

ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЧЕК

З.Р. Рашидов, М.Н. Тилляшайхов, М.А. Хакимов, Б.Н. Исматов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент

CAPACITY OF MOLECULAR-GENETIC AND BACTERIOLOGICAL TESTS IN DIAGNOSIS OF RENAL TUBERCULOSIS

Z.R. Rashidov, M.N. Tyllashaykhov, M.A. Khakimov, B. N. Ismatov

Обследовано 137 пациентов с подозрением на нефротуберкулез. На основании комплексного обследования у 53 диагностирован туберкулез почек, у 84 – хронический неспецифический пиелонефрит. Микобактерии туберкулеза (МБТ) выявлены у 43,4% больных туберкулезом почек, чаще всего – молекулярно-генетическим методом (22,6%), наименее чувствительным методом выявления МБТ в моче оказалась микроскопия (5,7%), а чувствительность культурального метода составила 15,1%. Сравнение эффективности использования молекулярно-генетического метода с традиционными методами показало, что методом Xpert MTB/RIF МБТ выявили в 52,2% случаев подтвержденной микобактериурии, что в четыре раза чаще, чем методом микроскопии, и в 1,5 раза чаще, чем культуральным методом (34,8,0% и 13%, соответственно).

Ключевые слова: туберкулез почек, молекулярно-генетическое исследование, микобактерии туберкулеза, Xpert MTB/RIF

We examined 137 patients with suspicion of renal TB. Based on the complex examination renal TB diagnosed in 53 patients, chronic nonspecific pyelonephritis – in 84 patients. Mycobacterium tuberculosis detected in 43.4% of patients with renal tuberculosis. Analysis of diagnostic efficiency proved that MBT in urine were detected more often by molecular and genetic method – 22.6%. The least sensitive method for detection of MBT in urine has been proved microscopy – 5.7% of cases. Sensitivity of cultural method was as much as 15.1%. Comparison of efficiency of molecular and genetic methods with traditional methods showed that Xpert MTB/RIF detected MBT in 52.2% of cases, which 4 times more often than microscopy and 1.5 times more often than cultural method (52.2%, 34.8% and 13%, respectively).

Keywords: renal tuberculosis, molecular and genetic tests for detection of mycobacterium by Xpert MTB/RIF technology.

Введение

Диагноз мочевого туберкулеза у 30% больных устанавливают лишь на основании морфологического исследования удаленных органов. Более чем у половины больных (50,8%) туберкулез мочеполовой системы диагностируют в поздней и запущенной стадиях. Диагностика туберкулеза почек, особенно начальных ограниченных форм заболевания, представляет серьезную проблему во фтизиоурологии [1, 2, 3].

В комплексном обследовании больных с подозрением на туберкулез почек в клинической практике находят применение весь диагностический арсенал современной урологии и фтизиатрии. «Золотым» стандартом, безусловно подтверждающим диагноз туберкулеза любой локализации, служит обна-

ружение микобактерии туберкулеза (МБТ) в патологическом материале. Однако за последние годы бактериологической верификации туберкулеза почек не удается добиться и в половине случаев. В значительной степени это обусловлено широким и бесконтрольным применением антибиотиков, тормозящих рост колоний МБТ, но не излечивающих заболевание. Кроме этого, при всей своей ценности микробиологические исследования имеют существенные недостатки. Во-первых, длительность прорастания культур МБТ в среднем составляет 32 дня (от 15 до 53 дней). Во-вторых, МБТ в моче у первичных больных урогенитальным туберкулезом выявляют с частотой от 27,8 до 42,0% [4, 5 6, 7, 8, 9].

В связи с этим весьма привлекательна идея обнаружения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) МБТ молекулярно-генетическим методом в моче. В нашей стране внедрение экспресс-методов диагностики на основе технологии Xpert MTB/RIF для выявления туберкулеза легких начато в конце 2012 г. Она упрощает молекулярное тестирование, обеспечивая полную интеграцию и автоматизацию трех процессов (подготовка образца, амплификация и выявление), необходимых для молекулярного тестирования, в основе которого лежит ПЦР-диагностика. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) метод Xpert MTB/RIF следует использовать в качестве первоначального диагностического теста у больных с подозрением на наличие туберкулеза легких. Согласно данным ВОЗ (2013), тест Xpert MTB/RIF является высокоинформативным (до 95%) методом выявления МБТ в мокроте. Данный метод позволяет определить МБТ и их чувствительность к рифампицину. Это дает возможность врачам сразу начинать лечение туберкулеза с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Вместе с тем в литературе недостаточно освещены возможности технологии Xpert MTB/RIF для выявления МБТ в моче.

Цель исследования

Оценить возможности молекулярно-генетических методов в диагностике туберкулеза почек.

