

13. [Recommendations of the European Society of Cardiology on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Ross Kardiolog Zhurn.* 2012;4(102 Annex3):1-68. (in Russ.)
14. Pludovski P, Karchmarevich E, Bayyer M, Karter G, Khlebn-Sokol D, Chekh-Koval'ska YU, Debski R [et al.]. Practical recommendations on the intake of vitamin D and the treatment of its deficiency in central Europe—the recommended intake of vitamin D among the general population and at risk groups for vitamin D deficiency. *Jurn GrGMU.* 2014;(2):109-18. (in Russ.)
15. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and non dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;(35):45-49.
16. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, Voors AA, van Gilst WH, Silljé HH, Ruifrok WP, de Boer RA. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;(132):282-89.
17. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2014;(114):379-93.
18. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens.* 2011;(24):253-62.
19. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;(55):1283-88.
20. Kezhun LV, Yankovskaya LV, Lyalikov SA, Kurbat MN. Daily profile of arterial pressure in vitamin D deficiency/insufficiency optimisation in women with arterial hypertension in the early postmenopausal period. *Jurn GrGMU.* 2014;(3):112-16. (in Russ.)
21. Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Povoroznyuk VV, Lyalikov SA. Influence on the level of 25-hydroxyvitamin D and arterial pressure of additional intake of cholecalciferol in antihypertensive therapy. *Kardiologiya v Belarusi.* 2015;5(42):140-50. (in Russ.)
22. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A, Mancina G. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;(21):531-38.
23. Attenhofer JCH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oliver AO. Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and other Heritable Conditions. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(2):161-71.
24. Jonker FHW, Mojibian HR, Schlösser FJV, Botta DM, Indes JE, Moll FL, Muhs BE. The Impact of Hypovolaemic Shock on the Aortic Diameter in a Porcine Model. *Eur J of Vasc And Endovasc Surg.* 2010;40(5):564-71.
25. Tamez H. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *American Heart Journal.* 2012;164(6):902-909.
26. Morgol' AS, Yankovskaya LV. Association of the level of vitamin D in the body with the morphofunctional state of the myocardium in people with chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2016;22(2):169-76. (in Russ.)
27. Fall T, Shiue I, Bergeaaf Geijerstam P, Sundström J, Årnlöv J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail.* 2012;(14):985-91.
28. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott LJ. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593-2603.

Поступила 06.07.2018

УДК 616-002.5:[615.281:579.8]:575

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*, ОПРЕДЕЛЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В. Н. Бондаренко<sup>1</sup>, В. А. Штанзе<sup>2</sup>, Л. В. Золотухина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** определить генетическую и фенотипическую лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* к основным и резервным противотуберкулезным лекарственным средствам.

**Материалы и методы.** Изучены мутации генов у 247 штаммов *M. tuberculosis*, связанные с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам. Генетическая устойчивость возбудителя туберкулеза определялась с помощью LPA (GenoType® MTBDRsl MTBDRplus и MTBDRsl, ver.2.0). Результаты исследования подтверждены определением фенотипической лекарственной устойчивости в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960.

**Результаты.** Определены штаммы лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Гомельской области, микробиологическими методами подтверждена высокая достоверность определения молекулярно-генетической лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (к изониазиду и рифампицину — в 97,2 %, к фторхинолонам — в 85,1 %, к аминогликозидам — 92,3 % случаев). Выявлен значительный удельный вес штаммов лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* с мутациями генов (45,1 %), не включенных в систему GenoType® MTBDRsl.

**Заключение.** Значительная генетическая вариабельность лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* требует комплексного использования всех методов определения устойчивости к лекарственным препаратам.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, мутации, молекулярно-генетические методы.

## CHARACTERISTICS OF *M. TUBERCULOSIS* DRUG RESISTANCE DETERMINED BY MOLECULAR GENETIC AND PHENOTYPIC METHODS

V. N. Bondarenko<sup>1</sup>, V. A. Shtanze<sup>2</sup>, L. V. Zolotukhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to determine the genetic and phenotypic drug resistance of *M. tuberculosis* to first-line and second-line anti-TB drugs.

