

УДК 615.281.9-08: 579.873.21

АКТИВНОСТЬ БЕДАКВИЛИНА В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИЙ

М.В. Макарова, И.В. Перетоккина, С.Г. Сафонова, В.И. Литвинов

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

*Устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП), а также к антибактериальным препаратам, первоначально разработанным для других целей, но эффективным в отношении *M. tuberculosis*, – чрезвычайно серьезная проблема. Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя является сложным, оно значительно дороже, а эффективность его ниже, чем при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза. С появлением новых противотуберкулезных препаратов, таких как бедаквилин и деламанид, эффективность этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя значительно увеличилась.*

*В обзоре показано, что бедаквилин обладает высокой активностью in vitro в отношении как *M. tuberculosis*, так и нетуберкулезных микобактерий. Однако в отдельных случаях обнаруживаются штаммы с природной устойчивостью к этому препарату. Имеются также данные о развитии приобретенной устойчивости к бедаквилину. Это указывает на необходимость рационального (по показаниям, в соответствии с разработанными оптимальными дозировками и схемами) применения бедаквилина при лечении туберкулеза и микобактериозов.*

Ключевые слова: бедаквилин, лекарственная чувствительность

Для цитирования: Макарова М.В., Перетоккина И.В., Сафонова С.Г., Литвинов В.И. Активность бедаквилина в отношении микобактерий (обзор литературы) // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 59-69
<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-59-69>

ACTIVITY OF BEDAQUILINE AGAINST MYCOBACTERIA

M.V. Makarova, I.V. Peretokina, S.G. Safonova, V.I. Litvinov

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

*Resistance of *M. tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs (ATDs) and then to antibacterial drugs initially developed for other purposes, but effective against *M. tuberculosis* is an extremely serious problem. Treatment of drug-resistant tuberculosis is difficult, it is significantly more expensive, and its effectiveness is lower than in the treatment of drug-sensitive tuberculosis. With the advent of new anti-TB drugs such as bedaquiline and delamanid, the efficacy of etiotropic chemotherapy for MDR- and XDR-TB has increased significantly.*

*The review shows that bedaquiline has high activity in vitro against both *M. tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria. However, strains with natural resistance to this drug have been found in some cases. There are also data on the development of acquired resistance to bedaquiline. This indicates the need for rational (according to indications and in accordance with the developed optimal dosages and regimens) use of bedaquiline in the treatment of tuberculosis and mycobacterioses.*

Key words: bedaquiline, drug sensitivity

For citation: Makarova M.V., Peretokina I.V., Safonova S.G., Litvinov V.I. (2024) Activity of bedaquiline against mycobacteria (review). *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 59-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-59-69>

Устойчивость *M. tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам (стрептомицину, изониазиду, рифампицину), а затем и к антибактериальным препаратам, первоначально разработанным для других целей, но эффективным в отношении *M. tuberculosis* (фторхинолонам, аминогликозидам), оста-

ется чрезвычайно серьезной проблемой на протяжении ряда десятилетий. Было обосновано выделение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), подразумевающей устойчивость *M. tuberculosis* по меньшей мере к изониазиду и рифампицину, и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) –

сочетания МЛУ с устойчивостью к фторхинолонам, аминогликозидам и/или капреомицину (так называемым инъекционным препаратам). В настоящее время, в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2022), термин ШЛУ соответствует сочетанию МЛУ, устойчивости к одному из фторхинолонов (левофлоксацину или моксифлоксацину) и устойчивости к бедаквилину и/или линезолиду [37].

Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя является чрезвычайно сложным, оно значительно дороже, а показатели его эффективности ниже, чем при лечении лекарственно-чувствительного (ЛЧ) туберкулеза [1, 3, 37].

В течение многих лет новые противотуберкулезные препараты (ПТП) не разрабатывали, и проблема лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* казалась неразрешимой. Наконец появились такие препараты, как бедаквилин и деламаид; их стали активно включать в новые режимы химиотерапии, что позволило значительно повысить эффективность лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя [2, 37]. Это явилось важным компонентом в улучшении ситуации по туберкулезу во многих странах.

Бедаквилин – препарат из группы диарилхинолинов, ингибирует аденозинтрифосфатсинтазу микобактерий, что приводит к нарушению выработки энергии и в итоге – к гибели микобактериальной клетки [19].

Бедаквилин обладает высокой активностью *in vitro* против *M. tuberculosis*; в настоящее время имеется большое количество работ, подтверждающих это положение, в том числе коллективных исследований, проведенных под эгидой ВОЗ [1, 7, 8, 21, 37].

Считаем целесообразным в качестве примера привести результаты исследований по данной проблеме, проанализированных несколькими коллективами авторов.

Так, И.В. Перетокина и соавторы [8] в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) изучили лекарственную чувствительность к бедаквилину 100 клинических штаммов *M. tuberculosis*, чувствительных к ПТП основного ряда, которые были выделены от больных, находившихся на лечении во фтизиатрических учреждениях города Москвы и не получавших бедаквилин. МИК бедаквилина были определены в жидкой среде Мидлбрук 7Н9 (М7Н9) с помощью автоматизированной системы Bactec 960 и 96-луночного планшета и на агаровой среде Мидлбрук 7Н11 (М7Н11).

