИК бедаквилина для изученного комплекса НТМБ представлены в таблицах 1–3.

Как видно из таблиц, спектр МИК бедаквилина для *M. chelonae* и *M. abscessus* был определен в диапазоне 0,0015–2,0 и 0,0015–1,0 мкг/мл соответственно, рост большинства штаммов *M. chelonae* (72,1%) и *M. abscessus* (87,5%) подавляла концентрация препарата ≤ 0,03 мкг/мл.

Таблица 2. Показатели лекарственной чувствительности *M. chelonae* и *M. abscessus* к бедаквилину

Table 2. Indicators of drug sensitivity of *M. chelonae* and *M. abscessus* to bedaquiline

Вид НТМБ Type of NTMB	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	ЕСОФФ (мкг/мл) (mcg/ml)
<i>M. chelonae</i>	0,015	0,12	0,25
<i>M. abscessus</i>	0,007	0,06	0,12

Таблица 3. Сведения о лекарственной чувствительности изученных изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения патологии, вызываемой быстрорастущими НТМБ

Table 3. Information on the drug sensitivity of the studied isolates of *M. chelonae* and *M. abscessus* to the main antibacterial drugs used to treat pathology caused by fast-growing NTMB

АБП Anti-bacterial drugs	Вид НТМБ • Type of NTMB									
	<i>M. abscessus</i> (n = 64)					<i>M. chelonae</i> (n = 43)				
	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	Число устойчивых штаммов Number of resistant strains		МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	Число устойчивых штаммов Number of resistant strains		МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)
		абс. abs.	%				абс. abs.	%		
AMI	≤ 1,0 – ≥ 64,0	7	10,9	2,0	32,0	≤ 1,0 – ≥ 64,0	3	6,9	2,0	16,0
AUG2	2,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0	2,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0
DOX	8 – ≥ 16,0	64	100,0	16,0	16,0	8,0 – ≥ 16,0	28	65,1	16,0	16,0
IMI	4,0 – ≥ 64,0	43	67,2	64,0	64,0	8,0 – ≥ 64,0	21	48,8	32,0	64,0
CLA	≤ 0,006 – 16,0	13	20,3	1,0	16,0	0,5 – 64,0	18	41,9	2,0	16,0
LZD	1,0–32,0	4	6,3	2,0	16,0	2,0–32,0	2	4,7	4,0	16,0
MIN	4,0 – ≥ 8,0	–	–	8,0	8,0	1,0 – ≥ 8,0	–	–	8,0	8,0
MXF	0,25 – 8,0	29	45,3	4,0	8,0	0,25 – 8,0	16	37,2	2,0	8,0
TGC	0,12 – 8,0	–	–	2,0	4,0	0,03 – 4,0	–	–	1,0	4,0
TOB	1,0 – 16,0	21	32,8	4,0	16,0	1,0 – 16,0	19	43,0	4,0	16,0
SXT	0,25/4,8 – ≥ 8,0/152,0	54	84,4	8,0/152,0	8,0/152,0	0,25/4,8 – ≥ 8,0/152,0	28	65,1	8,0/152,0	8,0/152,0
FEP	8,0 – ≥ 32,0	–	–	32,0	32,0	1,0 – ≥ 32,0	–	–	32,0	32,0
FOX	16,0 – 128,0	19	29,7	64,0	128,0	16,0 – 128,0	7	16,3	32,0	128,0
AXO	16,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0	4,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0
CIP	2,0 – ≥ 4,0	46	73,0	2,0	32,0	0,5 – ≥ 4,0	17	39,5	2,0	16,0

Примечание: амикацин (AMI); амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2); доксициклин (DOX); имипенем (IMI); кларитромицин (CLA); линезолид (LZD); миноциклин (MIN); моксифлоксацин (MXF); тигециклин (TGC); тобрамицин (TOB); триметоприм/сульфаметоксазол (SXT); цефипим (FEP); цефоксицин (FOX); цефтриаксон (AXO); ципрофлоксацин (CIP).

Note: amikacin (AMI); amoxicillin-clavulanic acid (AUG2); doxycycline (DOX); imipenem (IMI); clarithromycin (CLA); linezolid (LZD); minocycline (MIN); moxifloxacin (MXF); tigecycline (TGC); tobramycin (TOB); trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT); cefipim (FEP); cefoxacin (FOX); ceftriaxone (AXO); ciprofloxacin (CIP).

