

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 124 – 130

Zh. K. Ismailov, E. A. Berikova, C. O. Tutkyshbaev

National Center for Tuberculosis Problems, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: serik\_ot@mail.ru

## THE STRUCTURE OF TUBERCULOSIS OF EXTRAPULMONARY LOCATIONS IN MODERN TIMES

**Abstract.** The aim of this paper is the improvement of treatment effectiveness of patients with extrapulmonary tuberculosis (ETB) on the base of Department for Surgical Therapy of extrapulmonary TB at National Center for TB Problems. Data on 667 patients with different forms of ETB were analyzed: men 375 (55/4%), women 302 (44,6%), patients from age groups of 30-65 years were prevalent. All the patients were conducted the detailed clinical and roentgenological investigations. Out of 667 there were 371 (55.6%) with newly detected with ETB treated under regiment of category 1, 69 (10.3%) had the ETB relapse and 137 (20.5%) treated under category 4 (drug resistant TB), activity of TB process was excluded in 100 (10.9%). At determination of drug sensitivity, the resistant strains of *M. tuberculosis* (MBT) were identified in 73.8% through bacteriological methods while through molecular genetic methods there were 58.9% at XpertMTB/RIF and 83.4% at Hain-test. Multiple drug resistance (MDR) of MBT to isoniazid and rifampicin in association with other anti-TB drugs was determined in 87.5% through bacteriological methods while through molecular genetic tests MDR was identified by Xpert MTB/RIF in 96,6% and by Hain test in 88.9%. Beside the drugs of the 1<sup>st</sup> line there were applied the drugs of the 2<sup>nd</sup> line mainly because of drug resistance. The surgical activity constituted 72,5%. Significant improvement was obtained in 46.0%, improvement in 53,2%, repeated interventions in 0.7%.

**Keywords:** treatment effectiveness, chemotherapy of extrapulmonary tuberculosis, drug resistance, surgical treatment.

УДК 616.-002.5

Ж. К. Исмаилов, Э. А. Берикова, С. О. Туткышбаев

Национальный центр проблем туберкулеза МЗ СР, Алматы, Казахстан

## СТРУКТУРА ТУБЕРКУЛЕЗА ВНЕЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

**Аннотация.** Цель работы – повышение эффективности диагностики и лечения больных с внелегочными формами туберкулеза на базе отделения хирургического лечения внелегочного туберкулеза НЦПТ МЗ СР РК. Проведен анализ данных 667 больных, страдающих различными формами внелегочного туберкулеза. Мужчин было 375 (55,4%), женщин – 302 (44,6%), преобладали больные в возрасте от 30 до 65 лет (57,8%). Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое обследование. Из 667 больных было 371 (55,6%) впервые выявленных с внелегочными формами туберкулеза, леченных по I категории, 69 (10,3%) – с рецидивом и 137 (20,5%) – на лечении по 4 категории (лекарственно-устойчивый ТБ), у 100 (14,9%) активность туберкулезного процесса была исключена. При определении лекарственной чувствительности резистентные штаммы МБТ были выделены в 73,8% бактериологическими методами, молекулярно-генетическими (в 58,9% при XpertMTB/RIF и 83,4% – при Hain-тест). Множественная лекарственная резистентность МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с другими химиопрепаратами – у 87,5% выявлена бактериологическими методами, тогда как молекулярно-генетическими множественная лекарственная устойчивость определена в 96,6% при XpertMTB/RIF и 88,9% при Hain-тесте. Кроме препаратов

основного ряда, использовали резервные препараты, главным образом, из-за устойчивости МБТ к препаратам основного ряда. Хирургическая активность составила 72,5%: значительное улучшение достигнуто в 46,0%, улучшение – 53,2%, повторные операции – 0,7%.

**Ключевые слова:** эффективность лечения, химиотерапия внелегочного туберкулеза, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение.

