

ТЕХНОЛОГИИ GX ДЛЯ БЫСТРОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ

БОРОДУЛИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3063-1538, Author ID: 651365, SPIN-код: 9770-5890, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 443020, Самара, улица Пионерская, д.48, тел.: +7-917-958-34-82; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

ШУБИНА АНАСТАСИЯ ТИМУРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8096-7611, Author ID: 1009823, SPIN-код: 2706-7833, аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 443020, Самара, улица Пионерская, д.48, тел.: +7-927-737-73-08., e-mail: doc.inkova@gmail.com

ГЕРАСИМОВ АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4549-7172, Author ID: 141741, SPIN-код: 4742-1459, докт. физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, адрес: Россия, 119991, Москва, улица Трубецкая, д.8, стр. 2, тел.: +7-905-550-50-84; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

КУЗНЕЦОВА АЛЕНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7634-0106, Author ID: 1037619, SPIN-код: 6331-3600, аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 443020, Самара, улица Пионерская, д.48, тел.: +7-937-064-94-25; e-mail: alena-suetina@mail.ru

КУДЛАЙ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1878-4467, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 24.; профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, адрес: Россия, Москва, 119991, улица Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: D624254@gmail.com

Реферат. Введение. Выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами в общую лечебную сеть остается актуальной проблемой, при этом дифференциальная диагностика чаще проводится в отделениях пульмонологии.

Цель исследования: определить возможность улучшения диагностики туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов на примере картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF (GX) в отделении пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения. **Материалы и методы.** 159 пациентам с высокими рисками туберкулеза, характерными изменениями на рентгенограмме дополнительно к стандартному исследованию на поиск микобактерий туберкулеза в биологическом материале (мокрота или бронхоальвеолярная жидкость) применялась GX. По верифицированным диагнозам сформировано две группы: 1-я – туберкулез (n=119), вторая – пневмония (n=40). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. **Результаты и их обсуждение.** В дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения отмечается общность критериев по возрасту (p=0,066), полу (p=0,249), безработице (p=0,452), ВИЧ-инфекции (p=0,115), наркомании (p=0,066), гепатиту (p=0,076). Микроскопия мазка мокроты с окраской по Ziehl-Neelsen (ЦН) была положительной в 18,9%, бронхоальвеолярная жидкость – 31%. GX показал высокую чувствительность (100%) и специфичность (99%) при всех случаях верифицированного диагноза «туберкулез» с помощью культуральных методов. **Заключение.** При включении в стандартный диагностический минимум в общей лечебной сети технологии GX для поиска микобактерий туберкулеза у пациентов с пневмонией, имеющих высокую степень подозрения на туберкулез, повышается эффективность выявления туберкулеза при сокращении сроков диагностики до одного дня.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, лабораторная диагностика, GeneXpert MTB/RIF.

Для ссылки: Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети / Е.А. Бородулина, А.Т. Шубина, А.Н. Герасимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).7-16.

GX TECHNOLOGIES FOR RAPID DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN GENERAL HEALTHCARE NETWORK

BORODULINA ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-3063-1538, Author ID: 651365, SPIN-code: 9770-5890, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, address: Russia, 443020, Samara, Pionerskaya street, 48, tel.: +7-917-958-34-82; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

SHUBINA ANASTASIA T., ORCID ID: 0000-0002-8096-7611, Author ID: 1009823, SPIN-code: 2706-7833, postgraduate student of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Russia, 443020, Samara, Pionerskaya street, 48, tel.: +7-927-737-73-08; e-mail: doc.inkova@gmail.com

GERASIMOV ANDREY N., ORCID ID: 0000-0003-4549-7172, Author ID: 141741, SPIN-code: 4742-1459, Dr. Phys.-Math. Sci., Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Statistics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia, Russian Federation, 119991, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2, tel.: +7-905-550-50-84; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

KUZNETSOVA ALENA N., ORCID ID: 0000-0001-7634-0106, Author ID: 1037619, SPIN-code: 6331-3600, postgraduate student of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, address: Russia, 443020, Samara, Pionerskaya street, 48, tel.: +7-937-064-94-25, e-mail: alena-suetina@mail.ru

KUDLAY DMITRY A., ORCID ID: 0000-0003-1878-4467, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, Federal State Budgetary Institution «SSC Institute of Immunology», Federal Medical and Biological Agency of Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 24; Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Trubetskaya st., 8, building 2, e-mail: D624254@gmail.com

