

## ТЕСТ ХPERT MTB/RIF ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И УСТОЙЧИВОСТИ К РИФАМПИЦИНУ – РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

А. Д. АДАМБЕКОВА<sup>1</sup>, Д. А. АДАМБЕКОВ<sup>2</sup>, В. И. ЛИТВИНОВ<sup>2</sup>

### XPert MTB/RIF TEST FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND RIFAMPICIN RESISTANCE: RESULTS OF ITS INTRODUCTION IN THE KYRGYZ REPUBLIC

A. D. ADAMBEKOVA<sup>1</sup>, D. A. ADAMBEKOV<sup>2</sup>, V. I. LITVINOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек,

<sup>2</sup>Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, г. Москва

При помощи анализа Xpert MTB/RIF протестировано 3 829 образцов патологического материала. Выявление туберкулеза с устойчивостью к рифампицину в среднем составило 13%. Обращает на себя внимания то, что среди новых случаев с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты выявление больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя составило 5%, а среди ранее леченных, также с отрицательным результатом микроскопии мазка, – почти 20%.

**Ключевые слова:** анализ Xpert MTB/RIF, *M. tuberculosis*, лекарственная устойчивость, рифампицин.

The Xpert MTB/RIF analysis was used to test 3,829 autopsy specimens. The detection rate of rifampicin-resistant tuberculosis averaged 13%. The fact that the detection rate of patients with multidrug-resistant tuberculosis was 5% among the new cases with negative sputum smears and almost 20% among the pretreated patients who had also negative smear microscopy engages our attention.

**Key words:** Xpert MTB/RIF analysis, *M. tuberculosis*, drug resistance, rifampicin.

Туберкулез (ТБ), являясь заболеванием, которое можно как предотвратить, так и излечить, по-прежнему является одной из основных причин смертности во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 8 млн человек в мире ежегодно инфицируются ТБ и почти 1,5 млн умирают от этого заболевания [15].

В Кыргызстане эпидемическая ситуация по ТБ имеет тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от данного заболевания. Распространенность ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя с каждым годом растет, как и во многих странах бывшего Советского Союза [1, 2, 8, 18]. Распространенность ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) на сегодняшний день составляет 26% среди новых и 52% среди ранее леченных случаев [14].

В странах с высокой распространенностью ТБ наиболее эффективный способ обследования при подозрении на ТБ – бактериоскопическое исследование мокроты. Однако в связи с широким распространением МЛУ ТБ и продолжающимся ухудшением ситуации с лекарственной устойчивостью возбудителя увеличивается необходимость как можно раньше выявлять и начинать лечение больных МЛУ ТБ [16].

ВОЗ в декабре 2010 г. была одобрена Xpert MTB/RIF – автоматизированная, работающая на картриджах система, использующая метод полимеразной цепной реакции, позволяющая вы-

явить возбудителей ТБ в мокроте и определить устойчивость к рифампицину в течение 2 ч [15]. Однократный тест мокроты на Xpert MTB/RIF обладает чувствительностью 99% при выявлении ТБ у БК(+) пациентов и 80% при БК(-), общая чувствительность составляет 92,2% (с применением культуры в качестве золотого стандарта). Для сравнения: однократная микроскопия мазка мокроты обладает чувствительностью только 59,5%. Высокая чувствительность Xpert MTB/RIF предоставляет дополнительную, а иногда и единственную возможность для исключения заболевания у пациентов с подозрением на ТБ с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты и в случае ТБ с внелегочной локализацией процесса [10]. Специфичность исследования Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ высока и составляет 99%, что делает вероятность ложно-положительного результата очень низкой [6, 9].

Чувствительность анализа Xpert MTB/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину составляет 99,1%, специфичность – 100% [6, 11]. В странах с высоким бременем МЛУ ТБ, устойчивости к рифампицину является надежным маркером МЛУ ТБ. Это означает, что подавляющее большинство устойчивых к рифампицину случаев будут также устойчивы к изониазиду, что позволяет классифицировать их как МЛУ ТБ.

Цель исследования – изучение результатов внедрения теста Xpert MTB/RIF, применяемых на

базе системы GeneXpert Dx System для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину в условиях Кыргызской Республики.

### Материалы и методы

С октября 2011 г. по сентябрь 2013 г. в лечебно-профилактических организациях на различных уровнях оказания медицинской помощи было проведено 3 829 исследований на тест-системе Xpert MTB/RIF на базе платформы GeneXpert Dx System. В условиях Кыргызской Республики функционируют платформы с прибором GX-IV R2, который состоит из 4 модулей.

Пробу обрабатывали в соответствии с инструкцией Xpert MTB/RIF (версия картриджа № 4) компании Cepheid, Sunnyvale, США. Лизирующий буфер (Sample reagent) из набора добавляли в пробу в соотношении 1 : 2 и перемешивали. После инкубации при комнатной температуре в течение 10 мин пробу перемешивали заново и затем подвергали дальнейшей инкубации на протяжении 5 мин. Затем 2 мл лизированной пробы добавляли в промаркированный картридж и помещали в прибор GX-IV R2. Результаты тестирования каждого картриджа получали за 1 ч 50 мин [7].

Для больных с подозрением на ТБ также проводили прямую микроскопию мазка мокроты по методу Циля – Нельсена с выявлением кислотоустойчивых бактерий (КУБ). Градация бактериовыделения и разделение больных ТБ на категории вновь выявленный случай ТБ и ранее леченный случай ТБ проведены в соответствии с классификацией ВОЗ и Национальным руководством по борьбе с ТБ [3].

### Результаты и обсуждение

В различных лечебно-профилактических организациях Кыргызской Республики при помощи анализа Xpert MTB/RIF протестировано 3 829 образцов патологического материала (табл.).

Микроскопия мазка мокроты одновременно была проведена для 3 777 образцов. Так, среди вновь выявленных ТБ случаев с отрицательным мазком мокроты (КУБ отр.) выявлено 122 больных, в мокроте которых обнаружена ДНК *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину (MTB+/RIF-устойчивый), что составило 5%. В этой же категории больных ДНК *M. tuberculosis* с сохраненной чувствительностью к рифампицину (MTB+/RIF-чувствительный) определена у 319 (13,2%) больных. Согласно данным производителя, основанных на результатах многочисленных исследований, анализ Xpert MTB/RIF обладает более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопическим исследованием мокроты [4, 5].

Следует обратить внимание на то, что выявление ТБ с устойчивостью к рифампицину среди вновь выявленных ТБ больных составило 2 993 (9,2%) больных, а среди 613 ранее леченных случаев ТБ данный показатель достиг 196 (31,9%).

Среди обследованных лиц ДНК комплекса *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину (MTB+/RIF-устойчивый) выявлена у 513 больных, что составило 13% (рис.). Доля больных ТБ с сохраненной чувствительностью к рифампицину составила 23% – 865 лиц. В то же время количество отрицательных результатов тестирования (MTB-) составило 2 230 случаев – 58,25%, что является свидетельством того, что оценка рисков среди лиц

Таблица

Результаты тестирования патологического материала при помощи анализа Xpert MTB/RIF

| Категории                                        | Число | MTB+/RIF-<br>устойчивые | %    | MTB+/RIF-<br>чувствительные | %    | MTB-  | %    | Нельзя интерпретировать | %    | RIF не определенные | %    |
|--------------------------------------------------|-------|-------------------------|------|-----------------------------|------|-------|------|-------------------------|------|---------------------|------|
| Число лиц из категории новый случай, КУБ отр.    | 2 424 | 122                     | 5,0  | 319                         | 13,2 | 1837  | 75,8 | 111                     | 4,6  | 35                  | 1,4  |
| Число лиц из категории новый случай, КУБ пол.    | 545   | 154                     | 28,3 | 330                         | 60,6 | 38    | 7,0  | 18                      | 3,3  | 5                   | 0,9  |
| Число лиц из категории новый случай, КУБ неиз.   | 24    | 2                       | 8,3  | 5                           | 20,8 | 13    | 54,2 | 4                       | 16,7 | 0                   | 0,0  |
| Число лиц из категории ранее леченные, КУБ отр.  | 368   | 72                      | 19,6 | 57                          | 15,5 | 218   | 59,2 | 16                      | 4,3  | 5                   | 1,4  |
| Число лиц из категории ранее леченные, КУБ пол.  | 230   | 122                     | 53,0 | 85                          | 37,0 | 13    | 5,7  | 9                       | 3,9  | 1                   | 0,4  |
| Число лиц из категории ранее леченные, КУБ неиз. | 15    | 2                       | 13,3 | 4                           | 26,7 | 9     | 60,0 | 0                       | 0,0  | 0                   | 0,0  |
| Число лиц из категории неизвестные, КУБ отр.     | 147   | 10                      | 6,8  | 24                          | 16,3 | 99    | 67,3 | 12                      | 8,2  | 2                   | 1,4  |
| Число лиц из категории неизвестные, КУБ пол.     | 63    | 25                      | 39,7 | 35                          | 55,6 | 1     | 1,6  | 1                       | 1,6  | 1                   | 1,6  |
| Число лиц из категории неизвестные, КУБ неиз.    | 13    | 4                       | 30,8 | 6                           | 46,2 | 2     | 15,4 | 1                       | 7,7  | 0                   | 0,0  |
| Всего                                            | 3 829 | 513                     | 13   | 865                         | 23   | 2 230 | 58,2 | 172                     | 4,5  | 49                  | 1,25 |

