
РАЗДЕЛ III

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

УДК 616-002.5-07

Скрягина Е.М.¹, Гуревич Г.Л.¹, Астровко А.П.¹, Николенко Е.Н.¹, Дюсьмикеева М.И.¹,
Яцкевич Н.В.¹, Солодовникова В.В.¹, Калечиц О.М.¹, Бородина Г.Л.², Кривонос П.С.²,
Кривошеева Ж.И.², Журкин Д.М.², Михайлова О.В.², Антонова Н.П.², Скрягин А.Е.²

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Диагностика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на современном этапе

Введение

Туберкулез (ТБ) в Республике Беларусь в последние два десятилетия продолжает оставаться распространенным заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. На фоне снижения заболеваемости и смертности от ТБ в Республике Беларусь, постепенного улучшения результатов лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ), была установлена неблагоприятная тенденция нарастания лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ). Из года в год увеличивается число случаев ВИЧ-ассоциированного ТБ (ТБ/ВИЧ), растет уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) среди всех категорий пациентов, больных ТБ. Распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ-ТБ) в Республике Беларусь в последние годы переводит его в разряд болезней с тяжелым прогрессирующим течением и высокой летальностью. Экономические потери общества, связанные с ТБ, обусловлены как высокой стоимостью лечения, в первую очередь лекарственно-устойчивых форм заболевания, так и длительной, а зачастую и полной утратой трудоспособности и связанными с этим значительными затратами на социальное обеспечение по инвалидности.

Эпидемиологическое значение пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, в особенности множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ), заключается в том, что они являются опасным источником туберкулезной инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности от туберкулеза.

Приобретенная лекарственная устойчивость отражает адекватность и эффективность проведения химиотерапии у впервые выявленных пациентов, больных туберкулезом. Данный вид устойчивости чаще встречается среди пациентов с длительно протекающим туберкулезом, с наличием обширного деструктивного процесса в легочной ткани, а также при назначении многочисленных схем лечения в анамнезе.

Уровень первичной лекарственной устойчивости находится в прямой зависимости от уровня приобретенной лекарственной устойчивости. Чем больше пациентов-бактериовыделителей с ЛУ-ТБ, тем больше риск заражения лекарственно-устойчивыми микобактериями

и появления новых случаев с первичной лекарственной устойчивостью. Поэтому показатель первичной лекарственной устойчивости с эпидемиологической точки зрения отражает качество выявления и лечения туберкулеза, а также мер по изоляции бактериовыделителей.

Все вышеперечисленное обусловило необходимость разработки и внедрения новых подходов к диагностике ТБ, в том числе М/ШЛУ-ТБ.

Цель исследования

Изучение факторов риска развития резистентных форм туберкулеза, определение группы больных туберкулезом с высоким риском развития множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза, выявление отличительных особенностей ранних клиничко-рентгенологических и бактериологических проявлений М/ШЛУ-ТБ и оптимизация схемы диагностической тактики в этих группах.

Материалы и методы

В исследование были включены положительные по микроскопии новые и ранее леченные пациенты с ТБ, в возрасте 15 лет и старше, подтвердившие свое согласие на участие в проведении исследования.

Базы данных были проанализированы с использованием программы STATA (Выпуск10.0, Stata Corporation, College Station, TX, США).

Результаты и обсуждение

В целом, 94,6% пациентов были включены в исследование, из них 80,0% были мужчины; 96,2% были рождены в Беларуси, средний возраст составил 46 лет (интервал 15–91). Вновь диагностированные случаи составили 69,5%, количество пациентов с данными о предыдущем лечении по поводу ТБ составило 30,5%. МЛУ-ТБ был обнаружен у 45,5% включенных в исследование пациентов, и ШЛУ-ТБ – у 11,9% всех пациентов с МЛУ-ТБ.

