

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ

Е. А. БОРОДУЛИНА, А. Т. ИНЬКОВА, Б. Е. БОРОДУЛИН, Л. В. ПОВАЛЯЕВА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, Россия

Цель: оптимизировать выявление туберкулеза в пульмонологическом отделении.

Материалы и методы. В пульмонологическом отделении пациентам с подозрением на туберкулез проводили диагностический минимум: ставили пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проводили анализ мокроты (трехкратно) и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) методами микроскопии по Цилю – Нильсону, в лаборатории противотуберкулезной службы диагностический материал исследовали с помощью GeneXpert MTB/RIF, Bactec MGIT. Проанализировали результаты диагностического процесса у 70 больных с этиологически подтвержденным диагнозом.

Результаты. Целенаправленный опрос, сбор анамнеза были информативными в 4%, проба с АТФ – в 27,1%, GeneXpert MTB/RIF – в 100%, Bactec MGIT – в 97,1%. Внедрение ускоренных методов диагностики в пульмонологическом отделении сокращает средний койко-день от поступления до установления диагноза туберкулеза и перевода в противотуберкулезный стационар до $9,80 \pm 4,72$ дня. Молекулярно-генетический метод можно рекомендовать в общую лечебную сеть как диагностический минимум при обследовании пациентов с высоким риском подозрения на туберкулез.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, микроскопия, БАЛЖ, молекулярно-генетический метод, Bactec MGIT, GeneXpert MTB/RIF

Для цитирования: Бородулина Е. А., Инькова А. Т., Бородулин Б. Е., Поваляева Л. В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 22-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26

WAYS TO OPTIMIZE DETECTION OF TUBERCULOSIS IN A PULMONOLOGY UNIT

E. A. BORODULINA, A. T. INKOVA, B. E. BORODULIN, L. V. POVALYAEVA

Samara State Medical University, Samara, Russia

The objective: to optimize detection of tuberculosis in a pulmonology unit.

Subjects and methods. In a pulmonology unit, patients suspected of having tuberculosis had a minimum number of diagnostic tests: a skin test with tuberculous recombinant allergen, three consecutive Ziel-Nelson microscopies of sputum and fluids of bronchoalveolar lavage, and in the laboratory of TB services they performed GeneXpert MTB/RIF, Bactec MGIT. Results of the diagnostics were analyzed in 70 patients with etiologic confirmation of diagnosis.

Results. A targeted inquiry and taking the patient's history were informative in 4% of cases, skin test with TRA – in 27.1%, GeneXpert MTB/RIF – in 100%, and Bactec MGIT – in 97.1%. Introduction of express diagnostic methods to a pulmonology unit reduced the average number of bed-days from admission to diagnostics of tuberculosis and transfer to a TB in-patient unit down to 9.80 ± 4.72 days. Molecular genetic methods can be recommended for introduction to general medical services as a diagnostic minimum when examining patients with a high risk of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, tuberculous mycobacteria, microscopy, fluids of bronchoalveolar lavage, molecular genetic methods, Bactec MGIT, GeneXpert MTB/RIF

For citations: Borodulina E.A., Inkova A.T., Borodulin B.E., Povalyeva L.V. Ways to optimize detection of tuberculosis in a pulmonology unit. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 5, P. 22-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26

Своевременное выявление больных туберкулезом в первичном звене здравоохранения является определяющим фактором как в выздоровлении пациента, так и эпидемической обстановки по туберкулезу в целом [2]. Средние сроки диагностики туберкулеза в общей лечебной сети составляют 1,5-2,0 мес. Наиболее часто с проблемой диагностики туберкулеза сталкивается врач-пульмонолог стационарного отделения [2, 8]. Обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) имеет решающее значение не только для диагностики туберкулеза, оно чрезвычайно важно при прогнозировании течения процесса, выборе рациональной схемы лечения и правильной оценке его эффективности [1, 7]. Наиболее надежным способом подтверждения диагноза туберкулеза легких является обнаружение

Mycobacterium tuberculosis в мокроте или бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) [3, 4, 9].

