

ключен вторичный иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией или приемом иммуносупрессивных препаратов. Серологический анализ венозной крови методом нефелометрии выявил значительное снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов — сумма IgA + IgM + IgG < 5 мг/мл. Было также проведено иммунофенотипирование венозной крови методом проточной цитометрии, где обнаружено снижение субпопуляции Т-лимфоцитов: CD3+ CD4+ — 29,99 %, CD4+/CD8+ — 0,7.

На основании имеющихся у пациента клинических признаков иммунной недостаточности и синдрома мальабсорбции, а также результатов серологического (лимфоцитопения, снижение уровня всех сывороточных иммуноглобулинов), иммунологического (снижение хелп-индукторной популяции лимфоцитов), эндоскопического (полиповидные изменения тонкой кишки) и гистологического (хронический энтерит с лимфоидными фолликулами) исследований был определен первичный иммунодефицит с поражением тонкого кишечника в виде лимфоидной гиперплазии.

Клинический диагноз: «Доброкачественная узелковая лимфоидная гиперплазия тонкой кишки. Общая переменная иммунная недостаточность». Начата заместительная терапия иммуноглобулинами, симптоматическая терапия ферментами и спазмолитиками. На фоне терапии — улучшение общего состояния, нормализация стула, исчезновение слабости.

Вывод

Приведенный нами клинический случай первичного иммунодефицита с лимфоидной гиперплазией тонкого кишечника демонстрирует сложность постановки этого довольно редкого диагноза. Наличие клинических признаков синдрома мальабсорбции, выявленное эндоскопическое поражение тонкой кишки требовало проведения дифференциального диагноза между тонкокишечной формой болезни Крона, целиакией и собственно лимфоидной гиперплазией. Параллельно проводилось исследование иммунного статуса пациента. Снижение всех классов иммуноглобулинов, угнетение клеточного звена иммунитета в сочетании с эндоскопически и гистологически подтвержденной лимфоидной гиперплазией тонкого кишечника позволило подтвердить диагноз общей переменной иммунной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 656 с.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 107–109, 375–379.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена / РААКИ. — М., 2014. — 35 с.
4. *Albuquerque, A.* Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: A review / *A. Albuquerque* // *World J Gastrointest Endosc.* — 2014. — № 6(11). — P. 534–540.
5. *Cunningham-Rundles, C.* How I treat common variable immune deficiency / *C. Cunningham-Rundles* // *Blood.* — 2010. — № 116. — P. 7–15.

УДК 616.24-002.5-073-08

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ЛЕГКИХ: ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Бондаренко В. Н.¹, Штанзе В. А.¹, Золотухина Л. В.²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Микобактериоз легких (МЛ) — инфекционное заболевание, этиологическим агентом которого являются нетуберкулезные (атипичные) микобактерии (НТМ). В настоящее время в Республике Беларусь отмечается рост выявления МЛ [1].

Диагностика МЛ представляет определенные трудности, так как выделение НТМ из патологического материала не всегда является основанием для постановки диагноза МЛ. В диагностике МЛ используют критерии Американского торакального общества (ATS, 2007): «признак заболевания, например, затемнение легочного поля, причину которого не удалось установить при тщательном клиническом и лабораторном исследовании, в сочетании с неоднократным выделением большого числа НТМ одного и того же штамма при отсутствии других возбудителей» [2]. «Золотым стандартом» диагностики МЛ является бактериологическое исследование [1, 3].

Лечение МЛ представляет нелегкую задачу вследствие первичной природной устойчивости НТМ к большей части противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) и частых побочных эффектов от проводимой терапии. По данным ряда исследований, «золотым стандартом» лечения МЛ является терапия с учетом лекарственной чувствительности НТМ [1,4].

Таким образом, актуальность данного исследования обусловлена увеличением заболеваемости МЛ в Республике Беларусь, это требует тщательного изучения данной инфекции с целью разработки алгоритмов диагностики, лечения и мониторинга.

Цель

Изучить видовую структуру и оценить спектр лекарственной чувствительности возбудителей МЛ, оценить эффективность лечения и исходы микобактериозов.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 62 случаев МЛ, подтвержденного в соответствии с критериями ATS. Пациенты проходили обследование в отделениях Гомельской областной туберкулезной клинической больницы в период с 2010 по 2016 гг.