**Material and methods.** Gene mutations in 247 strains of *M. tuberculosis* (MBT) associated with drug resistance to isoniazid, rifampicin, fluoroquinolones, and aminoglycosides were studied. Genetic resistance of a tuberculosis causative agent was determined by means of LPA (GenoType® MTBDRsl MTBDRplus and MTBDRsl, ver.2.0). The results of the study are confirmed by the determination of phenotypic drug resistance in the automated system BACTEC™ MGIT™ 960.

**Results.** The drug resistant MBT strains circulating around Gomel region have been determined, and the high reliability of molecular and genetic determination of MBT drug resistance has been confirmed by microbiological methods (isoniazid and rifampicin — 97.2 %, fluoroquinolones — 85.1 %, aminoglycosides — 92.3 %). A considerable number of drug resistant MTB strains with gene mutations (45.1 %) which are not included in the GenoType® MTBDRsl system were detected.

**Conclusion.** The considerable genetic variability of drug-resistant MBT strains requires complex application of all the methods of drug resistance testing.

**Key words:** mycobacterium tuberculosis, drug resistance, mutations, molecular and genetic methods.

### Введение

Несмотря на снижение в Республике Беларусь бремени туберкулеза (ТБ), острой проблемой остается распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Так, в 2017 г. в Гомельской области ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) среди новых случаев ТБ составил 32,3 %, среди повторно леченых пациентов — 56,0 %.

В различных регионах мира выявлена широкая вариабельность циркулирующих штаммов микобактерий туберкулеза за счет присутствия уникальных мутаций, вызывающих резистентность. В этих условиях для назначения пациенту оптимального и эффективного режима химиотерапии необходимо быстрое и точное исследование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* (МБТ) с помощью молекулярно-генетических методов [1]. Тест-системы гибридизационного анализа на стрипах позволяют одновременно выявить все известные мутации, связанные с развитием устойчивости МБТ к изониазиду (H) и рифампицину (R) («GenoType MTBDRplus»), а также к фторхинолонам (FLG), аминогликозидам/циклическим пептидам (канамицин, амикацин/капреомицин, виомицин — AG/CP) («GenoType MTBDRsl») [2, 3]. Так, резистентность к R развивается при детекции мутаций гена *rpoB* (кодирующего бета субъединицу РНК полимеразы), устойчивость к H определяется двумя генами — *kat G* и *inhA* [2]. Наличие мутаций в гене *inhA*, определяющих устойчивость к H, позволяет включать этот препарат в схемы лечения в высоких дозах. Однако эта мутация ассоциирована с устойчивостью к этионамиду,

поэтому при ее наличии следует заменить этионамид (протионамид) в схеме лечения другим лекарственным средством. В то же время устойчивость к H, связанная с мутацией в гене *katG*, не позволяет использовать этот препарат [4].

По данным литературных источников, у 42–85 % клинических образцов МБТ к развитию устойчивости к FLG приводят мутации гена *gyrA*, у 7 % штаммов МБТ — мутации кодонов гена *gyrB* [5]. Описаны мутации ряда кодонов генов *gyrA*, которые не включены в тест-систему GenoType MTBDRsl [6, 7, 8]. В случае формирования устойчивости МБТ к AG/CP в 70 % штаммов МБТ возникают мутации в гене *rfs*, ответственном за синтез 16S рРНК [9]. Также описаны мутации в промоторной области гена *eis*, связанного с формированием низкого уровня устойчивости МБТ к канамицину [9, 10]. При мутациях в гене *rfs* отмечается высокая перекрестная устойчивость МБТ к канамицину, амикацину и капреомицину [11].

Исследование мутационных штаммов МБТ, циркулирующих в Гомельской области, ранее не проводилось. Не изучена связь между генетической и фенотипической устойчивостью МБТ к отдельным противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС). Исследование специфических мутаций в генах МБТ в сочетании с микробиологическим определением уровня лекарственной устойчивости к ПТЛС позволит повысить эффективность диагностики ТБ и правильно выбрать тактику лечения [1, 12].

