

туберкулезном стационаре, поскольку даже разрешенные для применения ДС на основе КПАВ

имеют сомнительную эффективность в отношении МБТ.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

ЕРЕМЕЕВА Н. И., КРАВЧЕНКО М. А., УМПЕЛЕВА Т. В., ГОЛУБЕВА Л. А.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF TESTING TECHNIQUE FOR EXTENSIVE DRUG RESISTANCE OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

YEREMEEVA N. I., KRAVCHENKO M. A., UMPELEVA T. V., GOLUBEVA L. A.

ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург

Ural Phthisiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, RF

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ МБТ) представляет серьезную проблему во фтизиатрии. В Российской Федерации нет точных данных о числе случаев ШЛУ МБТ в связи с отсутствием утвержденных регистрационных форм. В Уральском федеральном округе этот показатель составляет 2-4% от впервые выявленных больных и около 10% от ранее леченных больных туберкулезом.

В сложившейся ситуации необходима ускоренная лабораторная диагностика туберкулеза. Раннее выявление ШЛУ-изолятов возможно с использованием молекулярно-генетических методов и необходимо для назначения своевременного лечения и принятия мер эпидемиологического контроля. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала включить в национальные противотуберкулезные программы метод GenoType (Hain Lifescience) для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Несмотря на имеющиеся сведения об информативности этого метода для выявления лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам второго ряда, данные о применении метода GenoType в ежедневной практике противотуберкулезной службы для диагностики туберкулеза с ШЛУ МБТ весьма невелика.

Цель: сопоставить результаты определения широкой лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза методом абсолютных концентраций и методом GenoType (Hain Lifescience).

Материалы и методы. В 2014 г. в лаборатории микробиологии и ПЦР диагностики ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России выделено 402 культуры *M. tuberculosis* из диагностического материала пациентов. Результаты метода абсолютных концентраций позволили установить, что 28 (6,96%) культур *M. tuberculosis* имели ШЛУ, т. е. были одновременно устойчивы к рифампицину, изониазиду,

офлоксацину и одному из инъекционных препаратов (канамицину и капреомицину).

Культивирование *M. tuberculosis* осуществляли общепринятым методом на среде Левенштейна – Йенсена и Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson). Чувствительность микробных культур к противотуберкулезным препаратам первой и второй линий определяли методом абсолютных концентраций.

Для генотипирования и определения мутаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам суспензию культуры инкубировали при 95°C 30 мин, затем осаждали при 13 000 оборотов в 1 мин. Супернатант применяли в качестве препарата ДНК для постановки ПЦР.

Для дифференциации изолятов на группы *Beijing* и non-*Beijing* использовали ПЦР-тест-систему «Амплитуб-*Beijing*», ООО «Синтол». Изоляты группы non-*Beijing* генотипировали с использованием 15 MIRU-VNTR локусов. Определение мутаций, обуславливающих устойчивость к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, аминогликозидам/циклическим пептидам, проводили с помощью GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl.

Результаты. Генотипирование 28 изолятов позволило установить принадлежность 26 из них к генотипу *Beijing*, 2 изолята, выделенные от одного больного, – *URAL*.

У изолятов *M. tuberculosis*, устойчивых к изониазиду, наиболее часто встречались мутации, локализованные в кодоне S315T1 гена *katG* (100%), включая 5 изолятов, у которых выявлены изменения одновременно в генах *katG* и *inhA*.

Мутации гена *rpoB*, обуславливающие устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину, выявлены в кодоне S531L у 26 (92,8%) изолятов и в кодоне D516V у одного (3,6%) изолята. В ДНК одного изолята мутации гена *rpoB* не обнаружены, хотя методом абсолютных концентраций была отмечена устойчивость этого изолята к рифампицину.

Мутации гена *gyrA*, обуславливающие устойчивость *M. tuberculosis* к фторхинолонам, наиболее часто встречались в кодоне D94G – у 18 (64,2%) изолятов, в кодонах A90V – у 2 (7,1%) изолятов, D94A – у 2 (7,1%) изолятов, D94N – у 2 (7,1%) изолятов, S91P – у одного изолята и D94N/D94G – у одного изолята. У 2 (7,2%) изолятов мутации в гене *gyrA* не обнаружены, несмотря на наличие устойчивости этих изолятов к офлоксацину, установленную методом абсолютных концентраций.

