



Получена: 8 июля 2022 / Принята: 16 ноября 2022 / Опубликовано online: 19 декабря 2022

УДК: 616-002.5-502.2.08

DOI: 10.56834/26631504_2022_2_48

Д.Ж. Асемғалиев, <https://orcid.org/0000-0001-5656-4882>

М.Ч. Күсемисова, <https://orcid.org/0000-0002-2002-9412>

А.М. Турганова, <https://orcid.org/0000-0001-5359-1842>

КГП на ПХВ «Центр фтизиопульмонологии Алматинской области»
г.Талдықорған, Республика Казахстан

РОЛЬ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Резюме: Статья информирует о важной роли молекулярно-генетических исследований в ранней диагностике туберкулеза. Туберкулез подтверждается положительным результатом посевов патологического материала даже при отрицательной бактериоскопии.

При ретроспективном анализе с 2019г. по 2021г. выявляемость туберкулеза у лиц с подозрением на туберкулез возросла на 8,0%.

Ключевые слова: структура, транспортировка, патологический материал, лекарственная устойчивость, эффективность, диагностика туберкулеза.

Д. Ж. Әсемғалиев, <https://orcid.org/0000-0001-5656-4882>

М. Ш. Күсемісова, <https://orcid.org/0000-0002-2002-9412>

А. М. Тұрғанова, <https://orcid.org/0000-0001-5359-1842>

"Алматы облысының фтизиопульмонология орталығы" ШЖҚ КМК
Талдықорған қ, Қазақстан Республикасы

ТУБЕРКУЛЕЗ МИКОБАКТЕРИЯСЫН АНЫҚТАУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ДӘРІГЕ СЕЗІМТALДЫҒЫН АНЫҚТАУДАҒЫ МӘДЕНИ-МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕРДІҢ РӨЛІ

Түйін: Мақалада туберкулезді ерте диагностикалаудағы молекулалық-генетикалық зерттеулердің маңызды рөлі туралы хабарланады. Туберкулез патологиялық материалды культуралардың оң нәтижесімен, тіпті теріс бактериоскопиямен расталады.

2019 жылдан 2021 жылға дейінгі ретроспективті талдаумен туберкулезге күдікті адамдарда туберкулезді анықтау 8,0%-ға өсті.

Түйінді сөздер: туберкулездің құрылымы, тасымалдануы, патологиялық материалы, дәріге төзімділігі, тиімділігі, диагностикасы.

D.Zh. Asemgaliyev, <https://orcid.org/0000-0001-5656-4882>

M.Ch. Kusemisova, <https://orcid.org/0000-0002-2002-9412>

A.M. Turganova, <https://orcid.org/0000-0001-5359-1842>

"Center of phthisiopulmonology of Almaty region"
Taldykorgan, Republic of Kazakhstan

THE ROLE OF CULTURAL AND MOLECULAR GENETIC METHODS FOR DETECTING MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AND DETERMINING THEIR DRUG SUSCEPTIBILITY

Resume: The article informs about the important role of molecular genetic studies in the early diagnosis of tuberculosis. Tuberculosis is confirmed by a positive result of cultures of pathological material, even with a negative bacterioscopy.

With a retrospective analysis from 2019 to 2021. detection of tuberculosis in persons with suspected tuberculosis increased by 8.0%.

Key words: structure, transportation, pathological material, drug resistance, efficacy, diagnosis of tuberculosis.

Введение.

С целью своевременного выявления лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в бактериологической лаборатории Центра фтизиопульмонологии Алматинской области (ЦФАО) наряду с традиционными методами внедрены ускоренные методы исследования на МБТ и тест на лекарственную устойчивость. Разработаны новые

алгоритмы бактериологического обследования на туберкулез в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ [1].

Внешняя оценка качества:

При стандарте результатов внешней оценки качества (ВОК) результаты совпадения R-95%, H-90%, фторхинолоны и аминогликозиды 85-90%. По новым и перепрофилированным препаратам 85-90%.

По области показатели, следующие: R-100%, H-100%, Am-100%, Km -95%, Cm-95 Lfx-100%, Mfx 0.25-100%, Mfx 1.0-95%, CFZ-86%, LZD-91%.

