

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 3: Встановлення діагнозу

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

**Третє видання**

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 3: Встановлення діагнозу

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

Третє видання



Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу – Швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Дана публікація є оновленням документу,який вважаєтьсядругим виданням та був опублікований у 2021 році під назвою *«Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року»*.

ISBN 978-92-4-008950-1 (електронна версія) ISBN 978-92-4-008951-8 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2024 рік**

Деякі права захищені. Це керівництво доступно на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. Використання цього керівництва не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації керівництва необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цього керівництва слід додати наступну відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, які виникають у зв’язку з ліцензією, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

**Пропоноване цитування.** Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу – Швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання. Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2024. Ліцензія: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/)

**Бібліографічний запис (БЗ).** БЗ доступний на веб-сайті <http://apps.who.int/iris>.

**Продажі, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням <http://apps.who.int/bookorders>. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням: <http://www.who.int/about/licensing>.

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цього керівництва, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, рисунки чи зображення, ви несете відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого зі сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

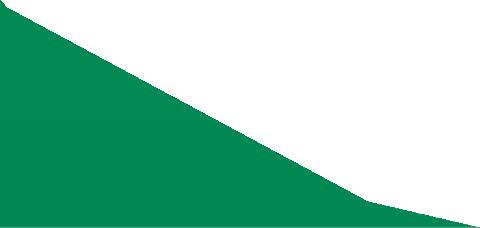
**Загальні відмови від відповідальності.** Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їхніх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За винятком помилок та упущень, назви фірмових продуктів вирізняються першими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься у цій публікації. Проте опублікований матеріал поширюється без жодних явних чи неявних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу покладається на читача. ВООЗ у жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Дизайн Inis Communication

# Зміст



iii

[**Подяка v**](#_bookmark0)

[**Скорочення та абревіатури vi**](#_bookmark1)

1. [**Вступ 1**](#_bookmark2)
   1. [Передумови 1](#_bookmark2)
   2. [Про керівництво 3](#_bookmark3)
   3. [Цільова аудиторія 3](#_bookmark3)
2. [**Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 5**](#_bookmark4)
   1. [Стандартні тести для діагностики туберкульозу 7](#_bookmark5)
   2. [Первинні тести для діагностики ТБ з виявленням резистентності до лікарських засобів 8](#_bookmark6)
   3. [Первинні тести для діагностики ТБ без виявлення резистентності до лікарських засобів 12](#_bookmark7)
   4. [Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової резистентності до лікарських засобів 13](#_bookmark8)
   5. [Тести, які ВООЗ не рекомендує використовувати 18](#_bookmark9)
   6. [ТМЧ за методом фенотипування та генотипування 18](#_bookmark9)
3. [**Впровадження нового діагностичного тесту 29**](#_bookmark13)
   1. [Проведення діагностичних тестів у багаторівневій лабораторній мережі 29](#_bookmark13)
   2. [Визначення клінічної передбачуваності результату випробування та точності тесту 33](#_bookmark15)
   3. [Епідеміологічні міркування 41](#_bookmark22)
   4. [Міркування щодо платформ для тестування на декілька захворювань 41](#_bookmark22)
   5. [Етапи та процеси впровадження нового діагностичного тесту 42](#_bookmark23)
4. [**Модельні алгоритми.....................................................................59**](#_bookmark24)

iv WHO operational handbook on tuberculosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition



iv

* 1. [Алгоритм 1 – мВРД як первинний діагностичний тест на ТБ 63](#_bookmark25)
  2. [Алгоритм 2 – Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ 84](#_bookmark35)
  3. [Алгоритм 3 – ТМЧ до лікарських засобів другого ряду для пацієнтів з Риф-ТБ або МЛС-ТБ 101](#_bookmark46)
  4. [Алгоритм 4 – Подальше тестування для пацієнтів з чутливим до рифампіцину ТБ, з ризиком розвитку стійкості до інших препаратів](#_bookmark49)   [113](#_bookmark49)
  5. [Ілюстративні комбінації алгоритмів 124](#_bookmark51)

[**Список літератури 128**](#_bookmark54)[**Додаток 1. Бюджетні аспекти впровадження нового діагностичного тесту……………………………………………………………………………………………………………………...132**](#_bookmark59)

[**Додаток 2. Методи визначення медикаментозної чутливості та критичні концентрації ……………………………………………………………………………………………..…………135**](#_bookmark60)

[**Додаток 3. Впровадження технологій секвенування нового покоління…….139**](#_bookmark62)[**Додаток 4. Оцінка конфлікту інтересів 142**](#_bookmark64)[**Додаток 5. Додаткові ресурси 143**](#_bookmark66) **Додатки в онлайн-форматі:**