Мутации гена *rps*, отвечающие за устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозидам/циклическим пептидам, обнаружены только в кодоне A1401G и только у 15 изолятов, что составило всего 53,6% от всех изолятов, устойчивых к канамицину и капреомицину, согласно методу абсолютных концентраций.

Анализ результатов по определению лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* изученными методами показал их сопоставимость к изониазиду в 100% случаев, к рифампицину – 96,4%, к офлоксацину – 92,8% и аминогликозидам/циклическим пептидам в 53,6% случаев.

Расхождение результатов сравниваемых методов определения ШЛУ изолятов *M. tuberculosis* можно

объяснить наличием редких мутаций, не определяемых в данной версии теста, а также присутствием как чувствительных, так и устойчивых микобактерий в популяции возбудителя.

Заключение. При сравнении результатов определения лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* методами GenoType MTBDR^{plus}, GenoType MTBDR^{sl} и абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна – Йенсена выявлен высокий процент совпадения результатов к изониазиду (100%), к рифампицину (96,4%), к офлоксацину (92,8%), что позволяет с высокой степенью достоверности регистрировать лекарственную устойчивость при выявлении мутаций в соответствующих генах и может явиться основанием для корректировки режима химиотерапии.

Процент совпадения результатов к аминогликозидам/циклическим пептидам (канамицину и капреомицину) составил всего 53,6%. В связи с этим отсутствие мутаций в гене *rps* не позволяет полагаться только на результаты, полученные методом GenoType MTBDR^{sl}, и требует дополнительных тестов определения лекарственной устойчивости для диагностики туберкулеза с ШЛУ возбудителя.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ШЕСТИМЕСЯЧНОГО КУРСА ИЗОНИАЗИДА В СРАВНЕНИИ С ТРЕХМЕСЯЧНЫМ КУРСОМ КОМБИНАЦИИ ИЗОНИАЗИДА С ПИРАЗИНАМИДОМ В ЦЕЛЯХ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ЗАГДЫН З. М.¹, ДЫРУЛ С. И.², БЕЛТЮКОВ М. В.¹, КОВЕЛЕНОВ А. Ю.², ИСАЕВА Г. Н.², БАЛАСАНЫЦ Г. С.¹, КЕЧАЕВА Н. В.¹

EFFICIENCY OF SIX MONTH TREATMENT WITH ISONIAZID COMPARED WITH THREE MONTH TREATMENT WITH THE COMBINATION OF ISONIAZID AND PYRAZINAMIDE WITH THE PURPOSE OF TUBERCULOSIS PREVENTIVE CHEMOTHERAPY IN THOSE LIVING WITH HIV INFECTION

ZAGDYN Z. M.¹, DYRUL S. I.², BELTYUKOV M. V.¹, KOVELENOV A. YU.², ISAEVA G. N.², BALASANYANTS G. S.¹, KECHAEVA N. V.¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

²ТКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Санкт-Петербург

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

²Leningrad Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, RF

Рост числа больных с сочетанием туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции (ВИЧи) требует усиления противотуберкулезных мер среди людей, живущих с ВИЧи (ЛЖВ), включая специфическую профилактику этиотропными препаратами. Между тем в нашей стране до настоящего времени нет единых подходов и стандартов по проведению химиопрофилактики (ХП) ТБ среди ЛЖВ, основанных на рандомизированных или когортных исследованиях, с изучением эффективности тех или иных альтер-

нативных изониазиду режимов профилактической терапии.

Цель: оценка эффективности шестимесячного курса ХП ТБ изониазидом в сравнении с трехмесячным курсом комбинации изониазида с пиразинамидом среди ЛЖВ.

Материалы и методы. В исследование вошли две проспективные когорты пациентов с ВИЧи. После исключения активного ТБ пациентам с профилактической целью в первой когорте назначался в сутки