**Актуальность проблемы.** Период длительного увеличения заболеваемости туберкулезом сменился повсеместным снижением и стабилизацией заболеваемости и смертности [1]. В Казахстане в I квартале 2015 года показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 6,1%, смертность – на 10%. Так, за I квартал 2015 года в Казахстане показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 6,1% и составил 61,6, а смертность – на 10% и составила 3,6 на 100 тысяч населения. В 2014 году показатель заболеваемости в Казахстане по сравнению с 2013 годом снизился на 9,5%, а показатель смертности на 16%. В целом, за последние 10 лет заболеваемость туберкулезом снизилась на 55%, а смертность – на 77% [2]. Отмечается снижение заболеваемости населения туберкулезом с внелегочными локализациями, к примеру, до 18,2 % числа заболевших туберкулезом мочеполовых органов. История изучения внелегочного туберкулеза достаточно длительна и тщательна. Несмотря на малые абсолютные числа заболевших, внелегочные формы туберкулеза играют существенную роль во фтизиатрии, так как некоторые формы внелегочного туберкулеза характеризуются большей частотой фатальных осложнений, значительно снижающих качество жизни. Туберкулез внелегочных локализаций в 60-80% случаях выявляют в запущенной стадии, что требует длительного и сложного лечения, в основном хирургического, которое проводится в 70-80% случаев [3-5]. Существенные изменения произошли в структуре внелегочного туберкулеза [1]. Число сочетанных форм увеличилось в 6 раз и достигло 25,9% [5]. На треть увеличилась заболеваемость туберкулезом костей и суставов (с 20,3 до 34,5 %), к тому же произошел сдвиг в сторону туберкулезного спондилита с неврологическими нарушениями, наиболее инвалидизирующей формы заболевания [4,5]. Отмечено снижение заболеваемости туберкулезом периферических лимфатических узлов с 16,7 до 11,2 %, однако по-прежнему нередки свищевые формы заболевания [6-8]. Несмотря на относительно стабильные эпидемиологические показатели, состояние выявления внелегочного туберкулеза нельзя признать удовлетворительным, что определяет актуальность данного исследования.

**Цель исследования.** Повышение эффективности диагностики и лечения больных с внелегочными формами туберкулеза.

**Материал и методы исследования.** Настоящая работа проводилась в отделения хирургического лечения внелегочного туберкулеза НЦПТ МЗ СР РК. Для выполнения поставленной цели были проанализированы данные 667 больных, страдающих различными формами внелегочного туберкулеза. Анализ пола среди больных существенной разницы не выявил: так, мужчины было – 375 (55,4%), женщин – 302 (44,6%). В структуре заболеваемости туберкулезом внелегочной локализации преобладали больные в возрасте от 30 до 65 лет (57,8%).

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое обследование. Применялись как обязательные (клиническое обследование больного, бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты и другого патологического материала, рентгенологическое исследование, общий анализ крови и мочи), так и дополнительные и факультативные методы (углубленное рентгенологическое исследование, исследование функций печени и почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ЖКТ).

**Результаты и обсуждение.** Среди 667 больных, поступивших в клинику с подозрением на туберкулезное воспаление, было 371 (55,6%) впервые выявленных больных с внелегочными формами туберкулеза, находящихся на лечении I режимами химиотерапии, 69 (10,3%) с рецидивом заболевания и 137 (20,5%) больных на лечении режиме химиотерапии 4 категории, у 100 (14,9%) активность туберкулезного процесса была исключена (рисунок 2).

Из представленного рисунка видно, что среди анализируемых пациентов преобладали больные костно-суставным туберкулезом (60,4%), туберкулез периферических лимфоузлов составил 11,3% случаев.