В результате определения МИК на разных средах были установлены «пограничные» значения для чувствительных к основным ПТП клинических штаммов *M. tuberculosis*: 0,25 мкг/мл в жидкой среде М7Н9 и 0,03 мкг/мл на агаровой среде М7Н11.

В другом исследовании, выполненном в МНПЦБТ, были изучены 316 клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из мокроты и других видов отделяемого трахеобронхально-

го дерева 316 больных туберкулезом легких, не принимавших ранее бедаквилин [7]. При выборе концентраций бедаквилина учитывали диапазоны МИК, установленные ранее [8], и данные многих других работ.

Среди изученных клинических штаммов *M. tuberculosis* больше половины (162, 51,3%) обладали ШЛУ (по ранее принятой классификации), 63 (19,9%) – пре-ШЛУ (МЛУ в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам), 47 (14,9%) – пре-ШЛУ (МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам), 33 (10,4%) – МЛУ; девять штаммов (2,9%) имели полирезистентность, два (0,6%) обладали монорезистентностью.

Диапазон значений МИК бедаквилина, полученных на агаровой среде М7Н11, варьировал от менее 0,03 до 0,25 мкг/мл, в жидкой среде М7Н9 (Bactec 960) – от менее 0,03 до 1,0 мкг/мл, с использованием планшета – от менее 0,03 до 0,5 мкг/мл.

МИК бедаквилина, полученные на агаровой среде в отношении штаммов *M. tuberculosis* с различным профилем ЛУ, в 90,6% случаев были равны пограничному значению 0,03 мкг/мл, установленному для чувствительных штаммов.

На жидкой среде М7Н9 (Bactec 960) рост изученных штаммов *M. tuberculosis* в 99,4% случаев ингибировала концентрация препарата 0,25 мкг/мл, соответствующая пограничному значению.

В этой же концентрации препарат ингибировал рост 99,4% штаммов МБТ в жидкой среде М7Н9 на планшете.

Результаты исследований, проведенных в МНПЦБТ, однозначно продемонстрировали высокую чувствительность *M. tuberculosis* к бедаквилину независимо от чувствительности к другим антибактериальным препаратам.

К. Kaniga и соавт. (21) привели результаты проспективного исследования *in vitro*, проводившегося в течение 5 лет (в 2015–2019 гг.) в Индии, Литве, Пакистане, на Филиппинах, в Южной Африке, Южной Корее, Тайване, Таиланде, Турции, Вьетнаме и США. Оценивали различные параметры «взаимодействия» *M. tuberculosis* с бедаквилином в плотной (агаровой М7Н10/М7Н11) и жидкой (М7Н9) питательных средах методом серийных разведений. Сведения о «контроле качества» бедаквилина (оценке его действия на вирулентный лабораторный штамм *H₃₇Rv*) представлены в таблице 1, а о действии на штаммы

Таблица 1. Параметры «контроля качества» бедаквилина для штамма *H₃₇Rv* с использованием методов микроразведения в бульоне 7Н9 и в агаре [26]

Table 1. Parameters of the «quality control» of bedaquiline for the *H₃₇Rv* strain using micro-dilution methods in 7Н9 broth and in agar [26]

Микобактерии Mycobacteria	МИК BDQ (мкг/мл) в зависимости от тестовой среды MIC BDQ (mcg/ml) depending on the test environment	
	бульон • broth М7Н9	агар • agar М7Н10/М7Н11
<i>M. tuberculosis H₃₇Rv</i>	0,015–0,12	0,015–0,12

M. tuberculosis с различной чувствительностью/устойчивостью к другим препаратам, применяющимся для лечения туберкулеза, – в таблице 2.

- По итогам исследования можно сделать два вывода:
- 1) чувствительность (спектр МИК, $МИК_{90}$, $МИК_{95}$, ECOFF) *M. tuberculosis* к бедаквилину не различается в зависимости от метода определения;
 - 2) абсолютное большинство изолятов *M. tuberculosis* (<97,0%), независимо от чувствительности/устойчивости к другим препаратам, было чувствительно к бедаквилину.

По данным Y. Guo и соавт., МИК бедаквилина в отношении *M. tuberculosis* установлены в интервале 0,06–1,0 мкг/мл, $МИК_{50}$ – 0,06 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 0,12 мкг/мл, ECOFF – 0,12 мкг/мл, количество устойчивых штаммов составило 2,96% [18]. Для штаммов, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, медиана МИК составила 0,076 мкг/мл, $МИК_{50}$ – 0,06 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 0,12 мкг/мл; для штаммов с МЛУ – 0,088, 0,06 и 0,25 мкг/мл; с пре-ШЛУ – 0,092, 0,06 и 0,25 мкг/мл; с ШЛУ – 0,16, 0,06 и 0,25 мкг/мл соответственно. Таким образом, штаммы *M. tuberculosis* с различным спектром чувствительности/устойчивости к ПТП были чувствительными к бедаквилину.

