

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Бородулина Е.А., Пискун В.В., Ураксина М.В., Шубина А.Т.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ GENEXPERT MTB/RIF И XPRT MTB/RIF (ULTRA) В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЁЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Туберкулёз в последние годы является основной причиной заболеваемости и смерти среди больных ВИЧ-инфекцией. Современная диагностика туберкулёза включает в себя массовый скрининг населения: цифровая флюорография с 15 лет и иммунодиагностика у детей и подростков. Выявление микобактерий туберкулёза методом микроскопии происходит при формах туберкулёза с распадом лёгочной ткани. Такие пациенты представляют высокую эпидемическую опасность. Для повышения верификации диагностики в практике фтизиатра все шире используются молекулярно-генетические методы детекции микобактерий, основанные на выявлении специфических фрагментов цепи ДНК в диагностическом материале. Самым применяемым является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит направленная амплификация ДНК. Последними инновациями являются полностью автоматизированные системы с использованием картриджной технологии GeneXpert. Преимуществами GeneXpert является высокая чувствительность, скорость (результат через 2 часа), детекция ПЦР в реальном времени, исключение – контаминации образцов. Методика картриджной технологии постоянно совершенствуется, на её платформе применяются различные картриджи, с помощью которых не только обнаруживаются *M. tuberculosis*, но и определяется чувствительность к противотуберкулёзным препаратам (ППП) – рифампицину (картридж MTB/RIF) или нескольким ППП (MTB/XDR). Разработаны картриджи, способные выявить микобактерию туберкулёза (МБТ) при ещё меньшей концентрации в исследуемом материале – MTB/RIF (Ultra). Технология GeneXpert может быть применена для диагностики внелёгочного туберкулёза путём исследования различных биологических материалов, именно их эффективнее применять при выявлении туберкулёза у детей и подростков, у ВИЧ-позитивных лиц.*

**Ключевые слова:** обзор; платформа Xpert; картридж MTB/RIF; картридж MTB/RIF (Ultra); картридж MTB/XDR; чувствительность.

**Для цитирования:** Бородулина Е.А., Пискун В.В., Ураксина М.В., Шубина А.Т. Молекулярно-генетические тесты GeneXpert MTB/rif и Xpert MTB/rif (Ultra) в диагностике туберкулёза (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (9): 544-549 DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-544-549>

**Для корреспонденции:** Бородулина Елена Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.04.2022

Принята к печати 26.05.2022

Опубликовано 12.09.2022

*Borodulina E.A., Piskun V.V., Uraksina M.V., Shubina A.T.*

### MOLECULAR GENETIC TESTS GENEXPERT MTB / RIF AND XPRT MTB / RIF (ULTRA) IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

*In recent tuberculosis years is the main cause of morbidity and death among patients with HIV infection. Modern diagnostics of tuberculosis includes mass screening of the population: digital fluorography from the age of 15 and immunodiagnosics in children and adolescents. Detection of mycobacterium tuberculosis by microscopy occurs in forms of tuberculosis with the decay of lung tissue. Such patients represent a high epidemic risk. To improve the verification of diagnosis in the practice of a phthisiologist, molecular genetic methods for the search for mycobacteria are increasingly used, based on the identification of specific fragments of the DNA chain in the diagnostic material. The most widely used method is the polymerase chain reaction (PCR), which is based on directed DNA amplification. The latest innovation is fully automated systems using cartridge technology GeneXpert. The advantages of GeneXpert are high sensitivity, speed (result in 2 hours), real-time PCR detection, exclusion of sample contamination. The technique of cartridge technology is constantly being improved, various cartridges are used on its platform, which not only detect *M. tuberculosis*, but also determine the sensitivity to anti-tuberculosis drugs – rifampicin (MTB / RIF cartridge) or several anti-TB drugs (MTB / XDR). Cartridges have been developed that are able to detect Mycobacterium tuberculosis (MBT) at an even lower concentration in the test material – MTB / RIF (Ultra). GeneXpert technology can be used to diagnose extrapulmonary tuberculosis by examining various biological materials, which are more effective in detecting tuberculosis in children and adolescents, in HIV-positive individuals.*