94,9% пациентов, включенных в исследование, имели законченное среднее и высшее образование (средняя школа, техникум или университет), 86,2% отметили, что проживают с 1–3 членами семьи и 95,9% подтвердили, что квартира (дом), где они проживают, принадлежит им на правах собственности или они арендуют жилье. Почти половина от всех включенных пациентов (49,0%) отнесла себя к безработным (не имеющим постоянной работы) и 14,8% отметили предыдущее пребывание в местах лишения свободы в течение последних 10 лет. Всего 21,4% пациентов заявило о ежедневном курении табака (и отметили, что имели эту привычку в течение последних 5 лет), и 57,4% отметили злоупотребление алкоголем (определяемое, как употребление не менее 5 стандартных единиц алкоголя в течение одного дня на протяжении последнего месяца). От общего количества включенных в исследование пациентов 5,4% имели сочетанную ко-инфекцию ВИЧ, у 92,9% подтвержден ВИЧ-отрицательный статус и у 1,7% на момент завершения проведения исследования статус ВИЧ остался неизвестным.

Как и ожидалось, факт наличия предшествовавшего противотуберкулезного лечения явился наиболее сильным независимым прогностическим фактором риска МЛУ-ТБ ($p < 0,001$). Дополнительные факторы были также установлены в качестве независимо коррелирующих с риском развития МЛУ-ТБ в мультивариантном анализе. Во-первых, возраст старше 35 лет в момент установления диагноза отрицательно коррелировал с вероятностью МЛУ-ТБ ($p = 0,021$). Пациенты с указанием на нахождение в местах лишения свободы имели статистически значимое увеличение вероятности развития МЛУ-ТБ ($p = 0,009$), так же, как и те, кто имел инвалидность ($p = 0,010$). Обращает внимание, что пациенты, злоупотребляющие алкоголем в количестве пяти и более единиц в течение одного дня в течение месяца, имели повышенный риск развития МЛУ-ТБ ($p = 0,038$). Курящие также, согласно исследованию, имели больший риск ($p = 0,021$). Мультивариантный анализ также показал, что наличие ВИЧ-инфекции является сильным независимым прогностическим фактором риска МЛУ-ТБ ($p = 0,001$). Корреляции между МЛУ-ТБ и полом пациента, страной рождения, уровнями образования, условий проживания не были подтверждены как статистически значимые.

Установлены следующие группы пациентов, больных туберкулезом, с высоким риском развития МЛУ-ТБ, в отношении которых показано применение алгоритма ускоренной бактериологической диагностики: 1) с неудачей в лечении, т. е. пациенты, у которых результат анализа мокроты оставался положительным в конце повторного курса лечения, частота риска МЛУ – 78,8%; 2) с рецидивом ТБ – 41,4%; 3) после прерывания лечения – 40,4%; 4) впервые выявленные пациенты с установленным контактом с больными МЛУ-ТБ – 75,5%.

Были проанализированы клинические и рентгенологические особенности 56 впервые выявленных пациентов, поступивших в клинику ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», у которых в дальнейшем был установлен диагноз туберкулеза легких с МЛУ. В качестве контроля служили 425 пациентов, у которых в последующем был подтвержден туберкулез легких с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным лекарственным средствам. В исследование не включались пациенты с сопутствующими заболеваниями и состояниями, способными влиять на клиническую презентацию туберкулеза легких: ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, алкогольная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, онкологические заболевания, длительный прием глюкокортикоидов. При поступлении пациентов в клинику не отмечалось различий в основных жалобах между двумя группами. Однако среди вновь выявленных пациентов с ЛЧ-ТБ преобладали пациенты с более выраженными поражениями легких. Патологический процесс у больных ЛЧ-ТБ характеризовался большей распространенностью с преобладанием двустороннего поражения, более частой деструкцией. Микроскопическое исследование мазков мокроты пациентов с МЛУ-ТБ значительно реже оказывалось положительным, а подтверждение диагноза методом посева на плотной питательной среде требовало у них гораздо большего времени, чем у больных ЛЧ-ТБ.

Таким образом, выявлены особенности МЛУ в дебюте заболевания: меньшая распространенность процесса – в пределах одной доли у 64% пациентов, при ЛЧ-ТБ – у 14% ($p < 0,001$); двусторонний процесс – у 9%, при ЛЧ-ТБ – у 52% ($p < 0,001$); менее частые деструктивные изменения – у 38%, при ЛЧ-ТБ – у 75% ($p < 0,001$); наличие каверн – у 7%, при ЛЧ-ТБ – у 19% ($p = 0,048$) пациентов; менее частое подтверждение бактериовыделения методом прямой микроскопии – у 62%, при ЛЧ-ТБ – у 78% ($p = 0,018$); более длительный период до появления роста микобактерий туберкулеза (МБТ) на плотной питательной среде – $Me = 37$ ($min = 21$; $max = 48$), при ЛЧ-ТБ – $Me = 26$ ($min = 21$; $max = 34$) дней, ($p < 0,001$).