Таблица 4. Сведения литературы о лекарственной чувствительности *M. chelonae* – *M. abscessus* к бедаквилину

Table 4. Literature data on the drug sensitivity of *M. chelonae* – *M. abscessus* to bedaquiline

Вид (подвид) НТМБ Type (subspecies) of NTMB	Кол-во изученных штаммов или № музейного штамма The number of strains studied or the number of the museum strain	Метод / Среда Method / Medium	Диапазон МИК MIC range	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Авторы Authors
<i>M. chelonae</i>	3	MP в агаре 7H10	0,06–0,5	–	–	Huitric E. et al., 2007 [34]
	P50274	РЕМА	0,062	>2,0	–	Aguilar-Ayala D. et al., 2017 [8]
	ATCC14472	РЕМА	2,0	–	–	Yu X. et al., 2019 [65]
<i>M. abscessus</i> (complex)	P50243 P50344	РЕМА	0,062 0,25	>2,0 >2,0	–	Aguilar-Ayala D. et al., 2017 [8]
	218	MP в М-Х	0,016 – >16,0	0,13	>16,0	Pang Y. et al., 2017 [47]
	16	MP в агаре 7H10	0,12–1,0	0,5	1,0	Vesenbeckh S. et al., 2017 [62]
	11	MP в М-Х	0,031–0,125	0,062	0,125	Dupont C. et al., 2017 [24]
	163	MP в М-Х	0,007–1,0	0,062	0,125	Li B. et al., 2018 [42]
	ATCC199771	MP в М-Х	0,12–0,25	–	–	Brown-Elliott B., Wallace R., 2019 [17]
	88	MP в М-Х	0,004–0,25	0,12	0,12	
	49	MP в М-Х	0,016–0,25	0,062	0,125	Kim D. et al., 2019 [37]
	8	MP в бульоне 7H9	–	0,25	0,5	Ruth M. et al., 2019 [54]
		М-Х	–	1,0	1,0	
	17	MP в бульоне 7H9	0,02–0,38	0,06	0,21	Sorayah R. et al., 2019 [57]
	ATCC19977	РЕМА	0,5	–	2,0	Yu X. et al., 2019 [65]
	18	MP в М-Х	0,32–0,128	0,64	0,128	Viljoen A. et al., 2019 [63]
	20	MP	0,25–1,0	1,0	1,0	Gumbo T. et al., 2020 [32]
	12	MP в бульоне 7H9	0,08–0,42	0,28	0,36	Sarathy J. et al., 2020 [55]
	70	MP в М-Х	0,06–0,25	0,13	0,25	Asami T. et al., 2021 [12]
	211	MP в М-Х	0,008–0,25	0,06	0,12	Chew K. et al., 2021 [18]
61	MP в М-Х	≤0,025–0,8	0,1	0,2	Sehulthess R. et al., 2022 [56]	
61	MP в М-Х	0,05–1,6	0,4	0,8		

Примечание: MP – метод микроразведений, М-Х – среда (бульон) Мюллера-Хинтона, 7H9, 7H10 – среды Миддлбука, РЕМА – микрометод с применением резазурина (красителя).

Note: MR is a micro-dilution method, M-X is a medium (broth) Muller-Hinton, 7H9, 7H10 – Middlebrook media, REMA – micromethod using rezazurin (dye).

МИК₅₀ в отношении *M. chelonae* составил 0,015 мкг/мл, МИК₉₀ – 0,12 мкг/мл; в отношении *M. abscessus* – 0,007 мкг/мл и 0,06 мкг/мл соответственно. Предварительные установленные значения ECOFF для *M. chelonae* – 0,25 мкг/мл, для *M. abscessus* – 0,12 мкг/мл.

Среди изученных штаммов, оцененных с использованием установленных предварительных значений ECOFF, 1 (2,3%) штамм *M. chelonae* и 2 (3,1%) *M. abscessus* были признаны устойчивыми к бедаквилину.

При изучении ЛЧ *M. chelonae* и *M. abscessus* к другим АБП, которые, по данным литературы, применяют для лечения микобактериозов, вызываемых этими НТМБ, установлено,

что *M. abscessus* в большинстве случаев были устойчивы к доксициклину (100%), имипинему (67,2%), триметоприм/сульфаметоксазолу (34,4%), ципрофлоксацину (73,0%), а *M. chelonae* – к доксициклину (65,1%), триметоприм/сульфаметоксазолу (65,1%).

