

і визначення мутацій, що асоційовані з медикаментозною стійкістю (МС) МБТ.

Результати та їх обговорення. Порівняльний аналіз результатів резистентності МБТ до ізоніазиду (H) виявив лише 2 дискордантні результати при паралельному використанні Xpert MTB/XDR і BACTEC. Це стосується штамів МБТ міжнародної контрольної панелі, правильність результатів якої було підтверджено експертним висновком. Під час проведення дослідження за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR цих штамів МБТ мутації, що пов'язані з резистентністю до H, у жодному гені ДНК виявлено не було. За результатами ВООЗ, виявлення фенотипової резистентності в означених штамів є правильним результатом, тому можна припустити, що в ДНК цих двох штамів МБТ хоча й існують мутації, які асоційовані з резистентністю до H, але вони виходять за межі генного регіону досліджень для H у картриджах Xpert MTB/XDR. Незважаючи на ці розбіжності, статистично-достовірної різниці між показниками гТМЧ і фТМЧ виявлено не було.

У 2 випадках за допомогою досліджень у картриджах Xpert MTB/XDR виявлено низький рівень резистентності до H, що пов'язано, найімовірніше, з мутаціями або в інтергенному регіоні *oxyR-ahpC* та/або в промоторі *inhA*, оскільки одночасно з фенотиповою резистентністю до H у цих штамів виявлено ще й стійкість до етіонаміду (Et), яка вказує на наявність мутацій саме в промоторі *inhA*. Низький рівень резистентності до H було підтверджено при проведенні LPA-тестування, було виявлено мутації в гені *inhA*. Результати досліджень МС МБТ до H повністю збіглися при використанні картриджів Xpert MTB/XDR і LPA-тестування в системі GenoType, жодної різниці в результатах виявлено не було.

Результати тестування резистентності до фторхінолонів (Q), які були отримані за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR

і LPA-тестування в системі GenoType, повністю збіглися. Статистично достовірної різниці між результатами визначення резистентності штамів МБТ до канаміцину, капреоміцину за допомогою нових картриджів Xpert MTB/XDR і з використанням наявних фено- та генотипових методів виявлено не було. Щодо результативності нового методу з використанням картриджів Xpert MTB/XDR і LPA-тестування щодо МС до Et розбіжностей виявлено не було.

Порівняння нового тесту Xpert MTB/XDR із генотиповим LPA-тестуванням МС МБТ до H і протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду виявило 100 % показники чутливості та специфічності, що майже збіглося з даними виробника й перевищило загальні оціночні дані ВООЗ.

Висновки. У результаті проведеного порівняльного аналізу профілю МС штамів МБТ міжнародної контрольної панелі та МБТ від пацієнтів із МРТБ та РРТБ із відомими мутаціями за результатами LPA й визначеною фТМЧ до ПТП I та II ряду в системі BACTEC і результатами МС цих МБТ, визначених за допомогою нового методу Xpert MTB/XDR, виявлено високу ефективність нового тесту Xpert MTB/XDR.

Результати досліджень щодо виявлення МБТ, резистентних до H, Q, амікацину й Et, за допомогою генетичних методів Xpert MTB/XDR і LPA повністю збіглися. Виявлена повна кореляція результатів є дуже важливою, оскільки швидка генетична детекція МС МБТ до вищезазначених препаратів є ключовим моментом для прийняття рішення щодо вибору ефективних схем лікування пацієнтів із МРТБ та РРТБ.

Проведені дослідження показали високу валідність результатів випробувань нового тесту Xpert MTB/XDR порівняно з генетичним LPA-тестуванням МС МБТ до H та ПТП II ряду й фТМЧ, що свідчить про високу точність діагностичного тесту Xpert MTB/XDR. Методику визначення профілю МС штамів МБТ із використанням тесту Xpert MTB/XDR можна імплементувати в діагностичний алгоритм ТБ в Україні.

УДК: 616-002.5:576.852.211-07

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-4.1-15

Відомі механізми формування медикаментозної стійкості *M. tuberculosis* до основних антимікобактеріальних препаратів I та II ряду

Журило О.А.¹, Барбова А.І.¹, Павлова О.В.²

1. ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

2. Міжнародна організація РАТН в Україні, м. Київ, Україна

Безперервне зростання поширеності туберкульозу (ТБ) із множинною (МЛС) та широкою лікарською стійкістю (ШЛС) в епоху інфікування вірусом імунодефіциту людини є серйозною загрозою ефективної боротьби з ТБ. ЛС у *Mycobacterium tuberculosis* виникає внаслідок низькочастотних спонтанних хромосомних мутацій (табл.). Клінічна форма ЛС ТБ відбувається, головним чином, унаслідок антропогенної селекції в період лікування хвороби цих генетичних перебудов унаслідок безладного медикаментозного забезпечення, призначення лікарями субоптимальних режимів терапії та незадовільної прихильності до лікування з боку пацієнтів. Молекулярно-генетичні механізми розвитку ЛС були досконало висвітлені до основних антимікобактеріальних препаратів I та II ряду, а саме: ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, стрептоміцину, амікацину, канаміцину, капреоміцину й етіонаміду/

