

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

**Ким Т.М., Артыкбаева А.К.**

Международный Университет Кыргызстана  
Международная Высшая Школа Медицины  
Кыргызско-Российский Славянский Университет  
Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В работе представлены эпидемиология туберкулеза в мире, Кыргызстане; вопросы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, использование новых методов диагностики туберкулеза, таких как Xpert MTB/RIF, который выявляет микобактерии туберкулеза, а также мутации, указывающие на устойчивость к рифампицину в течение нескольких часов, что позволяет поставить правильный диагноз в ранние сроки.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, микобактерия туберкулеза, Xpert MTB/RIF.

## ДАРЫ-ДАРМЕК ТУРУКТУУЛУГУН КАМТЫГАН КУРГАК УЧУКТУ ДИАГНОСТИКАЛООСУНДАГЫ ЖАҢЫ ТЕХНОЛОГИЯЛАР

**Ким Т.М., Артыкбаева А.К.**

Кыргыз Эл-аралык Университети  
Медициналык Эл-аралык Жогорку Мектеби  
Кыргыз-Россия Славян Университети  
Бишкек, Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** Берилген жумушта Кыргызстандагы жана дүйнөдөгү көптөгөн дары-дармектерге туруктуулугу менен белгилүү болгон кургак учуктун эпидемиологиясы; ошондой эле эрте мөөнөттөрдө дартты туура аныктоо ыкма мүмкүнчүлүктөрү берилген. Ал ыкма - Xpert MTB/RIF кургак учукту чакыруучу микобактериялар, ошондой эле алардын мутанттары рифампицин даарысына туруктуу экенин бир канча саатта эле көрсөтүп, тез арада туура диагноз коюуга шарт түзөт.

**Негизги сөздөр:** кургак учук, көптөгөн дары-дармек туруктуулугу, кургак учуктун микробактериясы, Xpert MTB/RIF

## NEW TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

**Kim T.M., Artykbaeva A.K.**

International University of Kyrgyzstan  
International School of Medicine  
Kyrgyz-Russian Slavic University  
Bishkek, Kyrgyz Republic

**Resume.** It is an article about the epidemiology of multidrug-resistant TB (MDR-TB) in the world, Kyrgyzstan. Increased use of new diagnostics such as Xpert MTB / RIF is ensuring that significantly more TB, which detects Mycobacterium tuberculosis, as well as mutations, indicating rifampicin resistance during few hours and correctly diagnosed in early terms.

**Key words:** tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, multidrug-resistant TB, Xpert MTB/RIF.

Туберкулез и в наши дни продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения во многих странах мира.

По оценочным данным Всемирной Организации Здравоохранения, одна треть всего населения мира инфицирована бациллой туберкулеза (ТБ). В 2012 году по оценкам, 8,6 млн человек заболели туберкулезом, а 1,3 млн — умерли от этой болезни (в том числе 320 000 ВИЧ-инфицированных людей), 450 000 человек заболели туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и 170 000 человек умерли от МЛУ-ТБ. Одной из основных угроз эффективности мероприятий в глобальной борьбе с туберкулезом, является распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ). Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, когда определена устойчивость МБТ по крайней мере к двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам первого ряда - рифампицину и изониазиду, зарегистрирован практически во всех странах.

В глобальном масштабе в 2012 году данные

обследований лекарственной устойчивости и непрерывного эпиднадзора случаев ТБ, по которым поступили уведомления, говорят о том, что МЛУ-ТБ наблюдался в 3,6% вновь диагностированных случаев ТБ и в 20% случаев с предшествующим лечением ТБ. Самые высокие уровни МЛУ-ТБ наблюдались в Восточной Европе и Центральной Азии, где в некоторых странах более 20% вновь выявленных случаев ТБ и более 50% ранее пролеченных случаев ТБ имели МЛУ-ТБ [1].

Ситуация по туберкулезу в Кыргызской Республике (КР) также остается напряженной. В настоящее время вызывает тревогу рост числа случаев МЛУ-ТБ, особенно среди впервые выявленных больных. По данным Национальной референс-лаборатории Национального центра фтизиатрии, выявление мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с первичной лекарственной устойчивостью с 1997 по 2010 г. возросло с 8,8 до 20,2%, а с приобретенной лекарственной устойчивостью - с 30,9 до 63,2%. Таким образом, Кыргызстан входит в число первых девяти стран в мире с показателями МЛУ-ТБ, превышающими 12% среди

впервые выявленных больных туберкулезом, и первых шести стран с показателями, превышающими 50% среди ранее леченных больных туберкулезом, расположенных в Европейском регионе ВОЗ [2].

Данные литературы свидетельствуют, что проблеме лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза посвящены многочисленные исследования. В основе развития лекарственной устойчивости МБТ лежат спонтанные генные мутации, вследствие нарушений таких принципов химиотерапии туберкулеза, как недостаточная длительность, непрерывность, применение оптимальной комбинации наиболее эффективных препаратов. Это естественное биологическое явление становится клинической, организационной и экономической проблемой национального и всемирного масштаба [3,4,5,6].

Накопление в популяции неэффективно пролеченных в силу различных причин больных, продолжающих выделять МБТ, становится особым фактором, поддерживающим распространение эпидемии, вызываемого лекарственно-устойчивыми МБТ туберкулеза, причем фактор этот гораздо более значителен по своему влиянию на эпидемическую обстановку, чем спонтанные мутации МБТ [7,8].

Лекарственная устойчивость МБТ лишает здравоохранение наиболее эффективного средства борьбы с распространением туберкулеза—химиотерапии, основанной на использовании наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов, а это многократно увеличивает стоимость и длительность лечения [9,10].

Особое внимание привлекает проблема первичной лекарственной устойчивости, которая обусловлена циркуляцией подобных штаммов МБТ среди населения и угрожает эффективности наиболее важного звена лечения туберкулеза - лечению впервые диагностированных больных - даже в условиях контролируемой терапии [11].

Понимание механизмов формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза дает возможность разрабатывать новые ускоренные методы молекулярной диагностики, создавать новые противотуберкулезные препараты, способствовать осуществлению мер профилактики развития устойчивости.

В настоящее время нет единого универсального метода определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ. Все методы определения ЛЧ можно разделить на две группы: фенотипические (культуральные методы с использованием плотных и жидких питательных сред) и генотипические (молекулярно-генетические методы). Различие между ними состоит в выявлении лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам на основе генетической природы такой устойчивости либо независимо от нее [12].

Не так давно была разработана автоматизированная тест-система Xpert® MTB/RIF test (GeneXpert, Cepheid, Саннивейл, штат Калифорния, США), использующая метод полимеразной цепной реакции. Она была запущена в эксплуатацию в 2004г. Xpert MTB/RIF выявляет

микобактерии туберкулеза, а также мутации, указывающие на устойчивость к рифампицину, используя три особых праймера и пять уникальных молекулярных зондов менее чем за 2 часа [13].

После одобрения в сентябре 2010 г. диагностического теста Xpert MTB/RIF консультативной группой ВОЗ по стратегии и техническим вопросам, связанным с ТБ, Всемирная организация здравоохранения активно поддерживала крупномасштабное внедрение его в практику. Система имеет 4 модуля и способна проводить 15-20 тестов в течение одного рабочего дня. Использование Xpert MTB/RIF значительно повышает выявление случаев ТБ (приблизительно на 30%), когда используется в качестве замены и добавочного теста для микроскопии. Текущие расходы на Xpert MTB/RIF превышают расходы по микроскопии, но оказываются меньшими в сравнении со стоимостью проведения посевов и ТЛЧ.

Метод обеспечивает высокую чувствительность и специфичность. 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), в то время как 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 [14].

При использовании Xpert MTB/RIF для выявления устойчивости к рифампицину по результатам ряда исследований совокупная чувствительность Xpert MTB/RIF составляет 95% (17 исследований, 555/2624 суммарных образцов), а совокупная специфичность – 98% (24 исследования, 2414 образцов).

В странах с высоким бременем МЛУ ТБ, устойчивость 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.

С октября 2011 г. по сентябрь 2013 г. в лечебно-профилактических организациях КР на различных уровнях оказания медицинской помощи было проведено 3 829 исследований на тест-системе Xpert MTB/RIF на базе платформы GeneXpertDxSystem с прибором GX-IV R2. 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, и учитывая его стоимость, необходимо придерживаться строгого отбора пациентов с подозрением на ТБ, с особым вниманием на оценку рисков по МЛУ ТБ [15].

Прогресс, достигнутый в области молекулярной технологии с появлением таких тест-систем, как Xpert MTB/RIF, эксплуатация которых не требует создания особых условий внешней среды, сулит огромные

ожидаемые выгоды в плане совершенствования диагностики ТБ и характеристики МЛУ - ТБ. Мы вправе надеяться на то, что уже в недалеком будущем связанные с этим тестом ограничения будут преодолены, и появится возможность применять эту новую технологию даже в самых отдаленных районах, которые ощущают на себе основное бремя болезни [16].

## Литература:

1. ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год / ВОЗ. - Женева, 2013. - 213 с.
2. Исакова Ж.Т., Мокроусов И.В., Растоги Н. и др. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium Tuberculosis* в гражданском секторе Кыргызской Республики // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - № 4. - С. 54-58.
3. Snider D., Castro K. The global threat of drug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 1998.- Vol. 338, № 23. - P. 1689-1690.
4. Jacoby G.A., Archer G.L. New Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents // *N. Engl. J. Med.* -1991. - Vol. 324. - P. 601-612.
5. Frieden T., Sterling T., Pablos-Méndez A. et al.] The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328 - P. 521-526.
6. Goble M., Iseman M.D., Madsen L.A. et al Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328(8) - P. 527-532.
7. Dye C., Maher D., Weil D. et al. // *M. Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2006.-Vol. 10(4). - P. 460-462.
8. Жукова М.П. Распространенность лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом бактериовыделителей // *Проблемы туберкулеза.* - 1998. - № 1. - С. 14-16.
9. Соколова Г.Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких // *Лечащий врач.* - 2001. - № 1. - С. 22-26.
10. Farmer P. E., Kim J. Y. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing «DOTS-plus» // *Br. Med. J.* 1998.-Vol. 317.-P. 671-674.
11. Казенный Б.Я. Клиническое и эпидемиологическое значение первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Б.Я. Казенный. - М., 2004. - 28 с.
12. Белоусова К.В. Характеристика клинически значимых биологических свойств возбудителя туберкулеза, выделенного из резецированных участков легких больных туберкулезом: дис. ...канд. биол. наук: 03.02.03 / К.В. Белоусова - Екатеринбург, 2013. - 148 с.
13. WHO. Global tuberculosis control / WHO. - Geneva, 2011. - 258 p.
14. 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.
15. Адамбекова А.Д., Адамбеков Д.А., Литвинов В.И. Тест XPERT MTB/RIF для диагностики туберкулеза и устойчивости к рифампицину - результаты внедрения в Кыргызской Республике // *Туберкулез и болезни легких.* - 2014. - № 1. - С. 34-36.
16. Trébucq A., Enarson D.A., Chiang C.Y. et al. A. Xpert® MTB/RIF for national tuberculosis programmes in low-income countries: when, where and how? / *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2011. - Dec;15(12). - P.1567-1572.