

Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы

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

Резюме

Актуальность. *M. kansasii* в большинстве стран Европы (в т.ч. России) являются одними из основных нетуберкулезных микобактерий – возбудителей микобактериозов. Важная проблема лечения микобактериозов – устойчивость их возбудителей к антибактериальным препаратам (АБП). Бедаквилин (Bdq) является одним из новых АБП, эффективность которого показана, в частности, при наиболее распространенном микобактериозе – туберкулезе. **Цель.** Охарактеризовать особенности лекарственной чувствительности *M. kansasii*, выделенных из респираторного биоматериала пациентов Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ). **Материалы и методы.** Изучено 76 культур *M. kansasii*. Определялся спектр МИК Bdq в отношении *M. kansasii*, МИК50, МИК90 (минимальные концентрации препарата, подавляющие рост 50% и 90% культур соответственно). Оценили также лекарственную чувствительность *M. kansasii* к основному АБП, применяющимся в широкой практике для лечения соответствующих микобактериозов. **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что МИК Bdq в отношении *M. kansasii* распределились в диапазоне 0,003–2,0 (мкг/мл), рост большинства штаммов (73,7%) подавляла концентрация Bdq 0,015 мкг/мл. Среди всех исследованных штаммов *M. kansasii* выделено 2 резистентных к Bdq изолята (2,6%). **Заключение.** Результаты проведенного исследования, как и данные литературы, свидетельствуют о том, что *M. kansasii* на сегодняшний день, как правило, чувствительны к Bdq. Однако в отдельных случаях резистентность к этому препарату уже развивается.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, *M. kansasii*, бедаквилин, лекарственная чувствительность, резистентность, минимальные ингибирующие концентрации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Макарова М. В., Михайлова Ю. Д., Хачатурьянц Е. Н. и др. Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):64-69. <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-64-69>

Drug Sensitivity to Bedaquiline of *M. kansasii* Strains Isolated in Antituberculous Institutions of the City of Moscow

MV Makarova**, YuD Mikhajlova, EN Khachatourians, VI Litvinov

Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, Russia

Abstract

Relevance. *M. kansasii* are one of the main nontuberculous bacteria pathogens causing mycobacterial infections in most European countries (including Russia). An important problem in the treatment of mycobacteriosis is the resistance of their pathogens to antibacterial drugs (ABDs). Bedaquiline (Bdq) is one of the new ABDs, the effectiveness of which is shown, in particular, in the most common mycobacteriosis – tuberculosis. **Aim.** To characterize the features of drug sensitivity of *M. kansasii* isolated from respiratory material at the Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (MNPC BT). **Materials and methods.** A total of 76 *M. kansasii* cultures have been studied. The MIC spectrum of Bdq was determined for *M. kansasii*, MIC50, MIC90 (the concentrations of Bdq providing inhibition of the growth of 50% and 90% mycobacterial strains, respectively) and ECOFF (epidemiological cut-off value) – the MIC value characterizing the upper limit for the «wild» population type, which was determined using the ECOFFinder statistical calculator – EUCAST. The drug sensitivity of *M. kansasii* to the main ABDs used in general practice for the treatment of the corresponding mycobacterioses was also evaluated. **Results.** It was found that the MIC of Bdq in relation to *M. kansasii* were distributed in the range of 0.003-2.0 (mcg/ml), the growth of most strains (73.7%) was be inhibited by the concentration of Bdq 0.015 mcg/ml. Among all studied strains of *M. kansasii*, the number of isolates resistant to Bdq were 2 (2.6%). The data obtained are generally consistent with the data of other authors and show that Bdq can currently be an effective drug for the treatment

* Для переписки: Макарова Марина Витальевна, д. б. н., главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д.10. +7 (495) 603-30-33, факс: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ©Макарова М. В. и др.

** For correspondence: Makarova Marina V., Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Problems of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis and Pathomorphology of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (495) 603-30-33, fax: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ©Makarova MV, et al.

of mycobacterial infections caused by *M. kansasii*. **Conclusion.** The results of the study, as well as literature data, indicate that *M. kansasii* is currently usually sensitive to Bdq. However, in some cases, resistance to this drug is already developing.

