

DOI:10.26104/NNTIK.2022.20.11.021

Кожомкулов М.Д., Муканбаев К.М.

КУРГАК УЧУКТУН ӨПКӨДӨН ТЫШКАРКЫ ФОРМАЛАРЫНЫН КЛИНИКАЛЫК-ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫК ЖАНА МИКРОБИОЛОГИЯЛЫК МҮНӨЗДӨМӨЛӨРҮ

Кожомкулов М.Д., Муканбаев К.М.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕЛЕГОЧНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА

M. Kozhomkulov, K. Mukanbaev

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXTRA-PULMONARY FORMS OF TUBERCULOSIS

УДК: 616.6/7-002.5-078:616.9-036.2

Кыргыз Республикасынын (КР) аймагында өпкөдөн тышкаркы кургак учук (ӨТКУ) кеңири таралган. ӨТКУ учурларынын олуттуу саны жалпы практикалык дарыгерлер тарабынан өз убагында таанылган эмес. Кыргыз Республикасында 2021-жылы өпкөдөн тышкаркы локализациялык кургак учук менен ооруу калктын 100 миңине 14,2 түздү, түзүмдө кургак учуктун экссудациялык плеврити (38,2%) жана остеоартикулярдык кургак учук (25,1%) басымдуулук кылат. Hine тестинин молекулярдык-генетикалык ыкмасын колдонуу микроскопия жана өстүрүү методдору менен салыштырганда кургак учук микобактериясы (КУМ) аныктоо үчүн оң натыйжалардын жогорку пайызын алууга мүмкүндүк берди. Hine сынагынын бул оң натыйжаларын салыштырганда абдан ишенимдүү натыйжалар аныкталды. КУМ штаммдарынын биринчи катардагы дары-дармектерге туруштук берүү тестин изилдөөдө, PDR жана MDR менен биринчи катардагы дарыларга сезгичтиги сакталган КУМ штаммдарын аныктоодо эки маданий ыкмага карата Хайн-тест ыкмасынын ортосунда олуттуу айырмачылыктар болгон жок.

Негизги сөздөр: өпкө, кургак учук, ооруу, плеврит, лимфа бездери, ыкмалар, натыйжалар.

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) широко распространен на территории Кыргызской Республики (КР). Значительное число случаев ВЛТ не распознается своевременно врачами общей практики. В КР заболеваемость туберкулезом внелегочных локализаций в 2021 г. составила 14,2 на 100 тыс. населения, в структуре преобладают туберкулезный экссудативный плеврит (38,2%) и костно-суставной туберкулез (25,1%). Использование молекулярно-генетического метода Хайн-теста позволяло получить более высокий процент положительных результатов выявления МБТ в сравнении с микроскопией и методами культивирования. При сравнении данных положительных результатов исследования Хайн теста выявлены высоко достоверные результаты. При исследовании тестом лекарственной устойчивости штаммов МБТ к препаратам первого ряда достоверных различий Hain-тест метода по отношению обоих культуральных методов при выявлении Штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью к препаратам первого ряда, с ПЛУ и МЛУ не отмечено.

Ключевые слова: легкие, туберкулез, болезнь, плеврит, лимфатические узлы, методы, результаты.

Extrapulmonary tuberculosis (EPT) is widespread in the territory of the Kyrgyz Republic (KR). A significant number of cases of EPT are not recognized in a timely manner by general practitioners. In the Kyrgyz Republic, the incidence of tuberculosis of extrapulmonary localizations in 2021 was 14.2 per 100 thousand of the

population, tuberculous exudative pleurisy (38.2%) and osteoarticular tuberculosis (25.1%) prevail in the structure. The use of the molecular genetic method of the Hine test made it possible to obtain a higher percentage of positive results for the detection of MBT in comparison with microscopy and cultivation methods. When comparing these positive results of the Hine test, highly reliable results were revealed. When studying the drug resistance test of MBT strains to first-line drugs, there were no significant differences between the Hain-test method in relation to both cultural methods in detecting MBT strains with preserved sensitivity to first-line drugs, with PDR and MDR.

