

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ БЕДАКВИЛИНА *IN VITRO* В ОТНОШЕНИИ *MYCOBACTERIUM FORTUITUM COMPLEX*

М.В. Макарова, Ю.Д. Михайлова, М.А. Свириденко, Е.Н. Хачатурьянц, В.И. Литвинов

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Изучена активность бедаквилина (Bdq) – препарата, который эффективно используется для лечения туберкулеза, в том числе с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя, в отношении быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), принадлежащих *Mycobacterium fortuitum complex* (MFC).

Материал и методы. Исследовано 154 культуры MFC (78 – *M. fortuitum* и 76 – *M. peregrinum*). С помощью тест-системы Sensititre RapMycos изучена лекарственная чувствительность (ЛЧ) этих штаммов к 15 антибактериальным препаратам (АБП).

Результаты. Диапазон МИК Bdq в отношении *M. fortuitum* был установлен в интервале 0,0015–1,0 мкг/мл, *M. peregrinum* – 0,0015–2,0 мкг/мл. МИК₅₀ для *M. fortuitum* составил 0,015 мкг/мл, МИК₉₀ – 0,25 мкг/мл, ECOFF – 0,5 мкг/мл. Для *M. peregrinum* соответствующие показатели составили 0,007, 0,06 и 2,0 мкг/мл. В итоге был обнаружен лишь 1 (1,3%) устойчивый штамм *M. fortuitum*; устойчивых штаммов *M. peregrinum* не обнаружено. При изучении ЛЧ к другим АБП выявлена высокая степень устойчивости *M. fortuitum* и *M. peregrinum* к большинству из них.

Заключение. Установлено, что Bdq активен в отношении MFC *in vitro* и с большой вероятностью будет эффективен в химиотерапии микобактериозов, вызванных этими видами НТМБ.

Ключевые слова: бедаквлин, нетуберкулезные микобактерии, лекарственная чувствительность/устойчивость, *Mycobacterium fortuitum complex*, *Mycobacterium peregrinum*

Для цитирования: Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Свириденко М.А., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Изучение активности бедаквилина *in vitro* в отношении *Mycobacterium fortuitum complex* // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 30–35. <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-1-30-35>

IN VITRO ACTIVITY OF BEDAQUILINE AGAINST *MYCOBACTERIUM FORTUITUM COMPLEX*

M.V. Makarova, Y.D. Mikhailova, M.A. Sviridenko, E.N. Khachataryants, V.I. Litvinov

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health Department (MRCCTC)

The activity of bedaquiline (Bdq), a drug that is effectively used for the treatment of tuberculosis, including those with multiple (MDR) and extensively drug resistant (XDR) pathogen, was studied against rapidly growing non-tuberculous mycobacteria (NTM) belonging to *Mycobacterium fortuitum complex* (MFC).

Methods. A total 154 strains of MFC (78 of *M. fortuitum* and 76 of *M. peregrinum*) were examined. In addition, the drug susceptibility (DS) of these strains to 15 antibacterial drugs (ABD) was studied using the Sensititre RapMycos test system.

Results. The Bdq MIC range for *M. fortuitum* was found to be 0.0015–1.0 µg/mL, *M. peregrinum* – 0.0015–2.0 µg/mL. The MIC₅₀ for *M. fortuitum* was 0.015 µg/mL, MIC₉₀ was 0.25 µg/mL, and ECOFF was 0.5 µg/mL. For *M. peregrinum*, the corresponding values were 0.007, 0.06 and 2.0 µg/mL. As a result, only 1 (1.3%) resistant strain of *M. fortuitum* was detected, no resistant strains of *M. peregrinum* were found.

When the DS of these NTM species to other ABDs were studied, it was found that *M. fortuitum* and *M. peregrinum* were highly resistant to most of them.

Conclusion. Bdq was found to be active against MFC *in vitro* and is likely to be effective in the chemotherapy of mycobacteriosis caused by these NTM species.

Keywords: bedaquiline, nontuberculous mycobacteria, drug sensitivity/resistance, *M. fortuitum complex*, *Mycobacterium peregrinum*

For citation: Makarova M.V., Mikhailova Y.D., Sviridenko M.A., Khachataryants E.N., Litvinov V.I. *In vitro* activity of bedaquiline against *Mycobacterium fortuitum complex*. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 30–35. (In Russ.) <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-1-30-35>

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), в отличие от *M. tuberculosis*, широко распространены в окружающей среде. В течение длительного времени считалось, что они редко вызывают патологию у человека. Сегодня заболевания, этиологическими факторами которых являются НТМБ (микобактериозы), в ряде стран обнаруживают не реже, чем туберкулез. Это связано как с реальной ситуацией, так и с существенным улучшением диагностики данной патологии [3, 14, 24, 29].