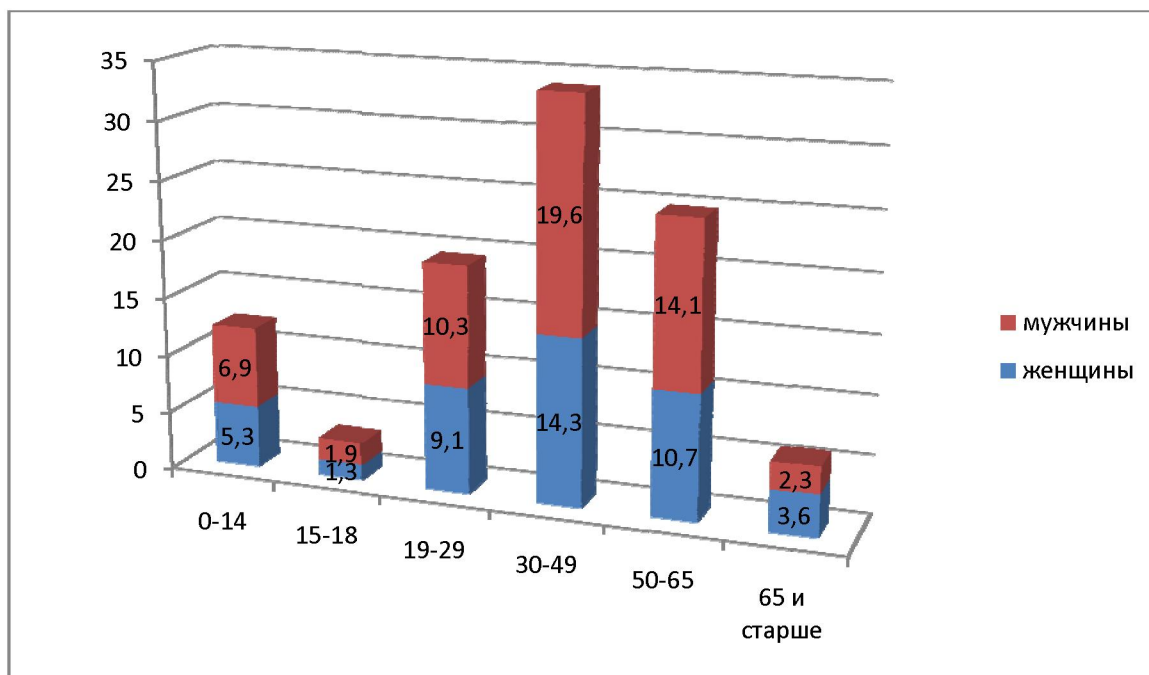


Рисунок 1 – Распределение больных по полу и возрасту

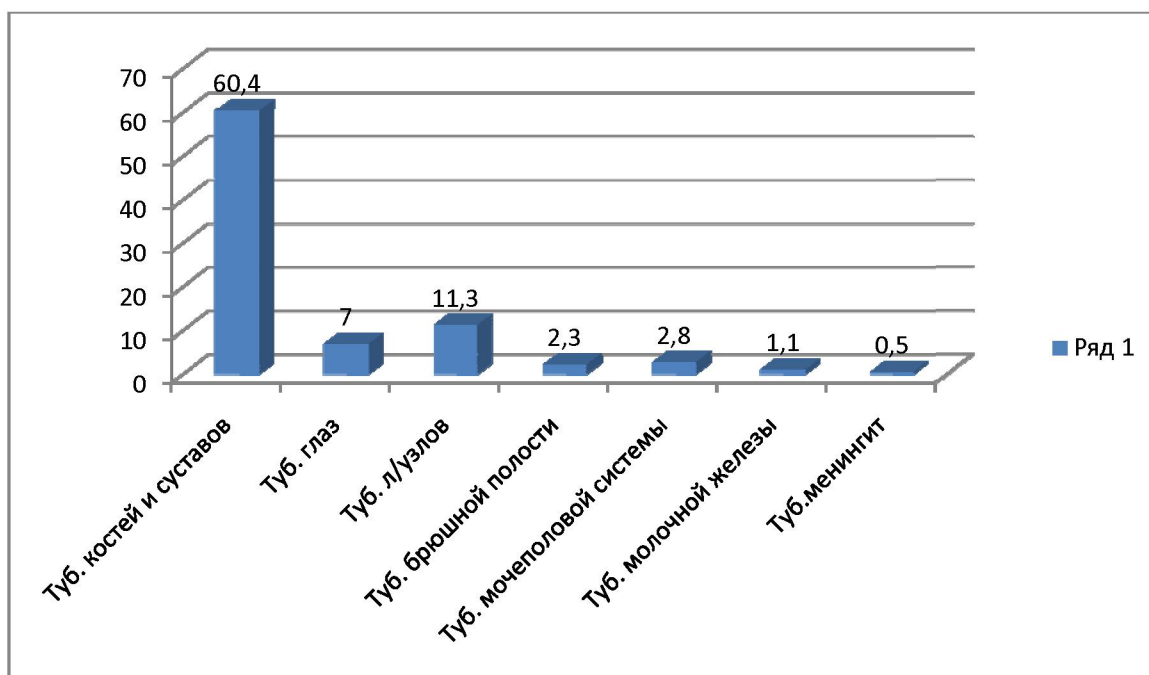


Рисунок 2 – Распределение больных по клинической форме заболевания

Сочетание с туберкулезом легких выявлено в 34 (5,0%) случаях. У данных больных отмечалось наличие грудных симптомов (одышка, кашель с выделением мокроты, влажные хрипы), подтверждающих большую распространенность патологических изменений и в легких.

При поступлении в стационар симптомы интоксикации были выраженными, наблюдалось значительное нарушение общего состояния: повышение температуры тела до фебрильных цифр, слабость, обильное ночное потоотделение, отсутствие аппетита, дефицит массы тела 10 и более кг, значительные изменения со стороны периферической крови. Выраженные симптомы интоксикации отмечены у 147 (26,3%) больных. Умеренные проявления туберкулезной интоксикации

наблюдались у 205 (36,8%) человек. У этих больных отмечено общее состояние без значительных нарушений: температура тела носила субфебрильный характер, быстрая утомляемость, потливость, изменения в периферической крови были умеренными. У 184 (33,0%) больных выявлена слабая степень выраженности клинических проявлений заболевания: отмечались периоды подъема температуры тела до субфебрильных цифр по вечерам, имелаась небольшая слабость и потливость по ночам, изменения со стороны периферической крови выражались в ускорении СОЭ в пределах 15-20 мм/час при неизменной формуле. У 21 (3,7%) больных отсутствовали симптомы туберкулезной интоксикации при тщательном изучении анамнеза, объективном и лабораторном исследовании.