Key words: lungs, tuberculosis, disease, pleurisy, lymph nodes, methods, results.

Введение. Выявление внелегочного туберкулеза (ВЛТ), несмотря на современные достижения лабораторных исследований, представляет трудности в отношении своевременной диагностики. В связи с чем, больные с внелегочными формами туберкулеза попадают «по обращаемости» к специалистам – фтизиатрам в среднем в 70% случаев на стадии осложнений и необратимых изменений [3,4,7,10,15].

Патоморфоз и полиморфность клинико-рентгенологической и лабораторной картины при ВЛТ и неспецифических заболеваниях органов внелегочной локализации в основном одинаковы, что ведёт к ошибкам диагностики, длительному пребыванию больного в стационаре с применением оперативного вмешательства [2,6,13,14,16].

В связи с этим своевременная диагностика ВЛТ является актуальной. В последнее время в КР для диагностики лекарственно-устойчивых форм туберкулеза применяют современные молекулярно-генетические методы как Хайн-тест (LPA) и культуральный метод MGIT. Применение данных технологий привело к снижению заболеваемости ВЛТ в республике с 2012 г. по 2021 г. с 32, 2 до 14,2 на 100 тыс. населения (в 2,3 раза) [1,5,9,11,12].

Несмотря на снижение заболеваемости ВЛТ в республике выявляются тяжелые, прогрессирующие формы ВЛТ, с наличием множественной лекарственной устойчивости [8].

Цель исследования. Изучение клинико-эпидемиологической характеристики внелегочного туберкулеза

с лекарственной устойчивостью с оценкой новых инновационных методов (LPA, MGIT) выявления МБТ.

Материалы и методы исследования. Проанализированы государственные отчетные данные Национального центра фтизиатрии, данные формы №8 «О заболеваниях активным туберкулезом и №089/у-туб «Извещение о больном туберкулезом», электронная база НРЛ НЦФ).

Получены биопсийный и резекционный патологические материалы (гной). Образцы прошли исследования методами бактериоскопии, выявления ДНК МБТ с проведением теста лекарственной чувствительности МБТ (Hain-test) и фенотипическими методами (MGIT-960 и Левенштейна-Йенсена).

Результаты и обсуждение. Внелегочные формы туберкулеза широко распространены на территории Кыргызской Республики (КР). Значительное число случаев ВЛТ не распознается своевременно врачами общей лечебной сети (ОЛС). По отчетным данным по Республике за 2021 г., по формам ТБ-06 всего вне-

гочный туберкулез составляет 1047 абсолютного числа случаев. В результате активно проводимых мероприятий в стране достигнуто снижение как показателя заболеваемости ВЛТ, так и показателя легочной формы ТБ. При соотношении эпидемиологических данных легочного ТБ и внелегочного ТБ показатели заболеваемости заметно снизились с 2012 г по 2021 г.: легочного ТБ - с 69,3 до 44,4 ($p < 0,001$, χ^2 , $OШ = 0,8 (0,8-0,9)$) и ВЛТ с 32,2 до 14,2 ($p < 0,001$, χ^2 , $OШ = 1,2 (1,1-1,3)$) на 100 тыс. населения (табл. 1). Показатели заболеваемости легочным ТБ за 2012 и 2021 гг. были достоверно выше чем показатели заболеваемости ВЛТ и составили в 2012г. - 69,3 и 32,2 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$, χ^2 , $OШ = 4,7 (2,6-8,4)$) и в 2021г. - 44,4 и 14,2 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$, χ^2 , $OШ = 9,4 (4,1-21,8)$). Удельный вес ВЛТ в КР по-прежнему немного превышает рекомендуемые ВОЗ нормативы до 20% (по данным РЦИиЭ НЦФ) составляя 22,9% из числа всех зарегистрированных впервые выявленных случаев в 2020 году и 26,9% в 2021 году.

Таблица 1

Динамические соотношения заболеваемости по легочному ТБ и внелегочному ТБ на 100 тыс населения.