Основными методами подтверждения диагноза туберкулеза остаются сочетание микроскопического и бактериологического методов выявления МБТ [7, 14]. Бактериоскопическое исследование является доступным, быстрым и дешевым методом выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Однако метод эффективен в основном у пациентов с прогрессирующим, деструктивным туберкулезом [6, 15]. Бактериоскопические методы имеют такие недостатки, как низкая чувствительность, невозможность дифференцировать микобактерии туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий и определить жизнеспособность микобактерий [13, 15].

В последнее десятилетие получили распространение молекулярно-генетические методы (МГМ) выявления ДНК МБТ, самый применяемый в настоящее время – GeneXpert MTB/RIF [5, 12, 14]. Основными недостатками этого метода являются высокая стоимость, необходимость хорошо оснащенных лабораторий, высокая квалификация персонала. Эти ограничения не позволяют широко использовать методику в первичном звене здравоохранения, возможности применения GeneXpert MTB/RIF имеются только в специализированных лабораториях противотуберкулезных учреждений. Методика GeneXpert MTB/RIF не определяет жизнеспособность выявляемых микобактерий, в результате чего возможны ложноположительные результаты [6, 15]. В настоящее время в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений используют GeneXpert MTB/RIF как экспресс-метод для поиска МБТ при обязательном параллельном применении классических методов диагностики [7, 10, 11].

Цель: оптимизировать выявление туберкулеза в пульмонологическом отделении.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2 пульмонологических отделениях (150 коек) городской больницы, принимающей ежедневно больных пульмонологического профиля по экстренной помощи. При поступлении пациентов с легочной патологией и с подозрением на туберкулез проводилась консультация фтизиатра с обязательным выполнением диагностического минимума. При опросе выяснялись наличие контакта с больным туберкулезом, перенесенный туберкулез в анамнезе, отягощенная наследственность. Уже в приемном отделении всем проводили рентгенограмму в прямой и боковой проекции, анализ мокроты на МБТ методом микроскопии по Цилю – Нильсену. В стационаре в течение первых 2 сут ставилась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), 3-кратно повторялась микроскопия мокроты с обязательным взятием утренней порции. При отрицательном результате проводили забор БАЛЖ при бронхоскопии и ее исследование. Диагностический материал направляли на МГМ GeneXpert MTB/RIF и на посев (Bactec MGIT) в лабораторию противотуберкулезной службы. В анализ включены только случаи туберкулеза с подтвержденным положительным анализом на МБТ.

Результаты исследования

В пульмонологическом отделении за 10 мес. 2017 г. из 1 900 госпитализированных пациентов подозрение на туберкулез было у 350 больных. Туберкулез, подтвержденный бактериологически, выявлен у 70 пациентов. Среди пациентов с уста-

новленным диагнозом туберкулеза легких мужчин было 72,8% (51/70), женщин – 27,2% (19/70), соотношение 3:1, возраст от 18 до 70 лет ($36,4 \pm 9,3$).

При проведении диагностического минимума при поступлении контакт с больным туберкулезом выяснен при опросе только в 4 (5,7%) случаях, в 1 случае пациент вернулся из мест лишения свободы. Относились к группам риска по соматическим заболеваниям 78,5% (55), из них пациенты с ВИЧ-инфекцией составили 68,5% (48).

По данным рентгенологического обследования инфильтраты, характерные для туберкулезного поражения, были в 62,8% (44) случаях, все они описывались рентгенологом как неомогенные, с нечеткими контурами, с дорожкой к корню легкого. В 11,4% (8) диагностировался плевральный выпот. В 24,2% (17) выявлена двусторонняя диссеминация, чаще мелкоочаговая, по всем легочным полям. В 1 случае установлено наличие деструкции, фиброза легочной ткани, смещение органов средостения в пораженную сторону. Всем пациентам ставилась проба с АТР. Положительный результат был в 27,1% (19), при этом папула более 15 мм – в 89,4% (17), гиперемия – 2 случая. Отрицательный результат – в 72,9% (48).

