



Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории

П.И. ЕЛИСЕЕВ, Е.И. НИКИШОВА, А.Ю. КРУПСКАЯ, В.И. ШТРАУХ, Е.С. ХИМОВА, А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить результаты выявления *M. tuberculosis* и определения лекарственной чувствительности к рифампицину молекулярно-генетическими методами у больных туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты.

Материалы и методы. В исследование были включены больные ТБ легких, зарегистрированные в Архангельской области с 2016 по 2020 гг., с категориями случая «новый случай» и «рецидив» с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты до начала лечения и наличием результатов молекулярно-генетического метода (МГМ) (Xpert MTB/RIF MTB/RIF) и BACTEC MGIT 960.

Результаты. У 479 человек (40%) был зарегистрирован ТБ легких с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты. МГМ был выполнен у 327 (68%) человек. Положительный результат МГМ наблюдался у 120 (37%) человек, положительный результат метода BACTEC MGIT 960 – у 165 (50%) человек. Совпадение результатов отмечалось в 70% случаев. У 136 (41%) человек оба теста не выявили МБТ, у 95 (29%) оба теста показали положительный результат. Расхождения результатов двух тестов отмечались в 30% случаев. В 71 (22%) случае отмечался рост культуры в системе BACTEC MGIT 960 при отрицательном МГМ. В 8% случаев была обнаружена ДНК МБТ, однако отсутствовал рост культуры на питательной среде. Было обнаружено 43/120 (36%) случаев устойчивости МБТ к рифампицину. Медианное время от забора мокроты до начала лечения МЛУ ТБ при использовании результатов МГМ из мокроты составило 18 (IQR 10–29) дней. МГМ позволяют в короткие сроки выявлять большинство больных ТБ при отрицательном результате мазка мокроты, а также сокращают время определения лекарственной чувствительности МБТ, что позволяет использовать их в качестве первого теста при обследовании на ТБ легких.

Ключевые слова: туберкулез, микроскопия мокроты, молекулярно-генетические методы.

Для цитирования: Елисеев П.И., Никишова Е.И., Крупская А.Ю., Штраух В.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 36–42. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42>

Detection of *M. tuberculosis* Using Cartridge-Based Technology in Patients with Negative Sputum Microscopy Results in a Regional Laboratory

P.I. ELISEEV, E.I. NIKISHOVA, A.YU. KRUPSKAYA, V.I. SHTRAUKH, E.S. KHIMOVA, A.O. MARYANDYSHEV

Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate results of *M. tuberculosis* detection and testing drug susceptibility to rifampicin using molecular genetic methods in tuberculosis patients with a negative sputum smear microscopy result.

Subjects and Methods. Pulmonary tuberculosis patients registered in Arkhangelsk Region from 2016 to 2020 were enrolled in the study; those patients were notified as new cases and relapses with a negative sputum smear microscopy result before treatment and had results of molecular genetic testing (MGT) (Xpert MTB/RIF MTB/RIF) and BACTEC MGIT 960 available.

Results. 479 people (40%) were registered as pulmonary tuberculosis cases with a negative sputum smear microscopy result. MGT was performed in 327 (68%) patients. A positive result of MGT was received in 120 (37%) patients, a positive result of BACTEC MGIT 960 was received in 165 (50%) people. Concordance of results was observed in 70% of cases. In 136 (41%) people, both tests did not detect *Mycobacterium tuberculosis*, in 95 (29%) both tests showed a positive result. Discrepancies between the results of two tests were observed in 30% of cases. In 71 (22%) cases, culture growth was observed in BACTEC MGIT 960 with negative results of MGT. In 8% of cases, DNA of *Mycobacterium tuberculosis* was detected, but there was no culture growth on the nutrient medium. 43/120 (36%) cases of resistance to rifampicin were detected. The median time from sputum collection to initiation of MDR-TB treatment based on sputum MGT results made 18 (IQR 10–29) days. Molecular genetic testing makes it possible to promptly detect the majority of TB patients with a negative sputum smear result, and reduce the time for drug susceptibility testing, which allows this testing to be used as the first test when examining for pulmonary TB.

Key words: tuberculosis, sputum microscopy, molecular genetic testing.

For citation: Eliseev P.I., Nikishova E.I., Krupskaya A.Yu., Shtraukh V.I., Khimova E.S., Maryandyshv A.O. Detection of *M. tuberculosis* using cartridge-based technology in patients with negative sputum microscopy results in a regional laboratory. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 36–42. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42>

Для корреспонденции:
Елисеев Платон Иванович
E-mail: peditrics@yandex.ru

Correspondence:
Platon I. Eliseev
Email: peditrics@yandex.ru

Введение

Доступность качественной и быстрой диагностики является одним из основных факторов эффективного выявления и лечения больных туберкулезом (ТБ) [23]. Только 63% случаев легочного ТБ, зарегистрированные во всем мире в 2021 г., были бактериологически подтверждены, а в ряде стран с высоким бременем ТБ этот показатель составлял 40% [23]. Низкий охват бактериологическими методами подтверждения ТБ может привести к ошибкам и задержкам при постановке диагноза, назначению неправильного лечения с последующим увеличением заболеваемости и смертности [2, 16, 23]. Всеобщий доступ к диагностике ТБ, излечимому и предотвратимому заболеванию, приведет к улучшению здоровья населения и снизит уровень смертности от ТБ [23]. В мире по-прежнему ТБ часто диагностируется с помощью микроскопии мазка мокроты, однако метод не обладает достаточной чувствительностью и не обнаруживает лекарственную устойчивость микобактерий ТБ (МБТ) [23]. В настоящее время Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) одобрены ускоренные методы диагностики ТБ и лекарственной устойчивости МБТ, к которым относятся молекулярно-генетические методы (МГМ) [23]. МГМ являются быстрыми, надежными и эффективными для диагностики ТБ, при этом только 25% учреждений в мире, выполняющих микроскопию, имеют доступ к быстрым молекулярным тестам [23]. В 2022 г. ВОЗ рекомендовала 7 быстрых молекулярных тестов, которые могут быть выполнены в качестве первого теста диагностики ТБ: Xpert MTB/RIF & Ultra; Abbott RealTime MTB & MTB RIF/INH; BD MAX MDR-TB; cobas® MTB & MTB-RIF/INH; FluoroType MTB & MTBDR; Truenat MTB; MTB Plus & -RIF Dx; Looramp™ MTBС detection [23]. Дополнительно к данной группе может быть отнесен немолекулярный тест обнаружения биомаркера ТБ – липорабиноманана, который ограничено рекомендован к применению только у людей, живущих с ВИЧ [23]. В Российской Федерации рекомендованы к применению и широко используются различные отечественные тест-системы, в том числе Амплитуб-РВ, ТБ-ТЕСТ и др. [3, 10, 11, 12].

Согласно опубликованному стандарту ВОЗ «Универсальный доступ к быстрой диагностике туберкулеза» все больные с подозрением на ТБ долж-

ны быть обследованы с помощью быстрых методов выявления МБТ [23]. Лица с подозрением на ТБ, проходящие обследование после пассивного или активного выявления ТБ, должны быть обследованы МГМ [3, 11]. Тестирование МГМ необходимо проводить при активном выявлении случаев ТБ, например, при обследовании контактных лиц, поскольку эти люди имеют более низкую бактериальную нагрузку, чем те больные, которые были обнаружены при обращении за медицинской помощью (пассивное выявление) [9], включая случаи с отрицательным результатом микроскопии мокроты [18]. Основными ограничениями применения МГМ являются стоимость оборудования и реагентов, обслуживание оборудования и обучение персонала [14, 23]. По данным ВОЗ, в Российской Федерации МГМ в качестве первого теста был проведен у 85% зарегистрированных случаев ТБ в 2021 г., в мире данный показатель составил только 38% [23].

У некоторых больных МГМ показывают отрицательный результат, несмотря на наличие заболевания [24]. В мире медианный показатель доли положительных результатов МГМ в качестве первого теста составляет 17% (IQR 9–26). Данный показатель варьирует в зависимости от территории, при этом низкий показатель может говорить о неточностях в определении случаев ТБ, а высокий показатель демонстрирует недостаточное выявление случаев заболевания [23]. Данный показатель также зависит от алгоритма обследования, например, в случаях, когда МГМ не используются в качестве первого теста выявления МБТ, а применяются только для определения лекарственной чувствительности МБТ у больных с положительной бактериоскопией мокроты [23]. Также необходимо отметить, что нет какого-то рекомендованного целевого значения данного показателя, который должен быть достигнут, но, тем не менее, рекомендуется вести ежегодный мониторинг и оценивать динамику данного показателя на выбранной территории, а также по возможности сравнивать данный показатель с показателями на сходных по характеристикам территориях [23].

Согласно ВОЗ, «диагностический каскад» выявления случаев ТБ состоит из 4 шагов: выявление лиц с подозрением на ТБ; наличие доступа к быстрому тестированию; непосредственно выполнение теста; получение результата теста с последующей постановкой диагноза [23]. Задержки на любом из этапов

могут негативно сказаться на результатах лечения больных ТБ [9]. Все лаборатории, выполняющие тестирование на ТБ, должны предоставлять в клинику ответы за 48 часов от момента сбора образца для $\geq 80\%$ проб, полученных для МГМ [23]. Данное время не должно превышать 7 дней при транспортировке материала в лабораторию из удаленных населенных пунктов [23].

Помимо бактериологического подтверждения ТБ, важным аспектом диагностики является тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ для назначения адекватной терапии и снижения риска передачи инфекции окружающим [23]. МГМ позволяют сократить время выявления больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, что приводит к своевременному началу адекватной химиотерапии и улучшению результатов лечения [9]. Стандартное тестирование на лекарственную устойчивость должно включать тестирование всех случаев ТБ с бактериовыделением на устойчивость к рифампицину [23]. По данным ВОЗ, в 2021 г. только 70% случаев бактериологически подтвержденного ТБ были обследованы на чувствительность хотя бы к рифампицину [22].

Цель исследования

Оценить результаты выявления МБТ и определения лекарственной устойчивости к рифампицину с использованием картриджной технологии у больных ТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты.

Материалы и методы

В Архангельской области все лица с подозрением на ТБ были обследованы микроскопическим, культуральным и МГ методами обнаружения МБТ. В исследование были включены больные ТБ легких, зарегистрированные на территории Архангельской области с 2016 по 2020 гг., с категориями «новый случай» и «рецидив» при отрицательном результате микроскопии мокроты до начала лечения и наличием результата МГМ (картриджная технология) и Bactec MGIT 960. В исследование не были включены больные, находящиеся в системе исполнения наказания, а также больные с внелегочным туберкулезом. МГМ (картриджная технология) и Bactec MGIT 960 выполнялись согласно инструкциям производителей [19, 24]. Данные по случаям ТБ, датам забора материала, выполненным тестам, результатам исследований были получены с 2016 по 2020 гг. из базы данных медицинской документации Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера.

Результаты

Всего с 2016 по 2020 гг. в Архангельской области было зарегистрировано 1187 случаев ТБ в граждан-

ском секторе (1029 новых случаев и 158 рецидивов). Среди них у 479 (40%) человек был зарегистрирован ТБ легких с отрицательным результатом микроскопии мокроты. МГМ (картриджная технология) был выполнен у 327/479 (68%) человек. У данных лиц сравнили результаты МГМ и Bactec MGIT 960. Из 327 лиц, включенных в исследование, было 110 (34%) женщин и 217 (66%) мужчин. Средний возраст составил 40 ± 13 лет (стандартное отклонение). У 32% пациентов МГМ из мокроты не был выполнен по разным причинам, и у них тестирование было выполнено при получении культуры.

Всего положительный результат МГМ был получен у 120 (37%) человек, положительный результат метода BACTEC MGIT 960 – у 165 человек (50%). Данные по годам приведены в табл. 1.

Таблица 1. Количество и доля положительных результатов тестов за 2016–2020 гг. у больных ТБ с отрицательной микроскопией мокроты

Table 1. Number and proportion of positive tests in 2016–2020 in TB patients with negative sputum microscopy results

Год	Число случаев ТБ, МСК-	Вид исследования	Положительные результаты тестов абс (%)
2016	88	МГМ	34 (39%)
		Bactec MGIT	40 (45%)
2017	37	МГМ	13 (35%)
		Bactec MGIT	17 (46)
2018	71	МГМ	22 (31)
		Bactec MGIT	39 (55)
2019	71	МГМ	29 (41)
		Bactec MGIT	33 (46)
2020	60	МГМ	22 (37)
		Bactec MGIT	36 (60)
Всего	327	МГМ	120 (37)
		Bactec MGIT	165 (50)

Примечание: МСК – микроскопия.

Note: MCS – microscopy.

Таблица 2. Суммарные данные результатов системы МГМ (картриджная технология) и культурального метода BACTEC MGIT в 2016–2020 гг.

Table 2. Summary of results received by molecular genetic tests (cartridge-based technology) and BACTEC MGIT in 2016-2020

Результат	BACTEC MGIT "+"		BACTEC MGIT "-"		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	
МГМ "+"	95	29%	25	8%	120
МГМ "-"	71	22%	136	41%	207
всего	166		161		327

Среди 327 случаев совпадение результатов отмечалось в 70% случаев (табл. 2). У 136 (41%) человек оба теста не выявили МБТ, у 95 (29%) оба теста показали положительный результат. Расхождения результатов двух тестов отмечались в 30% случаев.

Таблица 3. Оценка точности МГМ по сравнению с Bactec MGIT 960

Table 3. Accuracy assessment of molecular genetic tests compared to BACTEC MGIT 960

Показатель	Значение	95% ДИ
Чувствительность	57,23%	49,33–64,87%
Специфичность	84,47%	77,94–89,69%
Отношение правдоподобия положительного результата (Positive Likelihood Ratio)	3,69	2,51–5,41
Отношение правдоподобия отрицательного результата (Negative Likelihood Ratio)	0,51	0,42–0,61
Прогностическая ценность положительного результата (Positive Predictive Value)	79,17%	72,14–84,79%
Прогностическая ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value)	65,70%	61,35–69,80%
Точность (совпадение двух тестов)	70,64%	65,38–75,52%

В 71 (22%) случае отмечался рост культуры в системе Bactec MGIT 960 при отрицательном результате ДНК МБТ. В 8% случаев была обнаружена ДНК МБТ, однако отсутствовал рост культуры на питательной среде. Основываясь на этих данных, можно определить показатели точности и значимости результатов МГМ по сравнению с результатами Bactec MGIT 960 для больных ТБ легких с отрицательной МСК мокроты [17] (табл.3).

Непосредственно лабораторное время после поступления образца до выполнения МГМ составило 1 день, для BACTEC MGIT 960 медианное время выполнения теста 21 (IQR 16–28) день. Медианное время получения положительного результата теста МГМ от даты забора образца до выдачи ответа составило 3 (IQR 1,5–6) дня, данный показатель для Bactec MGIT составил 23 (IQR 18–33) дня.

МГМ, в отличие от Bactec MGIT 960, при обнаружении МБТ предоставляет одновременно информацию о наличии/отсутствии мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину. Нами дополнительно были проанализированы случаи, когда МГМ выявил устойчивость к рифампицину, таких случаев было 43/120 (36%). Медианное время от забора мокроты до начала лечения МЛУ-ТБ при использовании результатов МГМ составило 18 (IQR 10–29) дней, при этом время от получения результата в лаборатории до начала лечения МЛУ составило 12 дней (IQR 8–23).

Заключение

Благодаря низкой стоимости, простоте выполнения, в том числе, в лабораториях общей лечебной сети, микроскопия мокроты для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) до сих пор является первым диагностическим тестом, проводимым при подозрении на туберкулез как в Архангельской области, так и в целом в Российской Федерации [2, 3]. Как правило, обнаружение КУМ говорит о наличии ТБ или микобактериоза, за исключением редких случаев получения ложноположительных результатов. Отрицательный же результат микроскопии, который отмечается в среднем у 50% больных туберкулезом [3], не позволяет исключить диагноз и требует проведения дополнительных исследований.

Применение МГМ, обладающих высокой диагностической чувствительностью, позволяет чаще обнаруживать МБТ, в том числе и в случаях ТБ с отрицательной МСК мокроты при обращении в медицинские учреждения общей лечебной сети, куда первоначально обращаются до 80% таких больных [2, 4, 10, 23]. МГМ являются неотъемлемой частью диагностического алгоритма для выявления МБТ в Архангельской области [7]. В нашем исследовании результат МГМ был положительным в 37% случаев у больных с отрицательной микроскопией мокроты. Положительный результат был получен в среднем на 3 день забора материала, а время выполнения самого теста было менее 48 часов. Методом посева BACTEC MGIT 960 (время получения положительного результата – 23 дня) положительных результатов было получено больше (50%), что было показано и в других публикациях [8]. Совпадение двух методов отмечалось в 70% случаев. Чувствительность МГМ при сравнении с Bactec MGIT 960 составила 57,23% (95% ДИ 49,33–64,87%), специфичность – 84,47% (95% ДИ 77,94–89,69%). Прогностическая ценность положительного результата (Positive Predictive Value) составила 79,17% (95% ДИ 72,14–84,79%), Прогностическая ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value) 65,70% (95% ДИ 61,35–69,80%). Снижение уровней специфичности и прогностической ценности положительного результата обусловлено тем, что дополнительно МГМ позволил обнаружить ДНК МБТ в 25 случаях (8%), когда не отмечалось роста культуры на питательной среде, что было отмечено другими авторами [1, 13, 18, 20]. В других исследованиях этот показатель варьировал от 6% [8] до 14% [20]. Данные случаи представляют особый интерес, так как отсутствие роста при обнаружении ДНК МБТ может свидетельствовать не о получении ложноположительного результата, а о получении ложноотрицательного результата методом Bactec MGIT, который был взят за стандарт. Наблюдаемые случаи могут быть объяснены снижением жизнеспособности МБТ, например, в результате повышения концентрации NaCl-NaOH и/или увеличения времени его экспозиции во время пробоподготовки мокроты [19], либо в результате ранее полученного лечения [20],

что приводит к отсутствию регистрируемого роста в течение стандартного 42-дневного протокола культивирования МБТ, либо обнаружением ДНК мертвых микобактерий [20, 24]. Низкое качество мокроты, например, большое содержание слюны в образце, может приводить к отрицательным результатам посева на питательную среду [13, 20]. В нашем исследовании уровень чувствительности МГМ оказался 57%, что ниже 75%, приведенных в рекомендациях ВОЗ для больных с отрицательной микроскопией мокроты [24] и ниже процентного показателя у других исследователей [18, 21]. Показатели чувствительности и прогностическая ценность отрицательного результата могут быть объяснены ограничениями выбранного МГМ и невозможностью обнаружить МБТ при низких концентрациях МБТ в материале, но которые при культивировании в системе Bactec MGIT давали регистрируемый рост [15]. Также чувствительность повышается с увеличением числа тестируемых проб [24], в нашем же исследовании каждый больной был протестирован однократно. По данным авторов, использование нативной необработанной мокроты по сравнению с обработанной может незначительно увеличивать чувствительность теста при использовании [21]. Показатель отношения правдоподобия отрицательного результата (0,51; 95% ДИ 0,42–0,61) в нашем исследовании может говорить о том, что при отрицательном результате МГМ снижается вероятность обнаружения МБТ (ориентировочно на 15%), показатель отношения правдоподобия положительного результата (3,69; 95% ДИ 2,51–5,41) – при положительном результате повышается вероятность обнаружения МБТ (ориентировочно на 20%) [17]. В 41% случаев МБТ не были обнаружены ни МГМ, ни методом посе-

ва, что говорит об ограниченности существующих методов и необходимости поиска новых способов обнаружения МБТ и верификации диагноза [23]. Комбинированное применение как МГМ, так и посевов в алгоритме позволит в течение нескольких дней обнаружить МБТ у большинства пациентов, а у максимального числа пациентов – в течение последующих нескольких недель.

В нашем исследовании мутации ДНК МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, обнаружены по результатам МГМ у 36% больных с отрицательным результатом микроскопии. В предыдущих исследованиях нами было выявлено положительное влияние МГМ на сроки и результаты лечения больных с МЛУ в Архангельской области, тогда при использовании МГМ из выделенной культуры в сумме требовалось более 40 дней для начала лечения МЛУ-ТБ [5, 6]. В представленной нами работе при непосредственном выполнении МГМ из мокроты для выявления МЛУ МБТ требовалось всего 18 дней (IQR 10–29) от даты забора материала.