Бедаквилин продемонстрировал высокую эффективность в ходе клинических испытаний в составе разных схем лечения туберкулеза во многих странах. В итоге препарат был рекомендован ВОЗ для лечения туберкулеза, в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя [37].

Так же, как и к другим препаратам, к бедаквилину может иметь место естественная и развиваться приобретенная устойчивость – скорость этого процесса зависит от «грамотности» применения препарата. Развитие приобретенной устойчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину связано с мутациями, в первую очередь в генах *atpE*, *Rv0678* и *PepQ* [7, 20, 21].

Антибактериальные препараты, избирательно действующие на нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), специально не разрабатывали. Вместе с тем проблема патологии, вызываемой этими микобактериями (нетуберкулезных микобактериозов), становится все более серьезной (например, микобактериоза, вызванного *M. avium*, у больных ВИЧ-инфекцией) [36]. В настоящее время препараты, которые показывают многообещающие результаты при туберкулезе, затем обычно тестируют и используют для лечения патологии, вызываемой НТМБ. Для лечения микобактериозов применяют как ПТП, так и ряд

Таблица 2. Лекарственная чувствительность изолятов *M. tuberculosis* к бедаквилину на основе «подтипов резистентности» к другим противотуберкулезным препаратам [26]

Table 2. Drug sensitivity of <i>M. tuberculosis</i> isolates to bedaquiline based on «subtypes of resistance» to other anti-tuberculosis drugs [26]						
Подтип устойчивости и среда Subtype of sustainability and environment	Число штаммов Number of strains	МИК бедаквилина (мкг/мл) • MIC of bedaquiline (mcg/ml)				Чувствительность Sensitivity (%)
		Диапазон МИК MIC range	МИК ₉₀ • MIC ₉₀	МИК ₉₅ • MIC ₉₅	ECOFF	
Бульон • Broth M7H9						
ЛЧ-ТВ • DS-TB	137	≤0,008-0.5	0,12	0,12	0,12	97,8
МЛУ-ТВ (все) • MDR-TB (all)	5,036	≤0,008-2	0,12	0,12	0,12	97,9
МЛУ-ТВ • MDR-TB	2,969	≤0,008-0.5	0,12	0,12	0,12	98,1
пре-ШЛУ _{FO} -ТВ	1,155	≤0,008-1	0,12	0,12	0,12	97,9
пре-ШЛУ _{SI} -ТВ	277	≤0,008-0.5	0,12	0,12	0,12	98,2
ШЛУ-ТВ	635	≤0,008-2	0,12	0,12	0,12	97,0
Агар • Agar M7H10/ M7H11						
ЛЧ-ТВ • DS-TB	100	≤0,008-0,12	0,06	0,12	0,25	100,0
МЛУ-ТВ (все) • MDR-TB (all)	4,614	≤0,008-≥4	0,12	0,12	0,25	98,8
МЛУ-ТВ • MDR-TB	2,640	≤0,008-1	0,12	0,12	0,25	99,0
пре-ШЛУ _{FO} -ТВ • pre-XDR _{FO} -ТВ	1,103	≤0,008-1	0,12	0,25	0,25	99,0
пре-ШЛУ _{SI} -ТВ • pre-XDR _{SI} -ТВ	256	≤0,008-1	0,12	0,12	0,25	98,8
ШЛУ-ТВ • XDR-TB	615	≤0,008-≥4	0,12	0,25	0,25	97,6

Примечание:
ЛЧ-ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез; ECOFF – эпидемиологическое пороговое значение;
МЛУ-ТБ – устойчивость к изониазиду и рифампицину; $МИК_{90}$ – концентрация, ингибирующая рост 90% изолятов *M. tuberculosis*;
 $МИК_{95}$ – концентрация, ингибирующая рост 95% изолятов *M. tuberculosis*;
пре-ШЛУ_{FO}-ТБ – туберкулез с МЛУ и устойчивостью к любому фторхинолону;
пре-ШЛУ_{SI}-ТБ – туберкулез с МЛУ и устойчивостью к инъекционным препаратам второго ряда;
ШЛУ-ТБ – туберкулез с МЛУ и устойчивостью к любому фторхинолону и любому инъекционному препарату второго ряда.
Note:
DS-TB – drug-sensitive tuberculosis; ECOFF – epidemiological threshold value; MDR-TB resistance to isoniazid and rifampicin;
 MIC_{90} – concentration that inhibits the growth of 90% of *M. tuberculosis* isolates;
 MIC_{95} – concentration inhibiting the growth of 95% of *M. tuberculosis* isolates;
pre-XDR_{FO}-TB – tuberculosis with MDR and resistance to any fluoroquinolone;
pre-XDR_{SI}-TB – tuberculosis with MDR and resistance to second-line injectable drugs;
XDR-TB – tuberculosis with MDR and resistance to any fluoroquinolone and any second-line injectable drug.

других препаратов; наиболее активны макролиды, амикацин, рифабутин [1, 9, 15].

Бедаквилин оказался активным *in vitro* в отношении ряда НТМБ (*M. avium*, *M. abscessus* и других) [10, 12, 13, 22, 25, 26, 28, 29, 35, 39].