ВИЧ-инфекция была выявлена у 72,9% (48) пациентов, из них состояли на учете в СПИД-центре 45,8% (22) в течение 3-5 лет, принимали АРТВ-терапию 50% (11), выявлена ВИЧ-инфекция впервые при данной госпитализации у 54,2% (26).

При проведении анализа мокроты методом микроскопии по Цилю – Нильсену КУМ выявлены в 24,3% (17), эти пациенты переведены в противотуберкулезный стационар, кроме 1 больного, перевод которого был невозможен из-за тяжести состояния, он умер на 3-и сут поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Пациентам с положительным анализом на КУМ по совокупности клинико-рентгенологических и лабораторных данных поставлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез в 8,3% (1), диссеминированный туберкулез в 23,5% (4), инфильтративный туберкулез в стадии распада – в 70,5% (12) случаев.

Бронхоскопия со взятием БАЛЖ на БК проведена в 74,2% (52), отказались от обследования 25,7% (18). По результатам исследования БАЛЖ методом бактериоскопии обнаружены КУМ в 21,1% (11/52). У этих пациентов по данным клинико-рентгенологического обследования поставлены диагнозы: инфильтративный туберкулез – у 91% (10/11), плеврит туберкулезной этиологии с туберкулезом бронхов – у 9% (1/11). Сроки постановки диагноза для этих пациентов составили $7,2 \pm 1,3$ койко-дня. Пациенты с обнаружением КУМ в БАЛЖ были переведены в противотуберкулезный стационар, кроме 1 больного ВИЧ-инфекцией с инфильтративным туберкулезом, который умер в отделении реанимации и интенсивной терапии на 5-е сут после поступления.

Полученный в первые 3 сут поступления в пульмонологическое отделение диагностический материал от больного (мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость) направляли на исследование с помощью GeneXpert MTB/RIF и Bactec MGIT в лабораторию противотуберкулезной службы. Отрицательные анализы на КУМ при бактериоскопии и БАЛЖ среди направленных анализов составили 60% (42). При исследовании с помощью GeneXpert MTB/RIF получены в 100% положительные результаты. За это время в ОРИТ умер еще 1 пациент с диагнозом диссеминированного туберкулеза, в переводе которого в профильное учреждение было отказано из-за отрицательного анализа мокроты и БАЛЖ на КУМ, по результатам патолого-анатомического обследования у пациента диагностирован милиарный туберкулез. При посеве всех образцов диагностического материала на жидкие среды (Bactec MGIT) получен рост микобактерий в 97,1% (68) случаев (табл.).

По результатам обследования поставлены диагнозы: инфильтративный туберкулез – 62,2% (44), диссеминированный туберкулез – 22,2% (16), экссудативный плеврит туберкулезной этиологии – 11,4% (8), по 1 (2,1%) случаю милиарный и фиброзно-кавернозный туберкулез. Направлены на лечение в противотуберкулезное лечебное учреждение 67 (95,7%) пациентов, умерло в отделении реанимации и интенсивной терапии 3 (4,2%). Средний койко-день от поступления до установления

диагноза туберкулеза и перевода в противотуберкулезный стационар составил $9,80 \pm 4,72$ дня.

Заключение

Сложившаяся многолетняя практика по выполнению стандартного диагностического минимума при подозрении на туберкулез у пациента в пульмонологическом отделении показывает низкую эффективность, метод бактериоскопии, наиболее доступный в общей лечебной сети, позволяет выявить туберкулез только в 24,2% от всех случаев с бактериологическим подтверждением туберкулеза. Анамнез и выявление возможного контакта оказываются информативными на момент поступления пациента только в 4%, кожная проба с АТР положительна в 27,1%. Применение экспресс-метода GeneXpert MTB/RIF позволило выявить МБТ в течение 2 нед. от начала госпитализации с подтверждением положительного результата на жидких средах (Bactec MGIT) в 97,1%.