Abstract. Introduction. There is still a high percentage of tuberculosis detection by the number of complaints to the general medical network. Differential diagnosis is often performed in pulmonology departments using a standard diagnostic minimum. Reducing the time of diagnosis of tuberculosis is possible with the introduction of molecular genetic methods in the standards of primary examination. **Aim.** The aim is to determine the possibility of improving the detection of pulmonary tuberculosis using molecular genetic methods by the example of GeneXpert MTB/RIF cartridge technology in the pulmonology department of the general treatment network of healthcare. **Material and methods.** GeneXpert MTB/RIF cartridge technology (MGM) was used in 159 patients with high risks of tuberculosis, characteristic changes on the X-ray image in addition to the standard study for the search for M. tuberculosis in biological material (sputum or bronchoalveolar fluid). According to verified diagnoses, two groups were formed: 1st - tuberculosis (n = 119), second - pneumonia (n = 40). Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 22.0 statistical software package. **Results and discussions.** In the differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonology department, there is a commonality of criteria for age (p=0.066), gender (p=0.249), unemployment (p=0.452), HIV infection (p=0.115), drug addiction (p=0.066), hepatitis (p=0.076). Positive results were on smear microscopy with sputum staining by Ziehl-Neelsen 18.9%, bronchoalveolar fluid 31%. The method of GeneXpert MTB/RIF cartridge technology showed a high sensitivity of 100% and specificity of 99% in all cases of a verified diagnosis of «tuberculosis» using culture methods. **Conclusion.** In patients with pneumonia who have risk factors for tuberculosis, when the GeneXpert MTB/RIF cartridge technology for M. tuberculosis search is included in the standard diagnostic minimum in the general medical network, the effectiveness of tuberculosis detection increases while reducing the time of diagnosis.

Key words: tuberculosis, HIV infection, laboratory diagnostics, GeneXpert MTB/RIF.

For reference: Borodulina EA, Shubina AT, Gerasimov AN, Kuznetsova AN, Kudlay DA. GX technologies for rapid diagnosis of tuberculosis in general healthcare network. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).7-16

Введение. Современная стратегия ВОЗ направлена на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом во всем мире [1]. Своевременное выявление больных туберкулезом является определяющим фактором в повышении эффективности лечения и улучшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу в целом [2].

Выявление туберкулеза (ТБ) является важной задачей первичного звена здравоохранения. Решающее значение при постановке диагноза «туберкулез» имеет обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) [3,4].

Выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами чаще происходит в первичном звене

здравоохранения, наиболее часто с этой проблемой сталкивается врач-пульмонолог стационарного отделения. Средние сроки установления диагноза составляют 1,5-2 месяца, процент ошибок до сих пор составляет до 30% [5,6].

Основным методом при выполнении диагностического минимума для выявления МБТ является микроскопический (мазок с окраской по Ziehl-Neelsen) как доступный, быстрый и дешевый метод выявления кислотоустойчивых микобактерий, но отличающийся низкой чувствительностью. Метод эффективен при диагностике форм с массивным бактериовыделением [7,8].

Методы (МГМ) выявления МБТ постоянно совершенствуются. В последние десятилетия

особого интереса заслуживают молекулярно-генетические, основанные на выявлении специфических фрагментов цепи ДНК в диагностическом материале [9]. В основе метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК (так называемая направленная амплификация ДНК) [10-11]. Разработанный в 2009 году метод GeneXpert начал применяться в России с 2011 года, его применение отражено в приказе №951 МЗ РФ 2014 года [12-15]. В настоящее время успешно применяется метод GeneXpert MTB/RIF, который используется в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений для поиска МБТ при обязательном параллельном применении классических методов [16,17]. Одновременное определение лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину позволяет сразу определить штамм МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [18,19].

Необходимость в расширении набора методов выявления МБТ связана также с высокой долей заболевания туберкулезом ВИЧ-инфицированных [20-22]. Особенностью заболевания у них является частое отсутствие характерных клинических проявлений, отрицательные диагностические тесты, высокий риск летального исхода [23,24].

ВОЗ рекомендует использовать молекулярно-генетические методы первым и основным методом диагностики туберкулеза [19,25]. В связи с этим представляется актуальным определить возможность использования молекулярно-генетических методов на примере GeneXpert MTB в диагностическом минимуме при обследовании пациента с пневмонией при подозрении на туберкулез, поступившего в отделение пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения.

Цель: определить возможность улучшения диагностики туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов на примере технологии GeneXpert MTB в отделении пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения при наличии объективных трудностей диагностики.

Материалы и методы. Проанализированы результаты дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии в пульмонологическом стационарном отделении городской больницы на 150 коек. При поступлении на стационарное лечение всем пациентам с пневмонией и подозрением на ТБ проводилась консультация фтизиатра. Фтизиатр консультировал всех пациентов с характерными изменениями на рентгенограмме (верхнедолевая локализация изменений, двусторонняя диссеминация, наличие деструкции легочной ткани), отсутствием эффекта от проводимой антибактериальной терапии при лечении пневмонии. Всем выполнялся диагностический минимум на туберкулез: при сборе анамнеза проводился целенаправленный опрос, в ходе которого выявлялись факторы риска по туберкулезу: эпидемический – наличие контакта с больным

туберкулезом или перенесенный туберкулез в анамнезе; соматический – наличие сопутствующей патологии: ВИЧ-инфекции, гепатитов; социальная отягощенность – БОМЖ, наркомания, нахождение в местах лишения свободы (МЛС). Из клинических проявлений изучались повышение температуры и жалобы на кашель, одышку, боль в грудной клетке, данные физикального обследования. Всем проводился общий анализ крови (ОАК), обзорная рентгенограмма в прямой и боковой проекции, кожный диагностический тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), трехкратно анализ мокроты на МБТ в течение первых двух суток с обязательным взятием утренней порции мокроты и бронхоскопия со взятием бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ). Метод микроскопии проводился окраской мазка по Ziehl-Neelsen (Z-N). Дополнительно к стандартному исследованию на поиск МБТ в биологическом материале (мокрота или БАЛЖ) применялся молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, США) согласно инструкции изготовителя и культуральный метод на жидких средах в системе BACTEC MGIT 960 (BD, USA) согласно стандартному протоколу изготовителя. Материал направлялся для посева в лабораторию противотуберкулезной службы с целью верификации диагноза. При постановке диагноза «туберкулез» пациенты переводились на дальнейшее обследование и лечение в противотуберкулезный диспансер (ПТД). Включение пациентов проходило в течение первых трех суток с момента поступления в стационар, продолжительность наблюдения была до установления диагноза. В случае выявления МБТ, подтверждение диагноза проводилось на ВК в специализированной медицинской организации, при диагнозе пневмония – достижение выздоровления. Критерием формирования групп был диагноз туберкулез (1-я группа) и диагноз пневмония (2-я группа).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к частотам рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различия частот при попарном сравнении определяли при помощи точного варианта теста χ^2 . Достоверность различия средних определяли с помощью дисперсионного анализа, распределений – при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты. Всего обследовано 159 пациентов. При обследовании применяли методики: анализ мокроты на МБТ методом микроскопии окраской по Ziehl-Neelsen ($n=159$), анализ БАЛЖ, полученный при ФБС ($n=158$), и молекулярно-генетический метод (МГМ) с технологией GX ($n=159$). Сравнивались клинические проявления: температура, одышка, кашель и боли в грудной клетке.

По результатам исследования методом микроскопии мазка окраской по Ziehl-Neelsen положительный анализ мокроты был у 29 пациентов, бронхоальвеолярной жидкости – еще у 20. Всего методом микроскопии с окраской по Ziehl-Neelsen было выявлено 49 случаев, что составило 31% от всех обследованных. На метод GX были направлены мокрота и БАЛЖ всех 159 пациентов. Из них положительный результат

получен у 119 пациентов. У 118 из них положительный результат при посеве BACTEC MGIT. Таким образом, с помощью GX было верифицировано 118 случаев туберкулеза в пульмонологическом стационаре (рис.1). При этом почти у всех пациентов с положительными результатами бактериоскопии и иммунодиагностики были и положительные результаты GeneXpert MTB/RIF и BACTEC MGIT.

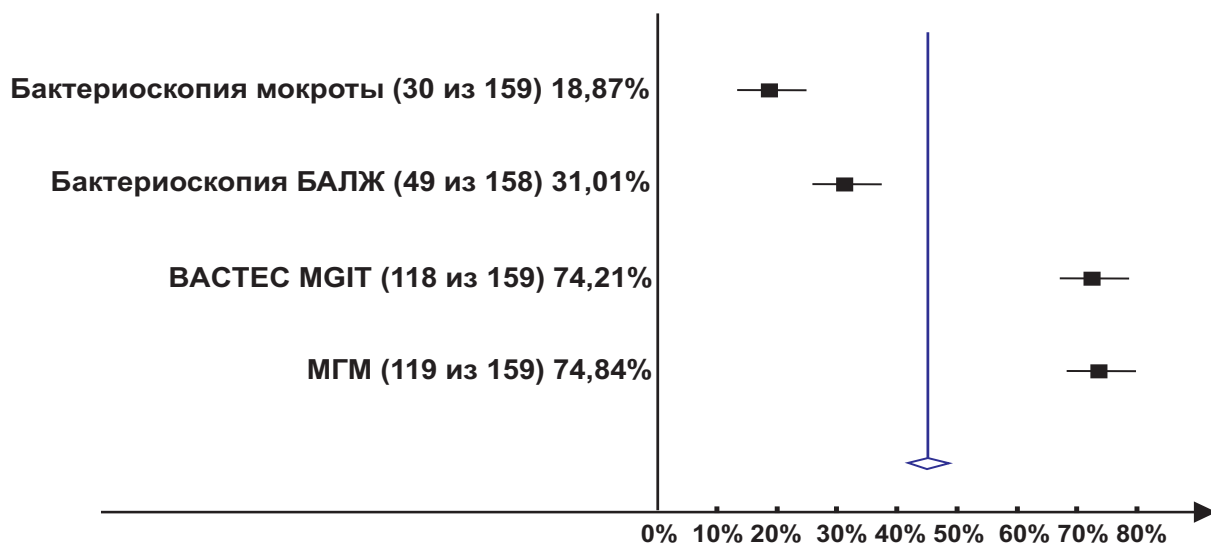


Рис. 1. Доля положительных результатов разных методов диагностики туберкулеза.
Fig.1. The proportion of positive results of different methods of diagnosis of tuberculosis.

По результатам для проведения сравнительного анализа по данным обследования сформировано две группы 1-я группа – 118 пациентов с диагнозом «туберкулез», 2-я группа – 40 пациентов с диагнозом «пневмония».

Средний возраст всех обследованных составил $40,21 \pm 0,87$, в группе пациентов с туберкулезом – $41,29 \pm 1,05$, с пневмонией – $37 \pm 1,37$, ($p=0,066$) (рис.2).

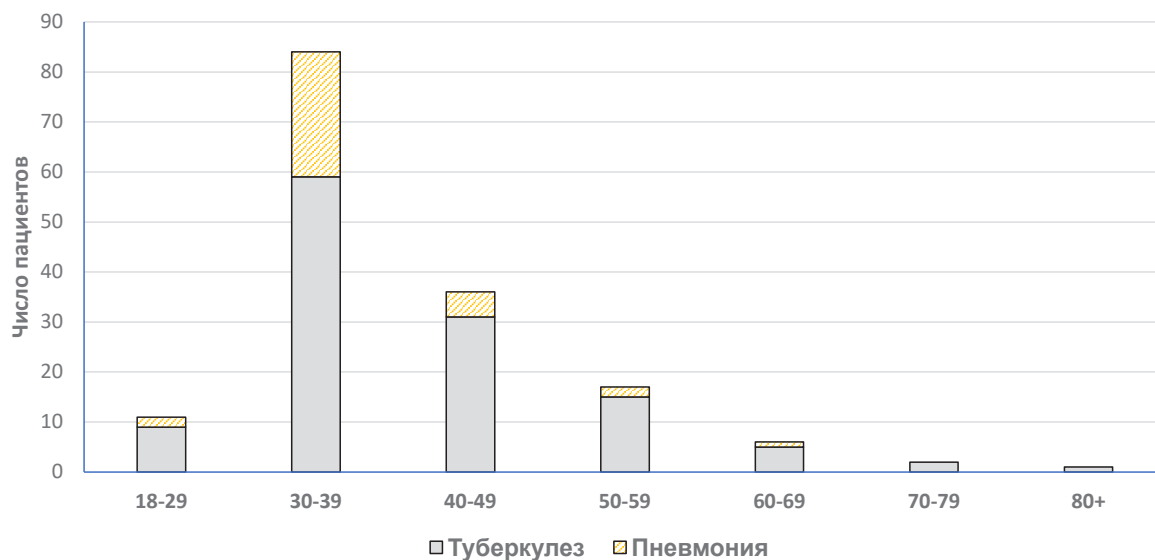


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту.
Fig. 2. Distribution of patients by age.

Если туберкулезом чаще болеют лица молодого и среднего возраста, то пневмония характерна чаще для лиц старшего и пожилого возраста. В данном исследовании пациенты с пневмонией наиболее часто были в возрастной группе 30-39 лет, так же как и пациенты с туберкулезом ($p=0,066$). Молодой возраст в данной группе рассматривался как фактор вероятности туберкулеза.

Туберкулез легких в РФ чаще встречается у мужчин, соотношение 3:1 отмечается уже многие десятилетия [2]. Среди всех обследованных в нашем исследовании преобладали мужчины, составляя 70,4% от всех обследованных. Среди 119 пациентов с туберкулезом – 86 мужчин (72,3% ДИ: 64,2% - 79,3%), при пневмонии также значительная доля мужчин, 26/40 (65,0% ДИ: 50,9% - 77,3%), $p=0,249$.

Проведен сравнительный анализ факторов риска по туберкулезу в группах.

При изучении социального статуса безработных было 82% ($n=130$), работающих – только 14% ($n=23$), относящихся к пенсионерам и инвалидам – всего 4%, ($n=6$). Средний возраст мужчин среди безработных ($38,72\pm0,78$) и работающих ($39,83\pm1,6$) не отличался, $p=0,452$. Среди пациентов с туберкулезом традиционно сохраняется понятие «неработающие трудоспособного возраста», что отражено во многих научных исследованиях России [2, 4]. В данном исследовании также отмечена эта особенность.

Из социальных факторов риска при сравнении в группе с туберкулезом отмечается преобладание потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), $p=0,066$, с гепатитом, $p=0,076$, лиц БОМЖ, $p=0,049$ и находившихся в МЛС, $p=0,034$ (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительный анализ факторов риска по туберкулезу среди обследованных

Table 1.

Comparative analysis of tuberculosis risk factors among the examined

Фактор	Туберкулез	Пневмония	Всего	P
Безработный	98 (82,4%)	32 (80,0%)	130 (81,1%)	0,452
ВИЧ-инфекция	75 (63,0%)	30 (75,0%)	105 (66,0%)	0,115
ПИН	44 (37,0%)	9 (22,5%)	53 (33,3%)	0,066
Гепатит	33 (27,7%)	6 (15,0%)	39 (24,5%)	0,076
Сизо (МЛС)	37 (31,1%)	6 (15,0%)	43 (27,0%)	0,034
БОМЖ	6 (5,0%)	6 (15,0%)	12 (7,5%)	0,049
ХОБЛ	9 (7,6%)	4 (10,0%)	13 (8,2%)	0,237
Туберкулез в анамнезе	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (3,8%)	0,170

При сравнительном анализе клинических проявлений отмечено, что наиболее часто в группе «туберкулез» отмечался непродуктивный кашель, что определяет сложности сбора мокроты для проведения анализа. У пациентов с

пневмонией кашель достоверно чаще был продуктивным ($p=0,031$), одышка при поступлении в пульмонологический стационар чаще была у пациентов с выявленным туберкулезом, $p=0,039$, (табл.2).

Таблица 2.

Клинические проявления у пациентов при поступлении в отделение пульмонологии

Table 2.

Clinical manifestations in patients upon admission to the Department of pulmonology

Фактор	Туберкулез	Пневмония	Всего	P
Кашель				
Отсутствие кашля	13 (10,9%)	12 (30,0%)	25 (15,7%)	0,031
Непродуктивный	71 (59,7%)	5 (12,5%)	76 (47,8%)	
Продуктивный	35 (29,4%)	23 (57,5%)	58 (36,5%)	
Одышка	43 (36,4%)	8 (20,0%)	51 (32,3%)	0,039
Боль в грудной клетке	22 (18,5%)	8 (20,0%)	30 (18,9%)	0,499
Температура	38,39 \pm 0,12	38,43 \pm 0,06	38,42 \pm 0,06	0,753

Для подтверждения этиологической диагностики микобактерий к туберкулезному комплексу применялся посев на жидкие среды BACTEC MGIT,

положительный результат был в 118 случаях.

Проведено сопоставление применяемых методов диагностики (табл.3).

Таблица 3.

Сопоставление методов выявления методов МБТ

Table 3.

Comparison of methods for identifying MBT methods

Мокрота (по Z-N)	БАЛЖ МБТ (-) (по Z-N)	БАЛЖ МБТ(+) (по Z-N)	p
МБТ -	89	39	P= 0,459
МБТ +	20	10	
Мокрота (по Z-N)	GeneXpert MTB/RIF (-)	GeneXpert MTB/RIF (+)	p
МБТ -	40	89	p=0,021
МБТ +	0	30	
Бронхоальвеолярная жидкость (по Z-N)	GeneXpert MTB/RIF (-)	GeneXpert MTB/RIF (+)	p
МБТ-	39	70	p=0,032
МБТ +	1	48	

При сопоставлении методов выявления МБТ наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают МГМ, если бактериоскопия дает положительный результат, то и GeneXpert MTB/RIF тоже.

р=0,304, с гепатитом, р=0,991, с нахождением в МЛС, р=0,866, с наличием сопутствующих заболеваний, р=0,288, с ТБ в анамнезе, р=0,385 - статистически значимых различий не обнаружено

При сравнительном анализе данных обследования в группах: с полом, р=0,799, со средним возрастом, р=0,272, с социальным статусом, р=0,485, с ВИЧ, р=0,974, с приемом АРТ у ВИЧ-инфицированных, р=0,558, с наркоманией,

Для дополнительной проверки гипотезы об отсутствии существенных различий между пациентами с диагнозами «туберкулез» и «пневмония» по перечисленным переменным была проведена кластеризация с делением на две группы (табл. 4).

Таблица 4.

Распределение пациентов по диагнозам и кластерам

Table 4.

Distribution of patients by diagnosis and cluster

Группа	Номер кластера			p
	1	2	Всего	
Туберкулез	58	60	118	0,209
Пневмония	18	22	40	
Всего	76	82	158	

В качестве метода кластеризации была выбрана кластеризация по K-средним от нормализованных по Blom (с приведением к распределению с нулевым средним и единичной дисперсией). При сопоставлении принадлежности пациента к кластеру и диагнозу было получено следующее: первый кластер состоит из пациентов, у которых (в среднем) выше температура, чаще одышка, чаще кашель, больше ВИЧ-инфицированных и т.д., второй кластер состоит из пациентов с ха-

рактерной рентгенологической картиной, но меньшей выраженностью клинических проявлений. При разделении на кластеры достоверных отличий в распределении по диагнозам не отмечено, что отражает объективные трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии в практике пульмонолога.

Обсуждение. Технология GeneXpert, разработанная в 2009 году, в РФ применяется с 2011 года. В соответствии с последними международ-

ными рекомендациями для диагностики пациентов предпочтение должно отдаваться молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах. Оценивая отечественный опыт микробиологической диагностики туберкулеза, в РФ начиная с 2015 г. молекулярно-генетические методы (МГМ) исследования официально включены в схемы обследования пациентов приказом Минздрава от 29.12.14 № 951 и являются обязательными для использования в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений [26].

На сегодняшний день в диагностическом минимуме ОЛС остается микроскопия мазка окраской по Ziehl-Neelsen. Повышение возможности быстрой диагностики туберкулеза для отделений пульмонологии, оказывающих помощь в экстренном порядке является важным. В данном исследовании показана низкая чувствительность методики при высокой специфичности метода. Информативность микроскопических методов значительно варьирует и зависит от множества факторов, в том числе от иммунного статуса пациента с ВИЧ-инфекцией и уровня лаборатории, в которой проводится исследование при коинфекции ВИЧ/ТБ; задержка диагностики приводит к отсроченному началу противотуберкулезной терапии [16, 4, 27]. Применение в общей лечебной сети (ОЛС) экспресс-метода для поиска МБТ представляется перспективным в учреждениях, где отмечается выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами [4, 15, 27].

Заключение. Проведенный анализ показывает объективные трудности верификации диагноза «туберкулез» среди пациентов пульмонологического профиля, особенно в регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции. При наличии общности факторов риска по туберкулезу, а также схожести групп по полу и возрасту диагноз «туберкулез» без получения МБТ поставить практически невозможно. Получение же абсолютного диагностического критерия «микобактерии туберкулеза» является сложной задачей. При существующем алгоритме проведения диагностического минимума верификация туберкулеза по методу простой бактериоскопии окраской по Ziehl-Neelsen составила всего 31% случаев от выявленных при применении GX (n=118), диагноз у которых подтвержден культуральным методом.

Внедрение методики GeneXpert MTB/RIF как экспресс-диагностики в диагностический минимум пульмонологических стационаров приведет к правильной маршрутизации пациентов с выявленным туберкулезом.

Настоящее исследование проводилось в рамках выполнения НИОКР № 121051700033-3 «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021).

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tiberi S, Migliori GB, Centis R. Commemorating Tiberi S, Migliori GB, Centis R. Commemorating WORLD TB DAY 2020: "ITS TIME" – Its time to End the Global TB Epidemic. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 92: S1-S4. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.001
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1: Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С.9-21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Zabolevayemost', smertnost' i rasprostranennost' kak pokazateli bremeni tuberkuleza v regionakh VOZ, stranakh mira i v Rossiyskoy Federatsii. Chast' 1: Zabolevayemost' i rasprostranennost' tuberkuleza [Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the russian federation; Part 1: Tuberculosis incidence and prevalence]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]. 2017; 95 (6): 9-21. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21
3. Гусейналиева Н.В. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С.41-46. [Guseynaliev N. V. Sovershenstvovaniye vyavleniya tuberkuleza v uchrezhdeniyakh pervichnogo meditsinskogo звена i yego vliyaniye na pokazatel' zabolevayemosti [Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2020; 98 (10): 41-46. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46
4. Догадаева Е.Г., Лопатина Т.Н., Соколов В.Д. Особенности диагностики туберкулеза // Врач. –

2020. – Т. 31, № 10. – С. 74-84. [Dogadaeva EG, Lopatina TN, Sokolov VD. Osobennosti diagnostiki tuberkuleza [Tuberculosis Diagnostic Features]. *Vrach [The Doctor]*. 2020; 31 (10): 74-84. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-10-14
5. Павлунин А.В., Шарафутдинова М.А., Борисова С.Б., и др. Причины несвоевременного выявления и ошибки диагностики туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. – 2015. – № 2. – С.63-66. [Pavlunin AV, Sharafutdinova MA, Borisova SB, Mishanov RF, Medovarov EV. Prichiny nesvoevremennogo vyjavlenija i oshibki diagnostiki tuberkuleza organov dyhaniija v obshhej lechebnoj seti [Causes of late detection and diagnostic errors of respiratory tuberculosis in the general medical network]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*. 2015; 2: 63-66. (In Russ.).]
 6. Данцев В.В., Иванов В.В., Карпущенко В.Г., и др. Проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии у военнослужащих // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2015. – № 2 (4). – С.32-37. [Dantsev VV, Ivanov VV, Karpuschenko VG, Muchaidze RD, Kharitonov MA, Kitsishin VP, Shitov YuN. Problemy differentsial'noy diagnostiki tuberkuleza legkikh i vnebol'nichnoy pnevmonii u voyennosluzhashchikh [Problems of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community acquired pneumonia at military servicemen]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian military medical academy]*. 2015; 4 (52): 32-37. (In Russ.).]
 7. Карпина Н.Л. Особенности дифференциальной диагностики заболеваний легких с синдромом инфильтрации // *Вестник ЦНИИТ*. – 2018. – № 1. – С.26-32. [Karpina NL. Osobennosti differentsial'noy diagnostiki zabolevaniy legkikh s sindromom infil'tratsii [The peculiarities of differential diagnosis of pulmonary diseases characterized by infiltration]. *Vestnik CNIIT [Bulletin of TsNIIT]*. 2018; 1: 26-32. (In Russ.). DOI: 10.7868/S2587667818010041
 8. Дубровская И.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. – 2020. – Т. 3, № 3. – С.305-311. [Dubrovskaya II, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EYu, Bakhshieva LI. Vyyavleniye i differentsial'naya diagnostika tuberkuleza u patsiyentov pul'monologicheskogo otdeleniya s vnebol'nichnoy pnevmoniyey i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2020; 3 (3): 305-311. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311
 9. Veselova E, Panova A, Kaminskiy G, Testov V, SamoiloVA A, Vasilyeva I. Mycobacterium tuberculosis detection rates by molecular genetic methods among patients with tuberculosis in the Russian Federation. *European Respiratory Journal, Supplement*. 2019; 54 (S63): PA2991. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2991
 10. Shi J, Dong W, Ma Y, et al. Genexpert MTB/RIF outperforms mycobacterial culture in detecting mycobacterium tuberculosis from salivary sputum. *BioMed Research International*. 2018; 4: 1-5. DOI: 10.1155/2018/1514381
 11. Stevens WS, Scott LE, Noble L, Gous N, Dheda K. Impact of the Genexpert MTB/RIF technology on tuberculosis control. *Microbiology Spectrum*. 2017; 5 (1): TBTB2-0040-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0040-2016
 12. Экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы, подготовленное для Европейского региона. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. – ВОЗ, 2017. – 40 с. [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya [World health organization]. *Algoritm laboratornoj diagnostiki i monitoringa lechenija tuberkuleza legkikh i tuberkuleza s lekarstvennoj ustojchivost'ju na osnove primenenija sovremennyh bystryh molekulyarnyh metodov [Algorithm for laboratory diagnosis and monitoring of the treatment of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis based on the use of modern fast molecular methods]*. Jekspertnoe zakljuchenie chlenov osnovnoj grupy Evropejskoj laboratornoj iniciativy, podgotovlennoe dlja Evropejskogo regiona [Expert opinion of the members of the core group of the European Laboratory Initiative, prepared for the European Region]. 2017; 40 p. (In Russ.).]
 13. Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого, одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: анализ Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного туберкулеза у взрослых и детей. – ВОЗ, 2013. – 40 с. [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya [World health organization]. *Avtomatizirovannaja tehnologija amplifikacii nukleinovyh kislot v rezhime real'nogo vremeni dlja bystrogo, odnovremennogo vyjavlenija tuberkuleza i ustojchivosti k rifampicinu: analiz Xpert MTB/ RIFdlja diagnostiki legochnogo i vnelegochnogo TB u vzroslyh i detej*

- [Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid, simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and children]. 2013; 40 p. (In Russ.)]
14. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Москва: Российское общество фтизиатров, 2015. – 36 с. [Chernousova LN, Sevast'janova JeV, Larionova EE, Smirnova TG, Andreevskaja SN, Popov SA, Zhuravlev VJu, Puzanov VA, Mar'jandyshev AO, Vahrusheva DV, Kravchenko MA, Safonova SG, Vasil'eva IA, Jergeshov AJe. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniju mikrobiologicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki tuberkuleza [Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis]. Moskva: Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov [Moscow: Russian Society of Phthisiologists]. 2015; 36 p. (In Russ.)].
 15. Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2019. – Т. 74, № 6. – С.413-422. [Ergeshov AE, Chernousova LN, Andreevskaya SN. Novyye tekhnologii diagnostiki lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza [New technologies for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 2019; 74 (6): 413-422. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1163
 16. Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И., и др. Обнаружение микобактерии tuberculosis в мокроте у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными методами (обзор литературы) // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С.30-38. [Viktorova IB, Degtyareva SYu, Kulabukhova EI, Beloborodova EN, Zimina VN. Obnaruzheniye mycobacterium tuberculosis v mokrote u bol'nykh koinfektsiyey VICH/tuberkulez razlichnymi metodami (obzor literatury) [Detection of mycobacterium tuberculosis in sputum patients coinfecting with HIV/tuberculosis by various methods (literature review)]. Zhurnal infektologii [Jurnal Infektologii]. 2018; 10 (2): 30-38. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-30-38
 17. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., и др. Сравнение картриджной технологии Xpert MTB/RIF с микробиологическими методами выявления микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С.25-29. [Andreevskaya SN, Smirnova TG, Larionova EE, Burakova MV, Vasiljeva IA, Chernousova LN. Svravneniye kartridzhnoy tekhnologii Xpert MTB/RIF s mikrobiologicheskimi metodami vyavleniya mikobakteriy tuberkuleza i opredeleniya lekarstvennoy chuvstvitel'nosti [Comparison of XPERT MBT/RIF cartridge technology with microbiological methods for mbt detection and drug susceptibility testing]. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2013; 2: 25-29. (In Russ.)]
 18. Елисеев П.И., Детъен А., Дэйкомб Р., и др. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С.10-17. [Eliseev PI, Detjen A, Dacombe R, Phillips P, Squire SB, Maryandyshev AO. Vliyaniye vnedreniya molekulyarno-geneticheskikh metodov na sroki nachala khimioterapii bol'nykh tuberkulezom s MLU MBT v Arkhangel'skoy oblasti [Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangel'sk region]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2017; 95 (12): 10-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17
 19. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С.9-17. [Tsybikova EB, Punga VV, Rusakova LI. Tuberkulez, sochetannyy S VICH-infektsiyey, v Rossii: statistika i vzaimosvyazi [Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (12): 9-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-9-17
 20. Загдын З.М. Организация выявления туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем ее распространенности // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 2. – С.8. [Zagdyn ZM. Organizatsiya vyavleniya tuberkuleza sredi patsiyentov s VICH-infektsiyey v sub'yektakh Rossiyskoy Federatsii s vysokim urovnem yeyo rasprostranennosti [Organization of tuberculosis screening among HIV-Infected patients in the Russian regions with high HIV prevalence]. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of population health]. 2019; 65 (2): 8. (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-2-8
 21. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., и др. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на тер-

- ритории высокого риска обеих инфекций // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С.5-10. [Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Zarbuev AN, Untanova LS. Vliyaniye VICH-infektsii na napravazhennost' epidemicheskogo protsessa tuberkuleza na territorii vysokogo riska obeikh infektsiy [Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (2): 5-10. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10
22. Чжао И., Загдын З.М., Павлова М.В., и др. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: факторы риска МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 1. – С.6-13. [Zhao Y, Zagdyn Z, Pavlova M, Archakova L, Sokolovich E, Yablonskiy P. Tuberkulez i VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii: faktory riska MLU-TB sredi patsiyentov s VICH-infektsiyey (obzor) [Tuberculosis and HIV in the Russian Federation: Risk Factors of MDR-TB in HIV-infected Patients (review)]. Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance]. 2020; 8 (1): 6-13. (In Russ.)]. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-1-6-13
23. Reechaipichitkul W, Phetsuriyawong A, Chaimanee P, Ananta P. Diagnostic test of sputum Genexpert MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2016; 47 (3): 457-466.
24. Adil A, Shareef H. Molecular detection of the mutation in rpoB gene responsible to rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis. Biochemical and Cellular Archives. 2019; 19 (2): 4431-4434. DOI: 10.35124/bca.2019.19.2.4431
25. Елисеев П.И., Тарасова И.В., Марьяндышев А.О. Роль молекулярно-генетических методов в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С.19. [Eliseev PI, Tarasova IV, Maryandyshiev AO. Rol' molekulyarno-geneticheskikh metodov v povyshenii effektivnosti diagnostiki tuberkuleza s lekarstvennoy ustoychivost'yu mikobakteriy [The role of molecular genetic methods in improving the effectiveness of diagnosis of tuberculosis with drug-resistant mycobacteria]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2014; 91 (9): 19. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-19-19
26. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С.1-17. [Sevastyanova EV, Chernousova LN. Sovremennyye algoritmy mikrobiologicheskoy diagnostiki tuberkuleza [Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (7): 11-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17
27. Мотанова Л.Н., Грабовская М.С., Фольц И.В. Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С.46-51. [Motanova LN, Grabovskaya MS, Folts IV. Vozmozhnosti spetsificheskikh immunologicheskikh testov u patsiyentov s tuberkulezom v sochetanii s VICH-infektsiyey [Possibilities of specific immunological tests in patients with TB/HIV coinfection]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2021; 99 (10): 46-51. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-46-51