Mycobacterium fortuitum complex (MFC) представляют собой группу быстрорастущих НТМБ, которые часто обнаруживаются в почве и воде [13, 27], в том числе в воде медицинских учреждений и жилых помещений (аэрозоли-душ, питьевая вода, растворы для инъекций и т.д.) [22, 30].

В последние десятилетия заболевания, вызываемые микобактериями этого комплекса, находят все большее распространение. Они имеют преимущественно внелегочную локализацию – инфекции кожи, мягких тканей, ран или костей после травматических повреждений, хирургических операций или косметических процедур [11, 15, 17, 22]. Заболевания легких и диссеминированные инфекции, вызванные микобактериями MFC, встречаются редко и преимущественно у пациентов с нарушениями иммунитета [21, 23, 25].

Как и большинство других видов НТМБ, MFC, как правило, устойчивы к противотуберкулезным (ПТП) и другим антибактериальным препаратам (АБП), в связи с чем лечение микобактериозов, вызванных этими видами, является сложной задачей [1, 5, 7, 31].

К сожалению, лекарственные средства для лечения микобактериозов специально не разрабатывают, поэтому в данной ситуации логичным является испытание новых препаратов, активных в отношении *M. tuberculosis*. Одним из таких лекарственных средств является бедаквилин.

Бедаквилин (bedaquiline, Bdq) представляет собой диарилхинолин, который действует путем ингибирования АТФ-синтазы микобактерий. Этот препарат успешно испытан *in vitro* в отношении *M. tuberculosis* [6, 16, 18, 19], на сегодняшний день он эффективно используется для лечения туберкулеза, в том числе с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 34, 35]. Было также показано, что Bdq проявляет хорошую активность *in vitro* и *in vivo* против нескольких видов НТМБ [8, 9, 20, 28, 32, 33]. Имеются также отдельные попытки оценки активности этого препарата в отношении MFC [4, 26, 36, 37].

Цель исследования

Определение *in vitro* чувствительности MFC к бедаквилину.

Материалы и методы

Было исследовано 154 культуры быстрорастущих НТМБ, принадлежащих комплексу MFC (78 – *M. fortuitum* и 76 – *M. peregrinum*). Культуры были выделены из респиратор-

ного биоматериала пациентов, находившихся на лечении в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ), 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 при условии последующего выделения штаммов этого же вида.

Культивирование диагностического биоматериала осуществляли как на плотной яичной среде Левенштейна – Йенсена, так и в жидкой – Миддлбрука 7H9 (в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960). Видовую идентификацию изолятов микобактерий проводили микробиологическими (с помощью культуральных и биохимических тестов) и молекулярно-генетическими (с использованием тест-системы GenoType CM/AS, HainLifescience, Германия) методами.

Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) к Bdq изолятов *M. fortuitum* и *M. peregrinum* проводили методом двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера – Хинтона в 96-луночных полистироловых планшетах в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) [10]. Для исследований *in vitro* использовали порошкообразную субстанцию бедаквилина фумарата (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия), предоставленную ОАО «Фармстандарт-УфаВита» (Россия), содержащую 82,72% активного вещества.

В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения Bdq 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 200 раз в среде М-Х и инокулировали в объеме 195 мкл в каждую лунку планшета с препаратом и без препарата (контроль). Планшеты инкубировали при 37 °C в течение 3–7 дней. Наименьшую концентрацию Bdq, подавляющую видимый рост микобактерий в лунке, регистрировали как минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) при условии наличия хорошего роста в контрольной лунке.

Предварительно чувствительность всех изолятов *M. fortuitum* и *M. peregrinum* изучили методом микроразведений в бульонной среде М-Х с помощью тест-системы Sensititre RAPMyco (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd.) к 15 АБП в двукратно увеличивающихся концентрациях (мкг/мл): амикацину (AMI) 1,0–64,0; амоксициллин-клавулановой кислоте (AUG2) 2,0/1,0–64,0/32,0; доксициклину (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.