**Key words:** review; GeneXpert; MTB/RIF; MTB/RIF (Ultra); MTB/XDR; sensitivity.

**For citation:** Borodulina E.A., Piskun V.V., Uraksina M.V., Shubina A. T. Molecular genetic tests GeneXpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF (Ultra) in the diagnosis of tuberculosis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (9): 544-549 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-544-549>

**For correspondence:** Borodulina E. A., MD, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

**Information about authors:**

Borodulina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>;  
Piskun V.V., <https://orcid.org/0000-0003-3246-4953>;  
Uraksina M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6682-2440>;  
Shubina A.T., <https://orcid.org/0000-0002-8096-7611>.

**Conflict of interests.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 01.04.2022  
Accepted 26.05.2022  
Published 12.09.2022

Туберкулёз – заболевание, вызываемое микобактериями *Mycobacterium tuberculosis complex*. Методом своевременного выявления локальных форм поражения лёгких является скрининг населения с 15 лет и старше с помощью флюорографии органов грудной клетки. «Золотой стандарт» диагностики – культивирование микобактерий на питательных средах применяется только в специализированных противотуберкулёзных учреждениях, требует длительного времени, не всегда позволяет верифицировать туберкулёз, не применимо на этапе первичного звена здравоохранения. Для диагностики туберкулёза актуальна разработка и внедрение быстрых высокочувствительных методов. Создаваемые в последние годы молекулярно-генетические тесты изменяют диагностику туберкулёза, обеспечив лучшее выявление туберкулёза и являются перспективными для лиц с выраженной иммуносупрессией, как группы особого риска по туберкулёзу. Изучены данные литературы по определению места молекулярно-генетических тестов в диагностике туберкулёза в современных условиях. Поиск литературы осуществлялся по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar. Для поиска статей применялись ключевые слова: диагностика туберкулёза, бактериоскопия мокроты, Xpert MTB/RIF, *M. tuberculosis*, HIV-infection, TB/HIV и др. Проработано 59 публикаций, из которых 47 включены в окончательную базу данных.

Туберкулёз остается глобальной проблемой для здоровья человека, являясь второй причиной смерти среди инфекционных болезней после ВИЧ-инфекции [1-3]. Текущими задачами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) являются задачи ликвидации эпидемии туберкулёза к 2035 году. На данный момент продолжает доминировать выявление больных туберкулёзом при самостоятельном обращении пациента с жалобами и проявлениями заболевания разной степени выраженности в первичное звено здравоохранения. На начальном этапе заболевания туберкулёз часто принимают за внебольничную пневмонию. Клинический анализ крови не позволяет провести дифференциальную диагностику внебольничной пневмонии и туберкулёза, так как не имеет специфических изменений [4]. Особенностью микобактериальной инфекции является длительное бессимптомное течение, в результате чего треть случаев пропускается на начальном этапе заболевания [5-10]. Несвоевременное выявление больных ведёт к распространению туберкулёза среди членов семей и сообществ, что увеличивает заболеваемость на 3 млн случаев в год [5]. С целью коррекции сложившейся ситуации и дополнения «пассивной» диагностики туберкулёза предложена «активная» диагностика туберкулёза. Она открывает возможности ранней диагностики для лечения туберкулёза, что обеспечивает

