

УДК 616.717-0025-07.1

ГОЛКА Г.Г., ІСТОМІН А.Г., ГРЕСЬКО І.В., ГОЛКА Т.Г., БІТЧУК Д.Д.

Харківський національний медичний університет

Львівський національний медичний університет

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків

## МОЖЛИВОСТІ ГЕНОДІАГНОСТИКИ ПРИ КІСТКОВО-СУГЛОВОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ

**Резюме.** Метою даної публікації є дослідження ефективності використання полімеразної ланцюгової реакції для діагностики кістково-суглобового туберкульозу.

На основі клінічного дослідження, у якому брало участь 85 хворих, які в період із 2005 по 2010 рік знаходились на лікуванні у відділенні кістково-суглобового туберкульозу Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна туберкульозна лікарня № 1» Харківської облдержадміністрації, досліджена ефективність полімеразної ланцюгової реакції в діагностиці кістково-суглобового туберкульозу.

До першої групи увійшло 60 (70,6 %) хворих (основна група), у яких діагноз специфічного вперше діагностованого активного туберкульозного ураження суглобів був підтверджений на підставі вірогідних лабораторних і патоморфологічних досліджень. До другої — 25 (29,4 %) діагностичних хворих (контрольна група).

Для дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції використовували патологічний матеріал, що контактував із вогнищем деструкції, — синовіальну рідину або змив з суглоба, гній напливних абсцесів.

Проведений аналіз результатів даного дослідження дозволив встановити, що специфічність полімеразної ланцюгової реакції при кістково-суглобовому туберкульозі становить 92 %, чутливість — 86,6 %, загальна цінність тесту — 88,2 %. Пов'язуючи ці показники, отримуємо прогностичну цінність позитивного результату 96 %. Це дозволяє нам зробити висновок про доцільність використання полімеразної ланцюгової реакції в арсеналі діагностичних засобів у хворих на кістково-суглобовий туберкульоз.

**Ключові слова:** діагностика, кістково-суглобовий туберкульоз, полімеразна ланцюгова реакція.

Сучасна епідеміологічна ситуація характеризується поширенням туберкульозної інфекції в усіх її проявах, що супроводжується і поступовим зростанням захворюваності на кістково-суглобовий туберкульоз (КСТ). Труднощі раннього виявлення призводять до порівняно пізньої діагностики захворювання вже в період розвитку деструктивного процесу суглобових поверхонь, виникнення абсцесів та нориць. Помилки діагностики на ранніх етапах обстеження хворих на КСТ відіграють провідну роль у виникненні занедбаних форм туберкульозу суглобів.

В Україні туберкульоз кісток та суглобів займає друге місце (2,6 %) серед усіх клінічних форм цієї хвороби і перше місце (40,5 %) серед туберкульозу позалегенових локалізацій. Подібна тенденція спостерігається і в інших країнах СНД. Серед усіх хворих на кістково-суглобовий туберкульоз хребет уражується в 45 % випадків, кульшовий та колінний суглоби — по 20 %, решта суглобів — у 15 % [5, 6].

Рівень діагностики КСТ сучасними методами надзвичайно низький, що пов'язано не тільки зі складністю виявлення патології, але і з труднощами її бактеріологічної і гістологічної верифікації.

За даними провідних фахівців у країнах СНД, діагностичні помилки при кістково-суглобовому туберкульозі становлять від 40 до 75 % [1–5].

На цей час багато деструктивних захворювань опорно-рухової системи, у тому числі кістково-суглобовий туберкульоз, мають схожі клінічні та рентгенологічні прояви. У зв'язку з цим виникає потреба в розширенні арсеналу діагностичних методів.

До класичних методів діагностики туберкульозу, так званого золотого стандарту, зараховують методи мікроскопії і бактеріологічного культивування, що є вельми ефективні, але відрізняються або недостатньою чутливістю, або тривалістю виявлення *M.tuberculosis* (МБТ). Способи швидкого виявлення МБТ надзвичайно важливі для своєчасної постановки діагнозу, вибору правильного лікування та запобігання поширенню захворювання [1, 2, 6].

© Голка Г.Г., Істомін А.Г., Гресько І.В., Голка Т.Г., Бітчук Д.Д., 2014

© «Травма», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є найбільш простим і ефективним молекулярно-генетичним методом виявлення МБТ. Цей метод в останні роки отримав широке застосування в діагностиці легеневого туберкульозу [6, 7].

Слід зазначити, що робіт, присвячених детекції *M.tuberculosis* у респіраторних зразках, велика кількість, але зарубіжними дослідниками отримані розрізнені й суперечливі дані про застосування молекулярно-генетичних методів при аналізі позалегового матеріалу [1, 7], у тому числі і при КСТ. Публікації, присвячені даній проблемі, у вітчизняній спеціалізованій літературі взагалі відсутні. Важливо підкреслити, що саме у випадках позалегової локалізації захворювання ПЛР набуває особливої значимості, оскільки традиційні мікробіологічні методи (бактеріоскопія і посів) досить часто є малоефективними.

Таким чином, до цього часу не були визначені показання до застосування ПЛР при діагностиці кістково-суглобового туберкульозу і не проводилася клінічна інтерпретація отриманих даних.

## Матеріал і методи дослідження

Клінічні дослідження проводились на базі КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня № 1» (ОТЛ № 1) Харківської облдержадміністрації. В основу роботи покладені дані протоколів обстежень та медична документація 85 хворих, які у період з 2005 по 2010 рік знаходились на лікуванні у відділенні кістково-суглобового туберкульозу цього медичного закладу.

**Таблиця 1. Розподіл хворих за статтю та віком**

Стать		Вік, роки								Усього			
		18–30		31–55		56–70		> 70		Абс.		%	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Ч		7	1	16	4	7	3	3	3	33	11	55	60
Ж		2	1	6	7	16	3	3	3	27	14	45	40
Усього	Абс.	9	2	22	11	23	6	6	6	60	25		
	%	15	8	36,7	44	38,3	24	10	24			100	

**Таблиця 2. Розподіл хворих за локалізацією уражень (суглоби)**

Локалізація	Основна група		Контрольна група	
	Абс.	%	Абс.	%
Кульшовий суглоб	23	33,4	9	36
Колінний суглоб	12	20	10	40
Плечовий суглоб	6	10	3	12
Гомілковостопний суглоб та кістки стопи	9	15	2	8
Ключично-акроміальне та ключично-груднинне з'єднання	5	8,3		
Кістки зап'ястка та кисті	5	8,3	1	4
Усього	60	100	25	100

Усі обстежувані хворі були розподілені на дві групи.

До першої групи увійшло 60 (70,6 %) хворих (основна група), у яких діагноз специфічного вперше діагностованого активного туберкульозного ураження суглобів був підтверджений на підставі вірогідних лабораторних і патоморфологічних досліджень. До другої — 25 (29,4 %) хворих (контрольна група), які були направлені у відділення кістково-суглобового туберкульозу Харківської обласної туберкульозної лікарні № 1 із підозрою на туберкульоз суглобів і в яких діагноз специфічного туберкульозного запалення після всебічного обстеження не підтвердився.

Розподіл хворих за статтю та віком надано в табл. 1. Вік хворих був у межах від 18 до 76 років. Слід зазначити, що у працездатному віці від 18 до 55 років серед хворих основної групи було 55 (91,7 %) осіб, старше 60 років — 5 (8,3 %), а серед пацієнтів контрольної групи — відповідно 23 (92 %) і 2 (8 %).

При порівнянні вікових показників в обох групах виявлено, що КСТ найбільш характерний для осіб працездатного віку.

Розподіл хворих за локалізацією ураження надано в табл. 2. У переважній кількості спостережень в обох групах відмічено ураження великих суглобів нижніх кінцівок: в основній групі (I) — 42 (70 %), у контрольній групі (II) — 19 (76 %) пацієнтів.

Важливо підкреслити, що в основну групу увійшли пацієнти лише з локальними специфічними туберкульозними ураженнями суглобів без поєднання специфічних запальних процесів в інших органах і

системах, у тому числі і легенях (найбільш складна в діагностичному плані категорія хворих).

#### Бактеріологічні методи дослідження

Відомо, що найбільш доступним і швидким методом визначення мікобактерій туберкульозу є мікроскопія. Бактеріологічними методами, що найбільш часто використовувались для визначення МБТ, були пряма мікроскопія мазків та мікроскопія мазків, підготовлених після збагачення (центрифугування, флотації, мікрофлотації) з наступним фарбуванням методом за Цилем — Нельсеном або люмінесцентними барвниками, та бактеріальний посів на живильні середовища.

Бактеріологічні дослідження проводилися в бактеріологічній лабораторії ОТЛ № 1 сумісно з лікарем-бактеріологом.

Забір та підготовку патологічного матеріалу для дослідження проводили у стерильних умовах. Отриманий шприцом пунктат суглоба або напливного абсцесу поміщали у стерильний посуд й одразу доставляли у лабораторію.

При норицевих формах КСТ на бактеріологічний аналіз брали виділення з нориці. При рясному виділенні гній збирали безпосередньо у пробірку. При скудному виділенні гною проводили промивання норицевого ходу стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію, а зібрані у пробірку промивні води відправляли на дослідження.

Унаслідок частоті олігобацилярності, а також зниженої життєздатності й ферментної активності мікобактерій туберкульозу, виділених із вогнищ, для культуральної діагностики застосовували широкий

комплекс живильних середовищ та методів збагачення.

#### Дослідження

##### за допомогою методу ПЛР

Для дослідження методом ПЛР використовували патологічний матеріал, що контактував із вогнищем деструкції, — синовіальну рідину, або змив із суглоба, гній напливних абсцесів. Забір біологічного матеріалу обов'язково проводився у стерильних умовах шляхом пункції враженого суглоба чи напливного абсцесу. Дослідження за цією методикою проводили в акредитованому діагностичному центрі «Вірола».

#### Результати дослідження та їх обговорення

Бактеріологічне підтвердження діагнозу нами отримано у 22 (36,7 %) хворих основної групи, з них у 14 (23,3 %) хворих МБТ виділені тільки методом посіву, в останніх — тільки методом бактеріоскопії, і у 4 (6,7 %) випадках позитивні результати були отримані двома методами.

Результати аналізу статистичних показників бактеріологічного дослідження, який на сьогодні є найпоширенішим методом етіологічної діагностики КСТ, представлені в табл. 3.

Таким чином, специфічність бактеріального дослідження — 100 %, але це дослідження не відрізняється високою чутливістю (36,7 %), загальна цінність тесту становить лише 55,3 %. Таким чином, прогностична цінність позитивного результату культурального дослідження хоча і становить 100 %, але з огляду на низьку чутливість тесту вірогідність отримання негативного результату при наявності захворювання становить 60,3 %.

**Таблиця 3. Результати розрахунку статистичних показників бактеріологічного дослідження**

Результат бактеріологічних методів обстеження	Основна група (n = 60)	Контрольна група (n = 25)	Результати розрахунків
Позитивний	22	0	PVP = 100 %
Негативний	38	10	PVN = 60,3 %
			ЗЦ = 55,3 %
	Se = 36,7 %	Sp = 100 %	

**Таблиця 4. Результати досліджень методом ПЛР в основній групі**

Локалізація ураження	Кількість спостережень		Кількість позитивних результатів		Кількість негативних результатів	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кульшовий суглоб	23	33,4	19	31,7	4	6,7
Колінний суглоб	12	20	9	15	3	5
Плечовий суглоб	6	10	6	10	0	0
Гомілковостопний суглоб та кістки стопи	9	15	9	15	0	0
Ключично-акроміальне та ключично-груднинне з'єднання	5	8,3	4	6,7	1	1,7
Кістки зап'ястка та кисті	5	8,3	5	8,3	0	0
Усього	60	100	52	86,6	8	13,3