Исследована этиологическая структура возбудителей МЛ. Основным биологическим материалом для исследования служила мокрота. Микроскопическое исследование проводили с окраской по Цилю-Нильсену. Для выделения НТМ использовали яичную среду Левенштейна-Йенсена и жидкую питательную среду в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960. Идентификация выделенных культур микобактерий проводилась культурально-биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Лекарственная чувствительность НТМ определялась с использованием автоматизированной системы для ускоренного определения лекарственной чувствительности МБТ ВАСТЕС MGIT 960 и методом абсолютных концентраций с использованием плотной питательной среды Левенштейна-Йенсена. Молекулярно-генетическая идентификация проводилась с использованием тест-систем GenoType Mycobacterium CM и AS (Hain, LifeScience, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica» 12.5 с использованием методов описательной статистики, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей, критерия χ^2 . Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера — Пирсона. Абсолютные величины представлены в виде $M \pm \sigma$. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов с МЛ составил $54,7 \pm 18,3$ лет (от 25 до 93 лет). Мужчины составили 54,8 % исследуемой группы, женщины — 45,2 %. Городских жителей было 44 (71 %; 58,1–81,8) человека, в сельской местности проживало 18 (29 %; 18,2–41,9) пациентов.

Всем пациентам выполнено 3-кратное микроскопическое исследование мокроты с окраской по Цилю-Нильсену и молекулярно-генетическая идентификация микобактерий. Кислотоустойчивые микобактерии были обнаружены у 18 (29 %; 18,2–42) пациентов, причем у 9 человек они выделялись в нескольких образцах. Молекулярно-генетический метод показал неоднократный положительный результат (2–5 образцов) у 35 (56,5 %; 43,2–69) пациентов (совпадение по комплексу НТМ).

Наиболее информативным методом диагностики МЛ явилось бактериологическое исследование мокроты. У 48 (77,4 %; 65–87,1) пациентов НТМ были выделены методом культивирования в автоматизированной системе ВАСТЕС, срок получения положительного результата составил $15,9 \pm 2,5$ суток. На плотной питательной среде Левенштейна — Йенсена рост колоний получен у 38 (61,3 %; 48,1–73,4) человек, средний срок культивирования соста-

вил $36,5 \pm 5$ суток. Таким образом, при использовании системы ВАСТЕС получить культуру возбудителя удавалось достоверно чаще, чем при классическом посеве на плотную питательную среду ($\chi^2 = 3,79$, $p = 0,04$), при этом сроки получения культуры НТМ сокращались в 2,3 раза (t-критерий Стьюдента = 3,69; $p = 0,035$).

Проведена видовая идентификация выделенных культур НТМ, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Видовая структура НТМ

Вид НТМ	Количество пациентов, n	% (95 % ДИ)
<i>M. avium</i>	24	50 (35,2–64,8)
<i>M. intracellulare</i>	7	14,6 (6,1–27,8)
<i>M. avium</i> + <i>M. intracellulare</i>	5	10,4 (3,5–22,7)
<i>M. kansasii</i>	4	8,3 (2,3–20)
<i>M. gordonae</i>	3	6,3 (1,3–17,2)
<i>M. fortuitum</i>	3	6,3 (1,3–17,2)
<i>M. scrofulaceum</i>	1	2,1 (0,05–11,1)
<i>M. xenopi</i>	1	2,1 (0,05–11,1)
Всего	48	100

Таким образом, в структуре возбудителей МЛ лидируют *M. avium*, *M. intracellulare* и сочетание *M. avium* с *M. intracellulare* (МАС-комплекс), суммарно явившиеся доказанным этиологическим фактором МЛ у 36 (75 %; 60,4–86,4) пациентов.

У 14 культур НТМ выполнен тест на лекарственную устойчивость. Результаты лекарственной устойчивости представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Спектр лекарственной чувствительности НТМ

Препарат	Лекарственно-устойчивый штамм, n	% (95 % ДИ)
Изониазид	13	92,9 (66,1–99,8)
Рифампицин	11	78,6 (49,2–95,3)
Этамбутол	10	71,4 (41,9–91,6)
Стрептомицин	12	85,7 (57,2–98,2)
Канамицин	9	64,3 (35,1–87,2)
Амикацин	3	21,4 (4,7–50,8)
Капреомицин	5	35,7 (12,8–64,9)
Этионамид	8	57,1 (28,9–82,3)
Циклосерин	3	21,4 (4,7–50,8)
ПАСК	8	57,1 (28,9–82,3)
Офлоксацин	9	64,3 (35,1–87,2)
Левифлоксацин	7	50 (23–77)

Из таблицы 2 видно, что НТМ обладают широкой лекарственной устойчивостью к ПТЛС основного ряда (изониазиду, рифампицину, этамбутолу). Однако, штаммы НТМ оказались чувствительны к амикацину и циклосерину — в 78,6 % случаев, что позволяет применять эти препараты в эмпирических схемах химиотерапии МЛ.