Штамм *M. chelonae*, в отношении которого определена устойчивость к бедаквилину, также был устойчив к доксициклину, имипинему, триметоприм/сульфаметоксазолу и тобрамицину. Штаммы *M. abscessus*, устойчивые к бедаквилину, также были устойчивы к доксициклину, моксифлоксацину, тобрамицину, триметоприм/сульфаметоксазолу и цефокситину.

В целом можно констатировать, что эти штаммы были устойчивыми к большинству АБП, применяющимся для лечения соответствующей патологии, что при наличии устойчивости к бедаквилину делает перспективы лечения микобактериозов, вызываемых этими НТМБ, крайне неблагоприятными.

Обсуждение результатов

НТМБ представляют собой патогены, которые могут вызывать значительное, но часто недооцениваемое бремя болезней во всем мире. Микобактериозы даже чаще, чем туберкулез, встречаются в промышленно развитых странах, но их распространенность, вероятно, растет во всем мире. Тем не менее эти бактерии остаются недостаточно изученными по сравнению с *M. tuberculosis*. Несомненно, необходимы значительные усилия для улучшения диагностики НТМБ-инфекций в целом и, в частности, микобактериозов, вызванных *M. abscessus*, а также для разработки более безопасных и эффективных схем лечения. Среди быстрорастущих микобактерий этот вид был выделен как важный человеческий патоген, ответственный за широкий спектр инфекций мягких тканей, диссеминированных инфекций и тяжелых хронических легочных инфекций, [4, 27, 28, 29, 38, 39].

Особенно следует отметить, что *M. abscessus* вызывают патологию в основном у пациентов с иммуносупрессией и муковисцидозом [4, 22, 28, 29, 53].

M. chelonae чаще, чем *M. abscessus*, обнаруживают в окружающей среде (воде и др.), они реже являются причиной патологических изменений у человека. Однако в последние годы появилось значительное количество работ о заболеваниях, вызванных *M. chelonae* после хирургических вмешательств, косметических процедур (и др.) [4, 35, 39].

Лечение патологии, вызванной этими НТМБ (особенно *M. abscessus*) – сложная проблема, в первую очередь из-за их устойчивости к большинству классов АБП, включая макролиды, аминогликозиды, рифамицины и др. Наиболее эффективными (но также далеко не всегда) в этом отношении являются макролиды [26, 28, 29, 32, 49, 50].

В связи с этим постоянно проводятся испытания новых препаратов, которые разработаны для лечения другой патологии, как правило, туберкулеза.

Таким препаратом в настоящее время в первую очередь является бедаквилин. Его эффективность в отношении *M. tuberculosis* бесспорно доказана в исследованиях *in vitro* [6,

10, 23]. И сегодня он является основным в комплексном лечении туберкулеза [2, 3, 5, 9, 30, 31, 44].

В настоящее время имеется уже значительное количество работ, в которых описаны результаты исследований действия бедаквилина *in vitro* на НТМБ, в том числе на *M. chelonae* – *M. abscessus* (табл. 4).

По данным литературы, спектр МИК *M. chelonae* составил 0,06–2,0 мкг/мл, *M. abscessus* – 0,004 – > 16,0 мкг/мл, а по данным настоящей работы – 0,0015–2,0 и 0,0015–1,0 соответственно. МИК₅₀ *M. Chelonae*, по данным литературы, составил > 2,0 мкг/мл, *M. abscessus* – 0,06 – >2,0 мкг/мл, а настоящей работы – 0,015 и 0,007 соответственно. МИК₉₀ *M. abscessus*, по данным литературы, – 0,12 – >16,0, а настоящей работы – 0,06. Понятно, что показатели ЛЧ к бедаквилину в разных исследованиях различаются, что является отражением взаимодействия возбудителя и макроорганизма в разных условиях влияния среды.

Особо следует отметить, что спектр МИК, как и МИК₅₀ и МИК₉₀ бедаквилина, практически не отличались у штаммов, устойчивых и чувствительных к кларитромицину: спектр МИК – 0,015–0,25 мкг/мл, 0,016–0,25 мкг/мл (подвид *abscessus*, *n* = 12) и 0,016–0,5 мкг/мл (подвид *massiliense*, *n* = 18); МИК₅₀ – 0,062 и 0,062 (оба подвида), МИК₉₀ – 0,125 и 0,125 (оба подвида) [37].