протіонаміду (табл.). Знання взаємозв'язків між ЛС штамів *M. tuberculosis* та їхньою вірулентністю/трансмисивністю, розуміння механізмів формування ЛС у *M. tuberculosis* дасть змогу розробляти нові, досконаліші прискорені методи молекулярно-генетичної діагностики ТБ і глибоке розуміння специфіку створення нових препаратів.

Для вирішення проблеми МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ потрібні вливання величезних коштів і масштабний розвиток кадрових ресурсів із метою профілактики та протидії страшним сценаріям поширення ЛС *M. tuberculosis*. Величезне значення мають такі пріоритетні дії, як прискорене виявлення ЛС *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів, використання відповідних схем лікування і розроблення нових препаратів. Останні досягнення в галузі секвенування ДНК із високою пропускнуою здатністю дадуть змогу

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Таблиця. Механізми розвитку медикаментозної стійкості *M. tuberculosis*

Препарат (рік відкриття)	Мінімальна інгібувальна концентрація, мкг/мл	Ген (-и), стійкості	Функція гена	Роль	Механізм дії	Частота мутацій, %
Ізоніазид (1952)	0,02-0,2	<i>katG</i> <i>inhA</i>	Каталаза-пероксидаза Еноіл-АПБ-редуктаза	Перетворення проМФ Таргетна терапія	Гальмування біосинтезу мікролової кислоти й інші ефекти	50,0-95,0 8,0-43,0
Рифампіцин (1966)	0,05-1,0	<i>rpoB</i>	β-субодиниця РНК-полімераза	Таргетна терапія	Гальмування синтезу РНК	95,0
Піразинамід (1952)	16,0-50,0 (рН 5,5)	<i>pncA</i>	Нікотинамідаза/піразинамідаза	Перетворення проМФ	Гасіння оболонкової енергії	72,0-97,0
Етамбутол (1961)	1,0-5,0	<i>embB</i>	Арабінозилтрансфераза	Таргетна терапія	Гальмування синтезу арабіногалактану	47,0-65,0
Стрептоміцин (1944)	2,0-8,0	<i>rpsL</i> <i>rrs</i> <i>gidB</i>	S12 рибосомний білок 16S рРНК рРНК-метилтрансфераза (G527 у 530-й петлі)	Таргетна терапія Таргетна терапія Таргетна терапія	Гальмування синтезу білка	52,0-59,0 8,0-21,0 ?
Амікацин/канаміцин (1957)	2,0-4,0	<i>rrs</i>	16S рРНК	Таргетна терапія	Гальмування синтезу білка	76,0
Капреоміцин (1960)		<i>tlyA</i>	2'-О-метилтрансфераза			
Хінолони (1963)	0,5-2,5	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	Субодиниця А ДНК-гірази Субодиниця В ДНК-гірази	Таргетна терапія	Гальмування ДНК-гірази	75,0-94,0
Етіонамід (1956)	2,5-10,0	<i>etaA/ethA</i> <i>inhA</i>	Флавінмонооксигеназа	Перетворення проМФ Таргетна терапія	Гальмування синтезу мікролової кислоти	37,0-56,0
Парааміносаліцилова кислота (1946)	1,0-8,0	<i>thyA</i>	Тимідилатсинтаза	Активація препарату?	Гальмування метаболізму фолієвої кислоти й заліза?	36,0

Примітки: АПБ – білок, що переносить ацилову групу; проМФ – промедикаментозна форма.

визначати послідовність повного геному унікальних ЛС штамів *M. tuberculosis* із помітно більшою швидкістю та при значно менших витратах, що полегшить пошук нових і ще невідомих механізмів розвитку ЛС *M. tuberculosis* і, зрештою, забезпечить підвищення ефективності її виявлення. Глибше розуміння механізмів формування ЛС у *M. tuberculosis* сприятливо позначиться на темпах розроблення нових

стратегій боротьби з ЛС ТБ. Адекватний моніторинг ЛС, особливо МЛС/ШЛС у вперше виявлених хворих, та її передачі, характеристика ЛС штамів на молекулярно-генетичному рівні й аналіз імунного статусу пацієнтів і генетичної сприйнятливості також потрібні для вирішення проблеми репродуктивної здатності, вірулентності та трансмісивності ЛС штамів *M. tuberculosis*.