

Д.Д. Чункаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>
 Л.Т. Чингисова², <https://orcid.org/0000-0002-1164-2661>
 А.Б. Коптлеуова³, <https://orcid.org/0000-0002-3615-1105>
 М.М. Аденов², <https://orcid.org/0000-0002-0994-2569>
 Г.А. Мусабекова³, <https://orcid.org/0000-0001-9524-7089>
 Ш.Ш. Исмаилов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7787-1563>

¹НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Казахстан

²РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, г.Алматы, Казахстан

³Группа реализации гранта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией по компоненту «Туберкулез» при ННЦФ МЗ РК, г.Алматы, Казахстан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХPERT МТВ/RIF ULTRA ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. В статье приведен литературный обзор последних достижений в молекулярной диагностике туберкулеза. Подробно описана эффективность Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с Xpert MTB/RIF. Приведены данные о чувствительности и специфичности данных методов, включая результаты проверки устойчивости к рифампицину, а также преимущества использования Xpert MTB/RIF Ultra для ранней и качественной диагностики ТБ, особенно в малобациллярных популяциях (ТБ без бактериовыделения, детский, внелегочный и ВИЧ-ассоциированный ТБ). Данная статья будет полезна для организаторов здравоохранения, фтизиатров, лабораторных сотрудников, участковых специалистов учреждений ПМСП и других партнеров Национальной ТБ программы, участвующих в выявлении и диагностике случаев туберкулеза в стране.

Ключевые слова: выявление туберкулеза, диагностический алгоритм, молекулярно-генетические методы

Д.Д. Чункаева¹, Л.Т. Чингисова², А.Б. Коптлеуова³, М.М. Аденов², Г.А. Мусабекова³, Ш.Ш. Исмаилов^{2,3},
¹"Семей медициналық университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан

²Қазақстан Республикасының Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан

³ЖИТС-пен, туберкулезбен және безгекпен күрес жөніндегі Жаһандық Қор грантының жобасын іске асыру тобы, Алматы қ., Қазақстан

ХPERT МТВ/RIF ULTRA-НЫҢ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ ТИІМДІЛІГІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Түйін: Мақалада туберкулездің молекулярлық диагностикасының соңғы жетістіктері туралы әдебиеттік шолу берілген. Xpert MTB/Rif Ultra тиімділігі Xpert MTB/RIF-пен салыстырғанда толықтай сипатталған. Әдістердің сезімталдығы мен ерекшеліктері туралы деректер, рифампицинге төзімділікті тексеру нәтижелері, сондай-ақ туберкулездің ерте және сапалы диагностикасы үшін, әсіресе аз бациллярлық популяцияларда (бактерия бөлмейтін туберкулез, балалар туберкулезі, өкпеден тыс және АИТВ-ассоциацияланған туберкулез) Xpert MTB/RIF Ultra пайдаланудың артықшылықтары келтірілген. Бұл мақала денсаулық сақтауды ұйымдастырушылар, фтизиатрлар, зертханалық қызметкерлер, АМСК мекемелерінің учаскелік мамандары және елдегі туберкулез жағдайларын анықтау мен диагностикалауға қатысатын Ұлттық туберкулез бағдарламасының басқа да серіктестері үшін пайдалы.

Түйінді сөздер: туберкулезді анықтау, диагностикалық алгоритм, молекулярлық-генетикалық әдістер

D.D. Chunkaeva¹, L.T. Chingisova², A.B. Koptleuova³, M.M. Adenov², G.A. Musabekova³, Sh.Sh. Ismailov²

¹NCJSC Semey Medical University, Semey city, Kazakhstan

²National Scientific Center of Phthiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty city, Kazakhstan

³TB PIU of the Global Fund to fight AIDS, TB and malaria, Almaty city, Kazakhstan

XPERT MTB/RIF ULTRA EFFICIENCY FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS (LITERATURE REVIEW)

Resume: The article provides a literary review of the latest achievements in the molecular diagnosis of tuberculosis. The effectiveness of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF is described in detail. There presented sensitivity and specificity data of these methods, including the results of testing resistance to rifampicin, as well as the advantages of using Xpert MTB/RIF Ultra for early and qualitative diagnosis of TB, especially in low-bacillary populations (TB without bacterial excretion, pediatric, extrapulmonary and HIV-associated TB). This article will be helpful for health care organizers, phthiologists, laboratory staff, district specialists of PHC institutions and other partners of the National TB Program involved in the detection and diagnosis of tuberculosis cases in the country.