Материал и методы исследования

Обследовано 137 пациентов, направленных в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан в 2015 г., с подозрением на туберкулез почек. В комплекс обследования входили общеклиническое обследование, микроскопия окрашенного мазка мочи, бактериологическое исследование мочи на МБТ методом посева на твердые

и жидкие среды (Левенштейна–Йенсена и в системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960), молекулярно-генетическое исследование мочи по технологии Xpert MTB/RIF, методы медицинской визуализации (УЗИ, рентгенологические исследования мочевых путей, мультиспиральная компьютерная томография, цистоскопия и т. д.). В ходе обследования у 53 пациентов диагностирован ТП и у 84 – хронический неспецифический пиелонефрит. Для сравнения клинической симптоматики больные разделены на две группы: основную составили больные ТП, контрольную – пациенты с неспецифическими заболеваниями. Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования

Клиническая симптоматика, характер течения заболевания и лабораторные изменения были сходны у пациентов обеих групп (табл. 1). Самый патогномичный признак, такой как туберкулезная микобактериурия, выявлен у 23 (43,4%) больных туберкулезом почек. При нефротуберкулезе в 1,5 раза чаще наблюдали дизурию и в 1,8 раза ($p < 0,05$) – гематурию, чем у пациентов с хроническим пиелонефритом (60,3 и 40,5%; 60,4 и 33,3%, соответственно). При этом острое начало заболевания было достоверно чаще отмечено при неспецифическом пиелонефрите (41,7% против 17,0% при нефротуберкулезе), а постепенное – при туберкулезе почек (75,5% и 50,0%).

Из клинических форм туберкулеза почек у обследованных нами пациентов (рис.) преобладал туберкулезный папиллит (ограниченная форма), который наблюдали в 1,9 раза чаще, чем распространенные формы нефротуберкулеза (62,3% и 32,0%, соответственно).

Лучевое исследование (экскреторная урография) показало, что в группе больных с распространенными формами туберкулеза почек в 64,7% случаев имеет место угнетение функции почки. По нашим данным, у 20 (37,7%) больных туберкулез

Таблица 1. Клинические и лабораторные симптомы при туберкулезе и неспецифических заболеваниях почек

Симптомы	Туберкулез почек (n = 53)		Хронический неспецифический пиелонефрит (n = 84)		p
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
Боль в поясничной области	28	52,8 (39,4, 66,3)	54	64,3 (54,0, 74,5)	> 0,05
Дизурия	32	60,4 (47,2, 73,6)	34	40,5 (30,0, 51,0)	> 0,05
Почечная колика	6	11,3 (2,8, 19,9)	12	14,3 (6,8, 21,8)	> 0,05
Гематурия	32	60,4 (47,2, 73,6)	28	33,3 (23,2, 43,4)	< 0,05
Лейкоцитурия	39	73,6 (61,7, 85,5)	75	89,3 (82,7, 95,9)	> 0,05
Микобактериурия	23	43,4 (30,0, 56,8)	–	–	< 0,05
Начало заболевания					
острое	9	17,0 (6,9, 27,1)	35	41,7 (31,1, 52,2)	< 0,05
постепенное	40	75,5 (63,9, 87,1)	42	50,0 (39,3, 60,7)	< 0,05
бессимптомное	4	7,5 (0,4, 14,7)	7	8,3 (2,4, 14,3)	> 0,05

Таблица 2. Микобактериурия при различных формах туберкулеза почек

	Форма туберкулеза почек								Всего (n = 53)	
	Туберкулезный папиллит (n = 36)		Туберкулезный нефроцирроз (n = 4)		Кавернозный туберкулез (n = 7)		Поликавернозный туберкулез (n = 6)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие микобактериурии	11	30,6	3	75,0	4	57,1	5	83,3	23	43,4

Таблица 3. Информативность различных методов выявления микобактериурии

Формы туберкулеза почек	Наличие микобактериурии		Метод обнаружения микобактериурии					
			Микроскопия		Культуральное исследование		Xpert MTB/RIF	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ограниченные формы (n = 36)	11	30,6	2	5,6	3	8,3	6	16,7
Распространенные формы (n = 17)	12	70,6	1	5,9	5	29,4	6	35,3
Всего (n = 53)	23	43,4	3	5,7	8	15,1	12	22,6

почек был осложнен хронической почечной недостаточностью: латентная стадия ХПН выявлена у шести пациентов (30,0%), компенсированная – у 11 (55,0%) и интермиттирующая – у трех (15,0%) больных.

К сожалению, при туберкулезе почек микобактериурия скудная, интермиттирующая и поэтому трудно выявляемая. Необходимо выполнять не менее трех-пяти последовательных посевов мочи. В нашей практике были ситуации, когда микобактериурия зафиксирована однократно у одного больного при шестом, а у одного – при восьмом исследовании мочи.

Всего микобактериурия диагностирована нами у 43,4% больных туберкулезом почек (табл. 2), чаще она имела место при распространенных формах нефротуберкулеза (70,6%).

Анализ информативности различных методов выявления микобактериурии у больных нефротуберкулезом представлен в таблице 3. Можно видеть, что чаще всего МБТ в моче выявляли молекулярно-генетическим методом – 22,6%, наименее чувствительной оказалась микроскопия – 5,7%; чувствительность культурального метода составила 15,1%.

Молекулярно-генетический метод выявления возбудителя туберкулеза в моче, по сравнению с традиционными, демонстрирует более высокие диагностические качества. Так, среди всех больных с микобактериурией методом Xpert MTB/RIF ДНК возбудителя выявили в 52,2%, что в четыре раза чаще, чем методом микроскопии и в 1,5 раза чаще, чем культуральным методом (34,8,0% и 13%, соответственно).



Рис. Структура клинических форм туберкулеза почек у обследованных больных (n = 53)

Заключение

Применение всех современных методов выявления возбудителя туберкулеза в моче позволило диагностировать микобактериурию у больных туберкулезом почек в 43,4% наблюдений. Исследование образца мочи от больных с подозрением на нефротуберкулез методом ПЦР занимает значительно меньше времени, чем на автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (в среднем 6 часов вместо 16 дней). Способ определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическим методом дают возможность получить результаты, хорошо сопоставимые с автоматизированной системой ВАСТЕС™ MGIT™ 960. Сравнение эффективности использования молекулярно-генетического метода для выявления возбудителя туберкулеза, дифференциальной диагностики туберкулеза почек и определения лекарственной чувствительности МБТ с традиционными методами на плотных средах и в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 демонстрирует более высокие диагно-

стические качества. Молекулярно-генетический метод Xpert MTB/RIF является эффективным и быстрым методом диагностики туберкулеза почек. Так, среди всех больных с микобактериурией методом Xpert MTB/RIF она была выявлена в 52,2% случаев, что в четыре раза чаще, чем методом микроскопии и в 1,5 раза чаще, чем культуральным методом (34,8,0% и 13,0%, соответственно).

Следует отметить, что клиническая лабораторная диагностика туберкулеза представляется комплексной проблемой. Применение бактериологического метода является обязательным и самым достоверным при клиническом обследовании больных, в то же время отрицательные результаты исследования не дают основания для полного исключения наличия инфекции. Окончательный диагноз туберкулеза почек может быть поставлен по совокупности клинико-рентгенологических данных, результатов бактериоскопического, бактериологического, молекулярно-генетического исследований.

Литература

1. Камышан И.С. Оценка современных методов диагностики туберкулеза почек. – Урология. – 2006. – № 4. – С. 57-61.
2. Камышан И.С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов. – Киев, 2003. – С. 286-328.
3. Кульчаева Е.В., Холтобин Д.П. Дифференциальная диагностика туберкулеза мочеполовой системы // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 3-8.
4. Кульчаева Е.В., Альховик О.И., Чердниченко А.Г. К вопросу о причинах низкой выявляемости *M. tuberculosis* в моче. // Урология. – 2014. – № 5. – С. 53-55.
5. Зубань О.Н. Малый мочевого пузыря: причины, профилактика и хирургическая коррекция: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 2008. – 47 с.
6. Рашидов З.Р. Совершенствование методов диагностики и лечения нефротуберкулеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ташкент, 2008. – 44 с.
7. Тилляшайхов М.Н., Рашидов З.Р., Хакимов М.А., Сайфитдинов З.А. Особенности выявления микобактерии туберкулеза в моче бактериологическими методами при туберкулезе / Мат. 3-й Всерос. ежегодной заочной научно-практич. конф. с международным участием «Микробиология в современной медицине». – Казань, 2015. – С. 47-48.
8. Хакимов М.А., Сайфитдинов З.А., Нуриддинов З.Х. и др. Значение бактериологических исследований мочи в раннем выявлении туберкулеза мочевых путей / Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 95.
9. Ягафарова Р.К., Вахмистрова Т.И. Туберкулез почек, мочеточников и мочевого пузыря // Внепочечный туберкулез / под ред. проф. Васильева А.В. – СПб, 2002. – С. 276-289.

Сведения об авторах

Рашидов Зафар Рахматуллаевич – ведущий научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, доктор медицинских наук

Адрес: Республика Узбекистан, 100086, г. Ташкент, ул. Ш. Алимова, д. 1

Тел./факс + 998 (71) 278-04-70

e-mail: dr-zrr@mail.ru

Тилляшайхов Мирзаголеб Нигматович – ведущий научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: Республика Узбекистан, 100086, г. Ташкент, ул. Ш. Алимова, д. 1

Тел./факс. + 998 (71) 278-04-70

e-mail: tmirza58@mail.ru

Хакимов Миразим Алимович – старший научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, кандидат медицинских наук

Адрес: Республика Узбекистан, 100086, г. Ташкент, ул. Ш. Алимова, д. 1

Тел./факс. + 998 (71) 278-04-70

e-mail: hakimov57@mail.ru

Исмаев Бахтиер Нигматуллаевич – младший научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан

Адрес: Республика Узбекистан, 100086, г. Ташкент, ул. Ш. Алимова, д. 1

Тел./факс. + 998 (71) 278-04-70

e-mail: dr.ismatov@mail.ru