### Цель исследования

Определить спектр мутаций в генах, ответственных за развитие лекарственной устойчивости МБТ, и изучить связь между генетиче-

ской и фенотипической устойчивостью к отдельным ПТЛС штаммов МБТ, циркулирующих на территории Гомельской области.

#### Материалы и методы

Исследование выполнено в бактериологической лаборатории учреждения «Гомельская областная клиническая туберкулезная больница» в 2016/17 гг. Всего исследовано 560 образцов патологического материала. Проводилась идентификация комплекса МБТ, определялась резистентность к R и H в мокроте с положительным мазком и культуре с помощью LPA MTBDRplus (тест-система GenoType® MTBDRplus, ver. 2.0). Генетическая устойчивость к FLG и AG/CP определялась методом LPA MTBDRsl (тест-системой GenoType® MTBDRsl, ver. 2.0) в соответствии с инструкцией производителя [2, 3].

Фенотипическая лекарственная устойчивость МБТ к ПТЛС определена в жидкой среде Middlebrook 7H9 с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС™ MGIT™ 960 согласно инструкции производителя [13].

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica», 12.5 с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера-Пирсона.

#### Результаты и обсуждение

За исследуемый период времени из 433 образцов патологического материала, исследованных с использованием тест-систем GenoType® MTBDRplus, лекарственная устойчивость была выявлена в 247 образцах (57,0 %; 50,7–63,2). В данных изолятах МБТ были определены мутации в локусах генов *groB*, *katG* и *inhA* изолированно и в сочетании друг с другом.

Монорезистентность к R выявлена лишь в 4 (1,6 %; 0,3–5,0) образцах. Из них, устойчивость в результате изменений нуклеотидной последовательности в мутации *groB* S531L выявлена в 2 (0,8 %; 0,1–3,7), в *groB* D516V и в *groB* H526Y — по 1 (0,4 %; 0,01–3,0) мутации соответственно.

Единичные мутации, свидетельствующие о монорезистентности к H, выявлены в 37 (15,0 %; 9,7–21,7) случаях, большая часть которых — 34 (13,8 %; 8,7–20,3) образца сопряжена с мутацией *katG* S315T1. Также выявлены мутации в кодонах *inhA* C15T — 2 образца, в *inhA* T8C — 1 образец. В 9 (3,6 %; 1,3–7,9) образцах отмечалось сопряжение мутаций: *katG* S315T1 + *inhA* C15T — в 8 (3,2 %; 1,1–7,4) образцах и *katG* S315T1 + *inhA* T8C — в 1 образце.

Были изучены самые распространенные мутации в генах *groB*, *katG* и *inhA* в изолятах *M. tuberculosis* с МЛУ. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Мутации изолятов *M. tuberculosis*, связанные с множественной лекарственной устойчивостью

Мутация	Абс.	% (95 % ДИ; min-max)
<i>groB</i> D516V	6	2,8 (0,7–7,1)
<i>groB</i> H526Y	7	3,3 (1,0–7,8)
<i>groB</i> H526D	57	26,5 (19,1–35,0)
<i>groB</i> S531L	145	67,4 (58,7–75,4)
<i>katG</i> S315T1	240	68,8 (62,0–75,0)
<i>inhA</i> C15T	76	21,8 (16,4–28,0)
<i>inhA</i> T8C	33	9,5 (5,9–14,2)

Из данных таблицы 1 видно, что наиболее распространенными мутациями, связанными с устойчивостью к R, оказались *groB* S531L — у 67,4 % и *groB* H526D — у 26,5 % изолятов МБТ. У МБТ, устойчивых к H, самыми частыми мутациями явились *katG* S315T1 — 68,8 % случаев и *inhA* C15T — 21,8 % случаев. Важным является факт, что мутации к гену *inhA* выявлены у 109 (31,3 %; 26,4–36,4) штаммов МБТ, что не позволяет включать в схему лечения этих пациентов этионамид/протионамид. Результаты фенотипической ЛУ МБТ совпали с генотипической в 240 случаях (97,2 %, 94,2–98,9).