GeneXpert МТБ/ RIF используется как метод первичной диагностики туберкулеза. Молекулярно-генетический метод GeneXpert МТБ/ RIF является высокоспецифичным и чувствительным методом диагностики туберкулеза. Мутации, ответственные за резистентность к рифампицину, не всегда можно выявить с помощью молекулярно-генетического метода GeneXpert.

Являясь полностью автоматизированным методом, он помогает обеспечить должный уровень биологической безопасности персонала [4].

Приоритетным в ранней диагностике пациентов с подозрением на ТБ является GeneXpert исследования. Для повышения эффективности GeneXpert исследований необходимо соблюдение алгоритма выявления, правил сбора, хранения и транспортировки патологического материала. Поддерживать актуальный уровень знаний врачей ПМСП на регулярной основе по молекулярно-генетическим исследованиям.



Рисунок 1 - Структура лабораторий Алматинской области

Всего по области - 25 микроскопических лабораторий, из них - 23 в ПМСП и -2 в ЦФАО Талдыкорган и Талгар.

По области - 12 аппаратов Gene-Xpert, 3 аппарата в ЦФАО Талдыкорган и Талгар из них 2 аппарата 4-х модульные, 1 аппарат 2-х модульный.

9 аппаратов - в районах области: г.Конаев, Алакольский, Енбекшиказахский, Илийский, Карасайский, Панфиловский, Саркансий, Райымбекский, Уйгурский районы. Из 9 аппаратов в районах области 2-х модульных-8, и в Карасайском районе 4-х модульный.

Количество лаборатории в Северном регионе Алматинской области и расстояния от районного центра до ЦФАО

ЦФАО г.ТАЛДЫКОРГАН			
Ескельдински р. п.Карабулак	15 км	ПМСП г.Талдыкорган	15 км
Каратальский п. Уштобе	60 км	Коксуский р. п.Балпык би	20 км
Панфиловский р. г.Жаркент	300 км	Кербулакский р. г.Сарыозек	90 км
Сарканский р. г.Саркан	150 км	г.Текели	30 км
Аксуский р.пос. Жансугурова	120 км	Алакольский р. г.Ушарал	300 км

Рисунок 2 - Количество лабораторий в Северном регионе Алматинской и их расстояние до ЦФАО

Рисунки 2,3 информируют о доставке патологического материала в ЦФАО г.Талдыкорган из Аксуского, Ескельдинского, Коксуского, Кербулакского, Каратальского районов и ПМСП г.Талдыкорган и г. Текели.

В Карасайский район доставляется материал из Жамбылского района. В г.Конаева из исправительных колоний г. Конаева и Балхашкого района.

Количество лабораторий в Южном регионе Алматинской области и расстояния от районного центра до ЦФАО

ЦФАО г.ТАЛГАР			
Карасайский р. Каскелен	100 км	Кегенский р. с.Кеген	300 км
Жамбылский р. с.Узынагаш	110 км	Уйгурский р. с.Шонжы	226км
Енбекшиказахский р. с.Есик	110 км	Талгарский р. с. Талгар	10 км
Илиский р. с.Акши	136 км	г.Капшагай	100 км
Райымбекский р. с.Нарынкол	320 км	Балкашский р. с.Баканас	240км

Рисунок 3 - Количество лабораторий в Южном регионе Алматинской и их расстояние до ЦФАО

Цель: определить роль культуральных и молекулярно-генетических методов выявления микобактерий туберкулеза в диагностике туберкулеза и верификации диагноза.

Задача данного исследования – оценить и сравнить результаты выявления лекарственной чувствительности к рифампицину (R) культуральными и молекулярно-генетическими методами за 2019-2021гг.

Материалы и методы:

Источники данных - электронная база данных Национального регистра больных туберкулезом (НРБТ) Алматинской области. Учетная документация по выполненным исследованиям молекулярно-генетическими методами.

Годовые отчеты по лабораторной службе.

В современной диагностике туберкулеза все методы определения лекарственной чувствительности

можно разделить на две группы: фенотипические (культуральные методы с (ЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) на основе генетической природы такой устойчивости либо независимо от нее [1].