Микобактерии в мокроте были обнаружены различными методами больных с сочетанными поражениями туберкулеза легких в 12 (3,2 %) случаев. В моче МБТ определялись методом микроскопии и при отрицательных посевах у (9,6 %) больных. При микроскопии мазков послеоперационного и пункционного материала выявлены у 77 (19,2%) больных, что свидетельствует о высокой информативности исследуемого материала для диагностики внелегочных форм туберкулеза. Бактериологические методы исследуемого материала позволили выявить МБТ у 130 (32,6%). Очень высокую информативность доказали современные молекулярно-генетические методы исследования, в исследуемом материале МБТ определялись 50,6% при XpertMTB/RIF и Hain-тест - 70,1%. При гистологическом исследовании специфическая клеточная реакция была определена у 304 (76,7%) пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Информативность исследуемого материала при диагностике различными методами

Виды исследования	Исследуемый материал	Количество образцов	Выявлены МБТ или спец. гранулема	
			абс. ч.	%
Микроскопия	Мокрота	364	12	3,2
	Моча	52	5	9,6
	Послеоперационный и пункционный материал	400	77	19,2
Посев на среду Л-Й и при ВАСТЕСМГИТ 960	Послеоперационный и пункционный материал	399	130	32,6
Xpert MTB/RIF	Послеоперационный и пункционный материал	385	195	50,6
Hain-тест	Послеоперационный и пункционный материал	77	54	70,1
Гистологическое	Послеоперационный материал	396	304	76,7
Всего		2073	777	37,4

При определении лекарственной чувствительности резистентные штаммы МБТ были выделены в 73,8% при бактериологических методах. При использовании молекулярно-генетических методов определены в 58,9% при XpertMTB/RIF и 83,4% при Hain-тест. Монорезистентность МБТ была выявлена у незначительного количества пациентов и варьировала от 3,4 до 8,3% случаев. Множественная лекарственная резистентность МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с другими химиопрепаратами – у 87,5% при бактериологических методах. При молекулярно-генетических методах МЛУ определена в 96,6% при XpertMTB/RIF и 88,9% при Hain-тест (рисунок 3).