При изучении наиболее часто встречающихся сочетаний мутаций в изолятах *M. tuberculosis*, вызывающих МЛУ-ТБ, выявлены сочетания *groB* S531L + *katG* S315T1 — в 102 (49,8 %) пробах, *groB* H526D + *katG* S315T1 + *inhA*

C15T — у 48 (23,4 %) изолятов и *groB* S531L + *katG* S315T1 + *inhA* T8C — у 27 (13,2 %) изолятов. Остальные сочетания мутаций суммарно составили лишь 28 (13,7 %) случаев. Детализация данных мутационных сочетаний представлена в таблице 2.

Данные, полученные в нашем исследовании, в целом согласуются с результатами аналогичных исследований, проведенных в Российской Федерации и Республике Кыргызстан. Так, в этих странах наиболее часто встречающаяся мутация, приводящая к формированию устойчивости к R, была *groB* S531L — 71,6 и 69,7 % соответственно [12, 14]. Таким образом, распределение мутаций лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к R в Гомельской области сходно с данными, приводимыми по другим географическим регионам.

Таблица 2 — Сочетания мутаций изолятов *M. tuberculosis*, связанные с множественной лекарственной устойчивостью

Сочетания мутаций	Абс.	% (95 % ДИ, min-max)
rpoB D516V + katG S315T1	4	2,0 (0,3–6,0)
rpoB D516V + rpoB H526D + katG S315T + inhA C15T	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526Y + inhA C15T	2	1,0 (0,1–4,4)
rpoB H526Y + rpoB H526D + inhA T8C	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526Y + rpoB S531L + katG S315T1	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526Y + rpoB S531L + katG S315T1 + inhA T8C	2	1,0 (0,1–4,4)
rpoB H526D + katG S315T1	2	1,0 (0,1–4,4)
rpoB H526D + katG S315T1 + inhA C15T	48	23,4 (16,3–31,9)
rpoB H526D + rpoB S531L + katG S315T1 + inhA C15T	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526D + inhA C15T	4	2,0 (0,3–6,0)
rpoB S531L + katG S315T1	102	49,8 (40,6–59,0)
rpoB S531L + katG S315T1 + inhA C15T	8	3,9 (1,3–8,8)
rpoB S531L + katG S315T1 + inhA C15T + inhA T8C	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB S531L + inhA C15T	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB S531L + katG S315T1 + inhA T8C	27	13,2 (7,8–20,4)

В образцах с подтвержденной МЛУ возбудителя ТБ к H и R дополнительно определялась генетическая резистентность к FLG и AG/CP с помощью тест-системы GenoType® MTBDRsl. Всего исследовано 126 образцов патологического материала. В 91 образце (72,2 %; 63,5–79,8) была выявлена широкая лекарственная устойчивость, то есть устойчивость одновременно к FLG и FG/CP.

Мутации в генах *gyrA* и *gyrB*, отвечающие за формирование устойчивости к FLG, установлены в 47 (51,6 %; 40,9–62,3) случаях. Из них в 46 (97,9 %; 88,7–99,9) штаммах были выявлены мутации в гене *gyrA*, в 1 (2,1 %; 0,06–11,3) — в гене *gyrB*, не было выявлено штаммов МБТ с одновременными мутациями в двух генах. Самой частой заменой в гене *gyrA* были замены D94G — 18 (39,1 %; 25,1–54,6) случаев, в 13 (28,3 %; 16,0–43,5) штаммах определена замена A90V, в 5 (10,9 %; 3,6–23,6) образцах — мутация S91P, в 4 (8,7 %; 2,4–20,8) случаях — замена D94A и в 3 (6,5 %; 1,4–17,9) штаммах соответственно — мутации в кодонах D94N, D94Y. 1 (2,1 %; 0,06–11,2) образец мутации в гене *gyrB* был связан с заменой кодона N538D. Из 47 штаммов МБТ с генетической ЛУ фенотипическая ЛУ подтверждена в 40 (85,1 %; 71,7–93,8) случаях.

Характерно, что в 5 (10,9 %; 3,6–23,6) образцах при отсутствии полосок дикого типа тест-система не зафиксировала мутации, однако в 4 случаях ЛУ была подтверждена фенотипически. По-видимому, это связано с наличием мутаций в *gyrA*, кодоны которых не включены в GenoType® MTBDRsl.