В мировой литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению лекарственной чувствительности к бедаквилину нетуберкулезных микобактерий – в первую очередь *M. avium complex* (MAC), *M. abscessus*, в меньшей степени *M. kansasii*. Активность препарата в отношении других НТМБ изучена в единичных работах.

Результаты исследований в значительной степени различаются, вероятно, в зависимости от региона и от использованных методов. В большинстве случаев изучение чувствительности НТМБ проводилось на жидких питательных средах (BACTEC 960, Alamar Blue и REMA) методом серийных разведений.

Активность бедаквилина в отношении медленно растущих микобактерий представлена в таблице 3.

***M. avium*.** Спектр МИК бедаквилина в отношении *M. avium* варьировал в пределах 0,007–32,0 мкг/мл, чаще всего – в пределах 0,03–0,25 мкг/мл; МИК₅₀ – от 0,015 до <0,06 мкг/мл; МИК₉₀ – от 0,12 до 0,25 мкг/мл. В отдельных работах определяли

Таблица 3. Сведения литературы о лекарственной чувствительности к бедаквилину медленно растущих нетуберкулезных микобактерий

Table 3. Information in the literature on drug sensitivity of slow-growing nontuberculous mycobacteria to bedaquiline

Авторы, страна Authors, country	Метод Method	Спектр МИК (мкг/мл) MIC spectrum (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	ECOFF (мкг/мл) (mcg/ml)	Количество устойчивых штаммов Number of resistant strains (%)
<i>M. avium</i>						
I. Soni и соавт., Индия I. Soni et al., India [30]	разведений в агаре dilutions in agar	0,003-0,13	–	–	–	–
B. Brown-Elliott и соавт. B. Brown-Elliott et al. [12]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,008-0,03	<0,008	0,015	–	–
S. Vesenbeckh и соавт., Германия S. Vesenbeckh et al., Germany [32]	разведений в агаре dilutions in agar	0,06-0,12	0,06	0,12	–	–
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016->16,0	0,03	>16,0	1,0	29,8
D. Kim и соавт., Южная Корея D. Kim et al., South Korea [22]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0016-0,5	0,016	0,016	–	–
A. Martin и соавт., Бельгия A. Martin et al., Belgium [26]	REMA	0,007-0,015	0,007	0,015	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008->32	0,5	4,0	0,125	–
В. Литвинов и соавт., Россия V. Litvinov и соавт., Russia [25]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,003-1,0	0,015	0,12	0,5	4,4
S. Lin и соавт., Китай S. Lin et al., China [24]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,03-0,12	0,06	0,12	–	–
R. Zhu и соавт., Китай R. Zhu et al., China [41]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0039-0,0313	0,0313	0,0625	0,0625	–
R. Ying и соавт., Китай R. Ying et al., China [38]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,12-0,25	0,12	0,25	0,5	–
L. Zheng и соавт., Китай R. Zheng et al., China [40]	Alamar Blue	0,03-0,47	–	–	–	–
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,016->16,0	–	–	0,125	14,0

<i>M. intracellulare</i>						
I. Soni и соавт., Индия I. Soni et al., India [30]	разведений в агаре dilutions in agar	0,010	–	–	–	–
S. Vesenbeckh и соавт., Германия S. Vesenbeckh et al., Germany [32]	разведений в агаре dilutions in agar	0,06-0,25	–	–	–	–
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016->16	0,06	>16	1,0	27,2
D. Kim и соавт., Южная Корея D. Kim et al., South Korea [22]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,016-0,25	<0,016	<0,016	–	–
A. Martin и соавт., Бельгия A. Martin et al., Belgium [26]	REMA	0,007-0,15	0,015	0,015	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008->32	0,016	0,125	0,25	<5,0
B. Литвинов и соавт., Россия V. Litvinov и соавт., Russia [25]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,003-0,5	0,007	0,06	0,25	5,6
S. Lin и соавт., Китай S. Lin et al., China [24]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,015-0,12	0,06	0,12	0,06	
R. Zhu и соавт., Китай R. Zhu et al., China [41]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0039-0,056	–	–	–	–
R. Ying и соавт., Китай R. Ying et al., China [38]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,12->4,0	0,12	0,25	–	–
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,004->32,0	–	0,25	0,25	19,0
<i>MAC</i>						
E. Huitric и соавт., Швеция E. Huitric et al., Sweden [19]	разведений в агаре dilutions in agar	0,03-0,25	0,003	0,13	–	–
B. Brown-Elliott и соавт. B. Brown-Elliott et al. [12]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,008-0,03	<0,008	<0,015	–	–
A. Martin и соавт., Бельгия A. Martin et al., Belgium [26]	REMA	0,007-0,03	–	–	–	–
<i>M. kansasii</i>						
I. Soni и соавт., Индия I. Soni et al., India [30]	разведений в агаре dilutions in agar	0,003-0,13	–	–	–	–
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016-0,12	0,06	>16,0	1,0	39,3
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008->32,0	–	–	0,125	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [6]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,003-2,0	0,015	0,03	0,06	2,6
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,004->16,0	–	–	0,25	–

МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ECOFF (epidemiological cut-off values) – эпидемиологические верхние пороговые значения МИК для популяции «дикого» типа; MAC – *M. avium complex*; REMA (RESazurin Microtitre Assay) – колориметрический метод оценки лекарственной чувствительности микобактерий на основе резазуринового теста. «–» – нет данных.