Проведен мониторинг 35 (56,5 %; 43,2–69) пациентов с МЛ, которым был назначен курс антибактериальной терапии. Отмечено, что при назначении лечения не выработан обоснованный подход к выбору комбинации антибактериальных средств, длительности курса лечения. ПТЛС пациенты получали в 16 (45,7 %; 28,8–63,3) случаях, у остальных 19 (54,3 %; 36,6–71,2) пациентов в схему лечения включались различные антибактериальные препараты широкого спектра действия. Большинству пациентов, получавших ПТЛС, назначалась комбинация рифампицина и этамбутола, эффективность которых не находила подтверждения при проведении лабораторных исследований. При этом следует отметить, что рифабутин, рекомендуемый ATS к включению в антибактериальные схемы лечения микобактериальной инфекции, в Республике Беларусь отсутствует.

Длительность терапии у 29 (82,8 %; 66,3–93,4) пациентов составила 6 месяцев, 1 (2,9 %; 0,07–14,9) пациент прервал лечение через 2 месяца по причине тяжелых побочных реакций на препараты, у 5 (14,3 %; 4,8–30,2) человек курс лечения составил 12–18 месяцев. Важно отметить, что лишь 14 (40 %; 23,9–57,9) пациентов удовлетворительно переносили лечение, неудовлетворительная переносимость с развитием ряда побочных эффектов (токсический гепатит, лейкопения, лихорадка, диспепсия, аритмии, нейротоксические реакции, аллергическая сыпь) отмечена у 21 (60 %; 42,1–76,1) человек.

Оценена эффективность лечения и его исходы. Прекращение бактериовыделения к концу курса терапии установлено у 6 (17,1 %; 6,5–33,6) пациентов, стабилизация процесса в легких достигнута у 13 (37,1 %; 21,5–55,1) пациентов, прогрессирование МЛ наблюдалось у 8 (22,9 %; 10,4–40,1) человек. У 8 (22,9 %; 10,4–40,1) пациентов оценить эффективность лечения не было возможности, так как они не явились на контрольное обследование.

Высокая естественная резистентность НТМ к противотуберкулезным лекарственным средствам, низкая эффективность лечения комбинацией эмпирически назначаемых антибактериальных средств и малая доля благоприятных исходов атипичной микобактериальной инфекции требуют разработки взвешенного научно обоснованного подхода к лечению.

Выводы

1. Ведущая этиологическая роль в развитии микобактериоза принадлежит возбудителям, относящимся к *M. avium complex*, они были выделены у 75 % пациентов. Наиболее информативным методом верификации диагноза является бактериологическое исследование мокроты. Применение автоматизированных систем ВАСТЕС позволило сократить сроки идентификации НМБ более чем в 2 раза по сравнению с посевом на твердые питательные среды.

2. Учитывая естественную резистентность НТМ к противотуберкулезным лекарственным средствам, лечение пациентов необходимо проводить по индивидуальным схемам с учетом результатов тестов лекарственной чувствительности НТМ к антибактериальным препаратам.

3. Длительный курс лечения пациентов с микобактериозом сопряжен с развитием частых побочных реакций, удельный вес положительных результатов лечения невысок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое значение нетуберкулезных микобактерий и современные подходы к лабораторной диагностике и лечению микобактериозов легких / Л. К. Суркова [и др.] // Мед. панорама. — 2015. — № 9. — С. 22–25.
2. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D. E. Griffith [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2007. — Vol. 175(4). — P. 367–416.
3. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики / Л. Д. Гунтупова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 2. — С. 8–14.
4. Распространенность нетуберкулезных микобактерий, проблемы диагностики и лечения микобактериозов / Л. К. Суркова [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. — 2011. — № 2. — С. 12–18.

УДК 616-002.5:578.2'21

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*

Бондаренко В. Н.¹, Штанзе В. А.¹, Золотухина Л. В.²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Несмотря на снижение в Республике Беларусь бремени туберкулеза (ТБ), острой проблемой остается распространение рифампицин-устойчивого туберкулеза [1]. Так, в Гомельской области в 2016 г. ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) среди новых случаев ТБ составил 41,5 % и среди повторно леченных пациентов — 67,2 %.