Таблиця 5. Результати досліджень методом ПЛР у контрольній групі

Локалізація ураження	Кількість спостережень		Кількість позитивних результатів		Кількість негативних результатів	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кульшовий суглоб	9	36	1	4	8	32
Колінний суглоб	10	40	1	4	9	36
Плечовий суглоб	3	12	0	0	3	12
Гомілковостопний суглоб та кістки стопи	2	8	0	0	2	8
Ключично-акроміальне та ключично-груднинне з'єднання	–	–	–	–	–	–
Кістки зап'ястка та кисті	1	4	0	0	1	4
Усього	25	100	2	8	23	92

Таблиця 6. Результати розрахунку статистичних показників ПЛР у клініці

Результат ПЛР	Основна група (n = 60)	Контрольна група (n = 25)	Результати розрахунків
Позитивний	52	0	PVP = 96,2 %
Негативний	8	10	PVN = 25,8 %
			ЗЦ = 88,2 %
	Se = 86,6 %	Sp = 92 %	

Таким чином, проведені бактеріологічні дослідження підтверджують дані інших авторів, що особливістю патологічного матеріалу при КСТ є його олігобацилярність. Це обумовлює особливе ставлення до мікробіологічного дослідження, велику ретельність при його проведенні та необхідність удосконалення бактеріологічних методів діагностики КСТ.

Результати досліджень з використанням ПЛР в обох групах спостереження наведені в табл. 4 та 5.

Використовуючи методи статистичної обробки даних, ми провели розрахунок статистичних показників. Результат цих розрахунків наведено в табл. 6.

Таким чином, при дослідженні показників специфічності і чутливості методу ПЛР у наших групах спостереження хворих маємо такі результати: специфічність ПЛР становить 92 %, а чутливість — 86,6 %, загальна цінність тесту — 88,2 %. Пов'язуючи ці показники, отримуємо прогностичну цінність позитивного результату 96 %, тобто при отриманні позитивного результату ПЛР на МБТ при диференціальній діагностиці з високою ймовірністю можемо ставити діагноз «туберкульоз».

## Висновки

Для ранньої діагностики КСТ поряд із променевими методами, мікробіологічними дослідженнями доцільно використовувати ПЛР. Дана методика значно доповнює арсенал діагностичних засобів при встановленні діагнозу.

Аналіз різних методів етіологічної діагностики при кістково-суглобовому туберкульозі свідчить, що основними перевагами полімеразної ланцюгової реакції є висока швидкість, невисока вартість, безпека дослідження, можливість обстеження великої кількості проб. Принципово важливими характеристиками

цього методу обстеження є його висока специфічність і чутливість.

## Список літератури

1. Вишневский Б.И. Чувствительность и специфичность теста, основанного на полимеразной цепной реакции при диагностике туберкулеза периферических лимфатических узлов / Б.И. Вишневский, Е.Д. Мирлина, Э.Н. Белендир // Пробл. туберкулеза. — 1998. — № 4. — С. 41-44.
2. Вишневский Б.И. Особенности бактериовыделения и лекарственной устойчивости микобактерий при внелегочном туберкулезе / Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, Е.Б. Вишневский // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 11. — С. 18-21.
3. Олейник В.В. Этиотропное и патогенетическое лечение костно-суставного туберкулеза / В.В. Олейник, Л.А. Скворцова, Т.И. Виноградова // Хирургическое лечение костносуставного туберкулеза / Под ред. Ю.Н. Левашева, А.Ю. Мушкина. — СПб., 2008. — С. 41-46.
4. Туберкулез в Україні: [аналітично-статистичний довідник за 2000–2011] / Гол. ред. О.К. Толстанов. — Київ, 2012. — 98 с.
5. Феценко Ю.І. Організація лікування хворих на туберкульоз / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник — Київ: Здоров'я, 2009. — 488 с.
6. Sharma S.K. Extrapulmonary tuberculosis / Sharma S.K., Mohan A. // Indian J. Med. Res. — 2004. — P. 316-353.
7. Zhou Y. Differentiation of sarcoidosis from tuberculosis using real-time PCR assay for the detection and quantification of Mycobacterium tuberculosis / Zhou Y., Li H.P., Li Q.H. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2008. — Vol. 25, № 62. — P. 93-99.

Отримано 22.03.14 ■

Голка Г.Г., Истомин А.Г., Греско И.В., Голка Т.Г., Битчук Д.Д.  
Харьковский национальный медицинский университет  
Львовский национальный медицинский университет  
ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов  
им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков

## ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНОДИАГНОСТИКИ ПРИ КОСТНО-СУСТАВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

**Резюме.** Целью данной публикации является исследование эффективности использования полимеразной цепной реакции для диагностики костно-суставного туберкулеза.

На основании клинического исследования, в котором принимали участие 85 больных, которые в период с 2005 по 2010 год находились на лечении в отделении костно-суставного туберкулеза Коммунального учреждения здравоохранения «Областная туберкулезная больница № 1» Харьковской облгосадминистрации, исследована эффективность полимеразной цепной реакции в диагностике костно-суставного туберкулеза.

В первую группу вошли 60 (70,6 %) больных (основная группа), у которых диагноз специфического впервые диагностированного активного туберкулезного поражения суставов был подтвержден на основании достоверных лабораторных и патоморфологических исследований. Во вторую — 25 (29,4 %) диагностических больных (контрольная группа).

Для исследования методом полимеразной цепной реакции использовали патологический материал, который контактировал с очагом деструкции, — синовиальную жидкость или смыв с сустава, гной наплывного абсцесса.

Проведенный анализ результатов данного исследования позволил установить, что специфичность полимеразной цепной реакции при костно-суставном туберкулезе составляет 92 %, чувствительность — 86,6 %, общая ценность теста — 88,2 %. Связывая эти показатели, мы получили прогностическую ценность положительного результата 96 %. Это позволяет нам сделать вывод о целесообразности использования полимеразной цепной реакции в арсенале диагностических средств у больных костно-суставным туберкулезом.

**Ключевые слова:** диагностика, костно-суставной туберкулез, полимеразная цепная реакция.

Golka G.G., Istomin A.G., Gresko I.V., Golka T.G., Bitchuk D.D.  
Kharkiv National Medical University  
Lviv National Medical University  
State Institution «Institute of Spine and Joint Pathology named after professor M.I. Sytenko of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

## GENE DIAGNOSTICS POTENTIAL IN OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS

**Summary.** The aim of this research is to study the efficiency of polymerase chain reaction for diagnosis of osteoarticular tuberculosis.

The efficiency of polymerase chain reaction in the diagnosis of osteoarticular tuberculosis was assessed on the basis of a clinical study of 85 patients, who were treated from 2005 till 2010 at the department of osteoarticular tuberculosis in Municipal healthcare institution «Regional tuberculosis hospital № 1» at Kharkiv regional state administration.

The first group (main one) included 60 (70.6 %) patients, whose diagnosis of specific newly diagnosed active tuberculosis of joints was confirmed by reliable laboratory and pathomorphological studies. The second group (control one) involved 25 (29.4 %) diagnostics patients.

For the study by polymerase chain reaction we used pathological material, which has been contacted with destruction focus: synovial fluid, or articular lavage, pus from periarticular abscess.

The analysis of results of this study revealed that the specificity of the polymerase chain reaction in osteoarticular tuberculosis is 92 %, sensitivity — 86.6 %, the total value of the test — 88.2 %. Linking these indicators, we received positive predictive value of 96 %. This allows us to conclude the feasibility of using the polymerase chain reaction in the arsenal of diagnostic tools in patients with osteoarticular tuberculosis.

**Key words:** diagnostics, osteoarticular tuberculosis, polymerase chain reaction.