Регистрация пациентов, прошедших обследование БСМ, G-хpert, Хайн тест, проводится в лабораторном регистрационном электронном журнале ТБ-121/у. Оттуда формируются отчеты по исследованиям за определенный период времени (месяц, квартал).

Результаты:

Проведен ретроспективный анализ объема выполненных исследований методами Hain –тест, G-Хpert за 2019-2021 годы по Алматинской области. Снижение чувствительных форм ТБ и рост лекарственно-устойчивых форм ТБ.

Таблица 1 - Тест лекарственной чувствительности за 2019- 2021 гг.

Год	ТЛЧ 1 ряд											
	Всего		чувствительные		устойчивые		Монорезистентные		мультирезистентные		полирезистентные	
	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%
2019	551	100	273	49,5	278	50,4	76	13,7	163	29,5	39	7
2020	422	100	265	62,7	157	37,2	28	6,6	94	22,2	35	8,2
2021	467	100	243	52,0	224	47,9	67	14,3	141	30,1	16	3,4

По таблице 1 в 2021г. в сравнении с 2020г. наблюдается незначительное снижение чувствительных форм на 17,0%. В то же время, за этот период идет рост мультирезистентных форм на 35,6%.

Таблица 2 - Исследования на аппарате Хайн за 2019-2021 гг. по Алматинской области Хайн 1 ряд

Год	Кол-во исслед	Кол-во обсллиц	Устойч к HR	Устойч к H	Устойч к R	Чувст	отр	ошибка
2019	339	339	77 (22,7)	0	72 (21,2)	166 (49)	19 (5,6)	5 (1,4)
2020	153	148	25 (16,3)	5 (3,2)	33 (21,5)	79 (51,6)	11 (7,1)	0
2021	429	410	110 (25,6)	41 (9,36)	27 (6,3)	204 (47,5)	20 (4,7)	27 (6,3)

По таблице 2 в 2021г. в сравнении с 2020г. наблюдается незначительное снижение чувствительных форм на 8,0% с 51,6 до 47,5.

В то же время, за этот период идет рост мультирезистентных форм (устойчивость к HR и R) в 2,5 раза с 58 до 137.

По фенотипическим и генотипическим результатам наблюдается снижение чувствительных форм и рост мультирезистентных форм туберкулеза [3].

Таблица 3 - Охват молекулярно генетическим методом Gene Xpert за период 2019-2021 гг.

Год	Лица	Исследования	Положительные	%
2019	3993	4070	719	17,7
2020	6473	6774	775	11,44
2021	7218	7576	730	9,7

Из таблицы 3 наблюдаем, что за 2020-2021 гг. за счет обследования ковидных больных увеличилась количество обследуемых лиц Gene Xpert с 3993 до 7218 чел.

Таблица 4 - Исследования на аппарате Gene Xpert. за период 2019- 2021 гг.

Год	тест	Обсл лиц	Отр	%	Положит	%	R-	%	R+	%	Не определен	%	Ошибки	%
2019	4070	3993	3221	79,1	719	17,7	456	63,4	256	35,6	7	0,9	130	3,1
2020	6774	6473	5779	85,3	775	11,4	469	60,5	266	34,2	40	5,1	220	3,2
2021	7576	7218	6609	87,2	730	9,6	440	60,2	253	34,6	37	5,0	237	4,3

Из таблицы 4 процент выявления больных снижается с 17,7 % в 2019 году до 9,6 % в 2021 году. Надо отметить, что снизилась и число чувствительных форм с 63,4 % в 2019 году до 60,2 % в 2021 году.

Таблица 5 - Тест лекарственной чувствительности второго ряда за период 2019- 2021 гг.

Год	ТЛЧ 2 ряд											
	Всего		чувств		устойчивые		монорезистентные		ШЛУ		Отлич. от ШЛУ	
	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%	Абс чис	%
2019	815	100	499	61,2	316	38,7	163	20	66	8,0	87	10,6
2020	267	100	203	76,0	64	23,9	52	19,4	3	1,1	9	3,4
2021	427	100	361	84,5	66	15,4	36	8,4	9	2,1	21	4,9

По таблице 5 за период 2019-2021г.г. наблюдается рост чувствительных форм на 40,0% с 61,2 до 84,5. В то же время снижение форм ШЛУ/ТБ в 4 раза с 8,0% до 2,1%.

