

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТЕСТА GENE XPERT MTB-RIF ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ж. А. ЛАУШКИНА, В. А. КРАСНОВ, А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск

В статье представлены данные о применении теста Gene Xpert MTB-RIF у 122 больных. У 69 (56,6%) пациентов диагноз туберкулеза был подтвержден, у 53 (43,4%) – верифицированы иные, нетуберкулезные заболевания легких. Сопоставлена эффективность выявления возбудителя туберкулеза посредством теста Gene Xpert в сравнении с рутинными бактериологическими методами. Чувствительность метода составила 63,8%, специфичность – 98,1%, прогностическая ценность положительного результата – 97,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 67,5%. Представлены ассоциированные факторы с положительным результатом данного метода.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, Gene Xpert MTB-RIF, лекарственная устойчивость.

DIAGNOSTIC VALUE OF GENE XPERT MTB-RIF IN TUBERCULOSIS CONTROL PRACTICE

ZH. A. LAUSHKINA, V. A. KRASNOV, A. G. CHEREDNICHENKO

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The article presents the data on the use of Gene Xpert MTB-RIF testing in 122 patients. In 69 (56.6%) patients the diagnosis of tuberculosis was confirmed, and some other non-tuberculous pulmonary diseases were verified in 53 (43.4%) patients. Efficiency of tuberculous causative agent detection by Gene Xpert was compared to routine bacteriological methods. The sensitivity of this method made 63.8%, specificity made 98.1%, prognostic value of the positive result - 97.8%, prognostic value of negative result - 67.5%. Factors associated with positive results of this method are presented.

Key words: tuberculosis, diagnostics, Gene Xpert MTB-RIF, drug resistance.

Актуальным вопросом современной фтизиатрии является разработка новых быстрых и надежных методов диагностики туберкулезной инфекции. Одним из таких методов является обнаружение ДНК *M. tuberculosis* (МБТ) в исследуемом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая в последние годы стала доступной и позволяет быстро подтвердить наличие МБТ в 50-80% случаев у больных с отрицательным результатом бактериоскопии, но положительным – посева [2, 3].

В последние годы широкое применение нашла система Gene Xpert MTB/RIF (Cepheid, Калифорния). Xpert MTB/RIF-тест является быстрым, автоматизированным, позволяющим обнаружить ДНК микобактерии туберкулеза и определить ее устойчивость к рифампицину непосредственно в мокроте в течение 2 ч [4, 6].

Чувствительность и специфичность этого теста могут быть приемлемыми для выявления туберкулеза [1, 5].

Цель исследования: установить значимость Gene Xpert MTB-RIF-теста для диагностики туберкулеза легких.

Материалы и методы

В исследование включено 122 пациента терапевтической клиники Новосибирского НИИ туберкулеза с подозрением на туберкулез легких. Мужчины составили 64 (52,5%), средний возраст больных – $41,4 \pm 14,3$ года.

Больные сдавали три образца мокроты. Проводили люминесцентную микроскопию, посев на жидкие среды (Bactec), посев на среду Левенштейна – Йенсена и тест Gene Xpert MTB-RIF из одной порции материала. Лекарственную устойчивость МБТ определяли на жидких питательных средах автоматизированной системы Bactec 960 MGIT.

Всем больным выполнены необходимые диагностические тесты и установлен клинический диагноз. У 69 (56,6%) пациентов диагноз туберкулеза был подтвержден, у 53 (43,4%) – верифицированы иные, нетуберкулезные заболевания легких.

Оценивали шансы на вероятность положительного Gene Xpert MTB-RIF-теста и выявляли факторы, ассоциированные с этими шансами, – отношение шансов (ОШ) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Статистическую значимость оценивали с помощью критерия χ^2 . В качестве критического уровня достоверности приняли критерий 0,05.

Результаты исследования

Результаты бактериологического исследования у больных когорты наблюдения приведены на рис. 1.

Из данных, представленных на рис. 1, следует, что у большинства пациентов (75,4%) бактериовыделение методом микроскопии и посева не выявлено. Необходимо отметить, что обнаружение МБТ данными методами зарегистрировано только в группе туберкулеза.

