

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

изониазид 0,3 г в течение 6 мес., во второй когорте – изониазид 0,6 г в сочетании с пиразинамидом 1,5 г в течение 3 мес. Критериями включения были: количество CD4-клеток 200 кл/мкл и ниже, контакт с источником активного ТБ, ТБ в прошлом, положительная реакция на кожную туберкулиновую пробу (проба Манту с 2 ТЕ) или пробу с диаскинтестом (папула 5 мм и более). Критериями исключения являлись: изначально высокий уровень АЛТ/АСТ (> 70 ед/л), судорожный синдром, полинейропатия, поражения суставов. Набор пациентов проводили в Центре СПИДа Ленинградской области с 2009 по 2011 г., результаты оценивали через 2 года после завершения пациентом курса ХП, длительность исследования составила 6 лет, с 2009 по 2014 г. Первой конечной точкой исследования были прерывание ХП пациентом и появление выраженных нежелательных явлений, второй конечной точкой – развитие активного ТБ и летальный исход от него. При определении степени достоверности различий сравниваемых признаков использовали метод углового преобразования Фишера.

Результаты. Из 576 выбранных пациентов 62 (10,8%) человека имели те или иные критерии исключения. Всего в исследование вошли 514 пациентов, в первой когорте были 298, во второй – 216 человек. Завершили ХП ТБ 390 (75,9%) пациентов, не завершили – 124 (24,1%) человека. В первой когорте не завершили ХП ТБ – 76 (25,5%) человек, во второй – 48 (22,2%). Основной причиной прекращения ХП ТБ был отрыв пациента от наблюдения, составивший в целом 12,5%, или 64 человека, в первой когорте – 12,1%, или 36 человек, во второй когорте – 13,0%, или 28 пациентов. Выраженные нежелательные явления были установлены у 29 (5,6%) человек, в первой когорте – у 17 (5,7%), во второй – у 12 (5,6%).

Средний возраст лиц, завершивших курсы ХП ТБ, составил 34,2 года, преобладали мужчины – 256 (65,6%), более половины пациентов не работали – 209 (53,6%), более 70% исследованных (283 человек) имели в анамнезе указание на потребление инъекционных наркотиков, соответственно преобладал парентеральный путь заражения ВИЧ, установленный у 270 (69,2%) человек.

Основным критерием включения в исследование было число CD4-клеток 200 кл/мкл и ниже (табл.) – 204 пациента (52,3%), контакт с источником активного ТБ имели 72 (18,5%) пациента, положительные результаты на туберкулиновые тесты отмечены у 83 (21,3%) человек, ТБ в анамнезе был указан у 31 (7,9%) пациента. Почти все пациенты находились на антиретровирусной терапии (91,0%), около половины включенных в исследование имели поздние стадии ВИЧ (44,1%), более 70,0% пациентов страдали вирусными гепатитами (76,4%). Заболели ТБ всего 14 человек, что составило 3,6% из общего числа завершивших курсы ХП, в первой когорте – 6 (2,7%) человек, во второй когорте – 8 (4,8%) пациентов. Умерли от ТБ среди заболевших 3 (0,8%) человека, все из первой когорты.

Заклучение. Доля пациентов, самовольно прервавших ХП, была весьма значительна, независимо от длительности выбранного режима (3- и 6-месячные курсы). Это указывает на необходимость усиления работы по приверженности пациентов с ВИЧ к проведению профилактических мер. Частота нежелательных явлений и частота заболевания ТБ не имела статистически значимых различий в исследуемых когортах пациентов, принимавших изониазид в течение 6 мес. и его комбинацию с пиразинамидом в течение 3 мес.

Таблица

Клиническая и эпидемиологическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией, завершивших курсы ХП ТБ в 2009-2010 гг. в Ленинградской области

Характеристика	Всего N = 390		Н* N = 222		Н+Z** N = 168		Достоверность различий		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Коэффициент углового преобразования Фишера	Вероятность	Достоверность
CD4 < 200 кл/мкл	204	52,3	108	48,6	96	57,1	1,7	$p < 0,05$	Да
Тубконтакт	72	18,5	48	21,6	24	14,3	1,9	$p < 0,05$	Да
(+) Проба Манту с 2 ТЕ или проба с диаскинтестом	83	21,3	47	21,2	36	21,4	0,1	$p > 0,05$	Нет
Туберкулез в прошлом	31	7,9	19	8,6	12	7,2	0,5	$p > 0,05$	Нет
На АРВТ	355	91,0	201	90,5	154	91,7	0,4	$p > 0,05$	Нет
Поздние (4Б-В) стадии	172	44,1	91	41,0	81	48,2	1,4	$p > 0,05$	Нет
Вирусный гепатит С	298	76,4	151	68,0	147	66,2	0,4	$p > 0,05$	Нет
Заболели ТБ	14	3,6	6	2,7	8	4,8	1,1	$p > 0,05$	Нет
Умерли от ТБ (из заболевших ТБ)	3	0,8	3	1,4	0	0	2,3	$p < 0,01$	–

Примечание: *Н – изониазид, **Z – пиразинамид.