Таблица 1. Диапазон МИК бедаквилина, установленных в отношении клинических изолятов *M. fortuitum* и *M. peregrinum*

Table 1. MIC range bedaquiline established in relation to the clinical isolates of *M. fortuitum* and *M. peregrinum*

Вид НТМБ Type of NTMB		Число штаммов, МИК (мкг/мл) • Number of strains, MIC (µg/ml)										
		0,0015	0,003	0,007	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0	2,0
<i>M. fortuitum</i> (n=78)	абс. • abs.	2	4	21	29	5	2	6	3	5	1	
	%	2,6	5,1	26,9	37,2	6,4	2,6	7,7	3,8	6,4	1,3	-
<i>M. peregrinum</i> (n=76)	абс. • abs.	15	9	21	21	2	1	-	1	-	4	2
	%	19,7	11,8	27,6	27,6	2,6	1,3	-	1,3	-	5,3	2,6

Количество штаммов, устойчивых к этим АБП, устанавливали с помощью оценочных критериев, предложенных CLSI [10].

Для оценки полученных результатов изучения ЛЧ *M. fortuitum* и *M. peregrinum* также использовали значения MIK_{50} и MIK_{90} (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 [12].

Результаты

Диапазон МИК Bdq в отношении *M. fortuitum* был установлен в интервале 0,0015–1,0 мкг/мл, *M. peregrinum* – 0,0015–2,0 мкг/мл (табл. 1). Рост большинства штаммов *M. fortuitum* (71,8%) и *M. peregrinum* (86,8%) подавляли концентрации Bdq < 0,015 мкг/мл. MIK_{50} для *M. fortuitum* составил 0,015 мкг/мл, MIK_{90} – 0,25 мкг/мл, ECOFF – 0,5 мкг/мл. Для *M. peregrinum* соответствующие показатели составили 0,007, 0,06 и 2,0 мкг/мл (табл. 2). В итоге при оценке результатов определения ЛЧ к Bdq с использованием установленных значений ECOFF был обнаружен лишь один (1,3%) устойчивый штамм *M. fortuitum*, устойчивых штаммов *M. peregrinum* не обнаружено.

При изучении чувствительности/устойчивости штаммов НТМБ к другим АБП, применяющимся для лечения соответствующих микобактериозов, было установлено, что *M. fortuitum* и *M. peregrinum* обладали высокой степенью устойчивости к доксициклину (60,3% и 69,7% устойчивых штаммов соответственно), к имипенему (71,8% и 81,6%), кларитромицину (53,8% и 47,4%), миноциклину (69,2% и 67,1%), тобрамицину (79,5% и 77,6%), триметоприм/сульфаметоксазолу (59,0% и 57,9%) (табл. 3). Чувствительность большинства штаммов микобактерий обоих изученных видов (более 80%) к значительному числу препаратов (амикацин, линезолид, моксифлоксацин, тигециклин, цефокситин, цiproфлоксацин) сохранялась. Спектр чувствительности/устойчивости *M. fortuitum* и *M. peregrinum* ко всем препаратам (кроме цефокситина) практически не различался.

В то время как макролиды являются ключевым компонентом в наиболее широко используемых схемах лечения НТМБ, результаты настоящего исследования показали, что полови-

на изолятов *M. fortuitum* и *M. peregrinum* были устойчивы к кларитромицину.

Обсуждение

Микобактериозы, вызванные НТМБ, по-прежнему трудно поддаются лечению в связи с ограниченным спектром эффективных АБП; несмотря на использование комбинированной терапии, может развиваться резистентность возбудителя [26]. Согласно Международным рекомендациям при тяжелой инфекции мягких тканей, вызванной MFC, при отсутствии поражения костей или диссеминированного заболевания требуется не менее четырех месяцев лечения как минимум двумя препаратами с активностью *in vitro* [14].

Бедаквалин в настоящее время является одним из основных препаратов, применяющихся в комплексном лечении туберкулеза, в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя [2, 34, 35]. Он также испытан *in vitro* в отношении отдельных видов НТМБ; в литературе описаны результаты его применения для лечения микобактериозов, вызванных в первую очередь *M. avium* и *M. abscessus* [8, 9, 20, 26, 28, 32, 33, 36]. Несмотря на это, данные о распределении МИК Bdq для различных видов НТМБ ограничены, и нет надежных оценочных критериев для интерпретации результатов тестирования ЛЧ.