Целесообразно рекомендовать в первичное звено здравоохранения МГМ GeneXpert MTB/RIF для обследования пациентов с подозрением на туберкулез. Применение GeneXpert MTB/RIF как экспресс-метода в выявлении ДНК МБТ позволит значительно сократить сроки выявления туберкулеза.

Благодарность: авторы выражают благодарность главному врачу ГБУЗ СО «СГБ № 4» Виктор Наталье Николаевне.

Таблица. Диагностика туберкулеза, проведенная в условиях стационара

Table. In-patient diagnostics of tuberculosis

Параметр	Факт проведения		Положительный результат	
	абс.	%	абс.	%
Кожная проба с АТР	70	100	19	27,1
Микроскопия мокроты по Цилю – Нильсену	70	100	17	24,3
Бронхоскопия со взятием БАЛЖ	52	74,2	11	21,1
GeneXpert MTB/RIF	70	100	70	100
Bactec MGIT	70	100	68	97,1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадлеева М. В., Басаева А. Г., Дементьева К. Н. Методы выявления микобактерий и диагностика туберкулеза // Научные исследования и современное образование. – 2017. – С. 33-35.
2. Бородулина Е. А., Поваляева Л. В., Бородулина Э. В., Вдоушкина Е. С., Бородулин Б. Е. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 89-93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
3. Бородулина Э. В., Суслин С. А. Совершенствование организации диагностики туберкулеза в практике участкового терапевта // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н. А. Семашко. – 2017. – № 4. – С. 16-21.
4. Гуревич Л. Г., Скрягина Е. М., Залутская О. М. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 14-19. DOI:10.21292/2075-1230-2014-0-1-14-19
5. Ерохин В. В., Черноусова Л. Н. Значение молекулярно-генетических исследований в модернизации фтизиатрии // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 52-53.
6. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Биологические свойства возбудителя у больных туберкулезом легких при различных путях выявления заболевания // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 7. – С. 78-81.
7. Прилуцкий А. С., Роговая Ю. Д. Методы специфической диагностики туберкулеза: современный взгляд на проблему // Наука и инновации в медицине. – № 2 (6). – С. 44-51.
8. Родионова Ю. Д., Гусякова О. А., Лямин А. В., Бородулина Е. А., Козлов А. В. Оценка влияния условий хранения мокроты на витальные свойства микобактерий туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 42-46. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-1-42-46.
9. Серегина В. А., Будрицкий А. М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 7-17.
10. Boehme C., Saacks S., O'Brien R. The changing landscape of diagnostic services for tuberculosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 17-31 DOI: 10.1055/s-0032-1333468.
11. Mansfeld M., Kirk O., Lundgren J., Efsen A., Podlekareva D. et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for hiv/tb coinfectd patients across Europe // HIV Medicine. – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 544-552.
12. Penz E., Boffa J., Roberts D. J., Fisher D., Cooper R., Ronksley P. E., James M. T. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (3). – P. 278-284, DOI: 10.5588/ijtld.14.0262
13. Raznatovska O. M., Yasinskiy R. M., Konakova O. V., Berland J. L., Gauhier M. Use of the genotype mtbdrplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2 (101). – С. 210-216. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741
14. Steingart K. R., Sohn H., Schiller I., Kloda L. A., Boehme C. C., Pai M., Dendukuri N. Xpert® TB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // Cochrane Database Syst Rev. – 2013;1:CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.
15. Zalutskaya O. M., Sagalchik E. R., Surkova L. K. Rukovodstvo po laboratornoi diagnostike tuberkuleza [Guide to laboratory diagnostics of tuberculosis]. Minsk, RB; 2013. – 135 p.

