

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 %.

Если диагноз МЛУ ТБ не подтвержден, применение неэффективной схемы лечения может привести к дальнейшему распространению устойчивых форм микобактерий и расширению спектра устойчивости. Поэтому ускоренная диагностика и идентификация МЛУ ТБ — необходимое условие для подбора соответствующего лечения [1]. Всемирная организация здравоохранения с 2011 г. рекомендует методы ускоренной диагностики туберкулеза на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [2]. В Республике Беларусь ПЦР-идентификация *M. tuberculosis* (МБТ) проводится всем пациентам с подозрением на ТБ [1]. В мире выявлена значительная вариабельность циркулирующих штаммов МБТ за счет присутствия уникальных мутаций, вызывающих резистентность, в различных регионах. Использование молекулярно-биологических методов в рутинной клинической практике позволит повысить эффективность диагностики ТБ, правильно выбрать тактику лечения, позволит проводить динамическое наблюдение за путями переноса возбудителя [3, 4]. Определение специфических мутаций МБТ, циркулирующих в Гомельской области, определяет актуальность исследования.

В основе тест-систем GenoType®MTBDRplus, производства Hain Lifescience GmbH, Negren, Germany лежит метод ПЦР. Тест-система основана на технологии гибридизация с ДНК-зондами и позволяет провести молекулярно-генетическую идентификацию комплекса МБТ и определить устойчивость к рифампицину и (или) изониазиду в культивированных образцах или в положительных клинических образцах мокроты. В комплекс *M. tuberculosis* входят следующие микобактерии, вызывающие ТБ: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* подвид *bovis*, *M. bovis* подвид *caprae*, *M. bovis* BCG, *M. canettii* и *M. pinnipedii*. Быстрое получение результатов является главным преимуществом данной тест-системы. Получение окончательного результата минимум через 4–6 часов и максимум в течение двух рабочих дней.

Определение наличия резистентности к рифампицину возможно при детекции наиболее значимых мутаций гена *groB*, (кодирующего бета субъединицу РНК полимеразы). Устойчивость к изониазиду определяется двумя генами: *kat G* и *inhA* [5].

Цель

Изучение спектра мутаций в генах, приводящих к развитию резистентности МБТ к рифампицину, изониазиду и их комбинации, на территории Гомельской области.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в бактериологической лаборатории У «Гомельская областная клиническая туберкулезная больница» в 2016 г. Исследовано 433 образца патологического материала. Проводилась идентификация комплекса *M. tuberculosis*, определялась резистентность к рифампицину и изониазиду в мокроте с положительным мазком и культуре с помощью тест-систем GenoType® MTBDRplus, версия 2.0. Процедура проведения теста подразделялась на три этапа: выделения ДНК из культивируемого материала (плотная/жидкая среда) или из клинических образцов (деконтаминированные положительные образцы мокроты), амплификации и гибридизации согласно инструкции [5]. Анализировалась частота мутаций в локусах *groB*, *kat G* и *inhA*.

Полученные данные представлены с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max), рассчитанный методом Клоппера — Пирсона.

Результаты исследования и их 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 %; 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 рифампицину 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 изониазиду, выявлены в 37 (15 %; 9,7–21,7) случаях, большая часть которых — 34 (13,8 %; 8,7–20,3) образца — со-

пряжена с мутацией katG S315T1. Также выявлены мутации в кодонах inhA C15T — 2 образца, в inhA T8C — 1 образец. У 9 (3,6 %; 1,3–7,9) образцов 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 rpoB, kat G 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)
rpoB D516V	6	2,8 (0,7–7,1)
rpoB H526Y	7	3,3 (1,0–7,8)
rpoB H526D	57	26,5 (19,1–35,0)
rpoB S531L	145	67,4 (58,7–75,4)
katG S315T1	240	68,8 (62,0–75,0)
inhA C15T	76	21,8 (16,4–28,0)
inhA T8C	33	9,5 (5,9–14,2)

Из данных таблицы 1 видно, что наиболее распространенными мутациями, связанными с устойчивостью к рифампицину, оказались rpoB S531L — у 67,4 % и rpoB H526D — у 26,5 % изолятов МБТ. У МБТ, устойчивых к изониазиду, самыми частыми мутациями явились katG S315T1 — 68,8 % случаев и inhA C15T — 21,8 % случаев.

При изучении наиболее часто встречающихся сочетаний мутаций в изолятах *M. tuberculosis*, вызывающих МЛУ-ТБ, выявлены сочетания rpoB S531L + katG S315T1 — в 102 (49,8 %; 40,6–59,0) пробах, rpoB H526D + katG S315T1 + inhA C15T — у 48 (23,4 %; 16,3–31,9) изолятов и rpoB S531L + katG S315T1 + inhA T8C — у 27 (13,2 %; 7,8–20,4) изолятов. Остальные сочетания мутаций суммарно составили лишь 28 (13,7 %; 8,1–21,0) случаев. Подробные данные мутационных сочетаний представлены в таблице 2.

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 S315T1 + 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)

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 рифампицину, была rpoB S531L — 71,6 и 69,7 % соответственно [3, 4]. Таким образом, распределение мутаций лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в Гомельской области сходно с данными, приводимыми по другим географическим регионам.

Заключение

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что циркулирующий на территории Гомельской области штамм комплекса *M. tuberculosis* в 67,4 % имеет мутации кодона groB S531L, связанного с устойчивостью к рифампицину, и в 68,8 % мутации katG S315T1, отвечающего за устойчивость к изониазиду. Самым часто встречающимся сочетанием мутаций в изолятах возбудителя МЛУ-ТБ явились кодоны groB S531L + katG S315T1 — 49,8 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.05.2017 № 601.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011 / WHO/HTM/ TB/2011.16 // World Health Organization, Geneva, Switzerland. — 2011. — 34 p.
3. Адамбеков, Д. А. Частота встречаемости мутаций и их сочетаний в генах, ответственных за множественную лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* в Кыргызской Республике при исследовании GenoType MTBDR plus / Д. А. Адамбеков, А. Д. Адамбекова, А. С. Кадыров // Здравоохранение. — 2017. — № 2. — С. 14–17.
4. Салина, Т. Ю. Молекулярно-генетические особенности лекарственной устойчивости к рифампицину и распространенность мутаций в гене groB на территории Саратовской области / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — Т. 91, № 4. — С. 22–25.
5. GenoType® MTBDRplus. Руководство к пользованию. IFU-304A-02. 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.

УДК 616.28-004 3122

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОТОСКЛЕРОЗОМ (ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИКИ ЗА ПЕРИОД 2007–2016 гг.)

Бондарчук Ю. М., Хоров О. Г., Алещик И. Ч., Плавский Д. М.

Учреждение образования

**«Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь**

Введение

Отосклероз — ограниченный остеоидистрофический процесс капсулы лабиринта в виде мелких единичных очагов новообразованной костной ткани, сопровождаемый фиксацией стремени и нарушением слуха.

Заболевание встречается во всех возрастных группах, но страдает преимущественно работоспособная часть населения, в возрасте от 20 до 50 лет. Преобладают женщины в соотношении 2 к 1. По данным статистики снижение слуха вследствие отосклероза наблюдается у 0,1–1 % населения земного шара. По данным аутопсии отосклероз определяется в среднем у 10–12 % населения планеты.

Общепризнанным в мировой практике отохирургии является положение о том, что лечение пациентов с отосклерозом — хирургическое, причем оно паллиативное, оно не избавляет пациента от самого заболевания, но позволяет улучшить слух.

Кроме того, не подвергается сомнению то, что в настоящее время методом выбора оперативного вмешательства при отосклерозе является стапедопластика.

Стапедопластика — реконструктивная операция на стремени при его анкилозе, основной целью которой является ремобилизация жидких сред улитки с максимальным использованием резерва среднего уха.

По данным литературы, частота положительных исходов после оперативного лечения колеблется в пределах от 94 до 98 % [1, 2, 3].

Цель

Ретроспективно оценить функциональные результаты хирургического лечения отосклероза у пациентов с односторонним нарушением слуха на основании субъективных данных и аудиометрии до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде с 2007 по 2016 гг.