Что касается микобактерий комплекса MFC, изучение их чувствительности/устойчивости к Bdq только начинается.

Так, в исследовании D. Aguilar-Ayala и соавт. [4] были установлены МИК Bdq для *M. peregrinum* – 0,015 мкг/мл, *M. fortuitum* – 0,031 мкг/мл, минимальные бактерицидные концентрации > 2,0 и 0,062 мкг/мл соответственно. По данным X.Yu и соавт. [36], МИК Bdq для *M. peregrinum* составили 0,125 мкг/мл, для *M. fortuitum* – 0,5 мкг/мл, предложенное значение ECOFF для обоих видов – 2,0 мкг/мл.

Таблица 2. Показатели лекарственной чувствительности *M. fortuitum* и *M. peregrinum* к бедаквину

Table 2. Indicators of drug sensitivity of *M. fortuitum* and *M. peregrinum* to bedaquiline

Вид НТМБ Type of NTMB	MIK_{50} (мкг/мл) MIK_{50} (µg/ml)	MIK_{90} (мкг/мл) MIK_{90} (µg/ml)	ECOFF (мкг/мл) (µg/ml)
<i>M. fortuitum</i>	0,015	0,25	0,5
<i>M. peregrinum</i>	0,007	0,06	2,0

Таблица 3. Лекарственная чувствительность изученных изолятов *M. fortuitum* и *M. peregrinum* к основным антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой быстрорастущими НТМБ
Table 3. Drug sensitivity of the studied *M. fortuitum* and *M. peregrinum* isolates to the main antibacterial drugs used to treat pathology caused by fast-growing NTMB

АБП ABP	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (µg/ml)	Вид НТМБ ^a Type of NTMB							
		<i>M. fortuitum</i> (n = 78)				<i>M. peregrinum</i> (n = 76)			
		Число устойчивых штаммов Number of resistant strains		МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (µg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (µg/ml)	Число устойчивых штаммов Number of resistant strains		МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (µg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (µg/ml)
		абс. abs.	%			абс. abs.	%		
AMI	1,0–64,0	5	6,4	1,0	8,0	4	5,3	1,0	4,0
AUG2	1,0–64,0	71	91,0	64,0	64,0	72	94,7	64,0	64,0
DOX	0,12–16,0	47	60,3	16,0	16,0	53	69,7	16,0	16,0
IMI	2,0–64,0	56	71,8	64,0	64,0	62	81,6	64,0	64,0
CLA	0,06–16,0	42	53,8	16,0	16,0	36	47,4	8,0	16,0
LZD	1,0–32,0	6	7,7	4,0	16,0	13	17,1	8,0	32,0
MIN	1,0–8,0	54	69,2	8,0	8,0	51	67,1	8,0	8,0
MXF	0,25–8,0	5	6,4	0,25	1,0	6	7,9	0,25	0,5
TGC	0,03–4,0	0	0	1,0	4,0	0	0	1,0	4,0
TOB	1,0–16,0	62	79,5	16,0	16,0	59	77,6	16,0	16,0
SXT	0,25/4,8–8,0/152,0	46	59,0	4,0/76,0	8,0/152,0	44	57,9	4,0/76,0	8,0/152,0
FEP	1,0–32,0	67	85,9	32,0	32,0	68	89,4	32,0	32,0
FOX	4,0–128,0	15	19,2	32,0	128,0	31	40,8	64,0	128,0
AXO	4,0–64,0	70	89,7	64,0	64,0	67	88,2	67	88,2
CIP	0,12–4,0	6	7,7	0,25	2,0	4	5,3	0,12	1,0

Y. Pang и соавт. [26] изучили ЛЧ к Bdq 22 изолятов *M. fortuitum*. Устойчивыми были 7 изолятов (31,8%). Этот вид микобактерий был более устойчив, чем другие быстрорастущие НТМБ (*M. abscessus* и *M. massiliense*).

По данным L. Zheng и соавт. [37], Bdq показал хорошую активность *in vitro* и *in vivo* против нескольких видов НТМБ, в том числе *M. fortuitum* (МИК – 0,74 мкг/мл). В экспериментах на мышах Bdq проявлял умеренную бактерицидную активность против *M. fortuitum* в легких и почках.