Заболеваемость	Годы									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Общий ТБ	101,2	99,8	98,8	95,4	91,3	88,5	80,8	78,9	53,5	58,6
Легочной ТБ	69,3	70,8	71,3	67,3	68,6	64,8	61	59,4	41,2	44,4
Внелегочной ТБ	32,2	29,9	28,5	28,1	22,7	23,7	19,8	19,5	12,3	14,2
p=	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
OШ	4,65	5,60	6,43	5,73	8,74	7,11	9,30	8,70	5,09	9,4
ДИ 95%	2,57-8,41	3,06-10,24	3,46-11,93	3,07-10,68	4,48-17,06	3,66-13,81	4,55-19,00	4,25-17,83	2,47-10,50	4,1-21,8

Примечание: Расчет значений p – величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона; OШ – отношение шансов; ДИ 95% – доверительный интервал.

Таким образом, в настоящее время отмечается улучшение бактериологической диагностики МБТ среди ВЛТ в результате активного внедрения инновационных методов выявления. Уровень внелегочного ТБ достоверно ниже, чем легочные формы ТБ ($p < 0,001$, χ^2 , $OШ = 9,4 (4,1-21,8)$) и за 10 лет отмечается недостоверное его снижение ($p > 0,05$). В структуре ВЛТ с 2012 по 2021 гг. превалирует туберкулезный экссудативный плеврит и костно-суставный туберкулез с 2018 по 2021 гг. Так их доля на 2021 год составила (38,2%) и (25,1%) соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Структура клинических форм внелегочного туберкулеза за период 2012-2021 годы.

Год	Всего ВЛТБ	ТБ ЦНС		КСТ		МПТ		ТП		ТБ ВГЛУ		ТБ других органов	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2012	1787	36	2,0	206	11,5	44	2,5	753	42,1	544	30,4	204	11,4
2013	1663	39	2,3	170	10,2	39	2,3	706	42,5	524	31,5	185	11,4
2014	1602	46	2,9	182	11,4	33	2,1	782	48,8	371	23,1	188	11,7
2015	1676	32	1,9	181	10,8	48	2,9	787	47,0	426	25,4	202	12,1
2016	1380	40	2,9	179	13,0	38	2,8	650	47,1	299	21,7	174	12,6
2017	1650	36	2,2	215	13,0	40	2,4	740	44,9	409	24,8	210	12,7
2018	1460	53	3,6	278	19,0	37	2,5	682	46,7	195	13,4	215	14,7
2019	1418	45	3,2	262	18,5	40	2,8	680	47,9	193	13,6	198	13,9
2020	924	17	1,8	194	20,9	31	3,4	451	48,8	99	10,7	132	14,3
2021	1047	27	2,6	263	25,1	56	5,3	400	38,2	140	13,4	161	15,4

По результатам исследования образцов, взятых во время операции у 270 больных с ВЛТ (225 образцов гноя больных из костно-хирургического отделения и 45 образцов гноя больных из отделения урологии) был проведен сравнительный анализ положительных и отрицательных случаев бактериологического, молекулярно-генетического (табл. 3).

Таблица 3

Результаты исследований на МБТ различными методами у больных ВЛТ.

Метод исследования	Положительные		Отрицательные, в т.ч. проросты и нет данных	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Hain test (n=270)	269	99,6	1	0,4
Культуральный (Л/Е) (n=270)	108	40,0	162	60,0
p1	p<0,001		p<0,001	
ОШ	403,5		403,5	
ДИ	(55,8 - 2918,6)		(55,8 - 2918,6)	
Bactec MGIT 960 (n= 270)	115	42,6	155	57,4
p2	p<0,001		p<0,001	
ОШ	362,6		362,6	
ДИ	(50,1 - 2621,8)		(50,1 - 2621,8)	
Микроскопия (n =270)	115	42,6	155	57,4
p3	p<0,001		p<0,001	
ОШ	362,6		362,6	
ДИ	(50,1 - 2621,8)		(50,1 - 2621,8)	

Примечание: Расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 и с поправкой Йейтса и ТТФ, при этом значения Hain test сравнивались при p1 – с культуральным Левенштейна-Йенсена методом, p2 – с Bactec MGIT 960 методом, p3 – с микроскопическим методом.

