

¹Адамбеков Д. А., ²Адамбекова А. Д., ³Кадыров А. С.

ВНЕДРЕНИЕ ТЕСТА ХPERT МТВ/RIF В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ, РЕЗУЛЬТАТЫ, УРОКИ, ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева

² Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б. Н. Ельцина

³ Национальный центр фтизиатрии МЗ Кыргызской Республики, г. Бишкек

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Кыргызская республика входит в число 27 стран с наиболее высокими показателями распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза [1]. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) остается серьезной угрозой системе общественного здравоохранения [2]. По оценкам ВОЗ, заболеваемость туберкулезом в 2013 г. составила 101 случай на 100 000 населения вместе с пенитенциарной системой [3]. В 2011 г. доля МЛУ-ТБ среди новых случаев заболевания составляла 26 %, а среди ранее леченных случаев — 52 % [4].

В 2010 г. ВОЗ рекомендует использование теста Xpert МТВ/RIF — быстрого молекулярного диагностического теста, который выявляет наличие ДНК комплекса МТБ, а также устойчивость к рифампицину [5]. С 2010 г. ряд стран, включая Кыргызстан, внедрили использование Xpert МТВ/RIF в алгоритм обследования лиц с подозрением на ТБ [6]. В большинстве стран имплементация Xpert МТВ/RIF была проанализирована и получены данные об эффективности теста. Выводы, полученные в ходе многоцентровых исследований, включая такие страны, как Южная Африка, Перу, Индия, Азербайджан, Уганда и Республика Филиппины, продемонстрировали хорошую производительность теста Xpert МТВ/RIF [7]. Точность Xpert МТВ/RIF, его чувствительность и специфичность для выявления пациентов с ТБ, МЛУ ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ также была оценена и представлена в обзоре Кохрейна [8]. Национальная программа по борьбе с туберкулезом координирует имплементацию нового метода и осуществляет сбор данных из лабораторий.

Материалы и методы

Данные, используемые в настоящем исследовании, были получены из восьми лабораторий, где расположены платформы GentXpert, также из Национальной референс-лаборатории с июля 2012 г. по декабрь 2014 г. Это ретроспективное исследование проанализировало рутинные результаты лабораторного исследования лиц с подозрением на ТБ согласно национальному алгоритму [9].

Проведен сравнительный анализ характеристик теста Xpert MTB/RIF и традиционных, культуральных методов исследования на автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 и среде Левенштейна–Йенсена (ЛЙ).

Целью данного исследования был анализ результатов имплементации теста Xpert MTB/RIF в Кыргызстане, оценка эффективности теста по сравнению с традиционными методами исследования.

Статистическая обработка данных

Чувствительность и специфичность теста Xpert MTB/RIF были рассчитаны по сравнению с автоматизированной системой ВАСТЕС MGIT 960 и посевами на плотной, яичной среде Левенштейна–Йенсена, используемых как золотой стандарт. Статистическая обработка была выполнена на программном обеспечении STATA, версия 14.0 и Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены результаты исследований у 2743 (60,2 %) мужчин и 1817 (39,8 %) женщин, средний возраст которых составил 36 лет. Было проведено 5612 лабораторных исследований на Xpert MTB/RIF, GenoType MTBDR plus, v.2.0, ВАСТЕС MGIT 960 и посева на среде ЛЙ.

Сравнительный анализ тестов Xpert MTB/RIF и GenoType MTBDR plus, v.2.0, выявил, что 530 из 559 дали положительный результат на наличие ДНК комплекса МБТ при тестировании обоими методами (93,9 %). Что касается выявления комплекса МТБ, 91 из 102 результатов испытаний были отрицательными (89,2 %).

Такие параметры теста, как чувствительность и специфичность, были проанализированы по сравнению с ВАСТЕС MGIT 960 и исследованиями на среде Левенштейна–Йенсена. По сравнению с ВАСТЕС MGIT 960 Xpert MTB/RIF был положительным в 922 случаях из 1000 (92,2 %) и 499 отрицательных результата из 554 штаммов (90,1 %). На среде Левенштейна–Йенсена чувствительность теста составила 93,4 % (655/701), специфичность — 90,8 % (435/479). Расхождение результатов Xpert и MGIT составила 8,5 % (133/1554), а Xpert MTB/RIF и ЛЙ — 7,6 % (90/1180).

Сравнение Xpert и посева на среду ЛЙ показали чувствительность 90,9 % (120/132) и специфичность 91,4 % (212/232). В случае сравнения с ВАСТЕС MGIT 960, Xpert показал чувствительность 89,3 % (108/121) и специфичность 90,1 % (264/293) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение теста Xpert MTB/RIF с ВАСТЕС MGIT и посевом на среду Левенштейна–Йенсена (ЛЙ)

| | Всего посевов, n | Чувствительность % (n) | Специфичность, % (n) | Совпадение результатов, % (n) |
|---------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Посев на MGIT | 1554 | 92,2 % (922/1000) | 90,0 % (499/554) | 91,4 % (1421/1554) |
| Посев на ЛЙ | 1180 | 93,4 % (655/701) | 90,8 % (435/479) | 92,4 % (1090/1180) |

Относительно исследования штаммов на лекарственную чувствительность к рифампицину, 2330 образцов, протестированные Xpert, также были подвергнуты анализу либо на GenoType MTBDR plus, либо на MGIT и ЛЙ (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение результатов различных методов по выявлению устойчивости к рифампицину

| | Xpert MTB/RIF | | Совпадение результатов |
|------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | Rif-устойчивый | Rif-чувствительный | |
| MGIT | 89 % (108/121) | 90 % (264/293) | 90 % (372/414) |
| 95 % ДИ, % | 82,4–93,6 | 86,1–93,0 | 86,5–92,4 |
| ЛЙ | 91 % (120/132) | 91 % (212/232) | 91 % (332/364) |
| 95 % ДИ, % | 84,7–94,7 | 87,0–94,3 | 87,8–93,7 |

Пропорция расхождений результатов по рифампицину между Xpert и GenoType MTBDR plus составила 6,05 % (40/661) от всех результатов ТЛЧ, в то же время расхождение между Xpert и MGIT составило 8,5 % (133/1554), а Xpert и LJ — 7,6 % (90/1180).

В 131 случае из 150 Xpert положительный и рифампицин устойчивый результат совпали с GenoType MTBDR plus (87,3 %) и 220 из 237 были с чувствительностью к рифампицину (92,8 %).

Таким образом, результаты нашего исследования показали высокую чувствительность теста Xpert MTB/RIF для выявления комплекса МБТ по сравнению с ВАСТЕС MGIT 960 — 91,4 % и по сравнению с использованием среды ЛЙ — 92,4 %. Эти данные выше, чем было представлено Е. М. Marlowe и соавт. [10]. Также было выявлено высокое совпадение результатов Xpert MTB/Rif и GenoType MTB DR plus — 94 %. Так как в направлениях от клиницистов не было указано наличие подозрения на МЛУ ТБ, в нашем исследовании не оказалось возможным рассчитать чувствительность и специфичность по данному параметру, как у Xichao Ou и соавт. [11]. Точно так же стратификация пациентов по их истории предыдущего лечения туберкулеза была бы очень полезной в выявлении большего количества ложноположительных результаты, как предложено Т. Н. Boyles и соавт. [12].

Совпадение результатов ТЛЧ между Xpert MTB/RIF и фенотипическими исследованиями на жидких и плотных средах составило 90 % и 91 % соответственно. Данный факт совпадает с результатами исследования, проведенного в Индонезии [13], где было выявлено совпадение результатов в 89,3 %.

В проведенном исследовании в лаборатории, где проводится Xpert MTB/RIF и традиционные методы выявления ТБ, доставляются разные пробы патологического материала, что может также приводить к несовпадению результатов, общая доля которых составила менее 10 % (110/1070). О случаях «ложной» резистентности к рифампицину, каковые мы наблюдали в нашем исследовании, также сообщалось в ряде исследований [16–18]. Также нами выявлено, что 32,7 % (36/110) образцов, которые показали различные результаты, были доставлены в лаборатории с задержкой в 4–10 дней. Вышесказанное свидетельствует о необходимости более углубленного изучения случаев расхождения результатов молекулярно-генетического метода и традиционных в будущем. Необходимо проведение секвенирования образцов мокроты, также более тщательное изучение истории предыдущего лечения больных туберкулезом.

Учитывая простоту технологии, проведение тестирования Xpert MTB/RIF имеет большие преимущества, особенно в сельских районах, где не налажена система транспортировки образцов мокроты и нестабильное электроснабжение.

Дальнейшее исследование необходимо для углубленного анализа результатов с расхождениями по устойчивости к рифампицину путем проведения секвенирования ДНК, что поможет разъяснить природу расхождений.

Выводы

Исходя из представленных результатов, можно сделать выводы, что использование теста Xpert MTB/RIF дает хорошие результаты при рутинном использовании для выявления лиц с ТБ и МЛУ ТБ. Но наряду с этим, необходимо дальнейшее изучение случаев расхождения результатов по выявлению устойчивости к рифампицину.

ЛИТЕРАТУРА

1. *UN Data*. World Statistics Pocketbook. Country profile: Kyrgyzstan. <https://data.un.org/CountryProfile.aspx>.
2. *World Health Organization*. 2011. MDR-TB and XDR-TB 2011 Progress Report.
3. *World Health Organization*. Tuberculosis country work summary, Kyrgyzstan : epidemiological profile. 2013.
4. *World Health Organization*. Tuberculosis country work summary, Kyrgyzstan : epidemiological profile. 2011.
5. *World Health Organization*. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test; technical and operational «how-to» practical considerations. Geneva : WHO, 2011.
6. *Modern TB Diagnostic Services : Optimizing the Old with the New*. 6th Global Laboratory Initiative Partners Meeting. WHO Stop TB Partnership. 2014.

7. *Feasibility*, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralized use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study / C. C. Boehme [et al.] // *Lancet*. 2011.
8. *Xpert@MTB/RIF* assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review) / K. R. Steingart [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No. CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.pub2. 2013.
9. *Summary of Clinical Protocols on Tuberculosis*. Ministry of Health of Kyrgyz Republic. National Tuberculosis Center. Bishkek, 2014.
10. *Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF Assay for Direct Detection of Mycobacterium tuberculosis* / E. M. Marlowe [et al.] // *Complex in Respiratory Specimens. Journal of Clinical Microbiology*. 2011.
11. *A feasibility study of the Xpert MTB/RIF test at the peripheral level laboratory in China* / Xichao Ou [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*.
12. *False-positive Xpert MTB/RIF assays in previously treated patients: need for caution in interpreting results* / T. H. Boyles [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014.
13. *Effects of Introducing XpertMTB/RIF on Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Indonesia : A Pre-Post Intervention Study* / S. C. Kampen [et al.] // *PLoS ONE*. 10(6):e0123536. 2015.
14. *Narasimooloo, R. Delay in commencing treatment for MDR TB at a specialized TB treatment centre in KwaZulu-Natal* / R. Narasimooloo, A. Ross // *South African Medical Journal*. 2012.
15. Retrieved from: <http://www.scielo.org.za/scielo.php>.
16. *Multidrug-resistant tuberculosis around the world : what progress has been made?* / D. Falzon [et al.] // *Global TB Programme, WHO, Geneva, Switzerland*. 2014. ERJ Express : 10.1183.
17. *Lawn, S. Screening for HIV-Associated Tuberculosis and Rifampicin Resistance before Antiretroviral Therapy Using the Xpert MTB/RIF Assay : A Prospective Study* / S. Lawn // *Plos Medicine*. 2011. N 10. P. 371.
18. *Theron, G. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting* / G. Theron // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011. N 184. P. 132–140.

Adambekov D. A., Adambekova A. D., Kadyrov A. S.

Introduction of the Xpert MTB/RIF test in the Kyrgyz Republic, results, lessons learned, further development

On the basis of these results we can conclude that the use of the test Xpert MTB/RIF gives good results in routine use to identify people with TB and MDR-TB. But along with this, further study of cases of discrepancies in the results for the detection of resistance to rifampicin.