Keywords: tuberculosis detection, diagnostic algorithm, molecular genetic methods

Введение.

Туберкулез (ТБ) остается глобальной проблемой здравоохранения в 21 веке. В 2020 году примерно 10 миллионов человек заболели ТБ и 1,5 миллиона человек умерли от ТБ, в том числе 214 000 человек с коинфекцией ТБ/ВИЧ [1]. Одним из ключевых компонентов программы ликвидации ТБ является улучшение инструментов для своевременной диагностики и раннего адекватного противотуберкулезного лечения.

Разработка молекулярного теста Xpert MTB/RIF (Cepheid, Саннивейл, Калифорния, США) стала важным шагом на пути к улучшению выявления ТБ и устойчивости к рифампицину во всем мире. Уникальность теста заключается в полной автоматизации процесса амплификации нуклеиновых кислот на основе картриджа и получении результата в очень короткие сроки (в течение 2 часов). Эти особенности и простота проведения исследования позволяют использовать технологию в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, где лечение можно начать в тот же день, что и тестирование, или как можно раньше [2].

В 2010 году Xpert MTB/RIF был одобрен ВОЗ для первоначального диагностического тестирования лиц с подозрением на легочный ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или ВИЧ-ассоциированный ТБ. В 2014 году ВОЗ расширила эту рекомендацию, и в диагностическом алгоритме начальным тестом для пациентов с подозрением на ТБ стал Xpert MTB/RIF, а не микроскопия мазка, которая была передовым тестом на протяжении более 100 лет. В настоящее время Xpert MTB/RIF используется в программах борьбы с ТБ в 130 странах. По результатам комплексного мета-анализа, включающего 106 исследований и 52 410 образцов, Xpert MTB/RIF продемонстрировал существенную точность выявления ТБ с 85% (82-88%) совокупной чувствительностью и 98% совокупной специфичностью (96-98%) [3]. Однако полезность Xpert MTB/RIF ограничена для пациентов со скудным бактериовыделением (ТБ с отрицательным мазком мокроты, внелегочный ТБ), а также среди уязвимых групп, как дети, лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ).

В марте 2017 года ВОЗ в качестве альтернативы рекомендовала Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) - тест следующего поколения для улучшения диагностики олигобациллярных форм, таких как ТБ у детей раннего возраста, некоторых форм внелегочного или ВИЧ-ассоциированного заболевания [4]. Учитывая, что Xpert Ultra обладает потенциалом для снижения количества невыявленных ТБ пациентов, представляется актуальной оценка рабочих характеристик теста.

Цель: провести краткий обзор по состоянию вопроса на текущий момент о точности Xpert Ultra для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину.

Материалы и методы

Поиск научных публикаций был осуществлен в базе MEDLINE/PubMed по ключевым словам на английском языке: tuberculosis, Xpert MTB/RIF Ultra. Глубина поиска: 5 лет (2017-2022).

Результаты

Анализ Xpert Ultra разработан для преодоления ограниченной чувствительности Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ. Если Xpert MTB/RIF обнаруживает МБТ, нацеливаясь на одну копию гена *groB*, то в Xpert Ultra были введены две дополнительные молекулярные мишени (IS6110 и IS1081). Также в новой версии Xpert Ultra увеличен объем реакционной камеры и для ПЦР доставляется двойное количество ДНК. Эти изменения были внесены только в картридж, что позволяет использовать их на существующей платформе GeneXpert, но предел обнаружения по сравнению с традиционным Xpert MTB/RIF снизился с 131 до 16 КОЕ/мл мокроты. Xpert Ultra имеет меньше время анализа (65-87 минут) по сравнению с Xpert MTB/RIF (112 минут) при отсутствии отличий в технической процедуре тестов [5].

Результаты анализа Xpert MTB/RIF классифицируются на следующие количественные категории: высокий, средний, низкий и очень низкий. Для Xpert Ultra был введен новый результат - «следы», который соответствует наименьшей бактериальной нагрузке для обнаружения МБТ. Наряду с тем, что нижний предел обнаружения повысит выявление пациентов с менее запущенным ТБ, положительный след не дает информации о резистентности к рифампицину. Также существует обеспокоенность по поводу снижения специфичности метода: в связи с обнаружением нежизнеспособных МБТ у пациентов с пролеченным ТБ возможна вероятность ложноположительных результатов. По данным ряда исследований доля «следовых» результатов варьирует от 3% до 55,6%. Однако их правильная интерпретация увеличивает число случаев ТБ и незначительно влияет на точность Xpert Ultra в условиях высокой распространенности ТБ/ВИЧ и высокой смертности от ТБ [6, 7]. Группа ученых из ЮАР, проанализировав «следовые» результаты Xpert Ultra 290 пациентов, выделила следующие предикторы, которые могут помочь клиницистам в определении активности ТБ процесса: внелегочная локализация (ОШ 2,7; $p=0,012$), отсутствие предыдущих эпизодов заболевания (ОШ 4,5; $p=0,001$) и симптомы, указывающие на ТБ (ОШ 6,4; $p<0,001$) [8]. По данным многоцентрового исследования в 8 странах (Южная Африка, Уганда, Кения, Индия, Китай, Грузия, Беларусь и Бразилия) повышение чувствительности Xpert Ultra произошло за счет потери специфичности. Положительные результаты Xpert Ultra и отрицательные результаты посева чаще встречались у лиц с ТБ в анамнезе. Если специфичность Xpert MTB/RIF у данных пациентов увеличивалась при завершении предшествующего лечения в течение последних 2 лет, то для Xpert Ultra этот срок составил 7 лет [9].

Ранние работы высокого методологического качества по сравнительной оценке Xpert MTB/RIF и Xpert Ultra для диагностики ТБ у взрослых выявили улучшенные функциональные характеристики Xpert Ultra [10, 11, 12]. В обновленный мета-анализ (22.02.2021г.) строгими критериями отбора было включено 9 исследований (3500 участников) для диагностики ТБ легких и 5 исследований (930 участников) для определения устойчивости к рифампицину. Для выявления ТБ легких чувствительность и

специфичность Xpert Ultra составили 90,9% и 95,6%, для ТБ с отрицательным мазком и положительным посевом - 77,5% и 95,8%, у ЛЖВ - 87,6% и 92,8%, у людей с ТБ в анамнезе - 84,2% и 88,2%, для выявления устойчивости к рифампицину - 94,9% и 99,1% соответственно. В целом, если точечные оценки для Xpert MTB/RIF и Xpert Ultra применить к гипотетической когорте из 1000 человек, где 10% лиц с симптомами имеют ТБ легких, Xpert Ultra пропустит 9 случаев, а Xpert MTB/RIF - 15 случаев. Число людей, у которых был ошибочно диагностирован ТБ легких, составило бы 40 с Xpert Ultra и 14 с Xpert MTB/RIF [13].

Практический интерес представляет оценка точности Xpert Ultra для диагностики внелегочного ТБ. По данным мета-анализа 69 исследований (из них в 11 проводилась оценка Xpert Ultra) чувствительность метода к ТБ различалась для разных типов образцов (от 75,0% в плевральной жидкости до 89,4% в спинномозговой жидкости). В то же время специфичность теста для большинства образцов была высокой, и редко наблюдался положительный результат для людей без ТБ [14]. Имеются сообщения о высоких возможностях Xpert Ultra при исследовании комбинации плевральной жидкости и биоптатов париетальной плевры у лиц с трудностями этиологической диагностики плевритов [15, 16]. В единичных работах авторы отмечают, что Xpert Ultra выявил значительно больше случаев ТБ костей и суставов, периферических лимфоузлов, чем Xpert MTB/RIF или посев [17, 18, 19].

ТБ менингит является наиболее тяжелой внелегочной формой заболевания. Хотя заболеваемость им невелика (от 1% до 5% новых случаев ТБ), он характеризуется высоким риском смерти и инвалидности (более 50%). По результатам мета-анализа китайских ученых Xpert Ultra был более чувствительным, чем Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ менингита (64% и 37% соответственно), и оба они были идентичны с точки зрения специфичности (100%) [20]. Проспективное рандомизированное исследование, проведенное в Хошимине (Вьетнам), не установило статистически значимой разницы диагностической точности Xpert MTB/RIF и Xpert Ultra у ВИЧ-неинфицированных (22,9% и 38,9%; $p=0,23$) и ВИЧ-инфицированных (64,3% и 76,9%; $p=0,77$) лиц старше 16 лет с подозрением на ТБ менингит [21].

Лабораторная диагностика ТБ у детей остается сложной задачей. Основным препятствием наряду с малообациллярным характером заболевания являются проблемы сбора мокроты особенно в младшем возрасте. Обзор оценки Xpert Ultra у детей от 0 до 14 лет показал чувствительность для мокроты, подтвержденную культуральным исследованием 72,8% (64,7-79,6%) (3 исследования, 136 участников), для мазков из носоглотки - 45,7% (28,9-63,3%) (1 исследование, 35 участников). Специфичность Xpert Ultra составила 97,5% для обоих типов образцов [22]. В мета-анализе итальянских ученых при исследовании 2427 диагностических образцов чувствительность

Xpert Ultra имела тенденцию к более высоким значениям (78%, 73-82%), но специфичность была ниже (92%, 91-94%). Была выявлена возможность использования Xpert Ultra в альтернативных образцах: в кале чувствительность метода (73%, 59-85%) была почти сопоставима с чувствительностью в мокроте (74%, 66-81%) [23]. Несмотря, что в обоих исследованиях чувствительность Xpert Ultra в сравнении с Xpert MTB/RIF была выше, клиницисты при отрицательном результате Xpert Ultra должны учитывать у детей сочетание эпидемиологических, клинических, иммунологических, рентгенологических данных. Также авторы указывают на необходимость дополнительных исследований эффективности Xpert Ultra для образцов желудочного аспирата, спинномозговой жидкости, стула, аспирата лимфатических узлов в педиатрической практике. Известно, что риск развития ТБ у ЛЖВ в 20-37 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных. В настоящее время Xpert Ultra рекомендуется в качестве метода исследования первой линии для всех ВИЧ-позитивных лиц, как взрослых, так и детей. В 3 амбулаторных центрах Йоханнесбурга (Южная Африка) при обследовании пациентов (из них с ВИЧ 62%) чувствительность Xpert Ultra составила 89,3%, у пациентов с отрицательным мазком - 64,7% (Xpert MTB/RIF - 82,1% и 41,2% соответственно) [24]. Специалисты больницы провинции Гуандун (Китай) на основании исследования бронхоальвеолярного лаважа у ЛЖВ также показали, что Xpert Ultra более чувствителен, чем Xpert MTB/RIF (96% против 80%) особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов с $CD4 < 200$ клеток/ $мм^3$, что предполагает потенциальную пользу теста Xpert Ultra в улучшении раннего выявления ТБ среди ЛЖВ [25].

Выводы

Xpert Ultra является одним из последних достижений в молекулярной диагностике ТБ и развертывается по всему миру. Анализ доступной литературы позволил установить повышенную чувствительность Xpert Ultra по сравнению с Xpert MTB/RIF и высокую точность результатов проверки устойчивости к рифампицину. Xpert Ultra может быть использован для ранней и качественной диагностики ТБ, особенно в малообациллярных популяциях (ТБ без бактериовыделения, детский, внелегочный и ВИЧ-ассоциированный ТБ). Вместе с тем, важно помнить, что тест не является идеальным инструментом и «золотым стандартом» диагностики ТБ. В литературе не найдены публикации по экономической эффективности метода, а также данных по оценке Xpert Ultra в качестве скринингового теста на ТБ в группах с высоким риском заболевания. Исследовательская работа для определения оптимального клинического применения Xpert Ultra в различных эпидемиологических условиях с различными популяциями пациентов, включая интерпретацию «следовых» результатов должна продолжаться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection.

- Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 3 Li S, Liu B, Peng M, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jul 14;12(7):e0180725. doi: 10.1371/journal.pone.0180725. PMID: 28708844; PMCID: PMC5510832.
- 4 WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 5 Chakravorty S, Simmons AM, 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 Aug 29;8(4):e00812-17. doi: 10.1128/mBio.00812-17. PMID: 28851844; PMCID: PMC5574709.
- 6 Andama A, Jaganath D, et al. The transition to Xpert MTB/RIF ultra: diagnostic accuracy for pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 11;21(1):49. doi: 10.1186/s12879-020-05727-8. PMID: 33430790; PMCID: PMC7802232.
- 7 Chilukutu L. et al. Prevalence and interpretation of Xpert® Ultra trace results among presumptive TB patients // *Public Health Action*. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 28-33.
- 8 Dowling WB, Whitelaw A, Nel P. Tracing TB: Are there predictors for active TB disease in patients with Xpert Ultra trace results? *Int J Infect Dis*. 2022 Jan;114:115-123. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.056. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740802.
- 9 Dorman SE, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6. Epub 2017 Nov 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2018 Feb 21; PMID: 29198911; PMCID: PMC6168783.
- 10 Horne DJ, Kohli M, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 7;6(6):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2:CD009593. PMID: 31173647; PMCID: PMC6555588.
- 11 Jiang J, Yang J, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis: a meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Nov;52(11):763-775. doi: 10.1080/23744235.2020.1788222. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32619114.
- 12 Zhang M, Xue M, He JQ. Diagnostic accuracy of the new Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis disease: A preliminary systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jan;90:35-45. doi: 10.1016/j.ijid.2019.09.016. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31546008.
- 13 Zifodya JS, Kreniske JS, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub5. PMID: 33616229.
- 14 Kohli M, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 15;1(1):CD012768. doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub3. PMID: 33448348; PMCID: PMC8078545.
- 15 Gao S, Wang C, et al. Xpert MTB/RIF Ultra enhanced tuberculous pleurisy diagnosis for patients with unexplained exudative pleural effusion who underwent a pleural biopsy via thoracoscopy: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021 May;106:370-375. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.011. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33845198.
- 16 Christopher DJ, Coelho V, et al. Incremental yield of Xpert® MTB/RIF Ultra over Xpert® MTB/RIF in the diagnosis of extrapulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Nov 1;25(11):939-944. doi: 10.5588/ijtld.21.0280. PMID: 34686237.
- 17 Sun Q, Wang S, et al. Diagnostic value of Xpert MTB/RIF Ultra for osteoarticular tuberculosis. *J Infect*. 2019 Aug;79(2):153-158. doi: 10.1016/j.jinf.2019.06.006. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31207324.
- 18 Antel K, Oosthuizen J, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/Rif Ultra for tuberculosis adenitis. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 13;20(1):33. doi: 10.1186/s12879-019-4749-x. Erratum in: *BMC Infect Dis*. 2020 Mar 2;20(1):187. PMID: 31931736; PMCID: PMC6958753.
- 19 Minnies S, Reeve BWP, et al. Xpert MTB/RIF Ultra Is Highly Sensitive for the Diagnosis of Tuberculosis Lymphadenitis in a High-HIV Setting. *J Clin Microbiol*. 2021 Nov 18;59(12):e0131621. doi: 10.1128/JCM.01316-21. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34469182; PMCID: PMC8601227.
- 20 Shen Y, Yu G, Zhao W, Lang Y. Efficacy of Xpert MTB/RIF Ultra in diagnosing tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 23;100(29):e26778. doi: 10.1097/MD.00000000000026778. PMID: 34398057; PMCID: PMC8294889.
- 21 Donovan J, Thu DDA, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;20(3):299-307. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30649-8. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31924551; PMCID: PMC7045088.
- 22 Kay AW, González Fernández L, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8(8):CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2. PMID: 32853411; PMCID: PMC8078611.
- 23 Signorino C, Votto M, et al. Diagnostic accuracy of Xpert ultra for childhood tuberculosis: A preliminary systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33 Suppl 27:80-82. doi: 10.1111/pai.13637. PMID: 35080295.
- 24 Zhang P, Liu H, et al. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Using Bronchoalveolar Lavage Samples in People Living with HIV/AIDS (PLWHA) in China: A Prospective Study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021 Sep 10;13:905-916. doi: 10.2147/HIV.S319117. PMID: 34531689; PMCID: PMC8439626.
- 25 Berhanu RH, David A, et al. Performance of Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, and Abbott RealTime MTB for

Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High-HIV-Burden Setting. *J Clin Microbiol.* 2018 Nov 27;56(12):e00560-18. doi: 10.1128/JCM.00560-18. PMID: 30305387; PMCID: PMC6258835.

REFERENCES

- 1 Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 2 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 3 Li S, Liu B, Peng M, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Jul 14;12(7):e0180725. doi: 10.1371/journal.pone.0180725. PMID: 28708844; PMCID: PMC5510832.
- 4 WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0
- 5 Chakravorty S, Simmons AM, 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 Aug 29;8(4):e00812-17. doi: 10.1128/mBio.00812-17. PMID: 28851844; PMCID: PMC5574709.
- 6 Andama A, Jaganath D, et al. The transition to Xpert MTB/RIF ultra: diagnostic accuracy for pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 11;21(1):49. doi: 10.1186/s12879-020-05727-8. PMID: 33430790; PMCID: PMC7802232.
- 7 Chilukutu L. et al. Prevalence and interpretation of Xpert® Ultra trace results among presumptive TB patients //Public Health Action. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – S. 28-33.
- 8 Dowling WB, Whitelaw A, Nel P. Tracing TB: Are there predictors for active TB disease in patients with Xpert Ultra trace results? *Int J Infect Dis.* 2022 Jan;114:115-123. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.056. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740802.
- 9 Dorman SE, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6. Epub 2017 Nov 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2018 Feb 21;: PMID: 29198911; PMCID: PMC6168783.
- 10 Horne DJ, Kohli M, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 7;6(6):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 22;2:CD009593. PMID: 31173647; PMCID: PMC6555588.
- 11 Jiang J, Yang J, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis: a meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2020 Nov;52(11):763-775. doi: 10.1080/23744235.2020.1788222. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32619114.
- 12 Zhang M, Xue M, He JQ. Diagnostic accuracy of the new Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis disease: A preliminary systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Jan;90:35-45. doi: 10.1016/j.ijid.2019.09.016. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31546008.
- 13 Zifodya JS, Kreniske JS, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 22;2:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub5. PMID: 33616229.
- 14 Kohli M, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 15;1(1):CD012768. doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub3. PMID: 33448348; PMCID: PMC8078545.
- 15 Gao S, Wang C, et al. Xpert MTB/RIF Ultra enhanced tuberculous pleurisy diagnosis for patients with unexplained exudative pleural effusion who underwent a pleural biopsy via thoracoscopy: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021 May;106:370-375. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.011. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33845198.
- 16 Christopher DJ, Coelho V, et al. Incremental yield of Xpert® MTB/RIF Ultra over Xpert® MTB/RIF in the diagnosis of extrapulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Nov 1;25(11):939-944. doi: 10.5588/ijtld.21.0280. PMID: 34686237.
- 17 Sun Q, Wang S, et al. Diagnostic value of Xpert MTB/RIF Ultra for osteoarticular tuberculosis. *J Infect.* 2019 Aug;79(2):153-158. doi: 10.1016/j.jinf.2019.06.006. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31207324.
- 18 Antel K, Oosthuizen J, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/Rif Ultra for tuberculosis adenitis. *BMC Infect Dis.* 2020 Jan 13;20(1):33. doi: 10.1186/s12879-019-4749-x. Erratum in: *BMC Infect Dis.* 2020 Mar 2;20(1):187. PMID: 31931736; PMCID: PMC6958753.
- 19 Minnies S, Reeve BWP, et al. Xpert MTB/RIF Ultra Is Highly Sensitive for the Diagnosis of Tuberculosis Lymphadenitis in a High-HIV Setting. *J Clin Microbiol.* 2021 Nov 18;59(12):e0131621. doi: 10.1128/JCM.01316-21. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34469182; PMCID: PMC8601227.
- 20 Shen Y, Yu G, Zhao W, Lang Y. Efficacy of Xpert MTB/RIF Ultra in diagnosing tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jul 23;100(29):e26778. doi: 10.1097/MD.00000000000026778. PMID: 34398057; PMCID: PMC8294889.
- 21 Donovan J, Thu DDA, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar;20(3):299-307. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30649-8. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31924551; PMCID: PMC7045088.
- 22 Kay AW, González Fernández L, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 27;8(8):CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2. PMID: 32853411; PMCID: PMC8078611.
- 23 Signorino C, Votto M, et al. Diagnostic accuracy of Xpert ultra for childhood tuberculosis: A preliminary systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Jan;33 Suppl 27:80-82. doi: 10.1111/pai.13637. PMID: 35080295.