MIC – minimum inhibitory concentration; ECOFF (epidemiological cut-off values) – epidemiological upper threshold values of MIC for the «wild» type population; MAC – *M. avium complex*; REMA (RESazurin Microtitre Assay) – a colorimetric method for evaluating the drug sensitivity of mycobacteria based on the resazurin test. «–» – no data available.

ECOFF (epidemiological cut-off values) – эпидемиологические пороговые значения МИК, характеризующие верхний предел для популяции «дикого» типа; показатель составлял 0,12–1,0 мкг/мл.

Данные, полученные для *M. intracellulare*, мало отличались от таковых в отношении *M. avium*.

Комплекс МАС. В некоторых работах не идентифицировали культуры до вида и оценивали чувствительность штаммов, относящихся к комплексу МАС. В этой ситуации «спектр МИК» был в пределах от 0,004 до > 16,0 мкг/мл (чаще всего 0,016–0,25 мкг/мл); МИК₅₀ и МИК₉₀ соответственно составляли 0,03–0,06 мкг/мл; ECOFF – 0,125–1,0 мкг/мл.

M. kansasii. Спектр МИК в отношении этого вида НТМБ колебался от 0,007 до > 16,0, чаще всего составляя 0,016–0,25 мкг/мл; МИК₅₀ – в диапазоне 0,008–0,03 мкг/мл; МИК₉₀ – 0,015–0,03 мкг/мл (только в одной работе указано значение более 16,0 мкг/мл).

Имеются единичные работы, в которых определяли лекарственную чувствительность к бедаквилину **других медленно растущих НТМБ**, в частности, *M. xenopi* и *M. goodii* [39].

Для **быстрорастущих НТМБ** абсолютное большинство работ посвящено изучению лекарственной чувствительности *M. abscessus* (табл. 4).

Таблица 4. Сведения литературы о лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий

Table 4. Information in the literature on drug sensitivity of rapidly growing nontuberculous mycobacteria to bedaquiline

Авторы, страна Authors, country	Метод Method	Спектр МИК (мкг/мл) MIC spectrum (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	ECOFF (мкг/мл) (mcg/ml)	Количество устойчивых штаммов Number of resistant strains (%)
<i>M. abscessus</i>						
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016- >16,0	0,13	>16,0	2,0	22,2
S. Vesenbeckh и соавт., Германия S. Vesenbeckh et al., Germany [33]	разведений в агаре dilutions in agar	0,12-1,0	0,5	1,0	–	–
C. Dupont и соавт., Франция C. Dupont et al., France [16]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,031-0,125	0,062	0,125	–	–
B. Li и соавт., Китай B. Li et al., China [23]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,007-1,0	0,062	0,125	–	–
B. Brown-Elliott, R. Wallace B. Brown-Elliott, R. Wallace [13]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,004-0,25	0,12	0,12	–	–
D. Kim и соавт., Южная Корея D. Kim et al., South Korea [22]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016-0,25	0,062	0,125	–	–
R. Sorayah и соавт., Сингапур R. Sorayah et al., Singapore [31]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,017-0,378	0,056	0,205	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	REMA	0,008->32,0	>32,0	2,0	4,0	–
A. Viljoen и соавт., Франция A. Viljoen et al., France [34]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,32-0,128	0,64	0,128	–	–
J. Sarathy и соавт. J. Sarathy et al. [31]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,08-0,312	0,233	0,312	–	–
T. Asami и соавт., Япония T. Asami et al., Japan [11]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,06-0,25	0,13	0,25	–	–

K. Chew и соавт., Сингапур K. Chew et al., Singapore [14]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008-0,25	0,06	0,12	–	–
Schulthess B. и соавт., Швейцария Schulthess B. et al., Switzerland [29]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	≤0,025-0,8	0,1	0,2	–	–
T. Gao и соавт., Китай T. Gao et al., China [17]	REMA	<0,031-1,0	0,125	0,25	–	–
R. Ying и соавт., Китай R. Ying et al., China [38]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,12-1	<0,12	0,25	–	–
R. Zhu и соавт., Китай R. Zhu et al., China [42]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0312-0,5	0,125	0,25	–	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [5]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0015-1,0	0,007	0,06	0,12	3,1
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,008->32,0	–	–	1,0	11,0
<i>M. chelonae</i>						
E. Huitric и соавт., Швеция E. Huitric et al., Sweden [19]	разведений в агаре dilutions in agar	0,06-0,5	–	–	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	REMA	2,0	–	–	–	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [5]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0015-2,0	0,015	0,12	0,25	2,3
<i>M. fortuitum</i>						
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,062-0,12	0,13	>16,0	2,0	31,8
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,031->32,0	–	–	2,0	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [4]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,015-1,0	0,015	0,25	0,5	1,3
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,016-≥16,0	–	–	2,0	18,0
<i>M. peregrinum</i>						
D. Aguilar-Ayala и соавт. D. Aguilar-Ayala et al. [10]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,015	–	–	–	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [4]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0015-2,0	0,007	0,06	2,0	0

МИК – минимальная ингибирующая концентрация;

ECOFF (epidemiological cut-off values) – эпидемиологические верхние пороговые значения МИК для популяции «дикого» типа;

REMA (REsazurin Microtitre Assay) – колориметрический метод оценки лекарственной чувствительности микобактерий на основе резазуринового теста.