При исследовании образцов гноя было проведено сравнение инновационных методов (Hain-test, MGIT) и культурального Левенштейна-Йенсена по спектру лекарственной чувствительности (ЛЧ) / устойчивости (ЛУ), которое представлено в таблице 4.

Таблица 4

Спектр лекарственной чувствительности / устойчивости МБТ в образцах гноя у больных ВЛТБ с положительными результатами анализов.

Методы ТЛЧ	Штаммы МБТ					
	Чувствительные к ППР		ПЛУ		МЛУ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Hain, n=269	134	35,6	55	20,5	77	43,8
MGIT, n=118	52	39,5	30	21,1	36	39,5
p	p=0,29		p=0,28		p=0,71	
Левенштейна-Йенсена, n=22	8	60,0	8	10,0	6	30,0
p1	p=0,23		p=0,08		p=0,9	

Примечание: Расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 и с поправкой Йейтса и ТТФ, при этом значения Hain test сравнивались при p – с Bactec MGIT 960 методом и p1 – с культуральным Левенштейна-Йенсена методом.

При молекулярно-генетическом исследовании методом Хайн-теста получен высокий процент положительных результатов выявления МБТ в сравнении с микроскопией и методами культивирования с достоверным различием с культуральным Левенштейна-Йенсена методом 269 и 108 ($p < 0,001$, χ^2 , **ОШ** = 403,5, 95% ДИ (55,8-2918,6)), с Bactec MGIT 960 методом – 269 и 115 ($p < 0,001$, χ^2 , **ОШ** = 362,6, 95% ДИ (50,1-2621,8)), с микроскопическим методом – 269 и 115 ($p < 0,001$, χ^2 , **ОШ** = 362,6, 95% ДИ (50,1-2621,8)) (табл. 3).

По результатам исследования спектра ЛЧ/ЛУ МБТ к препаратам первого ряда (ППР) достоверных различий Hain – тест метода по отношению обоих культуральных методов при выявлении Штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью к ППР, с ПЛУ и МЛУ не отмечено (табл. 4).

Заключение. За последние 10 лет (2012-2021 годы) отмечается достоверное снижение уровня внегочного ТБ с 32,2 в 2012 году против до 14,2 в 2021 году ($p < 0,001$, χ^2 , **ОШ** = 1,2 (1,1-1,3)), данный пока-

затель в 2021 г. достоверно ниже, чем легочные формы ТБ ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 9,4 (4,1-21,8)). За 10 (2012-2021 гг.) лет среди форм ВЛТ наибольшую долю составляет туберкулезный плеврит (42,1% в 2012 году и 38,2% в 2021 году). С 2018 по 2021 годы отмечается увеличение уровня КСТ (11,5% в 2012 году против 19,0% и 25,1% в 2018 и 2021 годах) возможно с улучшением выявления в результате активного внедрения инновационных методов диагностики. При молекулярно-генетическом исследовании методом Хайн-теста получен высокий процент положительных результатов выявления МБТ в сравнении с микроскопией и методами культивирования с достоверным различием с культуральным Левенштейна-Йенсена методом 269 и 108 ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 403,5, 95% ДИ (55,8-2918,6)), с Bactec MGIT 960 методом – 269 и 115 ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 362,6, 95% ДИ (50,1 - 2621,8)), с **микроскопическим методом – 269 и 115** ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 362,6, 95% ДИ (50,1-2621,8)) При исследовании спектра ЛЧ / ЛУ МБТ к препаратам первого ряда (ППР) достоверных различий Hain - тест метода по отношению обоих культуральных методов при выявлении Штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью к ППР, с ПЛУ и МЛУ не отмечено.