Повышение доступности МГМ может быть достигнуто за счет транспортировки образцов в централизованную региональную лабораторию, но это может приводить и к увеличению сроков получения результатов теста [23]. В нашем исследовании медианное время получения результата МГМ составило 3 дня (IQR 2–7). Временной промежуток от получения результата до начала лечения составил 12 (IQR 8–23) дней. Основные задержки в начале лечения МЛУ ТБ в нашем исследовании были связаны с постаналитическим этапом, когда уже был известен результат теста, что также было продемонстрировано в других исследованиях [14, 23].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., и др. Сравнение картриджной технологии XPERT MTB/RIF с микробиологическими методами выявления микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013, № 2. – С. 25–29.
2. Бородулина Е. А., Шубина А. Т., Герасимов А. Н., и др. Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.
3. Васильева И. А., Баласанянц Г. С., Борисов С. Е., и др. Туберкулез у взрослых // Федеральные клинические рекомендации М. – 2022. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 [Дата обращения: 23 декабря 2023 г.]
4. Гусейналиева Н. В. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 41–46.

REFERENCES

1. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E. et al. Comparison of XPERT MTB/RIF cartridge technology with microbiological methods for the detection of Mycobacterium tuberculosis and drug susceptibility testing. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2013, no. 2, pp. 25-29. (In Russ.)
2. Borodulina E.A., Shubina A.T., Gerasimov A.N. et al. GX technologies for rapid diagnosis of tuberculosis in general healthcare network. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2022, vol. 15, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E. et al. *Tuberkulez u vzroslykh. Federal klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Federal guidelines]. Moscow, 2022. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 Accessed December 23, 2023.
4. Guseynaliyeva N.V. Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 41-46. (In Russ.)

5. Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р. и др. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 95, №. 12. – С. 10–17.
6. Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р. и др. Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, №. 8. – С. 21–26.
7. Елисеев П. И., Никишова Е. И., Горина Г. П., и др. Результаты применения методов Genotype MTBDRPLUS и Bactec MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, №. 6. – С. 31–34.
8. Лаптева Е. А., Коваленко И. В., Буракевич О. И. и др. Диагностическая значимость молекулярно-генетического метода Xpert MTB/RIF MTB/RIF для диагностики туберкулеза в сравнении с традиционными методами // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, №. 2. – С. 118–123.
9. Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., и др. Влияние экспресс-детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, №. 9. – С. 18–23.
10. Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №. 7. – С. 11–17.
11. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – 2015. URL:<https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/rec8.pdf> [Дата обращения: 11 ноября 2023 г.]
12. Эргешов А. Э., Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, №. 6. – С. 413–422.
13. Acuña-Villaorduña C., Oriquiriza P., Nyehangane D., et al. Effect of previous treatment and sputum quality on diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2017. – Vol. 21, №. 4. – P. 389–397.
14. Albert H., Nathavitharana R. R., Isaacs C., et al. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48, №. 2. – P. 516–525.
15. Blakemore R., Story E., Helb D., et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay // Journal of clinical microbiology. – 2010. – Vol. 48, №. 7. – P. 2495–2501.
16. Floyd S., Klinkenberg E., de Haas P., et al. Optimising Xpert-Ultra and culture testing to reliably measure tuberculosis prevalence in the community: findings from surveys in Zambia and South Africa // BMJ open. – 2022. – Vol. 12, №. 6. – P. e058195.
17. Grimes D. A., Schulz K. F. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios // The Lancet. – 2005. – Vol. 365, №. 9469. – P. 1500–1505.
18. Reechaipichitkul W., Phetsuriyawong A., Chaimanee P., Ananta P. Diagnostic test of sputum Xpert MTB/RIF MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis // Southeast Asian J Trop Med Public Health. – 2016. – Vol. 47, №. 3. – P. 457–466.
19. Salman H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System; 2006.
20. Shi J., Dong W., Ma Y., et al. Xpert MTB/RIF MTB/RIF outperforms mycobacterial culture in detecting mycobacterium tuberculosis from salivary sputum // BioMed research international. – 2018. – №. 2018. – P.1514381.
21. Steingart K. R., Schiller I., Horne D. J., et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – №. 1. – P. CD009593.
22. World Health Organization/ Global TB report. Geneva: World Health Organization; 2021 Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387> [Accessed 10 May 2022].
23. World Health Organization et al. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. – 2023.
24. World Health Organization. Updated: Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational “how-to”: practical considerations. Geneva, World Health Organization. – 2014.
5. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R. et al. Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 95, no. 12, pp. 10-17. (In Russ.)
6. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R. et al. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 8, pp. 21-26. (In Russ.)
7. Eliseev P.I., Nikishova E.I., Gorina G.P. et al. Results of Genotype MTBDRPLUS and Bactec MGIT to test drug susceptibility of tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 31-34. (In Russ.)
8. Lapteva E.A., Kovalenko I.V., Burakevich O.I. et al. Diagnostic value of genexpert MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis compared to traditional methods. *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2023, vol. 21, no. 2, pp. 118-123. (In Russ.)
9. Samoylova A.G., Burakova M.V., Vasilyeva I.A. et al. The impact of express rifampicin susceptibility testing on chemotherapy efficiency in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 18-23. (In Russ.)
10. Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 11-17. (In Russ.)
11. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. 2015. Available: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/rec8.pdf> Accessed November 11, 2023.
12. Ergeshov A.E., Chernousova L.N., Andreevskaya S.N. New technologies for diagnosing drug-resistant tuberculosis. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2019, vol. 74, no. 6, pp. 413-422. (In Russ.)
13. Acuña-Villaorduña C., Oriquiriza P., Nyehangane D. et al. Effect of previous treatment and sputum quality on diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 389-397.
14. Albert H., Nathavitharana R.R., Isaacs C. et al. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 2, pp. 516-525.
15. Blakemore R., Story E., Helb D. et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, vol. 48, no. 7, pp. 2495-2501.
16. Floyd S., Klinkenberg E., de Haas P. et al. Optimising Xpert-Ultra and culture testing to reliably measure tuberculosis prevalence in the community: findings from surveys in Zambia and South Africa. *BMJ Open*, 2022, vol. 12, no. 6, pp. e058195.
17. Grimes D.A., Schulz K.F. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *The Lancet*, 2005, vol. 365, no. 9469, pp. 1500-1505.
18. Reechaipichitkul W., Phetsuriyawong A., Chaimanee P., Ananta P. Diagnostic test of sputum Xpert MTB/RIF MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2016, vol. 47, no. 3, pp. 457-466.
19. Salman H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.
20. Shi J., Dong W., Ma Y. et al. Xpert MTB/RIF MTB/RIF outperforms mycobacterial culture in detecting mycobacterium tuberculosis from salivary sputum. *BioMed Research International*, 2018, no. 2018, pp. 1514381.
21. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, no. 1, pp. CD009593.
22. World Health Organization. Global TB report. Geneva, World Health Organization, 2021. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387> Accessed 10 May 2022
23. World Health Organization et al. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. 2023.
24. World Health Organization. Updated: Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational “how-to”: practical considerations. Geneva, World Health Organization, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ
163069, Россия, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51
Тел.: + 7 (8182) 21-11-63

Елисеев Платон Иванович

Доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: pediatrics@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична

Профессор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Крупская Анастасия Юрьевна

Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: anastasiich@mail.ru

Штраух Валерия Игоревна

Ординатор по специальности клиническая лабораторная диагностика кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики
E-mail: valeriashttraukh@mail.ru

Химова Елена Сергеевна

Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

Член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
E-mail: maryandyshov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Northern State Medical University,
Russian Ministry of Health
51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia
Phone: + 7 (8182) 21-11-63

Platon I. Eliseev

Associate Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: pediatrics@yandex.ru

Elena I. Nikishova

Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Anastasia Yu. Krupskaya

Assistant of Phthisiopulmonology Department
Email: anastasiich@mail.ru

Valeria I. Shtraukh

Resident Physician of Clinical Diagnostic Laboratory, Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics
Email: valeriashttraukh@mail.ru

Elena S. Khimova

Assistant of Phthisiopulmonology Department
Email: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshov

Correspondent Member of RAS, Professor, Head of Phthisiopulmonology Department
Email: maryandyshov@mail.ru

Поступила 02.11.2023

Submitted as of 02.11.2023