В комплексе лечебных мероприятий, направленных на излечение больного, этиотропная химиотерапия занимает ведущее место. Всем 577 больным с внелегочными формами туберкулеза в стационарных условиях проводилась химиотерапия (рисунок 4).

Из представленного рисунка видно, что 371 (64,2%) впервые выявленным больным с внелегочными формами туберкулеза назначалась химиотерапия в режиме I категории, 69 (11,9%) с рецидивом заболевания – в режиме II категории и 137 (23,6%) больных – на лечении в режиме химиотерапии IV категории. Из 137 больных, у которых выявлена устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам, 2 (0,3%) назначалась терапия в режиме IV категории ШЛУ ТБ. Из препаратов основного ряда назначались: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Кроме основных препаратов, использовали резервные препараты. Применение

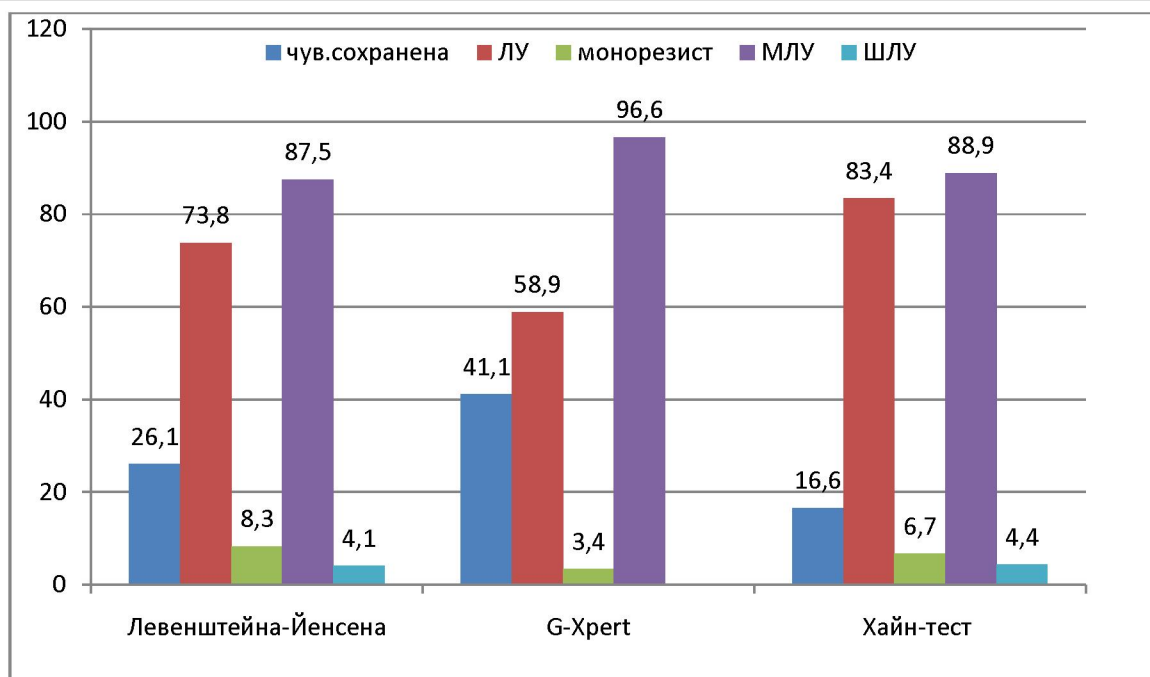


Рисунок 3 – Определение лекарственной чувствительности МБТ различными методами (в % к итогу)