Также можно констатировать, что, по данным литературы, сегодня уже имеется определенное количество штаммов, устойчивых к бедаквилину, например, по Y. Pang и соавт. (2017) – 20,0% *M. abscessus* (подвид *abscessus*) и 25,8% *M. abscessus* (подвид *massiliense*). В настоящей работе были обнаружены лишь 3 таких штамма: 1 – *M. chelonae* и 2 – *M. abscessus*.

Заключение

Таким образом, охарактеризован спектр МИК бедаквилина в отношении микобактерий комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus*, а также определены МИК₅₀ и МИК₉₀ и ECOFF для микобактерий этого комплекса. Следует подчеркнуть, что полученные данные характеризуют ситуацию в г. Москве в целом, так как культуры НТМБ поступают в МНПЦБТ из всех учреждений г. Москвы. Эти данные необходимы для того, чтобы в комплексе с результатами других (немногочисленных) проведенных работ позволили создать панель для оценки ЛЧ микобактерий этого комплекса (с учетом особенностей в каждом регионе).

Литература

1. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / Под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова // М.: МНПЦБТ. – 2021. – 504 с.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Родина О.В., Гармаш Ю.Ю., Сафонова С.Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.

3. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-42.
4. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова // М.: МНПЦБТ, 2014. – 256 с.
5. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 2. – С. 29-35.
6. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Михайлова Ю.Д., Свириденко М.А., Хахалина А.А., Сафонова С.Г. Изучение взаимосвязи значений минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных, с наличием чувствительности/устойчивости к ПТП и их принадлежностью к генетическим семействам // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. – 2021. – № 4. – С. 17-26.
7. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.
8. Aguilar-Ayala D., Snockaert M., André E., Andries K., Gonzalez-Y-Merchand J., Vandamme P. et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2017. – Vol. 66. – N. 8. – P. 1140-1143. doi: 10.1099/jmm.0.000537.
9. Ahmad N., Ahuja S., Akkerman O., Alffenaar J., Anderson L., Baghaei P. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment – 2017 // *Lancet*. – 2018. – N. 392 (10150). – P. 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
10. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H., Neefs J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – N. 307 (5707). – P. 223-227. doi: 10.1126/science.1106753.
11. Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – N. 7:e102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
12. Asami T., Aono A., Chikamatsu K., Igarashi Y., Morishige Y., Murase Y. et al. Efficacy estimation of a combination of triple antimicrobial agents against clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in vitro // *JAC Antimicrob. Resist.* – 2021. – N. 3:dlab004. doi: 10.1093/jacamr/dlab004.
13. Benwill J., Wallace R. *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2014. – N. 6. – P. 506-510. doi: 10.1097/QCO.0000000000000104.
14. Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582. doi: 10.1128/CMR.05030-11.
15. Brown-Elliott B., Phillely J. Rapidly Growing Mycobacteria // *Microbiol. Spectr.* – 2017 (a). – N. 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016.
16. Brown-Elliott B., Phillely J., Griffith D., Thakkar F., Wallace R. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017 (b). – Vol. 61. – N. 2:e01798-16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
17. Brown-Elliott B., Wallace R. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63:e01919-18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
18. Chew K., Octavia S., Go J., Ng S., Tang Y., Soh P. et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium abscessus* complex and feasibility of standardizing treatment regimens // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. – Vol. 76. – N. 4. – P. 973-978. doi: 10.1093/jac/dkaa520.
19. CLSI. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition: document M24-A2.* CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
20. CLSI. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardia spp., and other aerobic actinomycetes. (3rd ed.)*, CLSI, Wayne, PA, USA, 2018.
21. Daley C., Iaccarino J., Lange C., Cambau E., Wallace R., Andrejak C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56. – N. 1:2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
22. Degiacomi G., Sammartino J., Chiarelli L., Riabova O., Makarov V., Pasca M. *Mycobacterium abscessus*, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – N. 23:5868. doi: 10.3390/ijms20235868.
23. Diacon A., Pym A., Grobusch M., de los Rios J., Gotuzzo E., Vasilyeva I. et al. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
24. Dupont C., Viljoen A., Thomas S., Roquet-Banères F., Herrmann J., Pethe K. et al. Bedaquiline inhibits the ATP synthase in *Mycobacterium abscessus* and is effective in infected zebrafish // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61:e01225-17. doi: 10.1128/AAC.01225-17.
25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST subcommittee on MIC distributions and epidemiological cut-off values (ECOFFs). 2014. [Электронный ресурс] URL: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2017/MIC_and_ECOFF/EUCAST_MIC_and_ECOFF_discussion_document_version_3_20170309.pdf. (Дата обращения 01.11.2022).
26. Flume P., Griffith D., Chalmers J., Daley C., Olivier K., O'Donnell A. et al. Development of drugs for nontuberculous mycobacterial disease: clinicians' interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – N. 2. – P. 537-543. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2055.
27. Gonzalez-Santiago T., Drage L. Nontuberculous mycobacteria: skin and soft tissue infections // *Dermatol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – N. 3. – P. 563-577. doi: 10.1016/j.det.2015.03.017.

28. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B., 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. – Vol. 175. – N. 4. – P. 367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
29. Griffith D., Daley C. Treatment of Mycobacterium abscessus pulmonary disease // *Chest.* – 2022. – Vol. 161. – N. 1. – P. 64-75. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.035.
30. Guglielmetti L., Mougari F., Lopes A., Raskine L., Cambau E. Human infections due to nontuberculous mycobacteria: the infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10. – N. 9. – P. 1467-1483. doi: 10.2217/fmb.15.64.
31. Guglielmetti L., Chiesi S., Eimer J., Dominguez J., Masini T. et al. Bedaquiline and delamanid for drug-resistant tuberculosis: a clinician's perspective // *Future Microbiol.* – 2020. – Jun; 15. – P. 779-799. doi: 10.2217/fmb-2019-0309.
32. Gumbo T., Cirrincione K., Srivastava S. Repurposing drugs for treatment of Mycobacterium abscessus: a view to a kill // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75. – N. 5. – P. 1212-1217. doi: 10.1093/jac/dkz523.
33. Hards K., Robson J., Berney M., Shaw L., Bald D., Koul A. et al. Bactericidal mode of action of bedaquiline // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – N. 7. – P. 2028-2037. doi: 10.1093/jac/dkv054.
34. Huitric E., Verhasselt P., Andries K., Hoffner S. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – N. 11. – P. 4202-4204. doi: 10.1128/AAC.00181-07.
35. Hypolite T., Grant-Kels J., Chirch L. Nontuberculous mycobacterial infections: a potential complication of cosmetic procedures // *Int. J. Womens Dermatol.* – 2015. – Vol. 1. – N. 1. – P. 51-54. doi: 10.1016/j.ijwd.2014.12.007.
36. Johansen M., Herrmann J., Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – N. 7. – P. 392-407. doi: 10.1038/s41579-020-0331-1.
37. Kim D., Jhun B., Moon S., Kim S., Jeon K., Kwon O. et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63:e00665-19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
38. Koh W. Nontuberculous Mycobacteria-Overview // *Microbiol. Spectr.* – 2017. – N. 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016.
39. Kumar C., Shrivastava K., Singh A., Chauhan V., Varma-Basil M. Skin and soft-tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: An overview // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2021. – N. 3. – P. 293-300. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_110_21.
40. Le Moigne V., Raynaud C., Moreau F., Dupont C., Nigou J., Neyrolles O. et al. Efficacy of bedaquiline, alone or in combination with imipenem, against Mycobacterium abscessus in C3HeB/FeJ Mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64. – N. 6:e00114-20. doi: 10.1128/AAC.00114-20.
41. Lerat I., Cambau E., Roth Dit Bettoni R., Gaillard J., Jarlier V., Truffot C., Veziris N. In vivo evaluation of antibiotic activity against Mycobacterium abscessus // *J. Infect. Dis.* – Vol. 209. – N. 6. – P. 905-912. doi: 10.1093/infdis/jit614.
42. Li B., Ye M., Guo Q., Zhang Z., Yang S., Ma W. et al. Determination of MIC distribution and mechanisms of decreased susceptibility to bedaquiline among clinical isolates of Mycobacterium abscessus // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62:e00175-18. doi: 10.1128/AAC.00175-18.
43. Litvinov V., Makarova M., Kudlay D., Nikolenko N., Mikhailova J. In vitro activity of bedaquiline against Mycobacterium avium complex // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Vol. 70. – N. 10. doi: 10.1099/jmm.0.001439.
44. Mirzayev F., Viney K., Linh N., Gonzalez-Angulo L., Gegia M., Jaramillo E., Zignol M., Kasaeva T. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57. – N. 6:2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020.
45. Mougari F., Guglielmetti L., Raskine L., Sermet-Gaudelus I., Veziris N., Cambau E. Infections caused by Mycobacterium abscessus: epidemiology, diagnostic tools and treatment // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2016. – N. 12. – P. 1139-1154. doi: 10.1080/14787210.2016.1238304.
46. Obregón-Henao A., Arnett K., Henao-Tamayo M., Massoudi L., Creissen E., Andries K. et al. Susceptibility of Mycobacterium abscessus to antimycobacterial drugs in preclinical models // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – N. 11. – P. 6904-6912. doi: 10.1128/AAC.00459-15.
47. Pang Y., Zheng H., Tan Y., Song Y., Zhao Y. In vitro activity of bedaquiline against nontuberculous mycobacteria in China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61:e02627-16. doi: 10.1128/AAC.02627-16.
48. Pennington K., Vu A., Challener D., Rivera C., Shweta F. et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2021. – Vol. 24:100244. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100244.
49. Philley J., DeGroot M., Honda J., Chan M., Kasperbauer S., Walter N., Chan E. Treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease // *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* – 2016. N. 4. – P. 275-296. doi: 10.1007/s40506-016-0086-4.
50. Philley J., Griffith D. Medical management of pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease // *Thorac. Surg. Clin.* – 2019. – Vol. 29. – N. 1. – P. 65-76. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.001.
51. Prevots D., Marras T. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // *Clin. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 13-34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
52. Raju R., Raju S., Zhao Y., Rubin E. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22. – N. 3. – P. 365-369. doi: 10.3201/eid2203.151643.
53. Richards C., Olivier K. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 40. – N. 6. – P. 737-750. doi: 10.1055/s-0039-1693706.
54. Ruth M., Sangen J., Remmers K., Pennings L., Svensson E., Aarnoutse R. et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74. – N. 4. – P. 935-943. doi: 10.1093/jac/dky526.