Таблица 6 - Сравнительный анализ бактериоскопии и посева у больных с новыми случаями туберкулеза легких, до начала лечения по области за период 2019-2021 гг.

Год	Н/С ТБ легких	ММ+ ПМ+		ММ- ПМ+		ММ+ ПМ-		ММ-ПМ-	
		Абс.чис	%	Абс.чис	%	Абс.чис	%	Абс.чис	%
2019	763	288	37,7	226	29,6	5	0,6	244	31,9
2020	620	263	42,4	156	25,1	4	0,6	197	31,9
2021	590	278	47,1	189	32,0	7	1,2	116	19,6

Из таблицы 6 нужно отметить увеличение /ММ+ПП+ на 25,0% с 37,7% в 2019 г до 47,1% в 2021 г. Наблюдается рост из ММ-ПП+ на 8,0% с 29,6% 2019 г. до 32,0% в 2021 г. благодаря молекулярно-генетическим исследованиям.

Выводы:

Внедрение же новых методов позволило сократить сроки получения результатов определения туберкулеза и лекарственной устойчивости к препаратам основного и резервного ряда, что имеет огромное значение, как для верификации диагноза и своевременного назначения оптимальной схемы. При определении ТЛЧ 1 ряда в 2021г. в сравнении с 2020г. наблюдается незначительное снижение чувствительных форм на 17,0%. В то же время, за этот

период идет рост мультирезистентных форм на 35,6%.

При определении ТЛЧ 2 ряда за период 2019-2021гг. наблюдается рост чувствительных форм на 40,0% с 61,2 до 84,5. В то же время снижение форм ШЛУ/ТБ в 4 раза с 8,0% до 2,1%.

Кроме того, наблюдается увеличение случаев положительного результата бактериальных посевов у лиц впервые выявленных до начала лечения с отрицательной микроскопией мазка мокроты (ММ-ПП+) на 8,0% с 29,6% 2019 г. до 32,0 % в 2021 г., что улучшает диагностику туберкулеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан (методические рекомендации). – Алматы: 2019. – С.18.
- 2 Инновационные технологии диагностики и лечения туберкулеза и МЛУ/ТБ. //Международная конференция. Сборник статей. – Алматы: 2015г. – С. 56.
- 3 Лабораторная диагностика туберкулеза / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М., 2017г. – 175 с.
- 4 Актуальные вопросы фтизиатрии. Сборник научных трудов. – Алматы: 2017г. – С.94.

REFERENCE

- 1 Rukovodstvo po menedzhmentu sluchaev tuberkuleza s sohranenoj chuvstvitel'nost'ju i lekarstvennoj ustojchivost'ju v Respublike Kazahstan (metodicheskie rekomendacii). – Almaty: 2019. – S.18.
- 2 Innovacionnye tehnologii diagnostiki i lechenija tuberkuleza i MLU/TB. //Mezhdunarodnaja konferencija. Sbornik statej. – Almaty: 2015g. – S. 56.
- 3 Laboratornaja diagnostika tuberkuleza / pod red. V.I. Litvinova, A.M. Moroza. – M., 2017g. – 175 s.
- 4 Aktual'nye voprosy ftiziatrii. Sbornik nauchnyh trudov. – Almaty: 2017g. – S.94.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность (место работы)	Телефон	Эл.почта
1	Асемғалиев Дарибек Жаксылыкович	Директор Центра фтизиопульмонологии Алматинской области	8 701734 43 99	almobltub_2018@mail.ru https://orcid.org/0000-0001-5656-4882
2	Кусемисова Майя Чрембековна	Врач бактериолог Центр фтизиопульмонологии Алматинской области	8 777 166 9671	maiya.1501@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-2002-9412
3	Турганова Алия Мухаметкалиевна	Оториноларинголог Центр фтизиопульмонологии Алматинской области	8 7011787401	lyuhaitin@mail.ru https://orcid.org/0000-0001-5359-1842