Keywords: non-tuberculosis mycobacteria, *M. kansasii*, bedaquiline, drug sensitivity, resistance, minimal inhibitory concentrations
No conflict of interest to declare.

For citation: Makarova MV, Mikhajlova YuD, Khachatourians EN et al. Drug Sensitivity to Bedaquiline of *M. kansasii* Strains Isolated in Antituberculous Institutions of the City of Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):64-69(In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-64-69>

Введение

За последние десятилетия распространенность инфекций (в первую очередь, легочных), вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), увеличилась во всем мире, а в некоторых странах такие инфекции (микобактериозы) выявляют даже чаще, чем туберкулез. Среди медленно растущих НТМБ *M. kansasii*, наряду с микобактериями комплекса *avium-intracellulare* (МАС) и *M. xenopi*, в большинстве стран Европы (в т.ч. России) являются основными возбудителями микобактериозов [1–4].

M. kansasii, как и другие виды НТМБ, могут вызывать поражения легких, кожи, мягких и скелетно-мышечных тканей, артриты и теносиновиты, лимфадениты, но в основном хронические респираторные и диссеминированные заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц. При этом патология, вызываемая *M. kansasii*, часто малоотличима от туберкулеза.

Среди НТМБ *M. kansasii* считается высоковирулентным видом, его обнаружение редко свидетельствует о загрязнении окружающей среды, контаминации или колонизации организма человека и животных, поэтому любой случай изоляции этого микроорганизма нуждается в оценке для выбора адекватного лечения из-за неблагоприятного прогноза течения заболевания и часто вероятного летального исхода [1,4–6].

Лечение микобактериозов – сложная проблема. Специальные препараты для этой патологии не разрабатывают, но к большинству противотуберкулезных препаратов, которые традиционно используют для лечения микобактериозов, *M. kansasii* (в отличие от ряда других НТМБ, например, *M. avium* и *M. abscessus*) чувствительны [3,7–9].

При этом эффективность лечения микобактериозов, вызванных *M. kansasii*, существенно выше, чем, например, при МАС (наиболее частые возбудители микобактериозов). Однако имеется несколько проблем, в частности, изоляты *M. kansasii* сильно различаются по профилю лекарственной чувствительности (ЛЧ); из-за использования антибактериальных препаратов при лечении других инфекционных заболеваний могут распространяться лекарственно-устойчивые штаммы *M. kansasii*. В настоящее время для лечения патологии, вызванной *M. kansasii*, чаще всего используют ларитромицин-азитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, моксифлоксацин-ципрофлоксацин,

амикацин, линезолид [1,3,10,11]. В то же время клинические рекомендации, указывающие, в каких ситуациях какую терапевтическую схему следует использовать, крайне ограничены.

Бедаквилин (Bdq) относится к группе диарилхинолинов. Механизм действия этого препарата направлен на специфическое ингибирование протонной помпы АТФ-синтазы, что приводит к нарушению выработки энергии и в итоге к гибели микобактериальной клетки [12]. Этот препарат сегодня является основным в комплексном лечении туберкулеза, главным образом, с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [13, 14]. Его также используют при химиотерапии микобактериозов, в первую очередь, вызванных *M. avium* и *M. abscessus* [15–17].

Прежде чем использовать Bdq для химиотерапии микобактериозов, изучали ЛЧ к нему *M. tuberculosis* [18,19] и НТМБ, в том числе *M. kansasii* [3,17,20–26]. Однако в литературных источниках недостаточно данных для полноценного понимания проблемы. Кроме того, в разных регионах мира ЛЧ одного и того же вида возбудителя может существенно отличаться.

Цель исследования – оценить активность бедаквила в отношении клинических изолятов *M. kansasii*.

Материалы и методы

Всего было изучено 76 культур *M. kansasii*, выделенных из респираторного биоматериала, полученного от 76 пациентов с подозрением на туберкулез, находившихся на лечении в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (далее – Центр) или проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре в 2018–2022 гг. Поскольку полноценное обследование этого контингента, в том числе, идентификацию вида и определение ЛЧ НТМБ, осуществляют только в Центре, все противотуберкулезные и ряд учреждений пульмонологического и другого медицинского профиля Москвы направляют больных для обследования или биоматериал для исследования в Центр. В настоящее исследование вошли пациенты, из биоматериала которых выделены культуры *M. kansasii*. Все участники исследования являются жителями Москвы.