Для осуществления поставленной задачи по изучению клинико-рентгенологических особенностей множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза было проведено комплексное клинико-рентгенологическое с выполнением компьютерной томографии и бактериологическое обследование 125 пациентов в возрасте от 29 до 67 лет с впервые выявленным легочным ТБ, в том числе 109 пациентов с МЛУ-ТБ и 16 пациентов с ШЛУ-ТБ. Критерием исключения из исследования был внелегочный ТБ, пациенты с ТБ моложе 18 лет и ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых установленным фактом является появление атипичных рентгеновских синдромов при нарастании иммуносупрессии.

Компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась до начала этиологического лечения или не позднее 1 месяца от начала противотуберкулезной терапии. У всех пациентов диагноз мультирезистентного или лекарственно-чувствительного ТБ легких был верифицирован обнаружением МБТ в мокроте методом посева и/или молекулярно-генетическими методами.

У всех пациентов определялось бактериовыделение при культуральном методе исследования, и всем проводили тест на лекарственную чувствительность МБТ.

По клинико-рентгенологическим диагнозам пациенты распределились следующим образом: очаговый туберкулез легких выявлен у 7 (6,4%) при МЛУ-ТБ и ни в одном случае при ШЛУ-ТБ. Преобладал инфильтративный туберкулез легких – в 83,5% и 68,8% случаев соответственно; диссеминированные процессы в легких диагностированы в 7,3% при МЛУ-ТБ и в 25%

при ШЛУ-ТБ; казеозная пневмония – в 0,9% и 6,3% соответственно. При ШЛУ-ТБ чаще, чем при МЛУ-ТБ встречались диссеминированные процессы и наличие плеврита – в 12,5% случаев против 8,3%.

Компьютерно-томографическая (КТ) семиотика у пациентов с М/ШЛУ-ТБ изучалась по 14 параметрам. Отмечалась наибольшая частота визуализации таких типичных для туберкулеза легких КТ-синдромов как очаги с фокусами (47,7%) и альвеолярная инфильтрация, патоморфологической основой которой является казеозный некроз с зоной перифокального воспаления. Определялись также полостные образования в легких, жидкость в плевральной полости, увеличение внутригрудных лимфоузлов более 1 см. В группе пациентов с МЛУ-ТБ (n=109) у 45,9% были поражены оба легких, распространенность процесса более 2 сегментов составляла 61,5%, объем поражения верхней доли был наибольшим (39,9%), плевра вовлекалась в процесс в 62,4% случаев. В группе пациентов с ШЛУ-ТБ указанные в 1-й группе тенденции сохранялись.

При осуществлении диагностики МЛУ-ТБ, независимо от способа выявления пациентов, приоритетное значение имеет определение возбудителя заболевания. Необходимо в полной мере обеспечить качественный сбор, быструю транспортировку мокроты, а также как можно быстрее установить профиль лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к основным и резервным противотуберкулезным лекарственным средствам.

В результате комплексной оценки эффективности различных современных лабораторных технологий было установлено, что применение молекулярно-генетических методов, в частности GeneXpert TB, Хайн-тест, LPA, позволяет более чем в 2,5 раза ускорить выявление ТБ и МЛУ-ТБ, достоверно увеличить результативность исследования и получить существенный экономический эффект.

На основании этих исследований в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» был разработан алгоритм диагностики ТБ и МЛУ-ТБ, основанный на использовании бактериоскопии, ускоренного бактериологического и молекулярно-генетических методов, утвержденный приказом МЗ РБ № 601 от 30.05.2017 г. «Об утверждении клинического руководства по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм». Данный алгоритм в настоящее время используется в работе всех организаций здравоохранения, осуществляющих диагностику ТБ.

Для пациентов с неинформативными результатами исследований мокроты в нашем Центре был разработан новый метод, основанный на использовании видеоторакоскопии с комплексным гистологическим, молекулярно-генетическим и бактериологическим исследованием биопсийных тканевых образцов. Его внедрение позволило увеличить удельный вес верификации диагноза ТБ и МЛУ-ТБ с 70 до 95,7% и получить существенный экономический эффект за счет сокращения сроков диагностики и лечения.

Выводы

1. Определены факторы риска развития резистентных форм туберкулеза: наличие предшествующего противотуберкулезного лечения явилось наиболее сильным независимым прогностическим фактором риска МЛУ-ТБ. Установлены дополнительные факторы, независимо коррелирующие с риском развития МЛУ-ТБ: возраст старше 35 лет в момент установления диагноза отрицательно коррелировал с вероятностью МЛУ-ТБ; пациенты с указанием на нахождение в местах лишения свободы, пациенты, имеющие инвалидность; пациенты, злоупотребляющие алкоголем в количестве пяти и более единиц в течение одного дня в течение месяца; курящие имели статистически значимое увеличение вероятности развития МЛУ-ТБ.
2. Установлены группы риска, в отношении которых показано применение алгоритма ускоренной бактериологической диагностики множественной лекарственной устойчивости с использованием автоматизированной системы: 1) с неудачей в лечении, т. е. пациенты,

-
- у которых результат анализа мокроты оставался положительным в конце повторного курса лечения; 2) с рецидивом заболевания; 3) после прерывания лечения; 4) впервые выявленные пациенты с установленным тесным контактом с больными МЛУ-ТБ.
3. Выделение групп пациентов, которым показано применение алгоритма ускоренной бактериологической диагностики МЛУ-ТБ с использованием автоматизированной системы, позволяет раньше назначить адекватную противотуберкулезную терапию, что коррелирует с успехом лечения.
 4. Выявлены отличительные особенности МЛУ в дебюте заболевания: МЛУ-ТБ характеризуется меньшей распространенностью процесса, более редкими рентгенологическими признаками распада, менее частым формированием каверн, более частым отрицательным результатом микроскопии мокроты и более длительным временем роста МБТ на плотной питательной среде по сравнению с ЛЧ-ТБ.
 5. При компьютерно-томографическом исследовании отмечалась наибольшая частота визуализации таких типичных для туберкулеза легких КТ-синдромов как очаги и альвеолярная инфильтрация, полостные образования в легких, жидкость в плевральной полости, увеличение внутригрудных лимфоузлов свыше 1 см. В группе пациентов с МЛУ-ТБ у 45,9% были поражены оба легких, распространенность процесса более 2 сегментов составляла 61,5%, объем поражения верхней доли был наибольшим – 39,9%, плевра вовлекалась в процесс в 62,4% случаев. В группе пациентов с ШЛУ-ТБ указанные тенденции сохранялись.
 6. Применение молекулярно-генетических методов, в частности GeneXpert TB, Хайн-тест, LPA, позволяет более чем в 2,5 раза ускорить выявление ТБ и МЛУ-ТБ, достоверно увеличить результативность исследования и получить существенный экономический эффект.
-

УДК 616.24-002.5-037

Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Калечиц О.М., Астровко А.П., Тарасов О.В., Николенко Е.Н., Белько А.Ф., Бобрукевич Е.Л.

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Медико-социальные детерминанты в прогнозировании МЛУ туберкулеза легких у пациентов с отрицательной микроскопией и диагностическая тактика врача

Введение

В последние годы получены новые научные сведения о патогенезе и клинике множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ) легких и даны практические рекомендации по лечению пациентов с этой патологией [3, 5, 9, 10]. Однако своевременная диагностика МЛУ-ТБ, особенно при отрицательной микроскопии мокроты остается по-прежнему актуальной проблемой фтизиатрии, требующей научных исследований с целью повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ легких и предупреждения трансмиссии микобактерий туберкулеза (МБТ) [8, 11]. Актуальность своевременной диагностики МЛУ-ТБ подтверждает тот факт, что среди всех новых случаев МЛУ-ТБ легких удельный вес пациентов с отрицательной бактериоскопией мокроты достаточно высокий и составил в 2014 г. 44,0%, в 2015 г. – 40,1%, в 2016 г. – 34,6%.

Данные ведомственной статистической отчетности по Республике Беларусь за последние годы свидетельствует о недостаточно используемой врачами доказательной базы при установлении диагноза МЛУ-ТБ легких у пациентов с отрицательной микроскопией мокроты. Так,