

Е.С. Тимофейчик, К.О. Ковалевский
**СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ И ГРУППЫ РИСКА
ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Научный руководитель: ассист. О.В. Михайлова
Кафедра фтизиопульмонологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.S. Tsimafeichyk, K.O. Kovalevskiy
**EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS RISK GROUPS AND
COMPARATIVE EVALUATION OF SENSIVITY OF DIAGNOSTIC ASSAYS**

Tutor: assistant O.V. Mihailova
Department of Phthisiopulmonology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Проведен анализ структуры клинических форм внелёгочного туберкулёза (ВЛТ) среди взрослого населения г. Минска. Выделены группы риска по заболеваемости наиболее часто встречающимися клиническими формами ВЛТ. Из методов лабораторной диагностики отмечена высокая чувствительность метода LPA.

Ключевые слова: внелёгочной туберкулез, группы риска, лабораторные методы диагностики, чувствительность.

Resume. The work is an analysis of extrapulmonary tuberculosis structure among adults in Minsk. High-risk groups of the most frequent forms at the present stage are indentified. The LPA showed high sensivity.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, risk groups, diagnostic assays, sensivity.

Актуальность. Внелёгочный туберкулез (ВЛТ) из-за сложности диагностики и лечения привлекает все большее внимание врачей различных специальностей. Удельный вес ВЛТ среди всех форм туберкулеза (ТБ) составляет 4–16% в СНГ (в Беларуси — 8–10%). Показатель в высокоразвитых странах Европы — от 1/4 (Австрия, Швейцария, Германия) до 1/3 (США) и даже — 1/2 (Канада) от всех выявленных случаев ТБ. Частично эти различия объясняются тем, что в указанных странах ВЛТ считаются процессы вне лёгочной паренхимы (плевриты, внутригрудные лимфадениты и др.) [1].

Относительное благополучие эпидемиологических показателей по ВЛТ не отражает истинной картины заболеваемости: по литературным данным, количество неучтенных больных с ВЛТ в мире достигает 36%. Проблема связана с многообразием симптомов и отсутствием специфической симптоматики. Низкая настороженность врачей в отношении ВЛТ и сложность получения материала для подтверждения диагноза также имеют большое значение [1].

В данном исследовании использование GeneXpert, микроскопии исследуемого материала и метод молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами (LPA), которые являются одобренными ВОЗ диагностическими тестами для выявления ТБ, сравнивается с результатами использования культурального метода (посев на среду

Левенштайна-Йенсена, ВАСТЕС MGIT 960), который выступает в качестве “золотого стандарта” диагностики ВЛТ [2,3,4].

Цель: определить клинические особенности ВЛТ среди взрослого населения г. Минска, выделить группы риска на современном этапе для повышения эффективности диагностических мероприятий и дать оценку чувствительности современных и традиционных методов лабораторной диагностики ВЛТ.

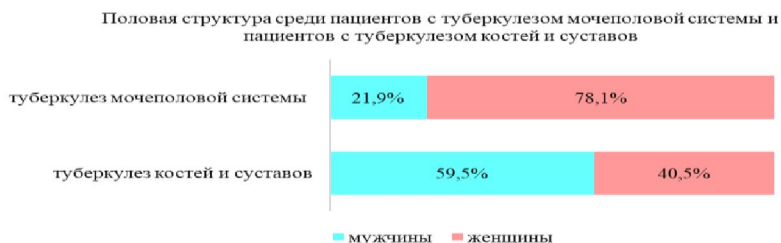
Задачи:

1. Определить клинические особенности ВЛТ среди взрослого населения г. Минска.
2. Выделить группы риска на современном этапе для повышения эффективности диагностических мероприятий.
3. Дать оценку чувствительности современных и традиционных методов лабораторной диагностики ВЛТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с ВЛТ, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях г. Минска в 2016-2020 гг. Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. При анализе медицинской документации пациентов УЗ “1-й городской противотуберкулезный диспансер”, УЗ “Минский клинический центр фтизиопульмонологии”, ГУ “Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии” обнаружено, что чаще остальных был выявлен ТБ мочеполовой системы (МПС) - у 64 пациентов (41,8%). Так же были обнаружены ТБ костей и суставов у 47 (30,7%), туберкулезная периферическая лимфаденопатия – 18 (11,7%), плеврит – 9 (5,8%), менингит – 5 (3,2%), ТБ внутригрудных ЛУ – 3 (1,9%), острый милиарный ТБ множественной локализации – 2 (1,3%), ТБ глаза – 1 (0,6%), гортани, трахеи и бронхов - 1 (0,6%), кожи и подкожной клетчатки – 1 (0,6%), надпочечников – 1 (0,6%), менингеальная туберкулема – 1 (0,6%) (диаграмма 1).