В 79 (62,7 %; 53,6–71,1) из 126 исследуемых штаммов с помощью «GenoType MTBDRsl» были обнаружены мутации, ответственные за устойчивость к AG/CP: в 13 (16,5 %; 9,1–26,5)

штаммах — в гене *rrs* и в 66 (83,5 %; 73,5–90,9) — в гене *eis*. Из 18 культур в 17 (94,4 %; 72,7–99,8) случаев в гене *rrs* была определена замена A1401G, что свидетельствует о развитии перекрестной устойчивости к канамицину, амикацину и капреомицину. Лишь в 1 штамме выявлена замена C1402T, которая определяет устойчивость к канамицину, капреомицину и виомицину. В исследовании не обнаружены мутации гена *rss* с заменой G1484T, определяющей полную лекарственную устойчивость к AG/CP. На системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 из 13 образцов с мутацией гена *rss* ЛУ МБТ выявлена в 12 (92,3 %; 64,0–99,8) случаях, в том числе 100 % — к канамицину и амикацину.

В 66 культурах МБТ мутации в промоторной области гена *eis* распределились следующим образом: наиболее распространенной оказалась замена кодонов C-14T, выявленная в 30 штаммах (45,5 %; 33,1–58,2). Однако в 36 (54,5 %; 41,8–66,9) случаях отсутствовали полоски диких типов с одновременным отсутствием мутантной полоски (замена C-12T и G-10A), что свидетельствует о существовании большего числа мутаций в пределах исследуемого региона гена *eis*. Подтверждено, что мутации, которые могут вызвать сбой полосок дикого типа, но не выявляются мутантными зондами, также могут вызвать резистентность низкого уровня к канамицину. Характерно, что фенотипически ЛУ МБТ у этих штаммов была подтверждена в 42 (63,6 %; 50,9–75,1) образцах.

#### Выводы

1. Среди 247 штаммов *M. tuberculosis* в 67,4 % имеет мутации кодона *rpoB* S531L, связанного с устойчивостью к рифампицину, и в 68,8 % мутации *katG* S315T1, отвечающего за устойчивость к изониазиду, что не позволяет использовать изониазид в высоких дозировках

для лечения МЛУ-ТБ. Самым часто встречающимся сочетанием мутаций в изолятах возбудителя МЛУ-ТБ являлись кодоны пров S531L + katG S315T1 — 49,8 % случаев. Мутации к гену inh A выявлены у 31,3 % штаммов МБТ, это не позволяет включать в схему лечения этих пациентов этионамид/протионамид.

2. Доминирующей мутацией, вызывающей формирование устойчивости к фторхинолонам, была мутация в гене gyrA — 97,9 %. При исследовании генетической устойчивости к аминогликозидам/гликопептидам установлен высокий удельный вес штаммов с перекрестной устойчивостью одновременно к канамицину, амикацину и капреомицину — 94,4 %.

3. Определение мутаций в гене eis позволило дополнительно выявить 83,5 % устойчивых штаммов МБТ в дополнение к штаммам МБТ с заменами в гене rrs, что значительно повысило результативность молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости МБТ к канамицину.

4. Фенотипическая ЛУ у мутантных штаммов МБТ в высокой степени подтверждает генотипическую: к H и R — в 97,2 %, к FLG — в 85,1 %, к AG/CP — 92,3 % случаев.

