

УДК 616.24-002.5-039.5+616.24-002.5-039.35]-07

РАЗНАТОВСКАЯ Е.Н.<sup>1</sup>, МИХАЙЛОВА А.А.<sup>2</sup>, КОСТЕНКО И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> КУ «Специализированное территориальное объединение "Фтизиатрия"»

<sup>3</sup> КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер»

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ GENEXPERT MTB/RIF У БОЛЬНЫХ С НОВЫМИ СЛУЧАЯМИ И РЕЦИДИВАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

**Резюме.** Genexpert MTB/RIF является эффективным и целесообразным методом ранней диагностики туберкулеза. Используя Genexpert MTB/RIF в комплексе с культуральным методом на жидкой питательной среде в автоматизированной микробиологической системе ВАСТЕК-960 в начале лечения, мы сокращаем сроки неправильного лечения больных с новыми случаями заболевания и рецидивами туберкулеза, что предупредит распространение резистентных штаммов МБТ.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, Genexpert MTB/RIF.

### Введение

На сегодня в Украине эпидемия туберкулеза включает три составляющие: рост заболеваемости типичным туберкулезом, химиорезистентным туберкулезом и ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. Такая ситуация требует усовершенствования ранней диагностики специфического процесса. Основным методом диагностики туберкулеза является исследование мокроты на выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) [1, 2, 5–7]. Одним из молекулярно-генетических методов выявления МБТ в мокроте является Genexpert MTB/RIF, который обеспечивает быструю одновременную диагностику туберкулеза и устойчивости к рифампицину (Rif). Genexpert MTB/RIF использует метод полуколичественной гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, проводимой *in vitro*. Система Genexpert MTB/RIF одобрена Всемирной организацией здравоохранения и рекомендована для применения во всех странах мира как скрининговый тест выявления туберкулеза [8]. В Украине применение Genexpert MTB/RIF проводится с 2012 года и в комплексе со скопией мазка мокроты и бактериологическими методами [3–5].

**Цель исследования:** изучить эффективность применения Genexpert MTB/RIF в выявлении микобактерий туберкулеза в мокроте у больных с новыми случаями заболевания и рецидивами туберкулеза легких путем сопоставления с положительными результатами скопии мазка и культуры.

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ 90 амбулаторных карт больных с положительными результатами определения МБТ в мокроте методом ПЦР с помощью Genexpert

MTB/RIF. Все больные проходили обследование в Коммунальном учреждении «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» (ЗОПТКД). Результат ПЦР+ сопоставляли с результатами скопии мокроты и культурального метода на жидкой питательной среде в автоматизированной микробиологической системе ВАСТЕК-960. Для всех трех исследований мокроту брали из одного образца. Исследование мокроты проводили в клинико-диагностической лаборатории ЗОПТКД (свидетельство об аттестации № 002454, выданное НДСЛ «Охматдет» МЗ Украины 17.01.2012 г., действующее до 16.01.2016 г.). Результаты исследования обработаны современными методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5). Связь частоты положительных результатов ПЦР с другими методами исследования мокроты определяли с помощью соотношения шансов по четырехпольной таблице, построенной по принципу сравнения 2 групп по наличию или отсутствию признака.

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди 90 больных, включенных в исследование, с новыми случаями (ВДТБ) было 55 пациентов и с ре-

#### Адрес для переписки с авторами:

Разнатовская Е.Н.

E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru

© Разнатовская Е.Н., Михайлова А.А., Костенко И.А., 2015

© «Актуальная инфектология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

**Таблица 1. Положительные результаты (МБТ+) микроскопии мазка и культуры у больных туберкулезом легких с ПЦР+**

Показатель	Случаи заболевания				p
	ВДТБ (n = 55)		РТБ (n = 35)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Положительный мазок	36	65,4	27	77,1	> 0,05
Положительная культура	33	60,0	28	80,0	< 0,05
Положительный корд-фактор	52	94,5	31	88,6	> 0,05

цидивами туберкулеза (РТБ) — 35 пациентов. Мужчин было 77 (85,5 %), женщин — 13 (14,5 %). Средний возраст составил  $38,0 \pm 1,2$  года. Пациенты с РТБ были взяты исходя из того, что они находятся в группе повышенного риска развития химиорезистентности МБТ.

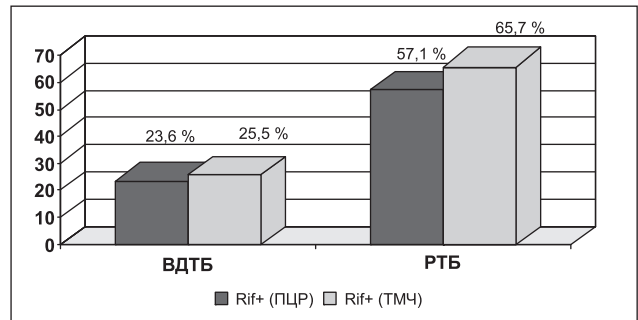
В табл. 1 представлены положительные результаты (МБТ+) микроскопии мазка и культуры у больных туберкулезом легких с ПЦР+.

Как свидетельствуют данные табл. 1, частота положительных результатов микроскопии мазка и культуры у больных туберкулезом легких с ПЦР+ в пределах одного случая достоверно не отличалась, но была достоверно ниже частоты ПЦР+: при ВДТБ — в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), при РТБ — в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Но при РТБ частота МБТ+ культуры была достоверно выше в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), чем при ВДТБ.

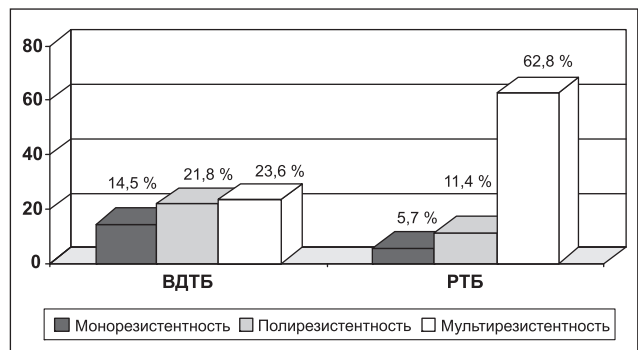
Как известно, основной видовой признак МБТ — это патогенность, степень которой проявляется в их вирулентности. Вирулентность — это важное специфическое свойство МБТ, основу которой формируют генетическая структура и физико-химические особенности МБТ. Корд-фактор является фактором вирулентности МБТ [6]. Наличие корд-фактора у больных с ПЦР+ установлено у достоверно преобладающего количества: 94,5 % при ВДТБ и 88,6 % при РТБ (табл. 1). При ВДТБ частота положительного результата корд-фактора была достоверно выше в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), чем положительные результаты мазка и культуры, а при РТБ — достоверно не отличалась.

Проведен сравнительный анализ результатов определения резистентности к рифампицину (Rif+) методами ПЦР и тестом медикаментозной чувствительности (ТМЧ) с использованием системы ВАСТЕС-960 (рис. 1). Установлено, что в пределах одного случая частота результатов Rif+ достоверно не различалась: при ВДТБ — у 13 (23,6 %) и 14 (25,5 %) соответственно, при РТБ — у 20 (57,1 %) и 23 (65,7 %). Но при РТБ частота Rif+ была достоверно выше в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), а отношение шансов составило меньше 1 (ПЦР — 0,23 (0,09–0,57) и ТМЧ — 0,17 (0,07–0,44);  $p < 0,05$ ), что указывало на высокую связь результатов ПЦР+/Rif+ с положительными результатами ТМЧ.

Проанализированы результаты ТМЧ у больных туберкулезом легких при ПЦР+ (рис. 2).



**Рисунок 1. Сравнительная характеристика определения устойчивости к рифампицину методами Genexpert MTB/RIF и ВАСТЕС**



**Рисунок 2. Результаты ТМЧ у больных туберкулезом при результатах ПЦР+**

Как видим, частота выявления профилей резистентности МБТ при ВДТБ достоверно не различалась: монорезистентность — у 8 (14,5 %), полирезистентность — у 12 (21,8 %) и мультирезистентность — у 13 (23,6 %). При РТБ установлено, что при ПЦР+ достоверно преобладала частота выявления мультирезистентности — у 22 (62,8 %), что в 2,6 раза чаще, чем при ВДТБ ( $p < 0,05$ ). Моно- и полирезистентность при РТБ установлены в незначительном количестве результатов: 2 (5,7 %) и 4 (11,4 %) соответственно, что в 2,5 и 1,9 раза реже, чем при ВДТБ.

### Выводы

При том, что все три результата исследования проводились с одного образца мокроты, частота положительных мазков и культурального метода исследования мокроты при 100% ПЦР+ была досто-

верно нижче (при ВДТБ — в 1,4 раза, при РТБ — в 1,2 раза), но при РТБ она достоверно вище, чем при ВДТБ. При РТБ частота Rif<sup>+</sup> как методом ПЦР, так и ТМЧ достоверно вище в 2,4 раза, чем при ВДТБ (57,1 и 65,7 % против 23,6 и 25,5 % соответственно ( $p < 0,05$ )). При ПЦР<sup>+</sup> независимо от случая заболевания отмечается высокая частота резистентности МБТ (ВДТБ — 60,0 %, РТБ — 80,0 %). При этом при РТБ в 2/3 результатов (62,8 %) отмечается мультирезистентность, а при ВДТБ в 1/4 (23,6 %) — мультирезистентность и в 1/4 (21,8 %) — полирезистентность. Отмечена высокая частота положительного результата корд-фактора независимо от случая заболевания (94,5 % — ВДТБ и 88,6 % — РТБ).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и целесообразности проведения исследования мокроты методом ПЦР с помощью Genexpert MTB/RIF в начале лечения всем больным с новыми случаями заболевания и рецидивами туберкулеза легких, поскольку при 100% ПЦР<sup>+</sup> у больных с ВДТБ Rif<sup>+</sup> выявляется в 23,6 % случаев, а при РТБ — в 57,1 %. В ТМЧ в этих образцах мокроты резистентность МБТ выявляется в 45,4 % случаев (21,8 % — полирезистентность и 23,6 % — мультирезистентность), а при РТБ — в 74,2 % (11,4 и 62,8 % соответственно), что требует назначения препаратов II ряда. Особое внимание следует уделить больным с РТБ.

## Список литературы

1. *Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О.А. Журило [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2006. — № 2. — С. 40-41.*

2. *Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України: Навчальний посібник для фахівців бактеріологічних лабораторій закладів протитуберкульозної служби України / Журило О.А., Барбова А.І., Глушкевич Т.Г., Третьякова Л.В. — К., 2012. — 188 с.*

3. *Україна, МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим: наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620. — 139 с.*

4. *Порядок використання молекулярно-генетичних методів у лабораторіях з діагностики туберкульозу в Україні: Методичні рекомендації / А.І. Барбова [та ін.]. — К., 2014. — 17 с.*

5. *Контингенти хворих з груп високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif<sup>+</sup> за результатами обстеження хворих за допомогою Genexpert MTB/RIF / С.О. Черенько, А.О. Варицька, А.І. Барбова, П.С. Трофимова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 4(19). — С. 29-33.*

6. *Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Л.Б. Борисов. — М.: МИА, 2005. — С. 154-156.*

7. *Rush-Gerdes S. Multi-center laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials / S. Rush-Gerdes, G.E. Pffifer, M. Casal // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44. — P. 688-692.*

8. *Cathrina C. Boehme Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance / Cathrina C. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1005-15.*

Получено 10.04.15 ■

Разнатовська О.М.<sup>1</sup>, Михайлова А.О.<sup>2</sup>, Костенко І.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup> КУ «Спеціалізоване територіальне об'єднання "Фтизіатрія"»

<sup>3</sup> КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер»

### ЕФЕКТИВНІСТЬ GENEXPERT MTB/RIF У ХВОРИХ ІЗ НОВИМИ ВИПАДКАМИ ТА РЕЦИДИВАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

**Резюме.** Genexpert MTB/RIF є ефективним і доцільним методом ранньої діагностики туберкульозу. Використовуючи Genexpert MTB/RIF у комплексі з культуральним методом на рідкому живильному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960 на початку лікування, ми скорочуємо терміни неправильного лікування хворих із новими випадками захворювання й рецидивами туберкульозу, що попередить поширення резистентних штамів МБТ.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, Genexpert MTB/RIF.

Raznatovskaia Ye.N.<sup>1</sup>, Mikhailova A.A.<sup>2</sup>, Kostenko I.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhia State Medical University

<sup>2</sup> Municipal Institution «Specialized Territorial Association «Phthisiology»»

<sup>3</sup> Municipal Institution «Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary», Zaporizhzhia, Ukraine

### EFFICIENCY OF GENEXPERT MTB/RIF IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED AND RECURRENT PULMONARY TUBERCULOSIS

**Summary.** Genexpert MTB/RIF is an effective and feasible method for early diagnosis of tuberculosis. Using Genexpert MTB/RIF in combination with the culture technique on liquid medium in the automated microbiological system BACTEC-960 at the beginning of treatment, we will shorten the time of maltreatment of patients with newly diagnosed and recurrent tuberculosis that prevent the spread of drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis

**Key words:** pulmonary tuberculosis, Genexpert MTB/RIF.