Закключение

Нетуберкулезные микобактерии МФС в настоящее время нередко вызывают различные варианты микобактериоза – от локализованных кожных поражений до диссеминированных процессов. Недавние достижения в антимикробной терапии, включая разработку и внедрение новых макролидов, фторхи-

нолонов и оксазолидинонов, улучшили терапевтические возможности и прогноз заболеваний, вызванных этими микроорганизмами.

Тем не менее по-прежнему существует потребность в испытании более эффективных и безопасных антибактериальных препаратов, действующих в том числе на эти виды НТМБ. Одним из таких препаратов, бесспорно, является Bdq. Он эффективно ингибирует *in vitro* рост и размножение таких патогенных для человека НТМБ, как *M. avium* и *M. abscessus*, и применяется для лечения патологии, вызываемой этими видами микобактерий. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что бедаквилин активно ингибирует размножение *in vitro* *M. fortuitum* и *M. peregrinum*, что является основанием для его использования при лечении микобактериозов, вызываемых этими видами НТМБ.

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. 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.

4. Aguilar-Ayala D.A., Cnockaert M., André E., Andries K., Gonzalez-Y-Merchand J.A., Vandamme P., Palomino J.C., Martin A. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2017. – Vol. 66, № 8. – P. 1140-1143. doi: 10.1099/jmm.0.000537.
5. Alfenaar J.W., Mårtson A.G., Heyse S.K., Cho J.G., Patanwala A., Burch G., Kim H.Y., Sturkenboom M.G.G., Byrne A., Marriott D., Sandaradura I., Tiberi S., Sintchenko V., Srivastava S., Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in non-tuberculosis mycobacteria infections // *Clin. Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 60, № 6. – P. 711-725. doi: 10.1007/s40262-021-01000-6.
6. Andries K., Villellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Lounis N., de Jong B.C., Koul A. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 10, № 9(7). – P. e102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
7. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace R.J. Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 545-582. doi: 10.1128/CMR.05030-11.
8. Brown-Elliott B.A., Philley J.V., Griffith D.E., Thakkar F., Wallace R.J. Jr. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 24, № 61(2). – P. e01798-16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
9. Brown-Elliott B.A., Wallace R.J. Jr. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 29, № 63(2). – P. e01919-18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. – 3rd ed. – Wayne, PA, USA, 2018.
11. Erber J., Weidlich S., Tschakowsky T., Rothe K., Schmid R.M., Schneider J., Spinner C.D. Successful bedaquiline-containing antimycobacterial treatment in post-traumatic skin and soft-tissue infection by *Mycobacterium fortuitum* complex: a case report // *BMC Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 20(1). – P. 365. doi: 10.1186/s12879-020-05075-7.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST subcommittee on MIC distributions and epidemiological cut-off values (ECOFFs). 2014. 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.
13. Falkinham J.O. 3rd Ecology of nontuberculous mycobacteria // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 30, № 9(11). – P. 2262. doi: 10.3390/microorganisms9112262.
14. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J. Jr, Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 15, № 175(4). – P. 367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
15. Hagiwara E., Sekine A., Sato T., Baba T., Shinohara T., Endo T., Sogo Y., Nishihira R., Komatsu S., Matsumoto Y., Ogura T., Takahashi H. Clinical features of pulmonary disease caused by *Mycobacterium fortuitum* // *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi [Japanese]*. – 2008. – Vol. 46, № 10. – P. 788-792.
16. Huitric E., Verhasselt P., Andries K., Hoffner S.E. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 11. – P. 4202-4204. doi: 10.1128/AAC.00181-07.
17. Hypolite T., Grant-Kels J.M., Chirch L.M. Nontuberculous mycobacterial infections: a potential complication of cosmetic procedures // *Int. J. Womens Dermatol.* – 2015. – Vol. 24, № 1(1). – P. 51-54. doi: 10.1016/j.ijwd.2014.12.007.
18. Ismail N., Rivière E., Limberis J., Huo S., Metcalfe J.Z., Warren R.M., Van Rie A. Genetic variants and their association with phenotypic resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and individual isolate data analysis // *Lancet Microbe.* – 2021. – Vol. 2, № 11. – P. e604-e616. doi: 10.1016/s2666-5247(21)00175-0.
19. Johnson T.M., Byrd T.F., Drummond W.K., Childs-Kean L.M., Mahoney M.V., Pearson J.C., Rivera C.G. Contemporary pharmacotherapies for nontuberculosis mycobacterial infections: a narrative review // *Infect. Dis. Ther.* – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 343-365. doi: 10.1007/s40121-022-00750-5.
20. Kim D.H., Jhun B.W., Moon S.M., Kim S.Y., Jeon K., Kwon O.J., Huh H.J., Lee N.Y., Shin S.J., Daley C.L., Koh W.J. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – P. e00665-19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
21. Kim S.R., Yu J.Y., Kim S.Y., Kim D.H., Jhun B.W. Clinical characteristics and treatment outcomes of *Mycobacterium fortuitum* pulmonary disease // *Microbiol. Spectr.* – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. e0205123. doi: 10.1128/spectrum.02051-23
22. 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. – Vol. 10, № 3. – P. 293-300. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_110_21.
23. Lao C.K., Wu T.S., Lin K.Y., Lee M.H. Disseminated *Mycobacterium peregrinum* and *Mycobacterium avium* infection in a patient with AIDS: A case report and review of literature // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2022. – Vol. 12, № 27. – P. 100314. doi: 10.1016/j.jctube.2022.100314.
24. Meldrum O.W., Belchamber K.B.R., Chichirelo-Konstantynovych K.D., Horton K.L., Konstantynovych T.V., Long M.B., McDonnell M.J., Perea L., Garcia-Basteiro A.L., Loebinger M.R., Duarte R., Keir H.R. ERS International Congress 2021: highlights from the Respiratory Infections Assembly // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 23, № 8(2). – P. 00642-2021. doi: 10.1183/23120541.00642-2021.
25. Mhaske A.N., Mhaske S., Harke S., Jain A., Patel J., Mhaske S. Postsurgical non-tuberculous mycobacterium: a case series // *Cureus.* – 2022. – Vol. 3, № 14(5). – P. e24701. doi: 10.7759/cureus.24701.
26. Pang H., Li G., Zhao X., Liu H., Wan K., Yu P. Drug susceptibility testing of 31 antimicrobial agents on rapidly growing mycobacteria isolates from China // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 419392. doi: 10.1155/2015/419392.