5. Выявлен значительный удельный вес штаммов МБТ (45,1 %) с мутациями, не определяемыми мутантными зондами, что говорит о наличии мутаций в генах, не включенных в систему GenoType® MTBDRsl. Это требует комплексного использования молекулярно-генетических и микробиологических методов для определения ЛУ МБТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/ TB/2011.16. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2011. 34 p.
2. GenoType® MTBDRplus. Руководство к пользованию. IFU304A02. Молекулярно-генетическое исследование для идентификации комплекса M. tuberculosis и определение его устойчивости к рифампицину и изониазиду в клинических образцах и культивированных образцах; 2012. 63 с.
3. GenoType® MTBDRsl. Руководство к пользованию. IFU317A02. Молекулярно генетическое исследование для идентификации комплекса M. tuberculosis и определения его устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам/циклическим пептидам из образцов мокроты или культивированных образцов; 2015. 13 с.
4. Brossier F, Veziris N, TruffotPernot C. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low and highlevel resistance. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3659-64.
5. Pitaksajjakul P, Wongwit W, Punprasit W. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis from TB patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med. Public Health*. 2005;36(4):228-36.
6. Lau R, Ho P, Kao R. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional analysis of gyrA mutation at position 74. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):608-14.
7. Malik S, Willby M, Sikes D. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. *PLoS One*. 2012;7(6):110.
8. Nosova E, Bukatina A, Isaeva Yu. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):108-13.

9. Via LE, Cho SN, Hwang S. Polymorphisms associated with resistance and crossresistance to aminoglycosides and capreomycin in Mycobacterium tuberculosis isolates from South Korean Patients with drugresistant tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2):402-11.

10. Zaunbrecher MA, Sikes RD, Metchock B. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2009;106(47):20004-9.

11. Jugheli L, Bzekalava N, de Rijk P. High level of crossresistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among Mycobacterium tuberculosis isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009;53(12):5064-68.

12. Адамбеков ДА, Адамбекова АД, Кадиров АС. Частота встречаемости мутаций и их сочетаний в генах, ответственных за множественную лекарственную устойчивость M. tuberculosis в Кыргызской Республике при исследовании GenoType MTBDR plus. *Здравоохранение (Минск)*. 2017;2:14-7.

13. MGIT Procedure Manual for Bactec™ MGIT™ 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects. Foundation for Innovative New Diagnostics. [Электронный ресурс] [дата обращения: 2018 Июнь 17]. Available from: <http://www.ipaqt.org/wpcontent/uploads/2013/02/MGITProcedureManual.pdf>.

14. Носова ЕЮ, Хахалина АА, Галкина КЮ, Краснова МА, Крылова ЛЮ, Сафонова СГ. Определение множественной и широкой лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis с помощью различных молекулярных тестсистем и ВАСТЕС™ MGIT™ 960. *Туберкулез и Социально-Значимые Заболевания*. 2015;3:11-7.

#### REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/ TB/2011.16. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2011. 34 p.
2. GenoType® MTBDRplus. Rukovodstvo k polzovaniju. IFU304A02. Molekuljarno-geneticheskoe issledovanie dlja identifikacii kompleksa M. tuberculosis i opredelenie ego ustojchivosti k rifampicinu i izoniazidu v klinicheskikh obrazcah i kul'tivirovannyh obrazcah; 2012. 63 p. (in Russ.)
3. GenoType® MTBDRsl. Rukovodstvo k polzovaniju. IFU317A02. Molekuljarno-geneticheskoe issledovanie dlja identifikacii kompleksa M. tuberculosis i opredelenija ego ustojchivosti k fluorhinolonam i aminoglikozidam/ciklicheskim peptidam iz obrazcov mokroty ili kul'tivirovannyh obrazcov; 2015. 13 p. (in Russ.)
4. Brossier F, Veziris N, TruffotPernot C. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low and highlevel resistance. *J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3659-64.
5. Pitaksajjakul P, Wongwit W, Punprasit W. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis from TB patients in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2005;36(4):228-36.
6. Lau R, Ho P, Kao R. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional analysis of gyrA mutation at position 74. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011;55(2):608-14.
7. Malik S, Willby M, Sikes D. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. *PLoS One*. 2012;7(6):110.
8. Nosova E, Bukatina A, Isaeva Yu. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):108-13.
9. Via LE, Cho SN, Hwang S. Polymorphisms associated with resistance and crossresistance to aminoglycosides and capreomycin in Mycobacterium tuberculosis isolates from South Korean Patients with drugresistant tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2):402-11.
10. Zaunbrecher MA, Sikes RD, Metchock B. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2009;106(47):20004-9.
11. Jugheli L, Bzekalava N, de Rijk P. High level of crossresistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among Mycobacterium tuberculosis isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5064-68.
12. Adambekov DA, Adambekova AD, Kadyrov AS. Chastota vstrechaemosti mutacij i isochetaniy v genah, otvetsvennyh za

mnozhestvennuju lekarstvennuj ustoichivost' M. tuberculosis v Kyrgyzskoj Respublike pri issledovanii GenoType MTBDR plus. *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2017;2:14-7. (in Russ.)