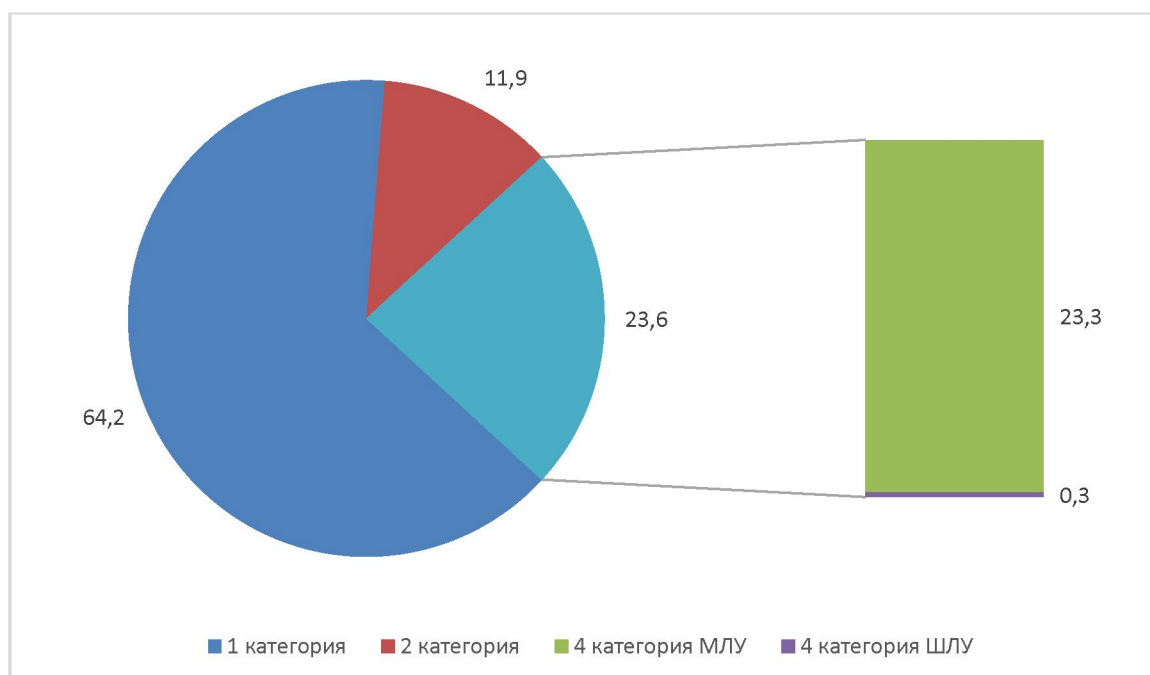


Рисунок 4 – Распределение больных по стандартным схемам химиотерапии (в % к итогу)

резервных препаратов было связано с наличием устойчивости МБТ к препаратам основного ряда, наличием противопоказаний в связи с сопутствующей патологией и развитием неустраняемых побочных реакций на их прием. Из препаратов резервного ряда назначались – протионамид, канамицин, амикацин, этионамид/протионамид, циклосерин, капреомицин, фторхинолоны последних поколений (Моксифлоксацин).

Учитывая психофизиологические особенности пациентов, распространенность процесса, использовали и парентеральные методы введения препаратов (внутримышечно, внутривенно). Кроме специфической химиотерапии, проводилась патогенетическая терапия с целью более

благоприятного течения и исходов туберкулезного процесса (применение физиотерапии, витаминотерапии, массаж, лечебно-физическая культура). Продолжительность лечения больных в отделении составила в среднем 3-6 месяцев и зависела от выраженности и распространенности процесса, уровня лекарственной устойчивости. После стационарного лечения больные направлялись по месту жительства для продолжения лечения. Лечение больных, получившие химиотерапию в режиме I и II категории, было эффективным, 89,9% завершили курс химиотерапии. Из общего числа больных, получавшим препараты резервного ряда, завершили лечение 81,3% случаев, остальные 18,7% продолжали получать химиотерапию.