27. Pavlik I., Ulmann V., Falkinham J.O. 3rd Nontuberculous mycobacteria: ecology and impact on animal and human health // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 27, № 10(8). – P. 1516. doi: 10.3390/microorganisms10081516.
28. Philley J.V., Wallace R.J. Jr, Benwill J.L., Taskar V., Brown-Elliott B.A., Thakkar F., Aksamit T.R., Griffith D.E. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 2. – P. 499-506. doi: 10.1378/chest.14-2764.
29. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A., Doolan D.L., Reid D.W., Field M., Bell S.C., Thomson R.M., Miles J.J. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303.
30. Van Ingen J., Blaak H., de Beer J., de Roda Husman A.M., van Soolingen D. Rapidly growing nontuberculous mycobacteria cultured from home tap and shower water // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2010. – Vol. 76, № 17. – P. 6017-6019. doi: 10.1128/AEM.00843-10.
31. Van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Drug Resist. Updat.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 149-161. doi: 10.1016/j.drug.2012.04.001.
32. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D., Bettermann G., Bauer T.T., Rüssmann H., Mauch H. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 22, № 49(3). – P. 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
33. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Roth A., Bettermann G., Krieger D., Bauer T.T., Rüssmann H., Mauch H. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *Mycobacterium abscessus* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700083. doi: 10.1183/13993003.00083-2017.
34. Wang M.G., Wu S.Q., He J.Q. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 970. doi: 10.1186/s12879-021-06666-8.
35. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. – Geneva: World Health Organization, 2022.
36. Yu X., Gao X., Li C., Luo J., Wen S., Zhang T., Ma Y., Dong L., Wang F., Huang H. In vitro activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – P. e00031-19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.
37. Zheng H.W., Pang Y., He G.X., Song Y.Y., Zhao Y.L. Antimicrobial susceptibility testing and molecular characterization of *Mycobacterium fortuitum* isolates in China // *Biomed. Environ. Sci.* – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 376-379. doi: 10.3967/bes2017.049

Об авторах

Макарова Марина Витальевна – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «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, стр. 1

Тел. +7 (495) 603-30-33

e-mail: makarova75@yandex.ru

Михайлова Юлия Дмитриевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «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, стр. 1

Тел. + 7 (495) 603-30-33

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Свириденко Мария Александровна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (495) 603-30-33

e-mail: dna77@mail.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «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, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-70-33

e-mail: hen65b@mail.ru

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ «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, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-04-15

e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru