

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ, СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

БУДРИЦКИЙ А.М., ЛЕВЯНKOVA А.Л.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 68-74.

THE PECULIARITIES OF THE CLINICAL FORMS STRUCTURE, MODERN METHODS OF DIAGNOSING AND TUBERCULOSIS TREATMENT OUTCOMES IN VITEBSK REGION

BUDRITSKY A.M., LEVYANKOVA A.L.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(3):68-74.

Резюме.

Цель исследования – установить особенности структуры клинических форм, методов диагностики и исходов лечения туберкулеза за 2017 год.

Материал и методы. Изучена 121 карта лечения пациентов с легочными и внелегочными формами туберкулеза различных по полу, возрасту, проживающих в сельской местности и городе, взятые на лечение в 2017 году. Все пациенты с лекарственно - чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) и его устойчивыми формами были обследованы согласно руководству по лабораторной диагностике туберкулеза и получали лечение в соответствии с клиническим руководством. Важную роль в диагностике туберкулеза занимают «быстрые» методы (ПЦР - диагностика), а именно: Xpert/MBT/RIF, который полностью автоматизирован и осуществляется в закрытом картридже, что позволяет минимизировать кросс - контаминации.

Результаты. Установлено, что туберкулезом чаще заболевают лица мужского пола, трудоспособного возраста, проживающие в сельской местности. В структуре клинических форм туберкулеза преобладают инфильтративные формы как у впервые выявленных пациентов (78,4%), так и при рецидиве заболевания (90,9%). Процент выявления возбудителя методом GeneXpert среди новых случаев и рецидивов составил 73,7%, методом ВАСТЕС – 40,8%, методом посева на плотные питательные среды – 80,3%. Учитывая высокий процент выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с помощью ПЦР-диагностики совместно с бактериологическими методами исследования, их можно отнести к ведущим методам выявления туберкулеза.

Закключение. Полученные результаты свидетельствуют о своевременном выявлении туберкулеза, что значительно уменьшает риск развития деструктивных процессов в легком, а успешный результат лечения заболевания непосредственно связан с наличием высокой приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, выявление, лечение, рецидив, приверженность.

Abstract.

Objectives. To determine the peculiarities of the clinical forms structure, methods of diagnosing and tuberculosis treatment outcomes in 2017.

Material and methods. 121 cards of treating patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis forms differing on gender, age, urban and rural residence treated in 2017 were studied. All patients with drug sensitive tuberculosis and its resistant forms were examined according to tuberculosis laboratory diagnosing manual and received appropriate treatment. The important role in the diagnosis of tuberculosis is played by «express» methods, and namely Xpert/MBT/RIF that is fully automatic and is provided in the closed cartridge which allows to minimize cross-contaminations.

Results. It has been established that able-bodied males, living in rural areas fall ill with tuberculosis more often. In the

clinical forms structure of tuberculosis infiltrative forms prevail both in newly diagnosed cases (78.4%), and on the disease recurrence (90.9%). The percentage of the pathogen revealing by GeneXpert method among new cases and the disease recurrence made up 73.7%, by the BACTEC method – 40.8%, with the use of solid media inoculation – 80.3%. Considering the high percentage of tuberculosis mycobacteria (TMB) revealing with the help of PCR- diagnosis combined with bacteriological research techniques it is possible to classify them as the leading methods in tuberculosis detection. Conclusions. The received results testify to timely detection of tuberculosis which considerably reduces the risk of the destructive processes development in the lung. The success of therapy directly depends on patients' high adherence to the treatment administered.

Key words: tuberculosis, diagnosing, detection, treatment, recurrence, adherence.

В Республике Беларусь туберкулез (ТБ) остается распространённым заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. Несмотря на ежегодное снижение эпидемических показателей, заболеваемость туберкулезом в Беларуси всё ещё выше средних показателей по Европейскому региону [1]. Кроме того, туберкулез является одной из наиболее важных инфекционных причин смертности среди взрослого населения (второе место после смерти от ВИЧ/СПИД). Уровень смертности обусловлен наличием остро прогрессирующих форм туберкулеза, а также лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (ЛУ-МБТ). Обращает внимание, что смертность от туберкулеза чаще наблюдается у социально неблагополучных контингентов, угрожаемых по туберкулезу (страдающих алкоголизмом, наркоманией, лица – БОМЖ). Поэтому эта проблема находится на постоянном контроле у государства. Основной задачей противотуберкулёзной службы на период до 2020 года является реализация подпрограммы «Туберкулёз» государственной программы «Демографическая безопасность, здоровье населения Республики Беларусь» на 2016-2020 гг., главная цель которой – борьба с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза. Это связано с длительностью терапии (до 24 месяцев), снижением приверженности и высокой стоимостью лечения [2]. Своевременное выявление пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза и назначение адекватной схемы химиотерапии предупреждают распространение множественно - лекарственно устойчивых форм туберкулеза и позволяют избежать развития деструктивных процессов в легких.

Для того чтобы сохранить и увеличить количество пациентов, приверженных к лечению, государство и Белорусское Общество Красного Креста (БОКК) оказывают материальную поддержку пациентам, получающим препараты ам-

булаторно. Волонтеры и региональные координаторы БОКК оказывают психосоциальную помощь пациентам с туберкулезом и их родственникам.

Учитывая, что туберкулез преимущественно выявляется среди лиц трудоспособного возраста, требует дорогостоящей диагностики (особенно у пациентов с внелегочными формами туберкулеза), длительного лечения и реабилитации, формирование приверженности к лечению в большинстве случаев у социально-уязвимых групп населения, изучение этой проблемы не теряют своей актуальности на современном этапе.

Цель настоящей работы – установить особенности структуры клинических форм, эффективность применяемых методов диагностики и исходов лечения туберкулеза у пациентов, взятых на учет и лечение в 2017 году в г. Витебске и Витебской области.

Материал и методы

Нами была проанализирована 121 карта лечения пациентов с легочными и внелегочными формами туберкулеза, взятых на учет и лечение в 2017 году в г. Витебске и Витебской области.

Все пациенты с туберкулезом были обследованы в соответствии с руководством по лабораторной диагностике туберкулеза, утвержденным приказом МЗ РБ №377 от 22.03.2013 г. Материалом для исследования являлась мокрота.

Культура микобактерии туберкулеза обычно считается золотым стандартом для диагностики туберкулеза и является первым шагом в выявлении лекарственной устойчивости. Под ЛУ подразумевается множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ). МЛУ-ТБ определяется как туберкулез, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми к рифампицину или рифампицину и изониазиду, двум наиболее важным противотуберкулезным препаратам. ШЛУ-ТБ определяется как

туберкулез с резистентностью к рифампицину, изониазиду, а также к фторхинолону, такому как офлоксацин, левофлоксацин или моксифлоксацин, и к одному из трех инъекционных препаратов, а именно амикацину, канамицину или гликопептиду – капреомицину [3].

Согласно данным клинического руководства, рост культуры является относительно сложной и медленной процедурой. В настоящее время в РБ используются посевы на плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна - 2) и жидкую автоматизированную питательную среду (ВАСТЕС MGIT 960). Для получения культуры на плотной питательной среде (ППС) обычно требуется от четырех до восьми недель, более ранний рост может быть обусловлен нетуберкулезной микобактерией (НТМ). На жидкой питательной среде для получения роста культуры требуется от 4 до 42 дней. Кроме того, культура требует специализированных лабораторий и высококвалифицированного персонала [4].

В настоящее время используется быстрый, автоматизированный тест амплификации нуклеиновых кислот на основе картриджей, анализ Xpert MTB / RIF (GeneXpert), позволяющий проводить обнаружение микобактерий туберкулеза в образце диагностического материала и устойчивость к рифампицину (препарату, являющемуся маркером лекарственно устойчивых форм ТБ) в течение двух часов. Все стадии теста, а именно экстракция, амплификация и детекция ДНК полностью автоматизированы и осуществляются в закрытом картридже, что минимизирует возможность кросс – контаминации [5, 6]. Кроме того, образец реагента для анализа, который используется для разжижения мокроты, обладает мощным бактерицидным действием, что в значительной степени устраняет проблемы биобезопасности в течение тестирования. Использование методики Xpert MTB/RIF рекомендуется для быстрого выявления лекарственно устойчивого туберкулеза в лабораториях и микроскопических центрах в районах с высоким уровнем заболеваемости ТБ.

Единственным минусом данного метода является необходимость в бесперебойном и стабильном электропитании, обязательный контроль температуры и ежегодная калибровка картриджных модулей [7, 8].

Результаты и обсуждение

Среди анализируемых случаев заболевания

мужчин было 79 человек, что составило 65,6%, женщин – 42 человека. В процентном отношении это составило 34,4. Было выявлено, что среди возрастных групп чаще туберкулезом болеют лица трудоспособного возраста. Так, в возрасте 18-30 лет ТБ встретился у 23 человек, что составило 18,9%. Среди пациентов в возрастной группе от 31 года до 40 лет ТБ выявлен у 26 человек, это составило 22,1%. В группе от 41 года до 50 лет – 27 человек. В процентном отношении это составило 22,1%, среди пациентов от 51 года до 60 лет находилось 28 человек, что составило 23,0%, старше 60 лет – 17 человек, в процентном отношении это составило 13,9. Среди пациентов, которым был выставлен ТБ, преобладали жители сельской местности, численность которых составила 70 человек. В процентном отношении это составило 58,2%. Городских жителей, у которых был выявлен ТБ, насчитывалось 51 человек, что соответствует 41,8%.

В анализируемой выборке легочные формы туберкулеза были выявлены у 112 человек, что составило 92,6%, внелегочные формы туберкулеза встречались у 9 человек, это составило 7,4%. Туберкулез органов дыхания впервые был диагностирован у 102 человек, в процентном отношении это составило 90,2; рецидив туберкулеза органов дыхания был диагностирован у 10 человек, соответственно это 9,8%. В структуре клинических форм туберкулеза легких среди впервые выявленных пациентов на первом месте по частоте встречаемости был инфильтративный туберкулез, выявленный у 80 человек, что составило 78,4% (табл. 1). Другие клинические формы туберкулеза легких встречались реже. А именно: подострый диссеминированный туберкулез был выявлен у 12 человек (11,8%), очаговый туберкулез выявлен у 6 человек (5,9%), туберкулома легких диагностирована у четверых пациентов, что составило 3,9%.

В структуре клинических форм рецидивов туберкулеза легких преобладал также инфильтративный туберкулез – 9 случаев, что составило 90,9%, диссеминированный туберкулез легких встречался в одном случае – 9,1%, тогда как ограниченные малые формы туберкулеза не встречались.

Среди новых случаев и рецидивов внелегочного туберкулеза преобладала такая форма, как экссудативный плеврит. Он был выявлен у четверых пациентов, что составило 44,5%. Туберкулез костей и суставов был диагностирован у двоих

Таблица 1 – Структура клинических форм легочного туберкулеза

Клиническая форма легочного туберкулеза	ЛЧ – ТБ				МЛУ – ТБ			
	Впервые выявленные		Рецидив		Впервые выявленные		Рецидив	
	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)
Очаговый	1	5	-	-	-	-	-	-
Инфильтративный	53	23	6	-	4	-	3	-
Диссеминированный	5	5	1	-	2	-	-	-
Туберкулома	-	4	-	-	-	-	-	-
Всего:	59	37	7	-	6	-	3	-

Таблица 2 – Структура клинических форм внелегочного туберкулеза

Клиническая форма внелегочного туберкулеза	ЛЧ – ТБ				МЛУ – ТБ			
	Впервые выявленные		Рецидив		Впервые выявленные		Рецидив	
	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)
Плеврит экссудативный	-	3	-	-	1	-	-	-
Туберкулез костей и суставов	-	2	-	-	-	-	-	-
Туберкулез периферических л/у	-	2	-	-	-	-	-	-
Поражение глаз	-	-	1	-	-	-	-	-
Всего:	-	7	1	-	1	-	-	-

Таблица 3 – Лабораторные методы диагностики туберкулеза при легочной форме туберкулеза

Методы лаб.диагностики	ЛЧ-ТБ		МЛУ-ТБ	
	Впервые выявленный	Рецидив	Впервые выявленный	Рецидив
GeneXpert	15	-	-	-
ВАСТЕС GeneXpert	4	2	-	-
GeneXpert, ППС	29	3	4	1
ВАСТЕС,ППС	11	-	-	-
GeneXpert ВАСТЕС,ППС	16	1	1	-
ППС	15	1	1	2
ВАСТЕС	6	-	-	-
Всего:	96	7	6	3

пациентов, это составило 22,2%; туберкулез периферических лимфоузлов также выявился у двоих, что соответствовало 22,2%, туберкулез глаз встретился у одного пациента – 11,1% (табл. 2).

Обнаружение бактериовыделения чаще преобладало при легочных формах туберкулеза, тогда как при внелегочных формах обнаружение бактериовыделения представляет определенные трудности в связи с тяжестью получения патологического материала для исследования, особенно при туберкулезе костей и суставов и туберкулезе глаз.

Проанализировав информативность со-

временных методов лабораторной диагностики микобактерий туберкулеза, выявили, что процент обнаружения микобактерии туберкулеза методом GeneXpert среди новых случаев и рецидивов составил 67,8%, что соответствовало 76 случаям заболевания. При использовании метода ВАСТЕС микобактерии туберкулеза определялись в 36,6%. Это соответствует 41 случаю заболевания. Методом посева на плотные питательные среды рост культуры определялся в 76%, что соответствует 85 случаям (табл. 3).

Большинство пациентов с впервые диагно-

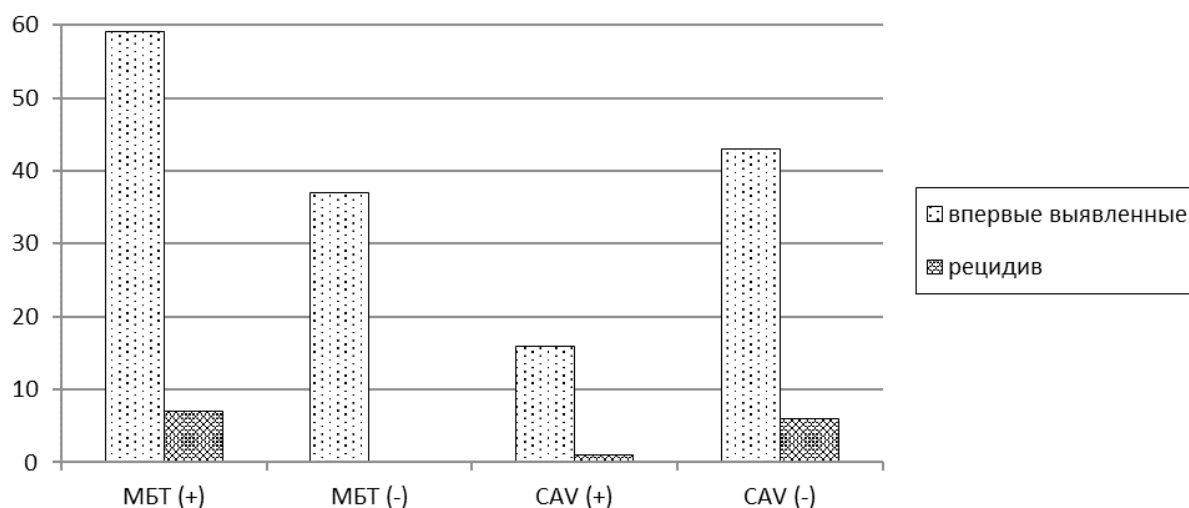


Рисунок 1 – Распределение пациентов с лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий туберкулеза по наличию бактериовыделения и деструкции.

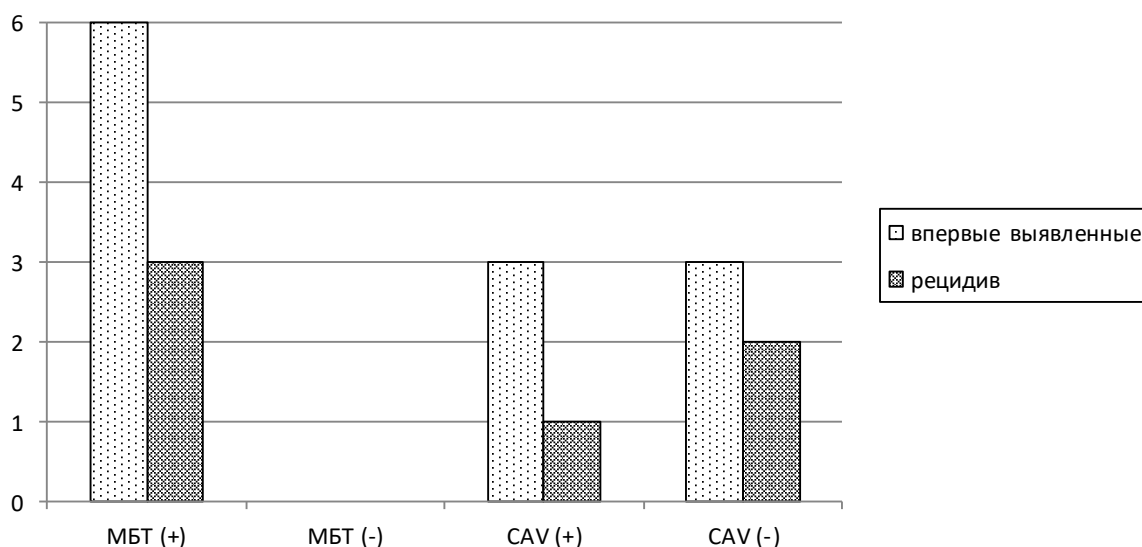


Рисунок 2 – Распределение пациентов с множественной лекарственной устойчивостью у микобактерий туберкулеза по наличию бактериовыделения и деструкции.

стированным туберкулезом с наличием бактериовыделения не имеют полостей деструкции (CAV (-)), что составляет 72,9% (43 случая), в свою очередь у 27,1% (16 случаев заболевания) выявляются деструктивные изменения в легких (CAV(+)). Это позволяет нам сделать вывод о выявлении туберкулеза на раннем этапе заболевания.

Все рецидивы туберкулеза органов дыхания в 100% случаев имеют бактериовыделение, из них лишь 1 случай имеет деструктивную форму, что составляет 14,3%, 6 случаев туберкулеза легких – без полостей распада, это соответствует 85,7%. Эти данные позволяют говорить о своевременности выявления рецидивов заболевания (рис. 1).

У впервые выявленных пациентов со множественно - лекарственно устойчивым туберкулезом полости распада встречались в 50% случаев. Среди пациентов с рецидивами МЛУ-ТБ деструктивный процесс был выявлен в одном случае, что составило 33,3%, туберкулез без деструкции был выявлен в двух случаях, что соответствует 66,7%.

Наличие бактериовыделения у пациентов с МЛУ-ТБ позволяет своевременно назначить адекватную схему лечения в соответствии с тестом лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Учитывая, что среди рецидивов МЛУ-ТБ преобладают случаи без деструкции легочной

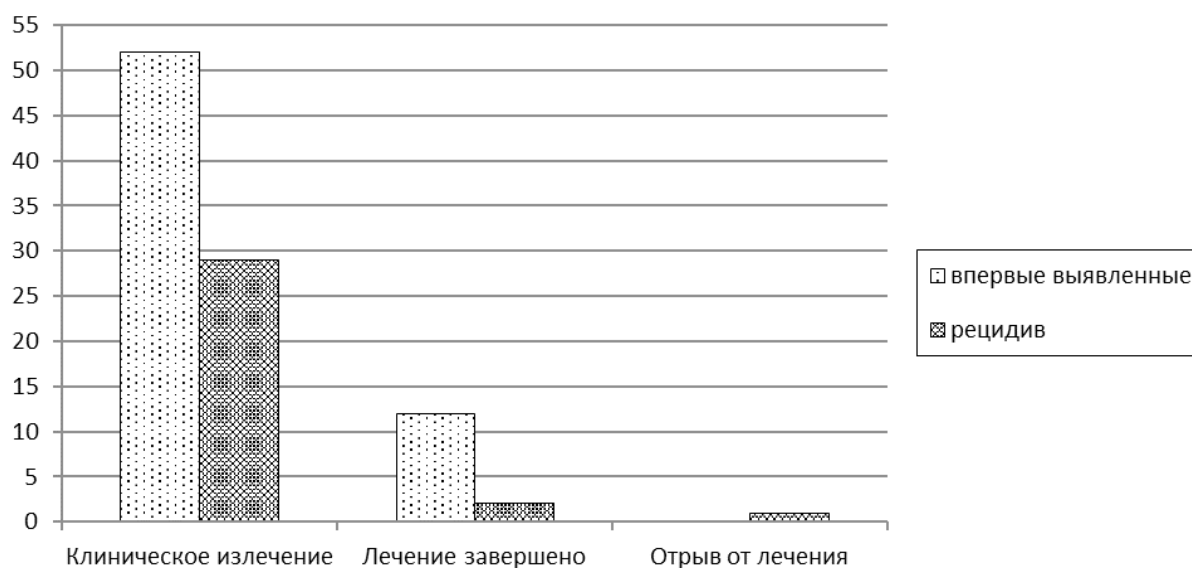


Рисунок 3 – Исход лечения впервые выявленных пациентов и с рецидивами заболевания с лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий туберкулеза.

ткани, можно сделать вывод о своевременном выявлении туберкулеза и высоком качестве методов лабораторной диагностики (рис. 2).

При анализе исходов лечения пациентов с легочными формами туберкулеза были получены следующие данные (рис. 3): все пациенты, получавшие лечение по схеме для лекарственно чувствительного туберкулеза, успешно завершили его с пометкой в регистре «клиническое излечение» или «лечение завершено». Это свидетельствует о том, что у пациентов имеется высокая приверженность к лечению туберкулеза.

В лечении пациентов с рецидивами лекарственно-чувствительного туберкулеза также был достигнут успешный результат. Лишь у одного пациента был зарегистрирован отрыв от лечения.

Учитывая наличие низкого процента отрывов от лечения среди пациентов, можно сделать вывод о высокой приверженности к лечению пациентов, что во многом определяется профессионализмом и заинтересованностью в успешном результате лечения пациентов среди медицинских работников.

Заключение

1. Чаще туберкулезом заболевают лица мужского пола, трудоспособного возраста, проживающие в сельской местности.

2. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладают инфильтра-

тивные формы, удельный вес, которых составил более 80%.

3. Высокий процент выявления микобактерии туберкулеза приходится на молекулярно-генетические и бактериологические методы исследования. В настоящее время ПЦР - диагностика является ведущим методом в этиологической верификации туберкулеза.

4. Своевременное выявление туберкулеза позволяет значительно снизить количество деструктивных форм туберкулеза и уменьшить эпидемиологическую опасность данных пациентов.

5. Отсутствие отрывов в лечении туберкулеза может свидетельствовать о высокой приверженности к лечению пациентов.

Литература

1. Эпидемиология туберкулеза в Беларуси на рубеже XX-XXI вв. (1996-2005 гг.) и на современном этапе (2006-2015 гг.) / Г. Л. Гуревич [и др.] // Мультирезистентный туберкулез: новые научные достижения и их практическое применение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17-18 нояб. 2016 г. – Минск, 2016. – С. 10-20.
2. Кибрик, В. С. Эпидемиологические критерии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в регионе и проблема выбора режима лечения впервые выявленных больных / В. С. Кибрик, О. Ю. Соснина, Е. В. Иванова // Мед. альянс. – 2015. – № 1. – С. 23.
3. Молекулярно-генетические исследования в диагностике множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза / О. М. Залуцкая [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск : ГУ РНМБ, 2010. – Вып. 15.

– С. 14–15.

4. Фтизиатрия. Национальное руководство : подгот. под эгидой Рос. о-ва фтизиатров и Ассоц. мед. о-в по качеству / гл. ред. М. И. Перельман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
5. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза / Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 2007. – 207 с.
6. Современные подходы к организации лечения туберку-

леза с широкой и полной лекарственной устойчивостью / Е. М. Скрыгина [и др.] // Рецепт. – 2014. – № 6. – С. 24–34.

7. Directsusceptibility testing for multi-drug resistant tuberculosis: a meta-analysis / F. Bwanga [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2009 May. – Vol. 9. – P. 67.
8. Rapid diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance by the microscopic observation drug-susceptibility assay / N. S. Shah [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2011 May. – Vol. 183, N 10. – P. 1427–1433.

Поступила 27.02.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Gurevich GL, Dubrovskiy AS, Skryagina EM, Astrovko AP, Kalechits OM, Bogomazova AV, i dr. Tuberculosis epidemiology in Belarus at the turn of the XX-XXI centuries (1996-2005) and at the present stage (2006-2015). V: Mul'tirezistentnyi tuberkulez: novye nauchnye dostizheniia i ikh prakticheskoe primenenie: materialy mezhdunar nauch-prakt konf, Minsk, 17–18 noiab 2016 g. Minsk, RB; 2016. P. 10-20. (In Russ.)
2. Kibrik VS, Sosnina OYu, Ivanova EV. Epidemiological criteria for drug resistance of mycobacteria of tuberculosis in the region and the problem of treatment regimen selection for newly identified patients. Med Al'ians. 2015;(1):23. (In Russ.)
3. Zalutskaya OM, Sagal'chik ER, Nikolenko EN, Budnik OA, Skryagina EM. Molecular genetic studies in the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. Dostizheniia meditsinskoi nauki Belarusi. Minsk, RB: GU RNMB; 2010. Vyp 15. P. 14-5. (In Russ.)
4. Perel'man MI, red. Phthisiatry. National leadership:

podgot pod egidoi Ro. o-va ftiziatrov i Assots med o-v po kachestvu. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 512 p. (In Russ.)

5. Org Zdravookhraneniia. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland; 2007. 207 p. (In Russ.)
6. Skryagina EM, Gurevich GL, Astrovko AP, Solodovnikova VV, Kral'ko VYa, Dyus'mikeeva MI, i dr. Modern approaches to treatment of tuberculosis with broad and complete drug resistance. Retsept. 2014;(6):24-34. (In Russ.)
7. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML. Directsusceptibility testing for multi-drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2009 May;9:67. doi: 10.1186/1471-2334-9-67
8. Shah NS, Moodley P, Babaria P, Moodley S, Ramtahal M, Richardson J, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance by the microscopic observation drug-susceptibility assay. Am J Respir Crit Care Med. 2011 May;183(10):1427-33. doi: 10.1164/rccm.201009-1449OC

Submitted 27.02.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Левянкova А.Л. – преподаватель-стажёр кафедры фтизиопульмонологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Budritsky A.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Levyankova A.L. – lecturer-trainee of the Chair of Phthisiopulmonology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии. E-mail: phtisio@mail.ru – Будрицкий Александр Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Phthisiopulmonology E-mail: phtisio@mail.ru – Alexander M. Budritsky.