Среди пациентов с ТБ МПС преобладали женщины (78,1%) (диаграмма 1). Возрастная структура пациентов колеблется от 15 до 77 лет, средний возраст составил $45,9 \pm 16,6$. Трудоустроены на момент болезни были 39 пациентов (60,9%), пенсионеры – 13 (20,3%), безработные - 9 (14,0%), пациенты с группой инвалидности - 6 (9,3%). Диагноз был впервые установлен среди всех пациентов. Сопутствующая патология МПС наблюдалась у 54 пациентов (84,3%), отсутствие у 4 (6,2%), другая (ХОБЛ, СД, ВИЧ) у 6 (9,4%). Диагноз верифицирован клинико-рентгенологически у 18 пациентов (28,1%), гистологическими исследованиями при операции – 15 (23,4%) данными рентгенофлюорографического обследования - 13 (20,3%), гистологическими исследованиями при пункции – 9 (14%), данными посева на МБТ – 8 (12,5%), данными бактериоскопии - 1 (1,5%).



Диagr. 1 – Половая структура среди пациентов с ТБ МПС и ТБ костей и суставов

При анализе историй пациентов с ТБ костей и суставов было выявлено, что мужчины (59,5%) чаще подвержены данной патологии, чем женщины (40,5%) (диаграмма 1). Возрастная структура пациентов колеблется от 29 до 88 лет, в среднем $58,3 \pm 15$ лет. Трудоустроены на момент болезни были 28 пациентов (59,5%), пенсионеры – 8 (17,0%), безработные – 6 (12,7%), с группой инвалидности – 3 (6,3%), лица, находившиеся в УИС – 2 (7,7%). Диагноз впервые установлен у 23 пациентов (88,5%), рецидив – 2 (4,2%). Сопутствующая патология опорно-двигательного аппарата (ОПА) наблюдалась у 25 пациентов (53,2%), отсутствие у 12 (25,5%), ВИЧ-инфекция - 5 (10,6%), другая патология – 5 (10,6%). Диагноз верифицирован клинко-рентгенологически у 28 пациентов (59,6%), данными рентгенофлюорографического обследования - 14 (29,8%), бактериоскопии – 6 (12,8%), гистологическими исследованиями при операции – 2 (4,2%).

Оценка чувствительности (Sensitivity, сокр. Se) диагностических тестов среди пациентов со всеми обнаруженными в результате исследования формами ВЛТ показала, что чувствительность при микроскопии исследуемого материала составила 0,06 (6%), при культуральном методе Левенштейна-Йенсена – (0,4746) 47,46%, при культуральном методе BACTEC MGIT 960 – 0,2727 (27,27%), GeneXpert – 0,42 (42%) и LPA – 0,95 (95%). Если принять, что чувствительность диагностического теста менее 0,5 неинформативна, 0,5-0,7 – низкая, 0,7-0,9 – умеренная, 0,9-1,0 – высокая, то высокий уровень чувствительности выявлен только при использовании метода LPA (Se = 0,95 с 95%-ным ДИ от 0,85 до 1 – умеренно-высокая чувствительность). Из полученных данных следует, что метод LPA позволил получить более высокий процент положительных результатов в сравнении с микроскопией исследуемого материала, методами культивирования и GeneXpert (таблица 1).

Табл. 1. Оценка чувствительности (Se) диагностических тестов среди пациентов со всеми формами ВЛТ

Тест	Положительный (TP)		Отрицательный (FN)	
	n	%	n	%
Микроскопия (n=50)	3	6	47	94
Посев (n=59)	28	47,46	31	52,54
Bactec (n=33)	9	27,27	24	72,73
LPA (n=20)	19	95	1	5
GeneXpert (n=50)	21	42	29	58

При исследовании нереспираторного материала пациентов с ТБ МПС чувствительность составила 1,0 или 100% для метода LPA. Оставшиеся методы имели низкую чувствительность или оказались неинформативными (таблица 2).

Табл. 2. Оценка чувствительности (Se) диагностических тестов среди пациентов с ТБ МПС

Тест	Положительный (TP)		Отрицательный (FN)	
	n	%	N	%
Микроскопия (n=18)	0	0	18	100
Посев (n=25)	9	36	16	64
Vactec (n=13)	1	7,69	12	92,31
LPA (n=9)	9	100	0	0
GeneXpert (n=18)	2	11,11	16	88,89

Относительно ТБ костно-суставной системы наибольшую чувствительность среди диагностических тестов показал LPA – 1,0 или 100%, что интерпретируется как высокая чувствительность, и GeneXpert - 0,8333 или 83,33% с 95%-ным ДИ от 0,63-1, что согласно шкале можно интерпретировать как умеренную (таблица 3).