Наряду с химиотерапией в период стабилизации процесса, для улучшения эффективности лечения у 404 (70,0%) больным туберкулезом внелегочной локализации проводилось оперативное лечение (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение проведенных операций у анализируемых больных

№	Оперативное лечение на органы и системы	Количество операций	
		абс.ч.	%
1	Позвоночника	306	75,7
2	Суставов	54	13,3
3	Лимфатических узлов	67	16,5
4	Мочевыделительной системы	2	0,4
5	Брюшной полости	7	1,7
6	Других локализаций (глаза, молочной железе)	34	8,4
	Всего оперированных больных:	404	70,0
	Всего операций	468	81,7

Хирургическая активность составляет 72,5%. Среди оперативных видов лечения преобладают вмешательства на позвоночнике – 75,7%. Эффективность оперативных вмешательств оценивалась по показателям: значительное улучшение – 46,0%, улучшение – 53,2%, повторные операции – 0,7%

#### **Выводы:**

1. Среди больных с туберкулезом внелегочной локализации преобладали больные туберкулезным спондилитом (60,4%) и туберкулезом периферических лимфоузлов (11,3%).

2. Заболевают туберкулезом внелегочной локализации несколько чаще мужчины (55,4%) и лица наиболее трудоспособного возраста (57,8%).

3. В клинической картине преобладают умеренные (36,8%) и слабые проявления туберкулезной интоксикации (33,0%).

4. Высокой информативностью исследуемого материала обладает послеоперационный и пункционный материалы, позволяющие выявить МБТ бактериологическим методом в 32,6%, ХpertMTB/RIF – в 50,6%, Hain-тестом – в 70,1% и при гистологическом исследовании определить туберкулезную гранулему в 76,7%.

5. Множественная лекарственная устойчивость при туберкулезе внелегочной локализации подтверждена в 87,5% бактериологическими методами и в 88,9-96,6% – молекулярно-генетическими методами.

6. С учетом лекарственной чувствительности назначенная адекватная терапия в стандартных режимах была эффективной, и 89,9% завершили успешно терапию при лечении ППР и 81,3% – при терапии ПВР и ПТР.

7. Повышает эффективность химиотерапии и оперативное лечение (70,0%) с показателями: значительное улучшение – 46,0%, улучшение – 53,2%.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Республике Казахстан. – Алматы, 2015. – 38 с.  
 [2] Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.

- [3] Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез в Западной Сибири / Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков, И.И. Жукова // Пробл. туберкулеза. – 1995. – № 1. – С. 10-12.
- [4] Батыров Ф.А. Деятельность консультативно-поликлинического отделения по выявлению и диагностике внелегочного туберкулеза / Ф.А. Батыров, Л.Н. Шмакова // Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы. – М., 2005. – № 6. – С. 170-173.
- [5] Внелегочный туберкулез: руководство для врачей / Под ред. А. В. Васильева. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 316.
- [6] Гарбуз А.Е. Современное состояние проблемы по внелегочному туберкулезу / А.Е. Гарбуз // Пробл. туберкулеза. – 1998. – № 2. – С. 32-34.
- [7] Голубев Д.Н. Алгоритмизированная врачебная тактика выявления и диагностики туберкулеза мочевых органов / Д.Н. Голубев, Б.И. Новиков // Туберкулез в России: материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 316-318.
- [8] Копалина Л.Г. О значении своевременного выявления внелегочных форм туберкулеза / Л.Г. Копалина, Н.А. Жук, М.В. Левченко // Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы. – М., 2005. – № 6. – С. 44-48.
- [9] Левашев Ю.Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность / Ю.Н. Левашев, А.Ю. Мушкин, А.Н. Гришко // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 4. – С. 3-6.