13. MGIT Procedure Manual for Bactec™ MGIT™ 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects. Foundation for Innovative New Diagnostics. [Jel-

ektronnyjresurs] [data obrashhenija: 2018 [jun 17]. Available from: <http://www.ipaqt.org/wpcontent/uploads/2013/02/MGITProcedureManual.pdf>.

14. Nosova EJu, Hahalina AA, GalkinaKJu, Krasnova MA, KrylovaLJu, Safonova SG. Opredelenie mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustoichivosti Mycobacterium tuberculosis s pomoshh'ju razlichnyh molekulyarnyh testsistem i BACTEC™ MGIT™ 960. *Tuberkulez i Social'no-Znachimye Zabolevanija*. 2015;3:11-7. (in Russ.)

Поступила 25.06.2018

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.136-007.64-08

### ПЕРВИЧНО ИНФИЦИРОВАННАЯ АНЕВРИЗМА ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ

*А. А. Лызиков, М. Л. Каплан*

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Первично инфицированная аневризма брюшной аорты является редким, но угрожающим жизни заболеванием, которое трудно диагностировать, и при прогрессировании, отсутствии своевременного хирургического лечения приводит к развитию осложнений в виде разрыва, что сопровождается крайне высокой летальностью.

В статье приведен пример клинического случая верифицированной инфицированной аневризмы инфраренального отдела аорты *Citrobacter freundii*. Описывается успешное лечение первично инфицированной аневризмы аорты с применением открытого хирургического вмешательства: проведена резекция аневризмы аорты и реваскуляризация путем аорто-бифуркационно-бедренного протезирования. Интраоперационные данные позволили заподозрить инфицирование аневризмы аорты, было взято отделяемое из ее просвета на бактериологическое исследование. Особенности течения послеоперационного периода были продолжительная ремиттирующая лихорадка, длительный период лимфорей из областей послеоперационных ран. Данное состояние потребовало коррекции антибактериальной терапии с учетом чувствительности выявленного *Citrobacter freundii*.

Ключевые слова: инфицированная аневризма аорты, *Citrobacter freundii*.

### PRIMARYLY INFECTED ANEURYSM OF THE INFRARENAL PORTION OF THE ABDOMINAL AORTA

*A. A. Lyzikov, M. L. Kaplan*

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Primarily infected aneurysm of the abdominal aorta is a rare but life-threatening disease that is difficult to diagnose. The progression of the disease and absence of timely surgical treatment lead to development of such complications as a rupture, which is accompanied by an extremely high mortality rate.

The article presents a clinical case of a verified infected aneurysm of the infrarenal aorta caused by *Citrobacter freundii*. The clinical case describes successful treatment of a primary infected aortic aneurysm with open surgical resection and revascularization by aortic-bifemoral bypass. The intraoperative findings allowed to suspect that the aneurysm was infected, and a sample from its lumen was taken for bacteriological examination. The specific features of the course of the postoperative period were a long-term remitting fever, a long period of lymphorrhea from areas of postoperative wounds. This condition required adjustment of the antibacterial therapy according to the sensitivity of the detected *Citrobacter freundii*.

Key words: infected aortic aneurysm, *Citrobacter freundii*.

#### Введение

Первично инфицированная аневризма аорты и подвздошных артерий является редким, но смертельно опасным заболеванием, встречающимся в 0,8-2 % от общего числа выявлен-

ных аневризм [1, 2, 4-7]. Консервативное лечение и антибиотикотерапия инфицированных аневризм не позволяют добиться излечения, заболевание прогрессирует, что в итоге приводит к развитию разрыва [2]. Клиническое тече-