55. Sarathy J., Ganapathy U., Zimmerman M., Dartois V., Gengenbacher M., Dick T. TBAJ-876, a 3,5-dialkoxy pyridine analogue of bedaquiline, is active against *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64:e02404-19. doi: 10.1128/AAC.02404-19.
56. Schulthess B., Akdoğan Kittana F., Hömke R., Sander P. In vitro bedaquiline and clofazimine susceptibility testing in *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66. – N. 5:e0234621. doi: 10.1128/aac.02346-21.
57. Sorayah R., Manimekalai M., Shin S., Koh W., Gruber G., Pethe K. Naturally-occurring polymorphisms in QcrB are responsible for resistance to telacebec in *Mycobacterium abscessus* // *ACS Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 5:2055–2060. doi: 10.1021/acinfecdis.9b00322.
58. To K., Cao R., Yegiazaryan A., Owens J., Venketaraman V. General overview of nontuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – N. 8:2541. doi: 10.3390/jcm9082541.
59. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D., Mouton J. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Drug Resist. Updat.* – 2012. – Vol. 15. – N. 3. – P. 149-161. doi: 10.1016/j.drug.2012.04.001.
60. van Ingen J., Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Future Microbiol.* – 2014. – Vol. 9. – N. 9. – P. 1095-1110. doi: 10.2217/fmb.14.60.
61. 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(a). – Vol. 49. – N. 3: 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
62. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Roth A., Bettermann G., Krieger D., Bauer T., Rüssmann H., Mauch H. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *Mycobacterium abscessus* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017(b). – Vol. 49. – N. 5:1700083. doi: 10.1183/13993003.00083-2017.
63. Viljoen A., Raynaud C., Johansen M., Roquet-Banères F., Herrmann J., Daher W., Kremer L. Verapamil improves the activity of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* in vitro and in macrophages // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63:e00705-19. doi: 10.1128/AAC.00705-19.
64. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2013.
65. Yu X., Gao X., Li C., Luo J., Wen S., Zhang T. et al. In Vitro Activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63. – N. 8:e00031-19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.

Об авторах

Макарова Марина Витальевна – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук, ORCID: 0000-0002-2686-0952

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (495) 603-30-33; факс: +7 (499) 785-20-82
e-mail: makarova75@yandex.ru

Михайлова Юлия Дмитриевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук, ORCID:0000-0001-6849-0702

Адрес:107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (495) 603-30-33; факс: +7 (499) 785-20-82
e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук, ORCID:0000-0002-9125-50-38

Адрес:107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: +7 (499) 268-70-33; факс: +7 (499) 785-20-82
e-mail: hen65b@mail.ru

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-5335-7690

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-04-15; факс: +7 (499) 785-20-82
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru