

# ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ НА СРОКИ НАЧАЛА ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ МБТ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

П. И. ЕЛИСЕЕВ<sup>1</sup>, А. ДЕТЬЕН<sup>2</sup>, Р. ДЭЙКОМБ<sup>3</sup>, П. ФИЛЛИПС<sup>4</sup>, С. Б. СКВАЙЕР<sup>3</sup>, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

<sup>2</sup>Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, г. Париж, Франция

<sup>3</sup>Ливерпульская школа тропической медицины, г. Ливерпуль, Великобритания

<sup>4</sup>Клинический научный центр Совета медицинских исследований, г. Лондон, Великобритания

Распространенность туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) в Архангельской области – одна из самых высоких в мире. В 2016 г. доля МЛУ-ТБ составила 33,1% среди новых случаев и 59,5% среди рецидивов ТБ. Использование новых молекулярно-генетических диагностических методов (МГМ) позволяет сократить время диагностики ТБ и лекарственной устойчивости возбудителя заболевания и должно привести к раннему началу адекватного лечения.

**Цель исследования:** оценка влияния новых МГМ диагностики на изменение времени от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ. Предполагали, что внедрение МГМ приведет к раннему началу лечения больных с МЛУ-ТБ (научный проект Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких и туберкулезной программы Архангельской области «The PROVE-IT LPA; Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays – значимые результаты подтверждения данных о влиянии метода гибридизации линейными зондами»).

**Материалы и методы.** Результаты использования диагностического алгоритма с применением культуральных методов были сопоставлены с результатами алгоритма, основанного на МГМ выявления МЛУ-ТБ. В исследование включено 295 больных с МЛУ-ТБ, из которых у 163 мокрота исследована культуральными методами, а у 132 – с помощью МГМ.

**Результаты.** В группе больных с положительным результатом микроскопии мокроты (КУМ+) применение МГМ привело к сокращению срока до начала лечения МЛУ-ТБ на 50 и 66 дней (медиана) по сравнению с культуральными методами BacTAlert и методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена (ЛЙ) соответственно ( $p < 0,001$ ).

Больные с отрицательным результатом микроскопии мокроты (КУМ-), у которых МЛУ-ТБ был выявлен с помощью МГМ, начинали лечение на 78 дней раньше (медиана) по сравнению с больными, у которых применялись культуральные методы (ЛЙ,  $p < 0,001$ ). Несмотря на значительное сокращение сроков, даже с использованием МГМ потребовалось 24 дня для случаев КУМ+ и 62 дня для случаев с КУМ- для регистрации и начала лечения МЛУ-ТБ.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, микроскопия мокроты

**Для цитирования:** Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 10-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17

## IMPACT OF MOLECULAR GENETIC METHODS ON THE INITIATION OF CHEMOTHERAPY IN MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN ARKHANGELSK REGION

P. I. ELISEEV<sup>1</sup>, A. DETJEN<sup>2</sup>, R. DACOMBE<sup>3</sup>, P. PHILLIPS<sup>4</sup>, S. B. SQUIRE<sup>3</sup>, A. O. MARYANDYSHEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Paris, France

<sup>3</sup>Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom

<sup>4</sup>Clinical Trials Unit at UCL, London, United Kingdom

In the Arkhangelsk Region, the prevalence of multiple drug-resistant tuberculosis is one of the highest in the world. In 2016, the portion of multiple drug resistant tuberculosis made 33.1% among new cases and 59.5% among relapses. Using new molecular genetic diagnostic techniques allows reducing the time for diagnostics of tuberculosis and drug resistance and should result in the earlier start of adequate treatment.

**The goal of the study** is to assess the impact of new diagnostic molecular genetic methods on the time period from the first referral for medical care till the start of MDR-TB treatment. It was assumed that the introduction of molecular genetic tests would lead to early initiation of treatment in MDR TB patients (the research project of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases and Tuberculosis Control Program of Arkhangelsk Region on The PROVE-IT LPA; Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays).

**Subjects and Methods.** The results of the diagnostic procedure using cultures were compared with the results of the procedure based on molecular genetic tests aimed to detect MDR-TB. 295 MDR TB patients were enrolled into the study, of them, 163 had culture and 132 had molecular genetic tests.

**Results.** The use of molecular genetic tests in smear-positive patients (AFB+) resulted in the reduction of the time period before initiation of MDR TB treatment by 50 and 66 days (median) versus culture by BacTAlert and absolute concentration on Lowenstein-Jensen medium respectively ( $p < 0.001$ ).

Patients with a negative smear (AFB-), in whom MDR TB was detected by molecular genetic methods started treatment by 78 days earlier (median) versus patients who had culture (Lowenstein-Jensen,  $p < 0.001$ ). Despite the significant reduction in the time period, even using molecular genetic methods, it took 24 days for cases with AFB+ and 62 days for cases with AFB- to be notified and start treatment of MDR TB.

**Key words:** tuberculosis, multiple drug resistance, sputum microscopy

**For citations:** Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshev A.O. Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 12, P. 10-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17

Совершенствование лабораторной диагностики туберкулеза (ТБ), в частности сокращение сроков выявления микобактерий туберкулеза (МТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), является одной из приоритетных задач противотуберкулезной службы. Применение новых диагностических методов позволяет сократить время диагностики МЛУ МБТ, раньше начать адекватную химиотерапию и, как результат, снизить распространенность МЛУ-ТБ [1]. В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала молекулярно-генетические методы (МГМ), в частности ДНК-стрип-технологии, в качестве быстрых методов определения лекарственной чувствительности МБТ [2]. Основанием для этих рекомендаций явились результаты исследований, продемонстрировавших высокую точность и надежность метода при выявлении ТБ и МЛУ-ТБ [2, 3, 13]. В настоящее время МГМ-диагностики ТБ и МЛУ-ТБ получили широкое распространение в мире и являются основными методами выявления МЛУ-ТБ, в том числе в Российской Федерации [4, 14]. Как правило, срок выполнения МГМ составляет от нескольких часов до нескольких дней, что является основным преимуществом по сравнению с классическими культуральными тестами лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Время постановки диагноза МЛУ-ТБ, однако, не ограничено исключительно временем выполнения анализа в лаборатории, а включает также различные диагностические компоненты на долабораторном этапе и время, необходимое для регистрации случая МЛУ-ТБ и начала химиотерапии после получения результата обследования из лаборатории.

Цель исследования: определение времени, необходимого для постановки диагноза МЛУ-ТБ, установление сроков основных диагностических этапов, оценка влияния МГМ на временной интервал от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ.

В 2009 г. противотуберкулезная программа Архангельской области, Северный государственный медицинский университет и Международный союз борьбы с ТБ и болезнями легких (Treat TB initiative) при финансовой поддержке Агентства международного развития (США) начали данное исследование [5].

### Материалы и методы

Исследование выполнено в Архангельской области, население которой составляет 1,12 млн человек. Архангельская область располагается в Арктическом регионе Российской Федерации, общая площадь 589 913 км<sup>2</sup>, и разделена на 20 муниципальных

районов, в которых находится более 50 больниц и поликлиник [5-7].

Специализированная противотуберкулезная служба области представлена противотуберкулезным диспансером и 21 амбулаторным противотуберкулезным кабинетом в соответствии с принципами оказания медицинской помощи больным ТБ в Российской Федерации [14]. Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер (АКПТД) является центральным учреждением, осуществляющим диагностику и лечение больных ТБ в области.

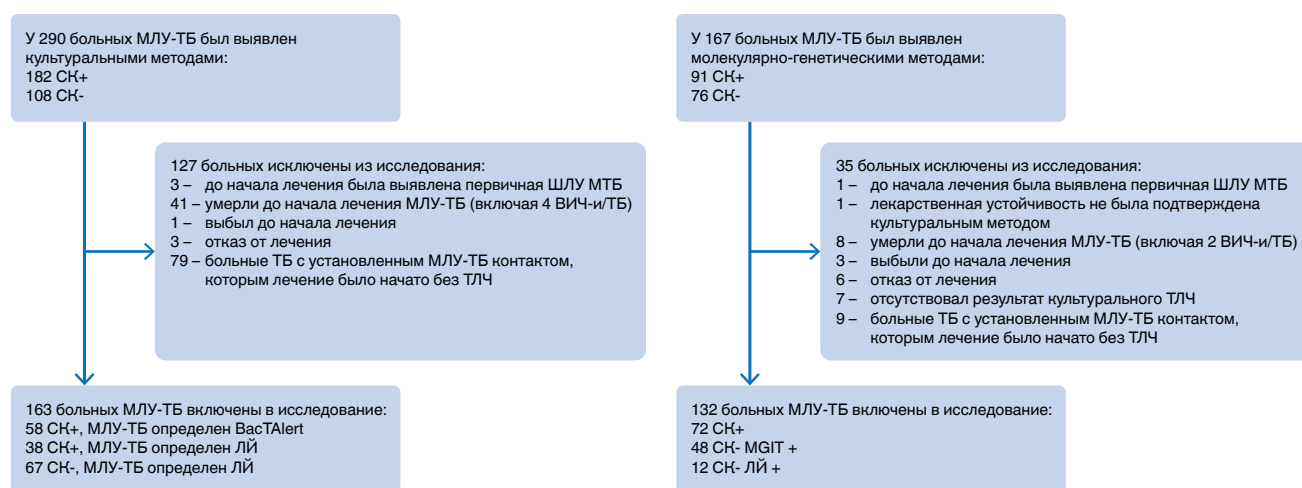
В Архангельской области у всех больных ТБ перед началом лечения выполняется ТЛЧ в АКПТД. МГМ определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам первого и второго рядов были внедрены в АКПТД в 2009 г. (Hain Lifescience Genotype MTBDR*plus* и MTBDR*s*).

В исследование включены все больные основной популяции, у которых был зарегистрирован первый эпизод МЛУ-ТБ в периоды с 2007 по 2009 г. и с 2011 по 2012 г. Исключены из анализа больные ТБ с установленным МЛУ-ТБ контактом, которым лечение было начато без ТЛЧ, больные МЛУ-ТБ, у которых до начала лечения была выявлена первичная широкая лекарственная устойчивость МБТ, умершие до начала лечения, выбывшие из региона до начала лечения, отказавшиеся от лечения в первые две недели после установления диагноза МЛУ-ТБ, а также больные МЛУ-ТБ, у которых лекарственная устойчивость не была подтверждена культуральным методом или отсутствовал результат культурального ТЛЧ (рис. 1).

Исследование когортное проспективное и ретроспективное.

Срок от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ был определен в двух группах. В основную группу включены больные, у которых МЛУ-ТБ был выявлен с использованием МГМ. Контрольную группу составили больные, у которых МЛУ-ТБ был выявлен с использованием культуральных методов, применяемых в Архангельской области до 2009 г. Результаты применения культурального алгоритма были собраны ретроспективно за период с сентября 2007 г. по август 2009 г., а по МГМ-алгоритму – с апреля 2011 г. по июнь 2012 г. (рис. 2).

В контрольной группе посев диагностического материала на питательные среды и ТЛЧ были выполнены методом BacTAlert у больных с положительной микроскопией мокроты (КУМ+) или методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена (ЛЙ) у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты (КУМ-)



**Рис. 1.** Участники исследования. Критерии включения и исключения

**Fig. 1.** Patients participating in the study. Inclusion and exclusion criteria



**Рис. 2.** Дизайн исследования. Когортное проспективное и ретроспективное исследование

**Fig. 2.** Design of the study.

*Cohort prospective and retrospective study*

и у больных с положительным (КУМ+), у которых не был получен результат VacTAlert из-за отсутствия роста или контаминации. В МГМ-алгоритм проспективно включили больных, у которых был применен Genotype MTBDR<sub>plus</sub> как основной метод определения лекарственной чувствительности взамен VacTAlert и ЛЙ. МГМ выполнялся напрямую из клинического материала при КУМ+ или с использованием выделенных культур методом посева MGIT у больных с КУМ-. В случаях, когда культура не была получена методом MGIT из-за отсутствия роста или контаминации, МГМ выполнялся с использованием культур, полученных посевом на среду ЛЙ. Согласно национальным рекомендациям, больные, включенные в данное исследование, не начинали лечение МЛУ-ТБ как в культуральном, так и в МГМ-алгоритмах до получения результатов ТЛЧ. В каждом алгоритме были незначительные отличия в подходах к ведению больных с КУМ+ и КУМ-. Как правило, больных с КУМ+ госпитализировали в стационарное отделение АКПТД. Больные с КУМ- получали лечение в районных амбулаторных ТБ кабинетах, при этом образцы мокроты отправляли в АКПТД для выполнения посевов и ТЛЧ. Все посевы и ТЛЧ проводили в соответствии с

национальными руководствами и рекомендациями производителя [8-15].

VacTAlert был основным методом ТЛЧ для выявления МЛУ-ТБ в регионе до внедрения МГМ, однако из-за ограниченных ресурсов и относительно высокой стоимости реагентов данный метод выполнялся только у больных с КУМ+, так как они считались основным источником туберкулезной инфекции.

Компоненты каждого диагностического алгоритма были получены из электронной базы данных АКПТД и медицинской документации для определения основного результата «срока от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ». Следующие компоненты диагностических алгоритмов были рассчитаны для определения времени до начала лечения: время от первого обращения за медицинской помощью до первой микроскопии мокроты, время от первой микроскопии до сбора мокроты на посев и ТЛЧ или МГМ, время выполнения ТЛЧ и МГМ, время от лабораторного подтверждения МЛУ-ТБ до начала лечения.

Все данные были получены из официальной медицинской документации и электронной системы записи и отчета под названием INIT-ТБ, которая используется в АКПТД для повседневной регистрации случаев ТБ, результатов обследований и результатов лечения с 2007 г. Статистический анализ выполнен с применением Microsoft Excel 2010, Mathworks MatLab 2009.

Для каждой подгруппы проанализированы различные временные компоненты и посчитаны медицинские значения. U-тест Манна – Уитни использован для сравнения культурального и МГМ-алгоритма.

Исследование одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск (протокол одобрения № 07/06), консультативной группой по этике Международного союза борьбы с туберкулезом и

болезнями легких (протокол одобрения № 01/11). Статистические данные Министерства здравоохранения использованы для исторической когорты. Для каждого больного получено информированное согласие на использование клинических данных в текущей когорте после 2011 г. Все записи о больных были анонимны и деидентифицированы до начала анализа.

## Результаты исследования

### Влияние внедрения МГМ на время начала лечения

На протяжении изучаемого периода для культурального алгоритма с сентября 2007 г. по август 2009 г. зарегистрировано 1 203 случая ТБ (1 042 новых случая и 161 случай повторного лечения), среди них у 14 больных был ВИЧ-положительный статус (8 – с чувствительным ТБ или без бактериологического подтверждения и у 6 был МЛУ-ТБ), МЛУ-ТБ был выявлен у 290 больных, из них 163 человека включено в исследование (96 с КУМ+ и 67 с КУМ-). Причины исключения 127 больных представлены на рис. 1.

Для оценки МГМ-алгоритма с апреля 2011 г. по июль 2012 г. зарегистрировано 876 случаев ТБ (718 новых случаев и 158 случаев повторного лечения). Среди них у 9 была ВИЧ-и/ТБ – у 7 с чувствительным ТБ или без бактериологического подтверждения и у 2 был МЛУ-ТБ. МЛУ-ТБ был выявлен у 167 из этих больных, из них 132 человека было включено в исследование (72 с КУМ+ и 60 с КУМ-). Причины исключения 35 больных представлены на рис. 1. Основные характеристики 295 включенных в исследование больных приведены в табл. 1.

Результаты анализа времени до начала лечения культурального и МГМ-алгоритмов представлены в табл. 2-3 и на рис. 3. Сокращение среднего срока от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ отмечалось в обеих КУМ+ и КУМ- группах больных, выявленных с использованием МГМ. От первого обращения за

**Таблица 1. Основные характеристики больных МЛУ-ТБ в МГМ и культуральном алгоритмах**

*Table 1. Main characteristics of MDR TB patients having molecular genetic tests and cultures*

Показатели	Всего	Культуральный алгоритм	МГМ-алгоритм
Число пациентов	295	163	132
КУМ+, n (%)	168 (56,9%)	96 (58,9%)	72 (54,5%)
КУМ-, n (%)	127 (43,1%)	67 (41,1%)	60 (45,5%)
Мужчины, (%)	78,3	80,9	75,0
ВИЧ-положительные	2	2	0
Средний возраст, годы (медиана, SD)	41,9 ± 12,2 IQR* 32-51	42,1 ± 11,5 IQR 33,0-50,5	41,6 ± 12,9 IQR 31-51

*Примечание:* \* – межквартильный размах

медицинской помощью до начала лечения средний срок составил 24 (IQR 19-51) дня для 72 больных с КУМ+, диагностированных с помощью МГМ, по сравнению с 74 (IQR 55-99) днями для 58 больных, диагностированных с помощью VacTAlert, и 90 (IQR 76-117) днями для 38 больных, диагностированных с помощью ЛЙ. Среднее сокращение срока лечения, благодаря внедрению МГМ, составило 50 (VacTAlert,  $p < 0,001$ ) и 66 дней (ЛЙ,  $p < 0,001$ ).

Для больных с КУМ- средний срок до начала лечения составил 62 (IQR 50-84) дня для 48 больных, диагностированных MGIT + МГМ, 113 (IQR 88-131) дней для 12 больных, диагностированных ЛЙ + МГМ, и 140 (IQR 99-216) дней для 67 больных, диагностированных с помощью ЛЙ. Среднее сокращение срока до начала лечения составило 78 (MGIT + МГМ,  $p < 0,001$ ) и 27 дней (ЛЙ + МГМ,  $p = 0,037$ ).

Основное сокращение времени в результате применения МГМ отмечалось на лабораторном этапе выявления МЛУ-ТБ. Время определения лекарственной чувствительности МБТ сократилось до 6 (IQR 5-9) дней (МГМ) по сравнению с 22 (IQR 20-28) (VacTAlert) и 65 (IQR 60-82) (ЛЙ) днями в группе КУМ+ в культуральном алгоритме (табл. 2). В группе КУМ- лабораторный этап составил 28,5 дня (IQR 23-35) для МГМ из культуры

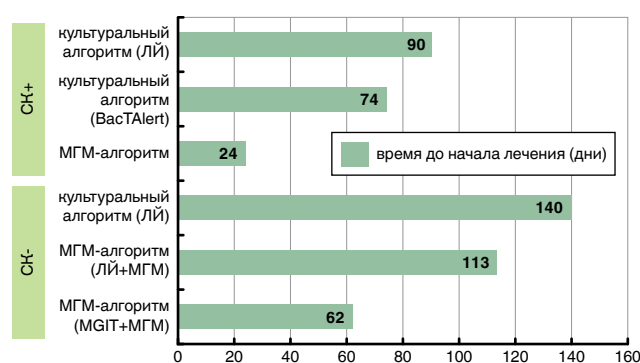
**Таблица 2. Различные временные компоненты от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ у больных с КУМ+**

*Table 2. Various time components from the first referral for medical care till the start of MDR TB treatment in the patients with AFB+*

Показатели	Культуральный алгоритм		МГМ-алгоритм	p-value
	ЛЙ (n = 38)	VacTAlert (n = 58)	МГМ (n = 72)	
Время от первого обращения за медицинской помощью до первой микроскопии (медиана) (дни, интервал) IQR	0 (0-350) IQR: 0-3,5	7 (0-576) IQR: 1,3-17,5	5 (0-172) IQR: 0-20	ЛЙ vs. МГМ: $p = 0,001$ VacTAlert vs. LPA: $p = 0,484$
Время от первой микроскопии до забора мокроты на ТЛЧ или МГМ (медиана)	0 (0-350) - IQR: 0-4	7 (0-576) - IQR: 1,8-16,5	5 (0-189) IQR: 1-20	ЛЙ vs. МГМ: $p < 0,001$ VacTAlert vs. МГМ: $p = 0,779$
Время выполнения исследования в лаборатории и получения результата (медиана)	65 (43-100) IQR: 60-82	22 (11-49) IQR: 20-28	6 (2-94) IQR: 5-9	ЛЙ vs. МГМ: $p < 0,001$ VacTAlert vs. МГМ: $p < 0,001$
Время от получения результата ТЛЧ или МГМ до начала лечения (медиана)	13 (1-238) IQR: 7,0-32,7	32 (8-969) IQR: 17-51	8,5 (1-416) IQR: 6-12	ЛЙ vs. МГМ: $p = 0,003$ VacTAlert vs. МГМ: $p < 0,001$
Общее время от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения (медиана)	90 (63-1321) IQR: 76,3-117,3	74 (31-990) IQR: 55,0-99,8	24 (6-511) IQR: 19-51	ЛЙ vs. МГМ: $p < 0,001$ VacTAlert vs. МГМ: $p < 0,001$

**Таблица 3. Различные временные компоненты от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ у больных с КУМ-****Table 3. Various time components from the first referral for medical care till the start of MDR TB treatment in the patients with AFB-**

Показатели	Культуральный алгоритм	МГМ-алгоритм		p-value
	ЛЙ (n = 67)	MGIT + МГМ (n = 48)	ЛЙ + МГМ (n = 12)	
Время от первого обращения за медицинской помощью до первой микроскопии (медиана) (дни, интервал) IQR	1 (0-770) IQR: 0-63,5	7.5 (0-209) IQR: 1,8-29,0	25 (6-168) IQR: 8,8-45,0	ЛЙ vs. MGIT+ МГМ: p = 0,105 ЛЙ vs. ЛЙ + LPA: p = 0,020
Время от первой микроскопии до забора мокроты на ТЛЧ или МГМ (медиана)	2 (0-770) IQR: 0-74,8	7.5 (0-256) IQR: 1-29	25 (6-168) IQR: 8,8-45,0	ЛЙ vs. MGIT+ МГМ: p = 0,322 ЛЙ vs. ЛЙ + МГМ: p = 0,025
Время выполнения исследования в лаборатории и получения результата (медиана)	74 (22-125) IQR: 64,3-84,0	28.5 (9-85) IQR: 23,0-35,3	64 (22-86) IQR: 54,0-72,3	ЛЙ vs. MGIT+ МГМ: p < 0,001 ЛЙ vs. ЛЙ + МГМ: p = 0,020
Время от получения результата ТЛЧ или МГМ до начала лечения (медиана)	28 (6-262) IQR: 15,0-47,5	15 (5-493) IQR: 10,0-24,8	17 (13-42) IQR: 17,0-29,5	ЛЙ vs. MGIT+ МГМ: p < 0,001 ЛЙ vs. ЛЙ + МГМ: p = 0,716
Общее время от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения (медиана)	140 (29-858) IQR: 99,5-216,5	62 (24-579) IQR: 50,3-84,0	113 (67-253) IQR: 88,5-131,8	ЛЙ vs. MGIT+ МГМ: p < 0,001 ЛЙ vs. ЛЙ + МГМ: p = ,037

**Рис. 3. Общее время от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения (медиана) для больных МЛУ-ТБ с КУМ+ и КУМ-, выявленных различными методами****Fig. 3. The total time from the first referral for medical care till treatment start (median) for MDR TB patients with AFB+ and AFB-, detection by various methods.**

MGIT по сравнению с 74 (IQR 64-84) днями для ЛЙ (табл. 3).

### Заключение

Внедрение МГМ привело к сокращению времени диагностики МЛУ-ТБ и раннему началу лечения в обеих группах КУМ+ и КУМ-. В группе КУМ+ сроки начала лечения от времени первого обращения за медицинской помощью уменьшились на 50 дней. В группе КУМ- этот показатель сократился на 78 дней. Исследования, выполненные в Южной Африке [9, 12], включая другое исследование PROVE IT [12], и Индии [16], продемонстрировали схожие результаты, хотя время, необходимое для начала лечения, в целом было больше в этих исследованиях. Отчасти это можно объяснить различиями в подходах к ведению больных в Архангельской области, где все больные ТБ имеют риск наличия МЛУ и тестируются ТЛЧ перед началом лечения.

Основное сокращение времени от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ-ТБ отмечалось на этапе выполнения лабораторных исследований.

Время от забора клинического материала для выполнения МГМ до получения результата составило шесть дней в группе КУМ+ и 28,5 дня в группе КУМ-. В нашем исследовании лабораторный этап составил приблизительно 25% времени [6 из 24 дней (медиана)], необходимого для начала лечения МЛУ-ТБ для МГМ в группе КУМ+ и 46% [28,5 из 62 дней (медиана)] в группе КУМ-. Из этого следует, что время, необходимое для начала лечения МЛУ-ТБ, не ограничивается только временем выполнения ТЛЧ в лаборатории, а складывается из различных этапов диагностического процесса, которые могут повлиять на своевременность регистрации МЛУ-ТБ и назначения химиотерапии [17].

Время от первого обращения за медицинской помощью до выполнения микроскопии оставалось одинаковым в обоих культуральных и МГМ-алгоритмах, и внедрение нового ускоренного метода, предположительно, не повлияло на этот период. Общий период времени между первым обращением и микроскопией для диагностики ТБ относительно короток (одна неделя) и не создает значительных задержек. При этом продолжительность данного периода значительно варьирует, и у четырех больных микроскопия была выполнена через один год после возникновения симптомов, тогда как в группе больных, которые были обследованы методом ЛЙ, микроскопия была выполнена в течение одного дня. Отчасти это можно объяснить сложностями при установлении времени первого обращения за медицинской помощью с подозрением на ТБ.

Время от первой микроскопии до сбора мокроты для выполнения МГМ или культурального ТЛЧ было одинаковым и составило до семи дней. Можно предположить, что действия, предшествующие непосредственно лабораторному исследованию, не изменились после внедрения МГМ и разные лабо-

рационные методы не оказывают прямого влияния на этот этап. При этом общее время от первого обращения за медицинской помощью до сбора образцов на МГМ или ТЛЧ составило более чем две недели, что может привести к позднему выявлению МЛУ-ТБ. Необходимо отметить важность использования методов ускоренного получения культуры на основе жидких питательных сред, таких как Bactec MGIT и VacTAlert. Раннее получение культуры позволит сократить время определения лекарственной чувствительности у некоторых больных группы КУМ-.

Несмотря на значительное сокращение сроков лабораторной диагностики МЛУ-ТБ вследствие внедрения МГМ, дальнейшее сокращение времени возможно благодаря применению картриджных технологий, таких как Xpert MTB/RIF, особенно в группе КУМ-, где все еще может требоваться получение культуры. При этом исследование PROVE IT, проведенное в Южной Африке, продемонстрировало, что сокращение лабораторного этапа до одного дня при использовании Xpert MTB/RIF все равно сопровождалось задержками в начале лечения [12].

В нашем исследовании некоторые больные начали лечение более чем через 11 нед. в группе КУМ+ и более 17 нед. в группе КУМ- после первого обращения за медицинской помощью в культуральном и МГМ-алгоритмах соответственно. Схожие данные были продемонстрированы Narasimooloo et al. [18]. В некоторых случаях можно предположить изначальный отказ больных от лечения после того, как у них был установлен диагноз МЛУ-ТБ и последующим возвращением в систему здравоохранения после ухудшения состояния.

Время от получения результата МГМ до начала лечения составило 8,5 дня в группе КУМ+ и 15 дней в группе КУМ- в МГМ-алгоритме. Данный показатель был меньше в основной группе по сравнению с контрольной группой, где применялся культуральный ТЛЧ (сокращение 23 дня по сравнению с VacTAlert для КУМ+ и сокращение 13 дней для КУМ-), что демонстрирует влияние изменений лабораторной диагностики на весь диагностический алгоритм, особенно на принятие решения о лечении. Данный период был короче по сравнению с аналогичным в исследованиях в Южной Африке (14 дней у КУМ+ и 21 день у КУМ-) и Индии (20 дней в обеих группах КУМ+ и КУМ-) [12, 15, 16], тем не менее он все равно может быть расценен как задержка, и определенные организационные улучшения могут быть предприняты [15, 19]. Например,

в Архангельской области медицинская комиссия по регистрации МЛУ-ТБ проводится ежедневно, а не еженедельно. Также электронная система сообщения лабораторных результатов может быть внедрена для того, чтобы гарантировать, что клиницисты получают все результаты, включая подтверждающие МЛУ, без задержек и потерь, которые могут отмечаться при классической бумажной системе выдачи результатов. Необходимо внедрение пациент-ориентированного подхода с организацией лабораторного лечения большинства МЛУ-ТБ больных и госпитализацией больных, которые не могут получать лечение на дому. Внедрение видеоконтролируемого лечения больных ТБ позволит организовать такое же качественное лечение, как и в стационарных условиях [19].

Результаты демонстрируют, что больные с КУМ+ начинают лечение МЛУ-ТБ раньше, чем больные с КУМ-, так как они госпитализируются в АКПТД раньше. Больные с КУМ- начинают лечение ТБ в амбулаторных подразделениях до того, как у них регистрируется МЛУ-ТБ, и только после этого они направляются в АКПТД для смены химиотерапии. Тем самым, в группе больных с КУМ- отмечается задержка в начале лечения МЛУ-ТБ. В дополнение, возможно, что применение ЛЙ вместо VacTAlert привело к увеличению сроков диагностики МЛУ-ТБ у группы больных с КУМ-.

### Благодарность

*Авторы выражают благодарность Международному союзу борьбы с туберкулезом и болезнями легких за методическую помощь в организации исследования и USAID за финансирование исследования (TREAT TB – Agreement No. GHN-A-00-08-00004-00), а также всем сотрудникам противотуберкулезной службы Архангельской области за возможность проведения исследования. Особую благодарность авторы выражают главному врачу ГБУЗ АО «АКПТД» Перину Д. В., заместителю главного врача по медицинской части ГБУЗ АО АКПТД Свешниковой О. М., заведующей бактериологической лабораторией ГБУЗ АО АКПТД Тарасовой И. В., специалистам Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких Энарсону Д. и Орнстейн Т., специалисту Ливерпульской школы тропической медицины Манн Дж., директору ООО «МИП «Инит-МЕД» Баландцеву Г. А., врачам противотуберкулезной службы Архангельской области Никишиевой Е. И. и Гайда А. И.*

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Правительство Архангельской области. 2016. <http://www.dvinaland.ru/region/>
2. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, 2014.
3. Arentz M., Sorensen B., Horne D. J., Walson J. L. Systematic Review of the Performance of Rapid Rifampicin Resistance Testing for Drug-Resistant Tuberculosis. Dheda K., ed. // *PLoS ONE*. - 2013. - Vol. 8, № 10. - P. e76533. doi:10.1371/journal.pone.0076533.
4. BacT/Alert User manual. Biomerieux. 2010. <http://www.biomerieux-diagnostics.com/bact-alert-3d-microbial-detection-systems-overview>
5. Canetti G., Froman S., Grosset J., Haudoruy P., Langerova M., Mahler H. T. et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance // *Bull World Health Organ.* - 1963. - Vol. 29. - P. 565-578.
6. Eliseev P. I., Maryandyshev A. O., Nikishova E. I., Tarasova I. V., Gorina G. P., Chryssanthou E. et al. Epidemiological analyses of tuberculosis in Archangelsk, Russia and implementation of a rapid assay for detection of resistance in this high burden setting // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2013. - Vol. 2. - P. 103-108.
7. FIND. Annual Report. 2008. [http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/about/annual\\_reports/annual\\_report\\_2008.pdf](http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/about/annual_reports/annual_report_2008.pdf)
8. Genotype MTBDRplus, Genotype MTBDRsl . Instructions for use. Hain Lifescience. 2008. <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>
9. Jacobson K. R., Theron D., Kendall E. A., Franke M. F., Barnard M., van Helden P. D. et al. Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa // *Clin. Infect Dis.* - 2013. - Vol. 56, № 4. - P. 503-508.
10. Ling D. I., Zwerling A. A., Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2008. 32, № 5. - P. 1165-1174.
11. Mann G., Squire S. B., Bissell K., Eliseev P., Toit E. D., Hesselting A. et al. Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for tuberculosis diagnostic tools // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2010. - Vol. 14. - P. 1518-1524.
12. Naidoo P., du Toit E., Dunbar R., Lombard C., Caldwell J., Detjen A. et al. (2014) A Comparison of Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Commencement Times in MDRTBPlus Line Probe Assay and Xpert® MTB/RIF-Based Algorithms in a Routine Operational Setting in Cape Town // *PLoS ONE*. - Vol. 9, № 7: e103328. doi:10.1371/journal.pone.0103328. pmid:25079599
13. Narasimooloo A. Ross, Delay in commencing treatment for MDR TB at a specialised TB treatment centre in KwaZulu-Natal // *S. Afr. Med. J.* - 2012. - Vol. 102., № 6 Pt. 2. - P. 360-362.
14. Perelman M. I. Tuberculosis in Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2000. - Vol. 4, № 12. - P. 1097-1103.
15. Salman H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.
16. Singla N., Satyanarayana S., Sachdeva K. S., Van den Bergh R., Reid T., Tayler-Smith K. et al. (2014) Impact of Introducing the Line Probe Assay on Time to Treatment Initiation of MDR-TB in Delhi, India // *PLoS ONE*. - Vol. 9, № 7: e102989. doi:10.1371/journal.pone.0102989. pmid:25058124
17. World Health Organisation. Molecular Line Probe Assays For Rapid Screening Of Patients At Risk Of Multidrug-Resistant Tuberculosis . Policy Statement, 2008. [http://www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf)
18. World Health Organization, European Respiratory Society. Digital health for the End TB Strategy: an agenda for action (WHO/HTM/TB/2015.21). [www.who.int/tb/publications/digitalhealth-TB-agenda/en/](http://www.who.int/tb/publications/digitalhealth-TB-agenda/en/)
19. Yagui M., Perales MT, Asencios L, Vergara L, Suarez C, Yale G, et al. Timely diagnosis of MDR-TB under program conditions: is rapid drug susceptibility testing sufficient? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2006. - Vol. 10, № 8. - P. 838-843.
1. *Pravitelstvo Arkhangel'skoy oblasti*. [The government of Arkhangelsk Region]. 2016. <http://www.dvinaland.ru/region/>
2. Russian Phthisiologists' Society. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza, 2014* [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis, 2014].
3. Arentz M., Sorensen B., Horne D.J., Walson J.L. Systematic Review of the Performance of Rapid Rifampicin Resistance Testing for Drug-Resistant Tuberculosis. Dheda K., ed. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 10. pp. e76533. doi:10.1371/journal.pone.0076533.
4. BacT/Alert User manual. Biomerieux. 2010. <http://www.biomerieux-diagnostics.com/bact-alert-3d-microbial-detection-systems-overview>
5. Canetti G., Froman S., Grosset J., Haudoruy P., Langerova M., Mahler H.T. et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull World Health Organ.*, 1963, vol. 29. pp. 565-578.
6. Eliseev P.I., Maryandyshev A.O., Nikishova E.I., Tarasova I.V., Gorina G.P., Chryssanthou E. et al. Epidemiological analyses of tuberculosis in Archangelsk, Russia and implementation of a rapid assay for detection of resistance in this high burden setting. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2013, vol. 2, pp. 103-108.
7. FIND. Annual Report. 2008. [http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/about/annual\\_reports/annual\\_report\\_2008.pdf](http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/about/annual_reports/annual_report_2008.pdf)
8. Genotype MTBDRplus, Genotype MTBDRsl . Instructions for use. Hain Lifescience. 2008. <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>
9. Jacobson K.R., Theron D., Kendall E.A., Franke M.F., Barnard M., van Helden P.D. et al. Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin. Infect Dis.*, 2013, vol. 56, no. 4, pp. 503-508.
10. Ling D.I., Zwerling A.A., Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2008, 32, no. 5, pp. 1165-1174.
11. Mann G., Squire S.B., Bissell K., Eliseev P., Toit E.D., Hesselting A. et al. Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for tuberculosis diagnostic tools. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, pp. 1518-1524.
12. Naidoo P, du Toit E., Dunbar R., Lombard C., Caldwell J., Detjen A. et al. (2014) A Comparison of Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Commencement Times in MDRTBPlus Line Probe Assay and Xpert® MTB/RIF-Based Algorithms in a Routine Operational Setting in Cape Town. *PLoS ONE*, vol. 9, no. 7: e103328. doi:10.1371/journal.pone.0103328. pmid:25079599
13. Narasimooloo A. Ross, Delay in commencing treatment for MDR TB at a specialised TB treatment centre in KwaZulu-Natal. *S. Afr. Med. J.*, 2012, vol. 102, no. 6 Pt. 2. - P. 360-362.
14. Perelman M.I. Tuberculosis in Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, no. 12, pp. 1097-1103.
15. Salman H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.
16. Singla N., Satyanarayana S., Sachdeva K.S., Van den Bergh R., Reid T., Tayler-Smith K. et al. (2014) Impact of Introducing the Line Probe Assay on Time to Treatment Initiation of MDR-TB in Delhi, India. *PLoS ONE*, vol. 9, no. 7: e102989. doi:10.1371/journal.pone.0102989. pmid:25058124
17. World Health Organisation. Molecular Line Probe Assays For Rapid Screening Of Patients At Risk Of Multidrug-Resistant Tuberculosis . Policy Statement, 2008. [http://www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf)
18. World Health Organization, European Respiratory Society. Digital health for the End TB Strategy: an agenda for action (WHO/HTM/TB/2015.21). [www.who.int/tb/publications/digitalhealth-TB-agenda/en/](http://www.who.int/tb/publications/digitalhealth-TB-agenda/en/)
19. Yagui M., Perales M.T., Asencios L., Vergara L., Suarez C., Yale G. et al. Timely diagnosis of MDR-TB under program conditions: is rapid drug susceptibility testing sufficient? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, vol. 10, no. 8, pp. 838-843.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Северный государственный медицинский университет,  
163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.

**Елисеев Платон Иванович**

научный сотрудник.  
E-mail: [pediatrics@yandex.ru](mailto:pediatrics@yandex.ru)

**Марьяндышев Андрей Олегович**

профессор.  
E-mail: [maryandyshv@mail.ru](mailto:maryandyshv@mail.ru)

**Детъен Анна**

Международный союз борьбы с туберкулезом  
и заболеваниями легких, специалист по здравоохранению.  
Франция, Париж.  
E-mail: [anne.detjen@gmail.com](mailto:anne.detjen@gmail.com)

Ливерпульская школа тропической медицины,  
Великобритания, Ливерпуль.

**Дэйкомб Рассел**

старший научный сотрудник.  
E-mail: [russell.dacombe@liverpool.ac.uk](mailto:russell.dacombe@liverpool.ac.uk)

**Сквайер Стефен Бертел**

профессор.  
E-mail: [S.B.Squire@liverpool.ac.uk](mailto:S.B.Squire@liverpool.ac.uk)

**Филлипс Патрик**

Клинический научный центр Совета медицинских  
исследований,  
старший статистик,  
Великобритания, Лондон.  
E-mail: [patrick.phillips@ucl.ac.uk](mailto:patrick.phillips@ucl.ac.uk)

FOR CORRESPONDENCE:

Northern State Medical University,  
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000

**Platon I. Eliseev**

Researcher.  
E-mail: [pediatrics@yandex.ru](mailto:pediatrics@yandex.ru)

**Andrey O. Maryandyshv**

Professor.  
E-mail: [maryandyshv@mail.ru](mailto:maryandyshv@mail.ru)

**Anne Detjen**

International Union against Tuberculosis and Lung Diseases,  
Healthcare Specialist.  
Paris, France.  
E-mail: [anne.detjen@gmail.com](mailto:anne.detjen@gmail.com)

Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool,  
United Kingdom.

**Russel Dacombe**

Senior Researcher.  
E-mail: [russell.dacombe@liverpool.ac.uk](mailto:russell.dacombe@liverpool.ac.uk)

**Stephen Bertel Squire**

Professor.  
E-mail: [S.B.Squire@liverpool.ac.uk](mailto:S.B.Squire@liverpool.ac.uk)

**Dr. Patrick Phillips**

Senior Statistician,  
MRC Clinical Trials Unit at UCL,  
London,  
United Kingdom.  
E-mail: [patrick.phillips@ucl.ac.uk](mailto:patrick.phillips@ucl.ac.uk)

Поступила 9.10.2017

Submitted as of 9.10.2017