Таким образом, результаты проводимых исследований показали, что в настоящее время в Кыргызской Республике с активным проведением противотуберкулезных мероприятий снижается уровень, как легочного ТБ, так и ВЛТ. Однако все еще сохраняются проблемы диагностики ВЛТ среди населения. В связи с этим рекомендуется дальнейшее широкое внедрение инновационных методов диагностики в противотуберкулезной службе и ПМСП, которые показали их эффективность.

Литература:

1. Калмамбетова Г. Сравнительный анализ тестов лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза с Xpert MTB-Rif. [Текст] Калмамбетова Г., Токтогонова А.А., Такиева К. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - №8. - С. 40 - 43.
2. Картавых А.А. Организация выявления и диагностики больных туберкулезом внелегочных локализаций [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / А.А. Картавых. М., 2009. - 27 с.
3. Ковешникова Е.Ю., Кульчавеня Е.В. Туберкулезный спондилит сегодня: клинико-эпидемиологические особенности // Медицина и образование в Сибири, 2012. № 2. С. 147-150.
4. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Причины позднего выявления туберкулеза мочевого пузыря. // Урология, № 3, 2015. - С. 29-32.
5. Мойдунова Н.К. Тест Xpert MTB-Rif в диагностике туберкулезных серозитов. [Текст] Мойдунова Н.К., Калмамбетова Г.И. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - №8. - С. 44-46.
6. Муканбаев К. Анализ работы по выявлению, поздней диагностики и профилактики мочевого туберкулеза. [Текст] Муканбаев К., Кудайбердиев Т. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - №7. - С. 95-98.
7. Муканбаев К. Мочеполовой туберкулез в Кыргызской Республике (Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23; 14.01.16 / К.Муканбаев. - Бишкек. - 2018. - 40 с.
8. Муканбаев К. Распространенность внелегочного туберкулеза в Кыргызской Республике. [Текст] Муканбаев К., Кожомкулов Д.К., Кожомкулов М.Д., Кудайбердиев Т.Х. // Здравоохранение Кыргызстана. / Научно-практический журнал, №1, 2020. - С. 115-119.
9. Салина Т.Ю., Чуркин С.А., Морозова Т.И. Молекулярно-генетический анализ и спектр мутаций в генах katG, inhA, groV, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. / Туберкулез и болезни лёгких. - 2016. - №8. - С. 54-59.
10. Солонко И.И., Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Дюсьмикеева М.И. Внелегочной туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика. // Туберкулез и болезни легких. Том 96, № 6, 2018. С. 22-28.
11. Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д. Роль молекулярно-генетических диагностических методов при диагностике костно-суставного туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Здравоохранение Кыргызстана. Научно-практический журнал, №1, 2019. - С. 21-25.
12. Токтогонова А.А., Малюкова Е.А., Муканбаев К.М., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. Частота штаммов M. Tuberculosis с разной степенью лекарственной устойчивости среди контингентов больных туберкулезом легких в Кыргызской Республике в 2016 году // Туберкулез и болезни легких. - Москва. Том 96. - №9. - 2018. - С. 31-37. Импакт-фактор РИНЦ 2018 - 0,535.
13. Холтобин Д.П., Кульчавеня Е.В. Маски урогенитального туберкулеза как причина диагностических ошибок // Урология, № 5, 2017. - С. 100-105.
14. Figueiredo, A.A. Editorial Comment to Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan / A.A. Figueiredo // Int J Urol.- 2014. - Vol.21, N11. - P. 1177.
15. Sandgren A., Hollo V., van der Werf M. J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 // Eurosurveillance. -2013. - Vol. 18, iss. 12(21) - URL: [http:// www.eurosurveillance.org/content/10.2807/es.18.12.20431-en](http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/es.18.12.20431-en).
16. Santra A., Mandi F., Bandyopadhyay A. Renal Tuberculosis Presenting as a Mass Lesion in a Two-year-old Girl: Report of a rare case. / A. Santra, F. Mandi, A. 112 Bandyopadhyay // Sultan Qaboos Univ Med J. - 2016. - Vol. 16, N1. - e 105-8.