#### REFERENCES

- [1] Analytical Review of statistical indicators used in the Republic of Kazakhstan. 2015. 38 p. (in Russ).
- [2] Nechayeva J.B., Skachkova E.I., Kucheryavaja D.A. Monitoring of tuberculosis in Russian Federation. Tuberkulyoz i bolezniyogkikh. 2013. N 12. P. 40-49 (in Russ).
- [3] Kulchyavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis in West Siberia, Kulchyavenya E.V., Khomyakov V.T., Zhukova I.I. Problemy tuberkulyoza. 1995. N 1. P. 10-12 (in Russ).
- [4] Batyrov F.A. Work of consultative polyclinic department for identification and diagnostics of extrapulmonary tuberculosis // In: Batyrov F.A., Shmakova L.N. Nauchnye trudy k snjktnejgodovscshine tuberkuloznoj boljnitsy. Moscow, 2005. N 6. P. 170-173 (in Russ).
- [5] Extrapulmonary Tuberculosis: Guidelines for physicians / Red. A. V. Vassiljev. Edit. IKF "Foliant", 2000. P. 316 (in Russ).
- [6] Garbuz A.E. Up-to-daysituation on problem of extrapulmonary tuberculosis // Problemy tuberkulyoza. 1998. N 2. P. 32-34 (in Russ).
- [7] Golubyev D.N. Medicinal tactics of detection and diagnosing the diseases of urinary organs through algorithms / Golubyev D.N., Novikov B.I. // in: Tuberkuljoz v Rossii: Materialy 8-go cjezda ftiziatrov Rossii. M., 2007. P. 316-318 (in Russ).
- [8] Kopalina L.G. About importance of timely detection of extrapulmonary tuberculosis forms / In Kopalina L.G., Zhuk N.A., Levchenko M.V. // In: Nauchnye trudy k snjktnejgodovscshine tuberkuloznoj boljnitsy, Moscow, 2005. N 6. P. 44-48 (in Russ).
- [9] Levashov Yu.N. Extrapulmonary tuberculos Mushkin A.Yu., Grishko A.N. is in Russia: Ofitsialnayactatistika I realnostj // In: Levashov Yu.N. Problemy tuberkulyoza. 2006. N 4. P. 3-6 (in Russ).

#### Ж. Қ. Исмаилов, Э. А. Берікова, С. О. Тұтқышбаев

ҚР ДСӘДМ Туберкулез проблемаларының Ұлттық орталығы, Алматы, Қазақстан

#### ҚАЗІРГІ КЕЗЕНДЕГІ ӨКПЕДЕН ТЫС ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ШОҒЫРЛАНУЫНЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ

**Аннотация.** Жұмыстың мақсаты – ҚР ДСӘДМ ТПҰО өкпеден тыс туберкулезді хирургиялық емдеу бөлімшесінде туберкулездің өкпеден тыс түрлеріне шалдыққан науқастарды анықтау және емдеудің тиімділігін арттыру. Түрлі өкпеден тыс туберкулез түрлерінен зардап шегетін 667 науқастың деректеріне талдау жасалды. 375 (55,4%) ерлер болса, әйелдер – 302 (44,6%) болған, көбінесе 30 жастан 65-ке дейінгі (57,8%) жастағылар. Стационар жағдайындағы барлық науқастарға егжей-тегжейлі клиникалық-рентгенологиялық тексеру жүргізілді. I санат бойынша 667 науқастың ішінен 371 (55,6%) алғаш анықталған өкпеден тыс туберкулез түрі табылған, 69-ы (10,3%) ауруы қайталанған науқастар және 4 санат бойынша ем алған 137 (20,5%) науқаста (дәріге төзімді ТБ), 100 (14,9%) науқаста туберкулез үрдісінің белсенділігі табылмаған. Туберкулез талшықтарының төзімді штамдарына дәрілік сезімталдықты анықтау кезінде бактериологиялық әдістермен 73,8% анықталған болса, Хpert МТВ/РИF молекулалық-генетикалық әдісімен (58,9% және Hain-тестпен 83,4%) анықталған. Бактериологиялық әдістерімен басқа да химиялық препараттарды ұштастыра отырып, туберкулез талшықтарының изониазидке және рифампицинге көптеген дәріге төзімділігі 87,5% анықталса, ал Хpert МТВ/РИF молекулалық-генетикалық әдісімен көптеген дәріге тұрақтылығы 96,6% анықталған, Hain-тестпен 88,9% көрсеткен. Негізгі қатардағы препараттарға туберкулез талшықтарының төзімділігінен негізгі қатардағы басқа да препараттарды қосалқы препараттар ретінде пайдаланған. Хирургиялық белсенділік 72,5% құрады: 46,0%-бен емді айтарлықтай жақсартуға қол жеткізілді, емдеуді жақсарту 53,2%, қайтадан ота жасау - 0,7%.

**Түйін сөздер:** емдеудің тиімділігі, өкпеден тыс туберкулезді химия-терапиялық емдеу, дәріге тұрақтылық, хирургиялық емдеу.