борьбу с туберкулёзом на популяционном уровне [11]. Данная диагностика должна быть направлена на лиц с высоким риском инфицирования. Отличие активной диагностики от пассивной в том, что в её основе лежит скрининг, а не самостоятельное обращение пациента при развившихся клинических признаках [5, 12]. Скрининг включает плановую флюорографию, и если на снимке имеются изменения, то выполняют микроскопическое исследование мокроты [1, 5]. Микроскопия остается самым распространённым методом диагностики туберкулёза, позволяя установить диагноз до 68% случаев [1]. Золотым стандартом диагностики туберкулёза остаются методы, основанные на культивировании микобактерий туберкулёза. Микроскопия мокроты не всегда позволяет установить диагноз туберкулёза, а определение чувствительности к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) на жидких/плотных питательных средах ещё больше отсрочивает лечение туберкулёза [1, 13-16]. В дальнейшем это приводит к распространению инфекции и развитию лекарственной устойчивости. Важной частью стратегии ВОЗ является разработка быстрых диагностических тестов туберкулёза, что обеспечит своевременное лечение и снизит смертность, распространение среди здорового населения [17]. Скрининг должен давать быстрый, точный и развёрнутый результат. С целью разрешения проблемы диагностики разработаны молекулярные методы, в основе которых лежит амплификация нуклеиновой кислоты – к ним относится GeneXpert MTB/RIF [1, 5, 6, 13, 17, 18]. Тесты амплификации нуклеиновых кислот применяют с 1990-х годов, ранее они были ограничены высокой стоимостью и необходимостью специальной подготовки сотрудников. GeneXpert представляет собой полностью автоматизированную систему, в основе которой лежит ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Она выдает результат в течение 2-х часов и может выполняться персоналом с минимальной подготовкой [17]. Тест-система GeneXpert MTB/RIF позволяет амплифицировать геномную ДНК с помощью ПЦР и идентифицировать большинство клинически значимых мутаций гена *rpoB*, индуцирующих устойчивость к рифампицину. ВОЗ внедрила эту технологию в 2010 г. для ранней диагностики и определения устойчивости к рифампицину [1,17]. В свою очередь невосприимчивость МБТ к рифампицину может быть косвенным признаком множественной лекарственной устойчивости, так как эта закономерность прослеживается у 95% штаммов МЛУ-ТБ [1]. Он выступает основным методом скрининга, если у пациента отсутствует соответствующая симптоматика, а рентгенологическая картина неясная или же имеется соответствующая клиника при отрицательной бактериоскопии. Применение Xpert MTB/RIF в долгосрочной перспективе может

оказать существенное влияние на снижение заболеваемости ТБ и, как следствие, уменьшение затрат на борьбу с ним [3, 17-19].

GeneXpert не может быть более чувствительным, чем культуральное исследование [20,21]. Имеются сведения, что при обследовании образцов мокроты методом Xpert и культуральным, больше положительных показателей предоставил первый метод [20]. В ходе проспективного исследования выяснено, что процент отрицательного результата при посеве слюнной мокроты выше, чем при посеве слизистой мокроты [20,22]. Выявлено, что пациенты, которые ранее прошли лечение туберкулёза, с большей вероятностью дают отрицательный результат посева в случае повторного заражения. GeneXpert в таких случаях оказался более чувствительным и показал положительный результат как при исследовании слюнной мокроты, так и при исследовании образца от переболевшего пациента.

Xpert MTB/RIF рекомендован как исследование первой линии при обследовании лиц с высоким риском туберкулёза, например, с ВИЧ инфекцией [5, 9, 13, 17, 23, 24]. В Малави при высокой смертности от туберкулёза у ВИЧ-инфицированных при внедрении молекулярно-генетического метода исследования уменьшились сроки диагностики, повысилась выявляемость, что привело к раннему лечению с учётом чувствительности микобактерий к ПТП. При сравнении методов диагностики 348 образцов установлено, что метод Xpert MTB/RIF выявил на 58 случаев туберкулёза больше по сравнению с микроскопией мокроты. Чувствительность и специфичность метода Xpert MTB/RIF у ВИЧ-положительных пациентов 90.0(82.4-95.1)% и 96.0(90.1-98.9)% и ВИЧ-отрицательных 97.9(92.5-99.7)% и 100(93.4-100)%, соответственно, чем при микроскопии мазка мокроты. Чувствительность к *M. tuberculosis* метода Xpert MTB/RIF в образцах от ВИЧ-инфицированных значительно превосходит чувствительность при микроскопии (51.5 (41.4-61.4)%) в таких же случаях. В итоге получен результат, что Xpert MTB/RIF увеличил выявление случаев туберкулёза на 31% в данном исследовании [13,25]. Имеются исследования, в которых процент диагностики увеличивается до 50% при применении молекулярно-генетического метода [26,27]. Данный метод выявил у 89% пациентов устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину, что позволило сразу начать лечение препаратами второй линии. Это сократило срок начала лечения второй линией до одной недели с 1-1,5 месяцев [13, 28].