REFERENCES

1. Badleeva M.V., Basaeva A.G., Dementieva K.N. *Metody vyyavleniya mikobakteriy i diagnostika tuberkuleza. Nauchnye issledovaniya i sovremennoe obrazovanie*. [Methods of mycobacteria detection. Research and modern education]. 2017, pp. 33-35.
2. Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Borodulina E.V., Vdoushina E.S., Borodulin B.E. Problems of tuberculosis diagnostics in the practice of a chest doctor. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, vol. 10, no. 1, pp. 89-93. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
3. Borodulina E.V., Suslin S.A. Improvement of organization of tuberculosis detection in the practice of a district practitioner. *Byulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obschestvennogo Zdorovya im. N. A. Semashko*, 2017, no. 4, pp. 16-21. (In Russ.)
4. Gurevich L.G., Skryagina E.M., Zalutskaya O.M. Diagnostic and differential diagnostics of pulmonary tuberculosis on different levels of medical care provision. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 14-19. (In Russ.) DOI:10.21292/2075-1230-2014-0-1-14-19
5. Erokhin V.V., Chernousova L.N. The value of molecular genetic research in the upgrade of phthisiology. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2011, no. 2, pp. 52-53. (In Russ.)
6. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Biological properties of M. tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients using various types of the disease detection. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2014, vol. 158, no. 7, pp. 78-81. (In Russ.)
7. Prilutskiy A.S., Rogovaya Yu.D. Methods of specific diagnostics of tuberculosis: a current view of the problem. *Nauka i Innovatsii v Meditsine*, no. 2 (6), pp. 44-51. (In Russ.)
8. Rodionova Yu.D., Gusyakova O.A., Lyamin A.V., Borodulina E.A., Kozlov A.V. Assessment of impact of sputum storage conditions on the vital properties of tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 42-46. (In Russ.) DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-1-42-46.
9. Seregina V.A., Budritskiy A.M. Current opportunities for pulmonary tuberculosis diagnostics. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 7-17. (In Russ.)
10. Boehme C., Saacks S., O'Brien R. The changing landscape of diagnostic services for tuberculosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 17-31. DOI: 10.1055/s-0032-1333468.
11. Mansfeld M., Kirk O., Lundgren J., Efsen A., Podlekareva D. et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for hiv/tb coinfectd patients across Europe. *HIV Medicine*, 2015, vol. 16, no. 9, pp. 544-552.
12. Penz E., Boffa J., Roberts D.J., Fisher D., Cooper R., Ronksley P.E., James M.T. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19(3), pp. 278-284, DOI: 10.5588/ijtld.14.0262
13. Raznatovska O.M., Yasinskiy R.M., Konakova O.V., Berland J.L., Gauhier M. Use of the genotype mtbdrplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. *Zaporozhsky Meditsynsky Journal*, 2017, 19, no. 101, pp. 210-216. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741
14. Steingart K.R., Sohn H., Schiller I., Kloda L.A., Boehme C.C., Pai M., Dendukuri N. Xpert® TB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013;1:CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.
15. Zalutskaya O.M., Sagalchik E.R., Surkova L.K. *Rukovodstvo po laboratornoi diagnostike tuberkuleza* [Guide to laboratory diagnostics of tuberculosis]. Minsk, RB; 2013. 135 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48.
Тел.: 8 (846) 332-57-35.

Бородулина Елена Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Инькова Анастасия Тимуровна

клинический ординатор кафедры фтизиатрии
и пульмонологии.

Бородулин Борис Евгеньевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

Поваляева Людмила Викторовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

Поступила 18.01.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Samara State Medical University,
48, Pionerskaya St.,
Samara, 443099
Phone: +7 (846) 332-57-35.

Elena A. Borodulina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Anastasiya T. Inkova

Resident of Phthisiology
and Pulmonology Department.

Boris E. Borodulin

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department.

Lyudmila V. Povalyaeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology and Pulmonology Department.

Submitted as of 18.01.2018