Идентификацию вида изолятов НТМБ проводили микробиологическими (культуральные

и биохимические тесты) и молекулярно-генетически (тест-система GenoType CM/AS – HainLifescience, Германия) методами.

В ряде случаев культуры от одного пациента были получены неоднократно, при этом для исследования ЛЧ брали по одной первичной культуре и только в тех случаях, когда выделяли штаммы одного и того же вида. Изоляты *M. kansasii* выращивали, как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбука 7Н9 в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) Bdq в отношении изолятов *M. kansasii* определяли методом двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона (М-Х) в 96-луночном полистироловом планшете в соответствии с рекомендациями CLSI [21]. Для исследований *in vitro* использовали чистую субстанцию бедаквилаина фумарата (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия), предоставленную ОАО «Фармстандарт-УфаВита» (Россия) и содержащую 82,72% активного вещества.

В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения Bdq в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрациях от 0,003 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 с OADC (oleic acid-albumin-dextrose-catalase) и инокулировали в объеме 200 мкл в каждую лунку планшета с препаратом. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 7–14 дней. Наличие роста в контрольной лунке без препарата учитывали при оценке результатов. Наименьшую концентрацию Bdq, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, регистрировали как МИК.

Предварительно чувствительность всех изолятов *M. kansasii* изучили количественным методом серийных микроразведений в бульонной среде М-Х с OADC с помощью тест-системы Sensititre SloMyco (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd.) к нескольким (6–8) концентрациям 13 антибактериальных препаратов: амикацина (AMI) 1,0–64,0 мкг/мл; доксицилина (DOX) 2,0–16,0; изониазида (INH) 0,25–8,0; кларитромицина (CLA) 0,06–64,0; линезолида (LZD) 1,0–64,0; моксифлоксацина (MXF) 0,12–8,0; рифампицина (RIF) 0,12–8,0; рифабутина (RFB) 0,25–8,0; стрептомицина (S) 0,5–64,0;

триметоприм/сульфаметоксазола (SXT) 0,12/2,38–8,0/152,0; ципрофлоксацина (CIP) 0,12–32,0; этамбутола (EMB) 0,5–16,0; этионамида (ETH) 0,3–20,0 мкг/мл.

Количество штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам, определили с помощью оценочных критериев, предложенных Институтом клинических и лабораторных стандартов США (для изониазида, стрептомицина и этионамида использовали критические концентрации, установленные для *M. tuberculosis*) (CLSI) [27].

Для оценки полученных результатов изучения ЛЧ к Bdq также использовали значения МИК₅₀ и МИК₉₀ (концентрации препарата, подавляющие рост 50% и 90% культур соответственно) и ECOFF (epidemiological cut-off values) – значение MIC, характеризующее верхний предел для популяции «дикого» типа, которое определили с помощью ECOFFinder statistical calculator – EUCAST [28].

Результаты

Bdq продемонстрировал высокую антибактериальную активность почти против всех протестированных клинических изолятов *M. kansasii* (табл. 1), при этом диапазон МИК варьировал от 0,003 до 2,0 мкг/мл. Рост большинства штаммов *M. kansasii* – 56 из 76 (73,7%) подавляла концентрация Bdq ≤ 0,015 мкг/мл. В отношении двух штаммов *M. kansasii* были установлены высокие значения МИК – 1,0 и 2,0 мкг/мл.

Показатели MIC₅₀ и MIC₉₀ Bdq для изолятов *M. kansasii* составили 0,015 и 0,03 мкг/мл соответственно, предварительное значение ECOFF – 0,06 мкг/мл (табл. 2). Среди изученных штаммов *M. kansasii*, оцененных с использованием установленного предварительного значения ECOFF, 2 (2,6%) были признаны устойчивыми к Bdq.