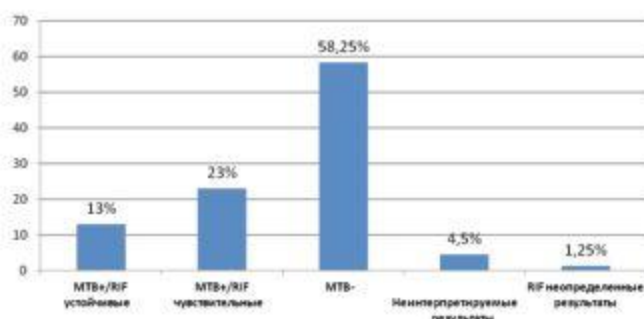


Рис. Выявление случаев ТБ с устойчивостью к рифампицину с помощью теста Xpert MTB/RIF

с подозрением на ТБ должна быть пересмотрена с целью более оптимального использования результатов данного исследования [12, 13]. Получены 172 теста с неинтерпретируемыми результатами, что в процентном соотношении составляет 4,5%. По данным ряда авторов, при использовании данного метода исследования количество ошибок (ошибки, нет результата, не определена) не должно превышать 3% [17]. Случаев, когда ДНК комплекса *M. tuberculosis* обнаружена, но не определена устойчивость к рифампицину, выявлено чуть более 1%.

### Заключение

Применение теста Xpert MTB/RIF подтверждает его более высокую чувствительность по сравнению с прямой микроскопией мокроты, данный вид выявления ТБ и лекарственной устойчивости возбудителя должен устанавливаться в наиболее доступных для пациента лечебно-профилактических учреждениях. В ходе дальнейшего расширения использования вышеуказанного метода, учитывая его стоимость, необходимо придерживаться строгого отбора пациентов с подозрением на ТБ, с особым вниманием на оценку рисков по МЛУ ТБ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Исакова Ж. Т. Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампицин- и изониазид-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Кыргызской Республике // Респиратор. медицина. – 2008. – № 1. – С. 63-66.
2. Мырзалыев Б. Б., Алишеров А. Ш., Курманов Р. А. Проблема лекарственной резистентности // Журн. теорет. и клин. мед. – 2005. – № 2. – С. 85-89.
3. Руководство по борьбе с туберкулезом в Кыргызской Республике / Под ред. А. Ш. Алишеров. – 2008.
4. Blakemore R., Story E., Helb D. et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, № 7. – P. 2495-2501.
5. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 11. – P. 1005-1015.

6. Boehme C. C., Nicol M. P., Nabeta P. Feasibility and impact of decentralized use of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance – results from a multi-center implementation study // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1495-1505.

7. Cepheid. Brochure: Xpert®MTB/RIF Two-hour detection of MTB and resistance to rifampicin. [http://www.cepheid.com/media/files/eu/brochures/Xpert MTB Broch R9 EU.pdf](http://www.cepheid.com/media/files/eu/brochures/Xpert%20MTB%20Broch%20R9%20EU.pdf). Sunnyvale, Accessed 17, June 2012.

8. Chaisson R. E., Nuermberger E. L. Confronting multidrug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2223-2224.

9. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid detection of *M. tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 229-237.

10. Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Boehme C. et al. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49. – P. 1202-1205.

11. Marlowe E. M., Novak-Weekley S. M., Cumpio J. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens // J. Clin. Microbiol. – Vol. 49. – P. 1621-1623.

12. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational «How-to»; practical considerations. WHO. 2011.

13. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational «How-to». Practical considerations. WHO/HTM/TB/2011.2. Geneva: World Health Organization, 2011.

14. Review of the laboratory network of the Kyrgyz Republic. 9-29 April 2012. Dr. Harald Hoffmann & Dr. Uladzimir Antonenka, TB Laboratory Experts, IML red GmbH, Germany.

15. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.

16. WHO (World Health Organisation). Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. Geneva, WHO, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411). World Health Organization.

17. Xpert® MTB/RIF implementation in MSF field projects. Martina Casenghi, Elisa Ardizzone. 5th GLI meeting. 16 April, 2013.

18. Zignol M., van Gemert W., Falzon D. et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bulletin of the World Health Organization 2012; 90 (2).

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Адамбекова Асель Доктурбековна**

Кыргызско-Российский славянский университет

им. Б. Н. Ельцина,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры

микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии.

720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек,

ул. Киевская, д. 44.

Тел./факс: 0996 (312)31-60-85.

E-mail: aseladambekova@gmail.com

Поступила 5.05.2013