В другом исследовании отобрано 233 образца мокроты из 268. При микроскопии образцов выявлено 61 (26,2%) положительных проб, в 172 пробах (73,8%) МБТ не обнаружены; в то время как при использовании МТВ/RIF МБТ выявлены в 86 (36,9%) случаях и в 147 (63,1%) результат оказался отрицательным. Выявлено 7 положительных образцов при помощи культивирования, которые являлись отрицательными при применении микроскопии и GeneXpert. Данный факт может быть связан с минимально определяемой концентрацией МБТ – для культивирования она составляет 10-100 КОЕ/мл, для картриджа МТВ/RIF 131 КОЕ/мл. В 10 случаях отмечалась устойчивость к рифампицину. Дальнейшее исследование при помощи LPA установило, что в 9 из 10 образцов имела место МЛУ [1].

Применение Xpert MTB/RIF возможно не только для исследования образцов из лёгких, но и других материалов, например, спинномозговой жидкости. Имеется

ограничение, которое выражается в снижении чувствительности при применении стандартного картриджа для исследования образцов из других локусов. Тем не менее, если при исследовании СМЖ результат окажется положительным, то он будет иметь важное клиническое значение [29-33]. ВОЗ не рекомендует использовать Xpert для образцов мочи, крови, стула из-за отсутствия адекватных доказательств [34]. Имеется исследование 2019 г., обнаружившее, что чувствительность Xpert MTB/RIF при исследовании кала составила 67% по сравнению с эталонным исследованием, включающим посев биоматериала из респираторного тракта или Xpert MTB/RIF [35].

ВОЗ выступает за расширение возможностей выявления лекарственно-устойчивого туберкулёза. Новые технологии играют ключевую роль в улучшении диагностики, назначении рационального лечения и как результата окончательной ликвидации туберкулёза [29,36].

При отсутствии в большинстве случаев фенотипического теста на лекарственную устойчивость к этионамиду, на первое место выступают генотипические методы [29, 37].

Установка GeneXpert может использовать разные картриджи, основной – МТВ/RIF, позволяющий выявить микобактерии туберкулёза и их устойчивость к рифампицину. В Калифорнии (США) внедрён новый картридж – МТВ/XDR, который по достоинству оценён фтизиатрическим сообществом. Xpert MTB/XDR детектирует устойчивость к изониазиду, этионамиду, фторхинолонам и препаратам второй линии. Данное исследование позиционирует себя как дополнение к основному Xpert MTB/RIF, который хорошо себя зарекомендовал в диагностике туберкулёза и назначении рационального и своевременного лечения [29,30,38]. Золотым стандартом теста на лекарственную устойчивость являются фенотипические и генотипические методы, однако их применение ограничено. Прибегают к MTBDRsl, где применение ограничено необходимостью специализированной инфраструктуры и хорошо оборудованных центров [29,39]. Оптимизации лечения можно добиться именно дополнением Xpert MTB/XDR к Xpert MTB/RIF. Преимущества картриджа МТВ/XDR заключаются в определении мутаций, которые позволяют идентифицировать резистентность к изониазиду, этионамиду, фторхинолонам и препаратам второй линии. Техника выполнения не отличается от Xpert MTB/RIF, возможно применение его в «полевых» условиях, быстрое получение результата. Анализ может быть готов в течение 90 мин, что значительно превосходит культуральный метод исследования, при котором результат будет получен через несколько недель. ВОЗ придаёт важное значение применению фторхинолонов при лечении ТБ с МЛУ [29,40]. Поскольку новый картридж позволяет определять устойчивость к фторхинолонам, он имеет решающее значение в лечении МЛУ-ТБ. Xpert MTB/XDR имеет чувствительность 91,4%, специфичность 98,5% в отношении диагностики устойчивости к фторхинолонам. Данные значения приближены к показателям, установленным ВОЗ для быстрого определения лекарственной устойчивости [29,41].

В марте 2017 г. внедрён метод Xpert MTB/RIF (Ultra) после проведения исследований в 10 центрах в 8 странах [17]. Его преимущество по сравнению с обычным Xpert MTB/RIF в том, что в картридже применяются камеры большего размера, за счёт чего вмещается больший объём исследуемого образца, больше генети-

ческого материала; добавлены 2 молекулярные мишени. Данные изменения привели к снижению минимального числа обнаруживаемых бактерий со 131 для картриджа МТВ/RIF до 16 для картриджа МТВ/RIF (Ultra) [17,42]. Новый картридж полностью совместим с уже существующей платформой Xpert.

Во время исследований при сравнении двух систем установлено, что Xpert МТВ/RIF (Ultra) обладает большей чувствительностью при сравнительном анализе с Xpert *in vitro* [17,43]. Специфичность у Ultra может быть ниже, чем у Xpert, что связано с излеченным туберкулезом в анамнезе (остатки ДНК или нежизнеспособные микобактерии туберкулеза). Эксперты полагают, что при обследовании лиц с туберкулезом в анамнезе необходимо подтверждение результата альтернативным способом. При обработке данных 19 исследований, в которых изучено 5855 образцов при помощи двух методов, получены такие результаты: чувствительность и специфичность МТВ/RIF составила 0.69 (95% CI: 0.57-0.78) и 0.99 (95% CI: 0.98-0.99) соответственно, в то время как для второго метода – 0.84 (95% CI: 0.76-0.90) и 0.97 (95% CI: 0.96-0.98) [43]. Более высокая чувствительность позволяет применять Ultra для достоверной диагностики туберкулеза с незначительным бактериовыделением, например, туберкулезного плеврита, туберкулезного менингита, туберкулеза у детей [17,43].

Туберкулез – проблема не только взрослых, но и детей. Каждый год не менее 1 млн детей заболевают ТБ и около 200 тыс. умирают [35, 42]. Трудности диагностики туберкулеза у детей связаны с разнообразными проявлениями из-за высокой доли внелёгочных случаев туберкулеза, логистическими проблемами получения подходящих образцов (ребёнок часто не может добровольно откашливать мокроту), определёнными трудностями чтения рентгенограмм грудной клетки у детей, «малобациллярная» природа заболевания. 96% смертей детей с туберкулезом происходит до начала противотуберкулезного лечения, что указывает на серьёзные проблемы в диагностике [17].

Xpert МТВ / RIF и Xpert Ultra рекомендованы ВОЗ как быстрые молекулярные тесты для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и детей, как более чувствительные [24,35]. Проведено сравнение чувствительности данного метода у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных детей 68% и 67%, соответственно, что свидетельствует о незначительной разнице [24].

Возможно использование Ultra и для диагностики внелёгочного туберкулеза, используя СМЖ, аспират ЛУ и другие образцы тканей [34]. Для диагностики туберкулезного менингита рекомендуется Ultra. По данным исследований его чувствительность составляет 95% по сравнению с 45% Xpert или посева.

Для оптимизации производительности Xpert или Ultra большие объёмы следует концентрировать центрифугированием [44]. Чувствительность молекулярно-генетического теста может быть повышена не только применением нового картриджа МТВ/RIF Ultra или простым центрифугированием, но и путём специальной обработки образца. Исследования показали, что применение гипохлорита натрия (NaOCl) и гранулирование улучшают чувствительность Xpert по сравнению с необработанной мокротой 73,8% против 63,2%, в то время как специфичность не изменялась и в обоих случаях составила 95% [18]. Концентрированную мокроту получают путём добавления ко второй части утреннего образца

5% отбеливателя равного объёма. Пробирку перемешивают и оставляют на 15 мин при комнатной температуре и встряхивают 30 с каждые 5 минут. В пробирку добавляют PBS, доводя объём до 15 мл, и центрифугируют 3000 оборотов в течение 15 минут. Осадок ресуспендируют в 1 мл стерильного PBS (рН=6,8). Реагент образца добавляется в отношении 3:1, интенсивно встряхивается 15 секунд. Далее исследование происходит стандартно через систему Xpert.

Увеличение чувствительности – не единственный положительный эффект от применения гипохлорита натрия. Он снижает риск лабораторного заражения, так как является сильнодействующим дезинфицирующим средством. Что касается экономической целесообразности: NaOCl дешев и доступен практически везде в качестве бытового отбеливателя, но значительно улучшает диагностику «малобациллярного» туберкулеза.

Использование молекулярно-генетического теста GeneXpert МТВ/RIF ограничено в странах с низким и средним уровнем доходов, что связано со стоимостью картриджа и необходимостью калибровки и переоборудования приборов Xpert. Для установки данного оборудования оно должно быть релевантным, поэтому в районах с плохой инфраструктурой, финансовыми, техническими и материальными ограничениями его применение пока ограничено [5,29,45]. Из других молекулярно-генетических методов возможно применение мультикомплексной ПЦР-РВ [46,47]. Несмотря на такие недостатки мультикомплексной ПЦР-РВ, как необходимость в высокотехнологичном оборудовании и высококвалифицированных специалистах, этот метод позволяет в течение нескольких часов одновременно амплифицировать в исследуемом материале (в одной пробирке) ДНК микобактерий и выявлять мутации по генам *katG*, *inhA* (детерминируют устойчивость к изониазиду), *rpoB* (к рифампицину), *gyrA*, *gyrB* (к фторхинолонам) и, соответственно, идентифицировать МЛУ и ШЛУ штаммы, тогда как для определения МЛУ и ШЛУ МБТ на основе картриджной технологии необходимо использовать не только тест-системы GeneXpert МТВ/RIF и Xpert МТВ/RIF (Ultra), но и картридж – МТВ/XDR. Просматривается перспективность применения этих методов в общей лечебной сети, пульмонологической и фтизиатрической практике на этапе первичного обследования пациентов с рисками туберкулеза.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 5-9, 13-15, 17-45 см.REFERENCES)

3. Бородулина Е.А., Маткина Т.Н., Вдоушкина Е.С. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (5):44-5.
4. Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Клинический анализ крови при дифференциальной диагностике туберкулеза легких и внебольничной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Вестник современной клинической медицины*. 2022; 15(1): 7-16. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).7-16.
10. Бородулина Е., Скопцова Н., Бородулин Б., Амосова Е., Поваляева Л. Сложности диагностики туберкулеза. *Врач*. 2018; (2): 30-32. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-07.
11. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Власова Б., Кузнецова А.Н. Возможности тестов *in vitro* в диагностике туберкулеза (обзор литературы) *Медицинский Альянс*. 2021; 9(2): 15-21. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-2-15-21.
12. Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е. Проблема диагностики туберку-

CLINICAL MOLECULAR STUDIES

- леза в практике врача-пульмонолога. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(1): 89-93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
16. Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез легких в пульмонологической практике. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41(3): 78–84. DOI: 10.18699/SSMJ20210311.
46. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Распространенность мутаций в генах микобактерий туберкулеза, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом в разных возрастных группах. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (4): 12-8. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18.
47. Аляпкина Ю.С., Алексеев Я.И., Варламов Д.А., Домотенко Л.В., Шипина Л.К., Владимирский М.А. Разработка технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: фторхинолонам, амикацину и капреомицину. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(12):69-75.
14. Malawi National Tuberculosis Programme. National tuberculosis control programme manual. 7<sup>th</sup> ed. Lilongwe, Malawi: Ministry of Health; 2012.
15. Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, et al. Rapid and accurate detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay—a clinical validation Study. *PLoS One*. 2011; 6(6): e20458. DOI: 10.1371/journal.pone.0020458.
16. Shubina A.T., Borodulina E.A., Gerasimov A.N., Yakovleva E.V. Pulmonary tuberculosis in clinical practice. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 41(3): 78–84. DOI: 10.18699/SSMJ20210311. (in Russian)
17. Atherton R.R., Cresswell F.V., Ellis J., Kitaka S.B., Boulware D.R. Xpert MTB/RIF Ultra for Tuberculosis Testing in Children: A Mini-Review and Commentary. *Front. Pediatr*. 2019; 7: 34. DOI: 10.3389/fped.2019.00034.
18. Tadesse M., Aragaw D., Rigouts L., Abebe G. Increased detection of smear-negative pulmonary tuberculosis by GeneXpert MTB/RIF® assay after bleach concentration. *Int. J. Mycobacteriol*. 2016; 5(2): 211-8. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.03.005.
19. Azman A.S., Golub J.E., Dowdy D.W. How much is tuberculosis screening worth? Estimating the value of active case finding for tuberculosis in South Africa, China, and India. *BMC Med*. 2014; 12: 216. DOI: 10.1186/s12916-014-0216-0.
20. Shi J., Dong W., Ma Y., Liang Q., Shang Y., Wang F. et al. GeneXpert MTB/RIF Outperforms Mycobacterial Culture in Detecting Mycobacterium tuberculosis from Salivary Sputum. *BioMed. Research International*. 2018; 5. DOI: 10.1155/2018/1514381.
21. Marlowe E. M., Novak-Weekley S. M., Cumpio J., Sharp S.E., Momeny M.A., Babst A. et al. Evaluation of the cepheid xpert MTB/RIF assay for direct detection of mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(4): 1621–3. DOI: 10.1128/JCM.02214-10.
22. Acuña-Villaorduña C., Orikiriza P., Nyehangane D., White L.F., Mwangi J., Kim S.H. et al. Effect of previous treatment and sputum quality on diagnostic accuracy of XpertW MTB/RIF. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017; 21(4): 389–97. DOI: 10.5588/ijtld.16.0785.
23. Al-Darraj H.A., Abd Razak H., Ng K.P., Altice F.L., Kamarulzaman A. The diagnostic performance of a single GeneXpert MTB/RIF assay in an intensified tuberculosis case finding survey among HIV-infected prisoners in Malaysia. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73717. DOI: 10.1371/journal.pone.0073717.
24. Dorman S.E., Schumacher S.G., Alland D., Nabeta P., Armstrong D.T., King B. et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect. Dis*. 2018; 18: 76–84. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6.
25. Geleta D.A., Megerssa Y.C., Gudeta A.N., Akalu G.T., Debele M.T., Tulu K.D. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in sputum specimens in remote health care facility. *BMC Microbiol*. 2015; 15: 220. DOI: 10.1186/s12866-015-0566-6.
26. Hmwe H.K., Maddison E.R., Nathaniel J.H., Mumford J.U., Barber R., Shields C. et al. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect. Dis*. 2019; 18(3): 261-84. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30703-X.
27. Calligaro G.L., Zijenah L.S., Peter J.G., Theron G., Buser V., McNERNEY R. et al. Effect of new tuberculosis diagnostic technologies on community-based intensified case finding: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis*. 2017; 17(4): 441-50. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30384-X.
28. Hargreaves N.J., Kadzakanja O., Whitty C., Salaniponi F.M.L., Harries A.D., Squire S.B. ‘Smear-negative’ pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: Poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001; 5(9): 847–54.
29. Bainomugisa A., Gilpin C., Coulter C., Marais B.J. New Xpert MTB/XDR: added value and future in the field. *Eur. Respir. J*. 2020; 56(5): 2003616. DOI: 10.1183/13993003.03616-2020.
30. Cao Y., Parmar H., Gaur R.L., Lieu D., Raghunath S., Via N. et al. Xpert MTB/XDR: a ten-color reflex assay suitable for point of care

- settings to detect isoniazid, fluoroquinolone, and second line injectable drug-resistance directly from Mycobacterium tuberculosis positive sputum. *J. Clin. Microbiol.* 202; 59(3): e02314-20. DOI: 10.1128/JCM.02314-20.
31. Ligthelm L.J., Nicol M.P., Hoek K.G., Jacobson R.K., Helden P., Marais B. et al. Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of tuberculous lymphadenitis from fine-needle-aspiration biopsy specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 3967–70. DOI: 10.1128/JCM.01310-11.
  32. Denkinger C.M., Schumacher S.G., Boehme C.C., Dendukuri N., Pai M., Steingart K.R. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(2): 435–46. DOI: 10.1183/09031936.00007814.
  33. Xie Y.L., Chakravorty S., Armstrong D.T., Hall S.L., Via L.E., Song T. et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1043–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1614915.
  34. WHO. Policy Update: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children. Geneva; 2014.
  35. Kay A.W., González Fernández L., Takwoingi Y., Eisenhut M., Detjen A.K., Steingart K.R. et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020; 8(8): CD013359. DOI: 10.1002/14651858.CD013359.pub2.
  36. Lönnroth K., Migliori G.B., Abubakar I., D'Ambrosio L., de Vries G., Diel R. et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(4): 928–52. DOI: 10.1183/09031936.00214014.
  37. Van Ingen J., Simons S., De Zwaan R., Van Der Laan T., Kamst-van Agterveld M., Boeree M.J. et al. Comparative study on genotypic and phenotypic second-line drug resistance testing of Mycobacterium tuberculosis complex isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48(8): 2749–53. DOI: 10.1128/JCM.00652-10.
  38. Chakravorty S., Roh S.S., Glass J., Smith L.E., Simmons A.M., Lund K. et al. Detection of isoniazid-, fluoroquinolone-, amikacin-, and kanamycin-resistant tuberculosis in an automated, multiplexed 10-color assay suitable for point-of-care use. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 55(1): 183–98. DOI: 10.1128/JCM.01771-16.
  39. Tomasicchio M., Theron G., Pietersen E., Streicher E., Stanley-Josephs D., van Helden P. et al. The diagnostic accuracy of the MTB-DRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. *Sci. Rep.* 2016; 6: 17850. DOI: 10.1038/srep17850.
  40. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Drug-resistant Tuberculosis Treatment. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> Last updated: January 2021.
  41. World Health Organization. High-priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics: Report of a Consensus Meeting. [https://www.who.int/tb/publications/tpp\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/tpp_report/en/) Last updated: January 2021.
  42. Chakravorty S., Simmons A.M., Rownecki M., Parmar H., Cao Y., Ryan J. et al. The new xpert MTB/RIF ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *mBio.* 2017; 8(4): e00812–17. DOI: 10.1128/mBio.00812-17.
  43. Jiang J., Yang J., Shi Y., Jin Y., Tang S., Zhang N. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis: a meta-analysis. *Infectious Diseases.* 2020; 52(11): 763–75. DOI: 10.1080/23744235.2020.1788222.
  44. Bahr N.C., Tugume L., Rajasingham R., Kiggundu R., Williams D.A., Morawski B. et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert® MTB/RIF of centrifuged CSF. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19(10): 1209–15. DOI: 10.5588/ijtld.15.0253.
  45. Pooran A., Theron G., Zijenah L., Chanda D., Clowes P., Mwenge L. et al. Point of care Xpert MTB/RIF versus smear microscopy for tuberculosis diagnosis in southern African primary care clinics: a multicentre economic evaluation. *Lancet Glob. Health.* 2019; 7(6): e798–e807. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30164-0.
  46. Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence of mutations in Mycobacterium tuberculosis genes coding resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients from different age groups. *Tuberkulez I bolezni legkikh.* 2019; 97 (4): 12-8. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18. (in Russian)
  47. Alyapkina Yu.S., Alekseev Ya.I., Varlamov D.A., Domotenko L.V., Shipina L.K., Vladimirkii M.A. Development of real-time pcr technology for the rapid detection of mycobacterium tuberculosis resistance to reserve antituberculosis drugs: fluoroquinolones, amikacin, and capreomycin. *Tuberkulez I bolezni legkikh.* 2014; (12):69-75. (in Russian)