Табл. 3. Оценка чувствительности (Se) диагностических тестов среди пациентов с ТБ костно-суставной системы

Тест	Положительный (TP)		Отрицательный (FN)	
	n	%	N	%
Микроскопия (n=12)	3	27,27	8	72,73
Посев (n=12)	8	66,67	4	33,33
Vactec (n=6)	4	66,67	2	33,33
LPA (n=4)	4	100	0	0
GeneXpert (n=12)	10	83,33	2	16,67

При исследовании СМЖ при туберкулезном менингите молекулярно-генетическими методами, а именно LPA, ДНК МБТ была обнаружена в 100% случаев. Остальные методы имели низкую и неинформативную чувствительность (таблица 4).

Табл. 4. Оценка чувствительности (Se) диагностических тестов среди пациентов с туберкулезным менингитом

Тест	Положительный (TP)		Отрицательный (FN)	
	n	%	n	%
Микроскопия (n=4)	0	0	4	100
Посев (n=4)	2	50	2	50
Vactec (n=4)	1	25	3	75
LPA (n=2)	2	100	0	0
GeneXpert (n=4)	2	50	2	50

Кроме того, при исследовании нереспираторных образцов и тканевого материала при туберкулезной периферической лимфаденопатии методом LPA положительные результаты были получены 80% случаев (Se = 0,8 с 95%-ным ДИ от 0,65-1, что указывает на умеренную чувствительность) (таблица 5).

Табл. 5. Оценка чувствительности (Se) диагностических тестов среди пациентов с туберкулезной периферической лимфаденопатией

Тест	Положительный (TP)		Отрицательный (FN)	
	n	%	n	%
Микроскопия (n=14)	0	0	14	100
Посев (n=14)	8	57,14	6	42,86
Vactec (n=9)	4	44,44	5	55,56
LPA (n=5)	4	80	1	20
GeneXpert (n=14)	8	57,14	6	42,86

Нереспираторными образцами и тканевым материалом при ТБ МПС являлись в 78,94% случаев моча, в 10,53% - гинекологический материал и в 10,53% - тканевый материал почки. При бактериоскопическом, культуральном (Bactec) и молекулярно-генетическом исследовании мочи у пациентов с ТБ МПС также получены отрицательные результаты, в том числе и при применении GeneXpert (положительные результаты только в 50% случаев). Однако при исследовании методом посева положительные результаты выявлены в 100% случаев.

Внелегочные образцы при ТБ костей и суставов были взяты из содержимого абсцесса, мазка из свища, пунктата, плевральных тканей, содержимого раны и другого материала с процентным соотношением 41,86%, 13,95%, 9,3%, 4,65%, 2,33% и 27,9% соответственно. При исследовании содержимого абсцесса получены низкие результаты бактериоскопического и культурального (Bactec) исследований, однако при бактериологическом (посев) и молекулярно-генетическом исследовании (GeneXpert, LPA) положительные результаты получены в 100 и 66,7% случаев.

Выводы:

1. Структура клинических форм ВЛТ представлена следующим образом: чаще остальных был выявлен ТБ МПС – у 41,8% и ТБ костей и суставов у 30,7%.

2. Группа риска по заболеванию ТБ МПС - женщины, средний возраст которых 45,9±16,6, имеют сопутствующую патологию МПС. Диагноз чаще всего верифицирован клинико-рентгенологически.

3. Группа риска по заболеванию ТБ костно-суставной системы – мужчины, средний возраст которых 58,3±15 лет. Большая часть имеют сопутствующую патологию ОПА. В большинстве случаев диагноз верифицирован клинико-рентгенологически.

4. Проведённый нами анализ подтвердил бесспорные преимущества современных молекулярно-генетических методов, в особенности метода LPA, по показателям чувствительности по сравнению с традиционными методами лабораторной диагностики ВЛТ.

5. Данное исследование показало, что чувствительность диагностических методов значительно зависит от диагностического материала. Таким образом, мы рекомендуем совместное использование современных ускоренных методов (культивирования ВАСТЕС MGIT 960 и молекулярно-генетических) и традиционных методов лабораторной диагностики ВЛТ.

Литература

1. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика / И. И. Солонко, Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрыгина и др. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – № 6. – С. 22-28.

2. Использование ускоренных методов выявления внелёгочного туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью / Д. К. Кожомкулов, К. М. Муқанбаев, М. Д. Кожомкулов и др. // Вестник Авиценны. – 2018. - № 20. – С. 224-229.

3. A Comparative Evaluation of the New Genexpert MTB/RIF Ultra and other Rapid Diagnostic Assays for Detecting Tuberculosis in Pulmonary and Extra Pulmonary Specimens / J. Osei Sekyere, N. Maphalala, L. A. Malinga et al. // Sci Rep. – 2019. - № 9. – P. 16587.

4. Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance / M. Kohli, I. Schiller, N. Dendukuri et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. - № 12768. – P. 8.