«–» – нет данных.

MIC – minimum inhibitory concentration;

ECOFF (epidemiological cut-off values) – epidemiological upper threshold values of MIC for the «wild» type population;

REMA (REsazurin Microtitre Assay) is a colorimetric method for evaluating the drug sensitivity of mycobacteria based on a resazurin test.

«–» – no data available.

Таблица 5. Сведения о лекарственной чувствительности медленно растущих нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения микобактериозов [6, 31]

Table 5. Information on the drug sensitivity of slow-growing nontuberculous mycobacteria to antibacterial drugs used for the treatment of mycobacteriosis [6, 31]

АБП ABD	Вид нетуберкулезных микобактерий • A type of non-tuberculous mycobacteria											
	<i>M. avium</i> (n=122)				<i>M. intracellulare</i> (n=39)				<i>M. kansasii</i>			
	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)
CLA	2,0-64,0	4,0	16,0	7,4	0,5-64,0	1,0	4,0	2,6	0,12-8,0	0,5	4,0	1,8
AMI	2,0-64,0	16,0	32,0	12,3	1,0-64,0	8,0	32,0	7,7	1,0-64,0	8,0	32,0	5,3
MXF	0,12-8,0	2,0	4,0	18,0	0,25-8,0	2,0	4,0	35,9	0,12-4,0	0,5	4,0	1,3
LZD	2,0-64,0	32,0	64,0	39,3	2,0-64,0	16,0	32,0	33,3	1,0-64,0	4,0	32,0	7,9
RIF	-	-	-	-	-	-	-	-	0,12-8,0	0,25	2,0	15,8
RFB	-	-	-	-	-	-	-	-	0,25-8,0	0,25	2,0	5,3
EMB	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0-16,0	4,0	16,0-17,1	17,1

АБП – антибактериальный препарат, МИК – минимальная ингибирующая концентрация; Cla – кларитромицин, AMI – амикацин, MXF – моксифлоксацин, LZD – линезолид, RIF – рифампицин, RFB – рифабутин, EMB – этамбутол.

ABD – antibacterial drug, MIC – the minimum inhibitory concentration; Cla – clarithromycin, AMI – amikacin, MXF – moxifloxacin, LZD – linezolid, RIF – rifampicin, RFB – rifabutin, EMB – ethambutol.

В этих работах были использованы методы исследования, аналогичные таковым при определении лекарственной чувствительности медленно растущих НТМБ; чаще использовали жидкую среду (Мюллера – Хинтона).

Диапазон МИК бедаквилина в отношении *M. abscessus* колебался от 0,0016 до 16,0 мкг/мл и более (чаще всего от 0,3 до 0,25 мкг/мл); МИК₅₀ – чаще от 0,06 до 0,125 мкг/мл; МИК₉₀ – 0,06-0,25 мкг/мл; ECOFF определяли редко (0,12-2,0 мкг/мл).

Лекарственную чувствительность к бедаквилину **других быстрорастущих НТМБ** (*M. chelonae*, *M. fortuitum* и *M. peregrinum*) оценивали лишь в единичных работах (см. таблицу 4).

По суммарным данным, приведенным в обзорной работе S. Omar и соавт. [27], бедаквилин обладает более высокой эффективностью *in vitro* в отношении медленно растущих (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*), чем быстрорастущих (*M. abscessus*, *M. fortuitum*) микобактерий.

Сведения о частоте обнаружения устойчивых к бедаквилину штаммов НТМБ немногочисленны (см. таблицы 3, 4).

В обзорной работе M. Wang и соавт. [35] приводятся данные о том, что устойчивость к бедаквилину у микобактерий комплекса *M. abscessus* развивалась в 1,8 и 1,7% случаев («пограничные значения» для оценки *in vitro* 1,0 и 2,0 мкг/мл), у MAC – в 1,7 и 1,6% случаев соответственно.

В обзоре S. Omar et al. отмечено, что, по данным литературы, частота обнаружения резистентных к бедаквилину штаммов *M. avium* составляет 14,0%, *M. abscessus* – 11,0% [27].

Для штаммов НТМБ, тестируемых на устойчивость к бедаквилину, была также изучена лекарственная чувствительность в отношении других антибактериальных препаратов,

применяющихся для лечения микобактериозов [4, 5, 6, 25] (таблицы 5, 6).

Большинство штаммов *M. avium* и *M. intracellulare* были чувствительными к кларитромицину и амикацину; определялись штаммы, резистентные к линезолиду и моксифлоксацину. *M. kansasii* были в абсолютном большинстве случаев чувствительными к кларитромицину и в трети случаев устойчивыми к амикацину, линезолиду, рифампицину и этамбутолу.

Что касается быстрорастущих НТМБ (*M. abscessus*), то большинство штаммов были чувствительными к линезолиду, амикацину и рифабутину, пятая часть – устойчивыми к кларитромицину и почти половина – к моксифлоксацину.

Учитывая, что макролиды являются одной из основных групп препаратов, применяющихся для лечения нетуберкулезных микобактериозов, важно отметить, что у штаммов MAC и *M. abscessus*, устойчивых и чувствительных к кларитромицину, значения диапазона МИК, МИК₅₀ и МИК₉₀ бедаквилина были низкими и практически не отличались друг от друга [22].

Можно считать, что, хотя «запас прочности» препаратов, применяемых для лечения микобактериозов, еще не исчерпан, это не значит, что применение бедаквилина не обосновано – ситуация с лекарственной чувствительностью НТМБ изменяется достаточно быстро.

Накоплен опыт успешного применения бедаквилина для лечения микобактериозов, вызванных, в частности, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* и другими [15, 27, 32, 33].

Следует подчеркнуть, что НТМБ обладают естественной (природной) устойчивостью к ПТП и большинству других антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения

Таблица 6. Сведения о лекарственной чувствительности изолятов *M. abscessus* к основным антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой быстрорастущими НТМБ [5]
Table 6. Information on the drug sensitivity of *M. abscessus* isolates to the main antibacterial drugs used to treat pathology caused by fast-growing NTMB [5]

Препарат Medication	<i>M. abscessus</i> (n = 64)			
	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)
Амикацин • Amikacin	<1,0->64,0	2,0	32,0	10,9
Доксициклин • Doxycycline	8,0->16,0	16,0	16,0	100,0
Имипенем • Imipenem	4,0->64,0	64,0	64,0	67,2
Кларитромицин • Clarithromycin	<0,006-16,0	1,0	16,0	20,3
Линезолид • Linezolid	1,0-32,0	2,0	16,0	6,3
Моксифлоксацин • Moxifloxacin	0,25 -8,0	4,0	8,0	45,3
Тобрамицин • Tobramycin	1,0-16,0	4,0	16,0	32,8
Триметоприм/сульфаметоксазол Trimethoprim/sulfamethoxazole	0,25/4,8 - >8,0/152,0	8,0/152,0	8,0/152,0	84,4
Цефокситин • Cefoxitin	16,0-128,0	64,0	128,0	29,7
Ципрофлоксацин • Ciprofloxacin	2,0->4,0	2,0	32,0	73,0

МИК – минимальная ингибирующая концентрация,
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии.
MIC – minimum inhibitory concentration,
NTMB – non-tuberculous mycobacteria.

микобактериозов, а также способны (как и *M. tuberculosis*) приобрести устойчивость в процессе лечения [25, 27, 28, 39].
Таким образом, бедаквилин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении как *M. tuberculosis*, так и нетуберкулезных микобактерий. Тем не менее в отдельных случаях обнаруживаются устойчивые к этому препарату штаммы. Имеют-

ся также данные о развитии приобретенной устойчивости к бедаквилину. Это указывает на необходимость рационального (по показаниям, в соответствии с разработанными оптимальными дозировками и схемами) применения бедаквилина при лечении туберкулеза и микобактериозов.

Литература

1. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий. – М.: МНПЦБТ, 2021. – 504с.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Ловачева О.В. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 10. – С. 9-16.
4. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Свириденко М.А. и др. Изучение активности бедаквилина *in vitro* в отношении *Mycobacterium fortuitum* complex // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12. – № 1. – С. 30-35.
5. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Изучение лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих микобактерий комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus* // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 42-49.
6. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 64-69.
7. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Михайлова Ю.Д. и др. Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 64-65.
8. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г. др. Определение пограничного значения минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* на разных питательных средах // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 32-35.
9. Abate G., Stapleton J., Roupheal N. et al. Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 72, № 7. – P. 1127-1137. doi: 10.1093/cid/ciaa252.
10. Aguilar-Ayala D., Chockaert M., André E. et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria // J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 66. – P. 1140-1143. 10.1099/jmm.0.000537.

Tuberculosis and socially significant diseases • 2024. – Vol. 12. – # 3 (47)

11. Asami T., Aono A., Chikamatsu K. 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. – Vol. 3, № 1. – dlab004. doi: 10.1093/jacamr/dlab004.
12. Brown-Elliott B., Phillely J., Griffith D. et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – e01798-16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
13. Brown-Elliott B., Wallace R. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 2. – e01919-18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
14. Chew K.L., Octavia S., Go J. et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium abscessus* complex and feasibility of standardizing treatment regimens // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 973-978. doi: 10.1093/jac/dkaa520.
15. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. 905-913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125.
16. Dupont C., Viljoen A., Thomas S. et al. Bedaquiline inhibits the ATP synthase in *Mycobacterium abscessus* and is effective in infected zebrafish // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 11. – e01225-17. doi: 10.1128/AAC.01225-17.
17. Gao T., Yao C., Shang Y. et al. Antimicrobial effect of oxazolidinones and its synergistic effect with bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Infect. Drug Resist.* – 2023. – Vol. 16. – P. 279-287. doi: 10.2147/IDR.S395750.
18. Guo Y., Yang J., Wang W. et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine and capreomycin MIC distributions for drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai, China // *Infect. Drug Resist.* – 2023. – Vol. 16. – P. 7587-7595. doi: 10.2147/IDR.S440711. PMID: 38107433; PMCID: PMC10723587.
19. Huitric E., Verhasselt P., Koul A. et al. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 3. – P. 1022-1028. doi: 10.1128/AAC.01611-09.
20. Ismail N., Rivière E., Limberis J. et al. 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. – e604-e616. doi: 10.1016/s2666-5247(21)00175-0.
21. Kaniga K., Hasan R., Jou R. et al. Bedaquiline drug resistance emergence assessment in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a 5-year prospective in vitro surveillance study of bedaquiline and other second-line drug susceptibility testing in MDR-TB isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2022. – Vol. 60, № 1. – e0291920. doi: 10.1128/JCM.02919-20.
22. Kim D.H., Jhun B.W., Moon S.M. et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – e00665-19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
23. Li B., Ye M., Guo Q. 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, № 7. – e00175-18. doi: 10.1128/AAC.00175-18.
24. Lin S., Hua W., Wang S. et al. In vitro assessment of 17 antimicrobial agents against clinical *Mycobacterium avium* complex isolates // *BMC Microbiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 175. doi: 10.1186/s12866-022-02582-2. PMID: 35804298; PMCID: PMC9264595.
25. Litvinov V., Makarova M., Kudlay D. et al. In vitro activity of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Vol. 70, № 10. doi: 10.1099/jmm.0.001439.
26. Martin A., Godino I.T., Aguilar-Ayala D.A. et al. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68, № 8. – P. 1137-1139. doi: 10.1099/jmm.0.001025.
27. Omar S., Whitfield M.G., Nolan M.B. et al. Bedaquiline for treatment of non-tuberculous mycobacteria (NTM): a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2024. – Vol. 79, № 2. – P. 211-240. doi: 10.1093/jac/dkad372.
28. Pang Y., Zheng H., Tan Y. et al. In vitro activity of bedaquiline against nontuberculous mycobacteria in China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 5. – e02627-16. doi: 10.1128/AAC.02627-16.
29. Schulthess B., Akdoğan Kittana F.N., Hömke R., Sander P. In vitro bedaquiline and clofazimine susceptibility testing in *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 5. – e0234621. doi: 10.1128/aac.02346-21.
30. Soni I., De Groote M.A., Dasgupta A., Chopra S. Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2016. – Vol. 65, № 1. P. 1-8. doi: 10.1099/jmm.0.000198.
31. Sorayah R., Manimekalai M.S.S., Shin S.J. et al. Naturally-occurring polymorphisms in QcrB are responsible for resistance to telacebec in *Mycobacterium abscessus* // *ACS Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 2055-2060. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00322.
32. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
33. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Roth A. et al. 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. Viljoen A., Raynaud C., Johansen M.D. et al. Verapamil improves the activity of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* in vitro and in macrophages // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 9. – e00705-19. doi: 10.1128/AAC.00705-19.
35. Wang M., Men P., Zhang W. et al. Bedaquiline susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus* complex and *Mycobacterium avium* complex: a meta-analysis study // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2024. – Vol. 37. – P. 135-140. doi: 10.1016/j.jgar.2024.03.009.
36. Wetzstein N., Geil A., Kann G. et al. Disseminated disease due to non-tuberculous mycobacteria in HIV positive patients: a retrospective case control study // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – e0254607. doi: 10.1371/journal.pone.0254607.

37. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. – Geneva: World Health Organization, 2022.
38. Ying R., Yang J., Wu X. et al. Antimicrobial susceptibility testing using the MYCO Test System and MIC distribution of 8 drugs against clinical isolates of nontuberculous mycobacteria from Shanghai // *Microbiol. Spectr.* – 2023. – Vol. 11, № 2. – e0254922. doi: 10.1128/spectrum.02549-22.
39. Yu X., Gao X., Li C. et al. In vitro activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – e00031-19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.
40. Zheng L., Qi X., Zhang W. et al. Efficacy of PBTZ169 and pretomanid against *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium fortuitum* in BALB/c mice models // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – 1115530. doi: 10.3389/fcimb.2023.1115530.
41. Zhu R., Shang Y., Chen S. et al. In vitro activity of the sudapyridine (WX-081) against non-tuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol. 10, № 6. – e0137222. doi: 10.1128/spectrum.01372-22.

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

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

Тел. +7 (916) 688-98-25

e-mail: makarova75@yandex.ru

Перетокина Ирина Витальевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. + 7 (499) 268-70-33

e-mail: iraperetokina@yandex.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

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

Тел. +7 (499) 268-08-76

e-mail: safonova.s.g@inbox.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

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

Тел. +7 (499) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru