

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ТРАДИЦИОННОЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ *M. TUBERCULOSIS* В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

¹ Д.Алламуратова, ¹ Н.Парниева, ¹ Л.Тураев, ¹ Д.Рахимов

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологи им.Ш.Алимова

Аннотация: Туберкулёзный менингит является одной из наиболее тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза, ранняя диагностика которого затруднена из-за низкой чувствительности традиционных методов. В исследовании проведена сравнительная оценка эффективности культуральных и молекулярно-генетических методов диагностики *Mycobacterium tuberculosis* в цереброспинальной жидкости у пациентов с подозрением на туберкулёз. Обследовано 24 образца ликвора с использованием технологий GeneXpert®MTB/RIF Ultra, GeneXpert®MTB/XDR, GenoType MTBDRplus, а также классических методов (Левенштейна–Йенсена, MGIT). GeneXpert® продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с культуральными методами, выявив *M. tuberculosis* у 16,7% образцов, тогда как положительная культура была получена лишь в 4,2% случаев. Полученные данные подтверждают целесообразность использования молекулярных тестов в качестве первичного метода диагностики туберкулёзного менингита, что позволяет ускорить выявление возбудителя и определить лекарственную устойчивость для своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: Туберкулёзный менингит, GenoType MTBDRplus (in vitro), *mycobacterium tuberculosis*, цереброспинальная жидкость, молекулярно-генетические методы, Xpert®MTB/RIF Ultra, MGIT, Левенштейна–Йенсена, культуральные методы.

Введение: Туберкулёз остаётся одной из актуальных проблем здравоохранения во всём мире среди населения. Одной из наиболее тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза является туберкулёзный менингит, при котором поражается центральная нервная система. Своевременная и точная диагностика данного заболевания играет решающую роль в выборе адекватной терапии и снижении летальности и инвалидности. Однако ранняя диагностика туберкулёзного менингита у ТБ пациентов остаётся затруднённой задачей. Это связано с неспецифичностью клинической картины, низкой чувствительностью

традиционных методов (микроскопия, культуральный посев) и необходимостью длительного времени для получения результатов. В этой связи всё большую значимость приобретают молекулярно-генетические методы, позволяющая выявить *M. tuberculosis* в цереброспинальной жидкости на ранних этапах заболевания с высокой чувствительностью и специфичностью. Настоящее исследование, проведённое на базе РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.А. Алимова в г. Ташкенте, направлено на сравнительный анализ эффективности традиционных и молекулярных методов диагностики *M. tuberculosis* в ликворе у детей. Полученные данные могут способствовать оптимизации диагностического алгоритма и повышению качества оказания медицинской помощи детям с подозрением на туберкулёзный менингит.

Материалы и методы: Исследование было проведено в Национальной Референс лаборатории на 24 клинических образцах цереброспинальной жидкости, полученных от пациентов с подозрением на туберкулёз в РСНПМЦФиП им. Ш. Алимова. Из них 18% составили новые случаи заболевания, а 1% — повторные. Каждый образец цереброспинальной жидкости был обследован с использованием технологий GeneXpert® Dx, культуральными методами Левенштейна-Йенсена и MGIT, а также методом GenoType MTBDR Plus (Hain Lifescience). Результаты были обработаны согласно инструкции производителя и рекомендаций ВОЗ и Глобальной лабораторной Инициативы.

Результаты:

Xpert® MTB/RIF Ultra: При помощи тестовых наборов Xpert® MTB/RIF Ultra: из 24 у 4 (16,7%) образцов было идентифицировано *M. tuberculosis*, у 21 (83,3%) образцов *M. tuberculosis* не был определён.

Среди идентифицированных было детектировано 2 (50%) образца с чувствительностью к рифампицину, 1 (25%) образец с устойчивостью к рифампицину и 1 (25%) образец с результатом Обнаружены Следы МТБ (+).

Технологии Xpert® MTB/XDR: Идентифицировано *M. Tuberculosis* 4 образца:

У 2 (50%) образцов не было выявлено устойчивости к изониазиду, фторхинолонам, амикацину, капреомицину, канамицину и этионамиду.

У 1 (25%) образца обнаружена устойчивость к изониазиду и этионамиду, при этом к фторхинолонам, амикацину, капреомицину и канамицину сохраняется чувствительность.

1 (25%) образец показал с неопределённый результат к антибиотикам

Технологии Geno Type MTBDR Plus: Положительная культура была получена только для этого образца с питательной среды ЛЙ и MGIT, для которого был проведен тест Geno Type MTBDR Plus. Тест не выявил мутации в гене *proB*,

ассоциированной с устойчивостью к рифампицину, а также не выявил мутации в гене *KatG* и *inhA*, связанной с устойчивостью к изониазиду, протионамиду и этионамиду.

При культуральном исследовании: Из 24 образцов культура возбудителя была выделена у 1 (4,2%) образца на питательных средах Левенштейна – Йенсена и MGIT. У 21 (87,5%) образца культура была отрицательной, а 2 (8,3%) образца оказались контаминированными. Для 1 (4,2%) положительного образца был проведён тест на лекарственную чувствительность пропорциональным методом на жидкой питательной среде MGIT.

Обсуждение и выводы: Тест-наборы GeneXpert® Dx продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с культивированием и последующим ТЛЧ (тестом на лекарственную чувствительность) на питательных средах при исследовании цереброспинальной жидкости, полученной от пациентов. Молекулярные тест предпочтительней использовать при первоначальном исследовании как исходный диагностический метод для идентификации *M. tuberculosis* и детекции мутаций в генах, связанных с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам 1-го и 2-го ряда. Ускоренная диагностика и выявление резистентного туберкулёза являются необходимыми условиями для адекватного подбора антибиотиков, особенно для пациентов, перенёсших операционное вмешательство.

Тел: +9989 (90) 910 94 00

E-mail: d.allamuratova13@gmail.com

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ:

- Hain Lifescience. GenoType MTBDRplus and GenoType MTBDRsl – Instructions for Use. Nehren, Germany: Hain Lifescience GmbH; 2019.
- World Health Organization (WHO). Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Policy statement. Geneva: WHO; 2008.
- World Health Organization (WHO). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2014.
- Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol.* 2011;6(9):1067–1082.
- Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. Клинические протоколы диагностики и лечения туберкулёза. Ташкент; 2020