24 Zhang P, Liu H, et al. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Using Bronchoalveolar Lavage Samples in People Living with HIV/AIDS (PLWHA) in China: A Prospective Study. HIV AIDS (Auckl). 2021 Sep 10;13:905-916. doi: 10.2147/HIV.S319117. PMID: 34531689; PMCID: PMC8439626.

25 Berhanu RH, David A, et al. Performance of Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, and Abbott RealTime MTB for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High-HIV-Burden Setting. J Clin Microbiol. 2018 Nov 27;56(12):e00560-18. doi: 10.1128/JCM.00560-18. PMID: 30305387; PMCID: PMC6258835.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың

қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Информация об авторах:

№п/п	ФИО	Должность	Телефон	Эл почта
1	Чункаева Дина Дюсенбековна 0000-0003-2466-9860	Ассистент кафедры сердечно-сосудистой и торакальной хирургии имени Б.С. Буланова НАО МУС	87054440240	dchunkayeva@mail.ru
2	Чингисова Ляйля Турсынбаевна 0000-0002-1164-2661	Руководитель НРЛ ННЦФ МЗ РК	87019878986	lchingisova@mail.ru
3	Коптлеуова Алия Бахытжановна 0000-0002-3615-1105	Специалист по лабораторному менеджменту ГРП ГФ	87477087075	akoptleuova@tbpiugf.kz
4	Аденов Малик Молдабекович 0000-0002-0994-2569	Директор ННЦФ МЗ РК	87017122064	malikadenov@mail.ru
5	Мусабекова Гульназ Аскербековна 0000-0001-9524-7089	Координатор ТБ программ ГРП ГФ	87776814267	gmussabekova@tbpiugf.kz
6	Исмаилов Шахимурад Шаимович 0000-0002-7787-1563	Менеджер ГРП ГФ при ННЦФ МЗ РК	87012222723	shismailov@tbpiugf.kz