У 15 (21,7%) из 69 пациентов диагноз туберкулеза был установлен на основании положитель-



Рис. 1. Результаты бактериологического исследования у больных когорты наблюдения. П – посев мокроты, М – микроскопия мокроты, «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат.
Fig. 1. Results of bacteriological tests in the patients from the studied cohort. П – sputum culture, М – sputum microscopy, «+» – positive result, «-» – negative result.

ного результата микроскопии и посева мокроты, у 10 (14,5%) микроскопия была отрицательной, а посев – положительным, у 5 (7,2%) пациентов зарегистрированы положительные результаты обоих методов, у 39 (56,5%) бактериовыделение не установлено и диагноз основывался на клинических и рентгенологических данных.

Всего тест МТВ/РИФ выявил ДНК МБТ у 44 (36,1%) больных. Среди пациентов с установленным диагнозом туберкулеза тест был положителен у 15 (100%) из 15 больных с положительными результатами микроскопии и посева, у 16 (41%) из 39 больных туберкулезом без бактериовыделения (методами микроскопии и посева), что, несомненно, повышает качество диагностики туберкулеза на фоне рутинных методов.

Тест Gene Xpert MBT-RIF позволил выявить лекарственную устойчивость к рифампицину в 25 (56,8%) из 44 положительных случаев теста.

Сравнение микробиологических методов с диагностическим тестом Gene Xpert MBT-RIF представлено на рис. 2-3.

Тест Gene Xpert MBT-RIF был отрицательным у 52 (98,1%) из 53 больных без туберкулеза, что свидетельствует о его высокой специфичности.

Тест выявил ДНК МБТ у одного пациента с раком легкого, имевшего ранее перенесенный туберкулез в анамнезе при отрицательных результатах микроскопии мокроты и посева на МБТ.

Проанализировали ассоциированные связи наличия положительного результата теста Gene Xpert MBT-RIF с разнообразными анамнестическими, клиническими, лабораторными параметрами.

Положительный результат теста Gene Xpert MBT-RIF был ассоциирован с положительной люминесцентной микроскопией мокроты (ОШ 64,2, 95%-ный ДИ 8,32-1 368,6), $p = 0,0000$, положительным посевом мокроты (ОШ 25,0, 95%-ный

	Люминесцентная микроскопия		Всего
	+	-	
Xpert MTB/RIF	20 24		44
	0 78		78
Всего	20	102	122

Рис. 2. Диагностический тест Gene Xpert MBT-RIF и люминесцентная микроскопия с окрашиванием флюорохромными красителями (законченные случаи микроскопического исследования)
Fig. 2. Diagnostic test of Gene Xpert MBT-RIF and fluorescent microscopy with fluorescent staining (completed microscopies).

	Культуральный метод		Всего
	+	-	
Xpert MTB/RIF	22 22		44
	3 75		78
Всего	25	97	122

Рис. 3. Диагностический тест Gene Xpert MBT-RIF и культуральные методы диагностики (законченные случаи культивирования)
Fig. 3. Diagnostic test of Gene Xpert MBT-RIF and culture diagnostics (completed culture cases)

ДИ 6,24-116,7), $p = 0,0000$, с диагнозом туберкулеза (ОШ 86,0, 95%-ный ДИ 11,57-1 794,6), $p = 0,0000$, положительным результатом пробы с диаскинтестом (ОШ 25,1, 95%-ный ДИ 2,59-588,2), $p = 0,0015$, выявлением туберкулеза при обращении (ОШ 12,9, 95%-ный ДИ 1,39-305,8), $p = 0,016$, наличием интоксикационного синдрома (ОШ 6,5, 95%-ный ДИ 1,02-52,), $p = 0,047$, кашля с отхождением мокроты (ОШ 13,3, 95%-ный ДИ 2,01-99,97), $p = 0,003$, наличием в анамнезе признаков алкогольной зависимости (ОШ 18,0, 95%-ный ДИ 1,02-596,4), $p = 0,046$, курением (ОШ 5,83, 95%-ный ДИ 1,0-37,2), $p = 0,05$, обнаружением легочной деструкции при рентгенологическом исследовании (ОШ 28,3, 95%-ный ДИ 3,46-298,6), $p = 0,0007$.

Снижающими вероятность положительного теста стали нетуберкулезная патология (ОШ 0,01, 95%-ный ДИ 0,001-0,25), $p = 0,0005$, наличие лейкоцитоза в гемограмме (ОШ 0,03, 95%-ный ДИ 0,003-0,09), $p = 0,0000$, отрицательный результат пробы с диаскинтестом (ОШ 0,04, 95%-ный ДИ 0,002-0,39), $p = 0,0015$.

Чувствительность метода составила 63,8% (95%-ный ДИ 57,6-65,1%), специфичность – 98,1% (95%-ный ДИ 90,1-99,9%), прогностическая ценность положительного результата – 97,8% (95%-ный ДИ 88,3-99,9%), прогностическая ценность отрицательного результата – 67,5% (95%-ный ДИ 62,0-68,8%).

Заключение

Исследование показало высокую специфичность и относительно высокую чувствительность Gene Xpert MTB-RIF-теста, который может служить дополнительным методом при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний легких. Кроме того, тест MTB/RIF является эффективной альтернативой рутинным методам диагностики туберкулеза, позволяющим сократить время постановки диагноза туберкулеза, а также выявления лекарственной устойчивости к рифампицину. Определение устойчивости к рифампицину способствует назначению в ранние сроки адекватной химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Таким образом, данный тест может быть использован для ранней и качественной диагностики, особенно у пациентов с отрицательным результатом микроскопии мокроты и положительным – посева.

Выявлена ассоциация положительного результата теста с положительным посевом мокроты на МБТ, положительной пробой с диаскинтестом; наличием интоксикационного синдрома, кашля с отхождением мокроты; наличием легочной деструкции при рентгенологическом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greco S., Girardi E., Navarra A., Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis // *Thorax*. – 2006. – № 61. – P. 783-790.
2. Ling D.I., Flores L.L., Riley L.W., Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression // *PLoS One*. – 2008. – № 3. – P. e1536.
3. Park J.S., Kang Y.A., Kwon S.Y. et al. Nested PCR in lung tissue for diagnosis of pulmonary tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2010. – № 35. – P. 851-857.
4. Theron G., Pooran A., Peter J. et al. Do adjunct tuberculosis tests, when combined with Xpert MTB/RIF, improve accuracy and the cost of diagnosis in a resource-poor setting? // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 161-168.
5. Weyer K., Mirzayev F., Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF // *Eur. Respir. J.* – 2013. – № 42. – P. 252-271.
6. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva; 2013

REFERENCES

1. Greco S., Girardi E., Navarra A., Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*, 2006, no. 61, pp. 783-790.
2. Ling D.I., Flores L.L., Riley L.W., Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 2008, no. 3, pp. e1536.
3. Park J.S., Kang Y.A., Kwon S.Y. et al. Nested PCR in lung tissue for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2010, no. 35, pp. 851-857.
4. Theron G., Pooran A., Peter J. et al. Do adjunct tuberculosis tests, when combined with Xpert MTB/RIF, improve accuracy and the cost of diagnosis in a resource-poor setting? *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 161-168.
5. Weyer K., Mirzayev F., Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur. Respir. J.*, 2013, no. 42, pp. 252-271.
6. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva; 2013.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.

Лаушкина Жанна Александровна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: zlaosh@list.ru

Краснов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач
РФ, директор.

Чередниченко Андрей Георгиевич
заведующий бактериологической лабораторией.

FOR CORRESPONDENCE:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25.*

Zhanna A. Laushkina
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: zlaosh@list.ru

Vladimir A. Krasnov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia,
Director.

Andrey G. Cherednichenko
Head of Bacteriological Laboratory.

Поступила 2.11.2015

Submitted on 2.11.2015