Ранее установленные в МНПЦБТ МИК Bdq в отношении *M. avium* находились в диапазоне 0,003–1,0, *M. intracellulare* – 0,003–0,5, *M. tuberculosis* – ≤ 0,03–0,5 мкг/мл. Значение МИК₅₀ для *M. avium* составило 0,015, *M. intracellulare* – 0,007, *M. tuberculosis* – ≤ 0,06 мкг/мл; МИК₉₀ – 0,06, 0,12, 0,06 и 0,12 мкг/мл соответственно. Среди всех исследованных штаммов *M. avium* количество резистентных к Bdq изолятов было 2 (1,6%), *M. intracellulare* – 3 (7,2%), а *M. Tuberculosis* – 2 (0,6%) [19,26].

Таблица 1. Диапазон МИК бедаквилаина, установленных в отношении *M. kansasii* (n = 76)
Table 1. MIC range of bedaquiline established in relation to *M. kansasii* (n = 76)

Число штаммов Number of strains	МИКи (мкг/мл) MICs (µg/ml)						
	0,003	0,006	0,015	0,03	0,06	1,0	2,0
Абс. Abs.	6	7	43	13	5	1	1
%	7,9	9,2	56,6	17,1	6,6	1,3	1,3

Таблица 2. Сведения о лекарственной чувствительности *M. kansasii* к бедаквилину (в сравнении с другими медленнорастущими микобактериями)
Table 2. *M. kansasii* drug susceptibility information to bedaquiline (in comparison with other slow-growing mycobacteria)

Вид микобактерий Species	Диапазон МИК MICs rang	МИК ₅₀ MIC ₅₀	МИК ₉₀ MIC ₉₀	ECOFF	Количество резистентных изолятов Number of resistant isolates
<i>M. kansasii</i> (n = 76)	0,003–2,0	0,015	0,03	0,06	2 (2,6%)
<i>M. avium</i> (n = 124)	0,003–1,0	0,015	0,12	0,12	2 (1,6%)
<i>M. intracellulare</i> (n = 42)	0,003–0,5	0,007	0,06	0,06	3 (7,2%)
<i>M. tuberculosis</i> (n = 316)	≤0,03–0,5	≤0,06	0,12	0,25	2 (0,6%)

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что *M. kansasii* достоверно не отличались по чувствительности/резистентности к Bdq от других НТМБ ($p > 0,05$).

При изучении ЛЧ штаммов *M. kansasii* к другим антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой этим видом НТМБ, выявлена ЛЧ к амикацину (5,3% резистентных штаммов), изониазиду (14,5%), к линезолиду (7,9%), моксифлоксацину (1,3%), рифабутину (5,3%),

рифампицину (15,8%), этамбутолу (17,1%) (табл. 3). К кларитромицину все изученные штаммы оказались чувствительными.

Высокая доля устойчивых штаммов *M. kansasii* (более 25%) была определена к доксициклину (55,3%), стрептомицину (27,6%), триметоприм / сульфаметоксазолу (34,2%), ципрофлоксацину (30,3%). Сходные данные, полученные с помощью тест-системы Sensititre SloMyco, приведены в ранее опубликованных работах [3,8,9].

Таблица 3. Сведения о лекарственной чувствительности *M. kansasii* к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения микобактериозов, вызываемых *M. kansasii* (n = 76 больных)
Table 3. Information on the drug sensitivity of *M. kansasii* to antibacterial drugs used to treat mycobacteriosis caused by *M. kansasii* (n = 76 patients)

Препарат Antimicrobial agent	Диапазон МИК MICs range	МИК ₅₀ MIC ₅₀	МИК ₉₀ MIC ₉₀	Число резистентных штаммов Number of resistant isolates
Амикацин Amikacin	1,0–64,0	8,0	32,0	4 (5,3%)
Доксициклин Doxycycline	2,0–16,0	16,0	16,0	42 (55,3%)
Изониазид Isoniazid	0,25–1,0	1,0	8,0	11 (14,5%)*
Кларитромицин Clarithromycin	0,12–8,0	0,5	4,0	0
Линезолид Linezolid	1,0–64,0	4,0	32,0	6 (7,9%)
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,12–4,0	0,5	4,0	1 (1,3%)
Рифабутин Rifabutin	0,25–8,0	0,25	2,0	4 (5,3%)
Рифампицин Rifampin	0,12–8,0	0,25	2,0	12 (15,8%)
Стрептомицин Streptomycin	2,0–32,0	16,0	64,0	21 (27,6%)*
Триметоприм /Сульфаметоксазол Trimethoprim/Sulfamethoxazol	0,25–4,75-8,0–152,0	8,0	8,0	26 (34,2%)
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	0,25–16,0	4,0	16,0	23 (30,3%)
Этамбутол Ethambutol	1,0–16,0	4,0	16,0	13 (17,1%)
Этионамид Ethionamid	0,3–10,0	2,5	20,0	16 (21,1%)*

Примечание:* – применены оценочные критерии для *M. tuberculosis*
 Note: *applied evaluation criteria for *M. tuberculosis*

Обсуждение

M. kansasii – это один из основных видов НТМБ, которые обнаруживаются в биоматериале, полученном для микробиологического исследования от человека, в первую очередь, при патологии легких [1,2,4,5].

Этот вид НТМБ является возбудителем легочных микобактериозов, а также патологии костей и суставов, кожи и мягких тканей, лимфатических узлов (и др.), диссеминированных поражений у ВИЧ-инфицированных лиц. Клиническая и рентгенологическая картины заболевания легких, вызванного *M. kansasii*, сходны с туберкулезом в большей степени, чем при других микобактериозах [1,4–6].

Лечение микобактериозов, вызванных *M. kansasii* не столь сложная проблема, как лечение соответствующей патологии, вызванной, например, *M. avium* и *M. abscessus*, поскольку *M. kansasii* чаще чувствительны к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения туберкулеза (рифампицин, рифабутин, моксифлоксацин и др.), что доказывает и проведенное настоящее исследование. Наиболее широко применяющаяся на практике схема химиотерапии легочных заболеваний, вызванных *M. kansasii*, состоит из изониазида или макролида в сочетании с рифампицином и этамбутолом. При этом требуется продолжительный курс терапии – 12 месяцев и более. Установлено, что неэффективность лечения *M. kansasii* микобактериоза, как правило, связана с приобретенной устойчивостью к рифампицину или кларитромицину, которая возникает примерно у 4% штаммов *M. kansasii* при неадекватной терапии (прерванной и т.д.) и коинфекции ВИЧ. Для сокращения сроков и повышения эффективности лечения *M. kansasii*-микобактериоза в настоящее время используют препараты, применяющиеся для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ (линезолид, тедизолид, клофазимин, деламанид, бедаквилин, тигециклин, претоманид) [1,3–5,7,8,10,11]. Однако клинические данные, указывающие на их эффективность и корреляцию с данными *in vivo*, крайне ограничены.

Таким образом, существует потребность в разработке более эффективных и безопасных курсов лечения микобактериозов, вызванных *M. kansasii*. Для этих целей необходимо проведение исследований ЛЧ *in vitro* к новым препаратам, в первую очередь, наиболее активным в отношении микобактерий. Несмотря на то, что Bdq в настоящее время используется для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя, а также и заболеваний, вызванных НТМБ, нет достаточных данных о МИК Bdq для различных видов микобактерий и нет единого мнения о критериях оценки чувствительности к этому препарату, чем и была вызвана необходимость проведения настоящего исследования.

В данном исследовании определены параметры чувствительности к Bdq клинических

штаммов *M. kansasii*, выделенных от пациентов, проживающих в Москве. Анализ полученных данных показал, что Bdq проявлял хорошую ингибирующую активность в отношении данного вида НТМБ. Диапазон МИК, установленных в отношении 56 (73,7%) из 76 штаммов, находился в интервале 0,003–0,015 мкг/мл, МИК₅₀ и МИК₉₀ составили 0,015 и 0,03 мкг/мл соответственно, предварительное значение ECOFF – 0,06 мкг/мл. Всего два (2,6%) штамма оценены как устойчивые к Bdq.

Публикации, посвященные этой теме, немногочисленны.

Так, Y. Pang и соавт. (2017) продемонстрировали, что Bdq обладал умеренной активностью в отношении штаммов *M. kansasii*, выделенных в Китае. Для большинства изолятов определены МИК Bdq в диапазоне 0,016–0,12 мкг/мл, значения МИК₅₀ составили 0,06 мкг/мл и МИК₉₀ – более 16,0 мкг/мл [20], что значительно выше, чем в настоящем исследовании. Авторы предложили использовать ECOFF 1,0 для оценки результатов тестирования ЛЧ к Bdq. Количество устойчивых штаммов *M. kansasii* при этом составило 33 (39,3%) из 84 штаммов.

X. Yu и соавт. (2019) в исследовании, проведенном также в Китае, установили, что самую высокую активность среди изученных НТМБ Bdq проявлял в отношении *M. kansasii* с ориентировочным значением ECOFF 0,125 мкг/мл и МИК для большинства изолятов 0,008 мкг/мл [21].

По данным M. Ruth и соавт. (2019), значения МИК Bdq в отношении *M. kansasii*, выделенных в Нидерландах, установленные на среде M-X были 0,06 мкг/мл, а на среде Миддлбрука – 7Н9–0,125–0,25 мкг/мл [17].

D. Kim и соавт. (2019) показали, что МИК Bdq в отношении 46 (из 47 исследованных) изолятов *M. kansasii* составляли менее 0,016 (как и МИК₅₀ и МИК₉₀). При этом авторы отметили, что низкие значения МИК Bdq в отношении устойчивых к кларитромицину штаммов *M. kansasii* свидетельствуют о потенциальной возможности его применения при неэффективности этого основного препарата, используемого для лечения соответствующих микобактериозов [24].

Данные, полученные в указанных работах, свидетельствуют о том, что имеются различия в ЛЧ к Bdq *M. kansasii*, выделенных в разных странах. Это вполне понятно — сходная ситуация имеет место и в отношении других АБП, так как зависит от многих факторов, в первую очередь, от «истории взаимодействия» микроорганизма с различными компонентами внешней среды. Эти данные, в принципе, согласуются с результатами настоящего исследования, что Bdq может быть эффективным лекарственным средством для лечения микобактериальных инфекций, вызываемых *M. kansasii*, и стать альтернативой для включения его в эффективные схемы терапии.

Заклучение

Таким образом, результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют, что *M. kansasii* на сегодняшний день, как правило, чувствительны к бедаквилину. Однако в отдельных случаях резистентность к этому

препарату все же наблюдается. Это означает, что необходим особый контроль за адекватным проведением химиотерапии препаратом, который (наряду с макролидами) является наиболее эффективным в лечении микобактериозов, в частности, вызванных *M. kansasii*.

Литература\References

- Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliott B, 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 Feb 15;175(4):367–416. doi: 10.1164/rccm.200604-5713r.
- Prevots D, Marras T. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015 Mar;36(1):13–34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
- Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий. Богородская Е. М., Кудлай Д. А., Литвинов В. И., ред. М.: МНПЦБТ. 2021:504. / Problemy` lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij. Ed.: Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Litvinov V.I. M.: MNPCzBT. 2021:504.
- Kumar K, Loebinger M. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis: The Nontuberculous Mycobacterial Series. *Chest.* 2022 Mar;161(3):637–646. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.003.
- Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Литвинов В. И., Богородская Е. М., Борисов С. Е., ред. М.: МНПЦБТ. 2014:256. / Netuberkuleznye` e mikobakterii, mikobakteriozy. Ed.: Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E.M.: MNPCzBT. 2014:256.
- Bakula Z, Kościuch J, Safanowska A, et al. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med.* 2018 Jun;139:91–100. doi: 10.1016/j.rmed.2018.05.007.
- Brown-Elliott B, Nash K, Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jul;25(3):545–82. doi: 10.1128/CMR.05030-11.
- van Ingen J, Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol.* 2014;9(9):1095–110. doi: 10.2217/fmb.14.60.
- Litvinov V, Makarova M, Galkina K, et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS One.* 2018 Sep 17;13(9):e0203108. doi: 10.1371/journal.pone.0203108.
- DeStefano M, Shoen C, Cynamon M. Therapy for *Mycobacterium kansasii* Infection: Beyond 2018. *Front Microbiol.* 2018 Sep 24;9:2271. doi: 10.3389/fmicb.2018.02271.
- Huang H, Lu P, Lee C, Chong I. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *J Formos Med Assoc.* 2020 Jun;119 Suppl 1:S51–S57. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.018.
- 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 Mar;54(3):1022–8. doi: 10.1128/AAC.01611-09.
- Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., и др. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(5):28–42. / Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A. et al. E`ffektivnost` i bezopasnost` osnovanny` x na ispol`zovanii bedakvilina rezhimov ximioterapii u bol`ny` x tuberkulezom organov dy`xaniya: neposredstvenny` e i okonchatel`ny` e rezul`taty`. Tuberkulez i bolezni legkix. 2019;97(5):28–42.
- WHO. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Phillely J, Griffith D. Medical Management of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Thorac Surg Clin.* 2019 Feb;29(1):65–76. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.001.
- Daley C, Iaccarino J, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
- Ruth M, Sangen J, Remmers K, et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Apr 1;74(4):935–943. doi: 10.1093/jac/dky526.
- Andries K, Vilellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS One.* 2014 Jul 10;9(7):e0102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
- Peretokina I, Krylova L, Antonova O, et al. Reduced susceptibility and resistance to bedaquiline in clinical *M. tuberculosis* isolates // *J Infect.* 2020 May;80(5):527–535. doi:10.1016/j.jinf.2020.01.007.
- Pang Y, Zheng H, Tan Y, et al. In Vitro Activity of Bedaquiline against Nontuberculous Mycobacteria in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Apr 24;61(5):e02627–16. doi: 10.1128/AAC.02627-16.
- 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 Jul 25;63(8):e00031–19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.
- Brown-Elliott B, Wallace R. In Vitro Susceptibility Testing of Bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jan 29;63(2):e01919–18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
- Brown-Elliott B, Phillely J, Griffith D, et al. In Vitro Susceptibility Testing of Bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jan 24;61(2):e01798–16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
- Kim D, Jhun B, Moon S, et al. In Vitro Activity of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria, Including Macrolide-Resistant Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jul 25;63(8):e00665–19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
- Martin A, Godino L, Aguilar-Ayala D, et al. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria // *J Med Microbiol.* 2019 Aug;68(8):1137–1139. doi:10.1099/jmm.0.001025.
- Litvinov V, Makarova M, Kudlay D, et al. In vitro activity of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *J Med Microbiol.* 2021 Oct;70(10). doi: 10.1099/jmm.0.001439.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. (3rd ed.), CLSI, Wayne, PA (2018).
- 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.

Об авторах

- Марина Витальевна Макарова** – д. б. н., главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (495) 603-30-33, факс: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2686-0952.
- Юлия Дмитриевна Михайлова** – к. б. н., ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (495) 603-30-33, факс: +7 (499) 785-20-82, juliaisaeva81@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6849-0702.
- Елена Николаевна Хачатурьян** – к. б. н., врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (499) 268-70-33, факс: +7 (499) 785-20-82, hen65b@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9125-50-38.
- Виталий Ильич Литвинов** – д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (499) 268-04-15, факс: +7 (499) 785-20-82, mnpctv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5335-7690.

Поступила: 08.11.2022. Принята к печати: 02.12.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Marina V. Makarova** – Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Problems of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis and Pathomorphology of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (495) 603-30-33, fax: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2686-0952.
- Yulia D. Mikhajlova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Department of Problems of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis and Pathomorphology of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (495) 603-30-33, fax: +7 (499) 785-20-82, juliaisaeva81@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6849-0702.
- Elena N. Khachturians** – Cand. Sci. (Biol.), Bacteriologist of the Centralized Bacteriological Laboratory of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (499) 268-70-33, fax: +7 (499) 785-20-82, hen65b@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9125-50-38.
- Vitaly I. Litvinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (499) 268-04-15, fax: +7 (499) 785-20-82, mnpctv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5335-7690.

Received: 08.11.2022. Accepted: 02.12.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.