Веб-додаток A. Інформаційні листи

<https://iris.who.int/handle/10665/376284>

Веб-додаток B. Критичні концентрації для претоманіду та циклосерину

<https://iris.who.int/handle/10665/376285>

Веб-додаток C. Технічний посібник з культурального тестування на медикаментозну чутливість до протитуберкульозних препаратів, що застосовуються для лікування туберкульозу <https://iris.who.int/handle/10665/376286>

Оновлення цього операційного керівництва очолили Назір Ахмед Ісмаїл (Nazir Ahmed Ismail), Карл-Майкл Натансон (Carl-Michael Nathanson) та Олексій Коробіцин (Alexei Korobitsyn) за підтримки Сесілі Міллер (Cecily Miller) та Маттео Зіньоля (Matteo Zignol) та під загальним керівництвом Терези Касаєвої (Tereza Kasaeva), директора Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом (ВООЗ/GTB). ВООЗ/GTB висловлює подяку Томасу Шиннику (Thomas Shinnick), незалежному раднику, Атланта (штат Джорджія), Сполучені Штати Америки (США), за роботу над оновленням документу та наступним експертам, що проводили рецензування документу: Девід Браніган (David Branigan), Група дії «Лікування», Сполучені Штати Америки (США); Патрісія Холл (Patricia Hall), Центри з контролю та профілактики захворювань, США; Руміна Хасан (Rumina Hasan), кафедра патології та мікробіології Університету Ага Хан, Пакистан; Брайан Кайзер (Brian Kaiser), Всесвітній центр поширення ліків партнерства «Зупинимо туберкульоз», Швейцарія; Шахід В. Омар (Shaheed V Omar), Національний інститут інфекційних захворювань та Національна служба медичних лабораторій, Південна Африка; Марк Нікол (Mark Nicol), Університет Західної Австралії, Австралія; Андреа Кабібе (Andrea Cabibbe), Наддержавна референтна лабораторія з діагностики туберкульозу Сан-Рафаель, Італія; та Уейн Ван Гемерт (Wayne Van Gemert), Ринкові стратегії діагностики туберкульозу, Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Швейцарія.



Подяка

Крістофер Добош (Christopher Dobosz) розробив всі рисунки.

Цей продукт був розроблений за підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID).

v

**КСБ** кислотостійкі бактерії



Скорочення та абревіатури

**AHD** прогресуюча ВІЛ-інфекція

**СНІД** синдром набутого імунодефіциту

**АРТ** антиретровірусна терапія

**КК** критична концентрація

**ДІ** довірчий інтервал

**СМР** спинномозкова рідина

**ДНК** дезоксирибонуклеїнова кислота

**ЛС-ТБ** лікарсько-стійкий туберкульоз

**ТМЧ** тест на медикаментозну чутливість

**ЗОЯ** зовнішня оцінка якості

**FIND** Фонд інноваційної нової діагностики

**FL-LPA** лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів першого ряду

**ГРН** група з розробки настанов

**ГЛІ** Глобальна лабораторна ініціатива

**ВІЛ** вірус імунодефіциту людини

**Нрез-ТБ** чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз

**IT** інформаційні технології

**LAM** ліпоарабіноманнан

**LAMP** петльова ізометрична ампліфікація

**LF-LAM** ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву

**МВ** межа виявлення

**LPA** лінійний зонд-аналіз

**МЛС/Риф-ТБ** туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний

туберкульоз

**МЛС-ТБ** туберкульоз із множинною лікарською стійкістю

**MGIT** пробірка з індикатором росту мікобактерій

**МІК** мінімальна інгібуюча концентрація

**МОЗ** Міністерство охорони здоров’я

**МБТК** мікобактерії туберкульозного комплексу (комплекс *Mycobacterium tuberculosis)*

**мВРД** молекулярний швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ

**ТАНК** тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти

**СНП** секвенування нового покоління

**НТП** Національна програма боротьби з туберкульозом

**НРЛДТ** Національна референс-лабораторія діагностики туберкульозу

**ПЛР** полімеразна ланцюгова реакція

vi Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

**ЛЖВ** люди, які живуть з ВІЛ/СНІДом

**ЗЯ** забезпечення якості

**КЯ** контроль якості

**RRDR** ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину

**Риф-ТБ** рифампіцин-резистентний туберкульоз

**RT** кімнатна температура

**SARS-CoV-2** тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу-2

**SL-LPA** лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів другого ряду

**СОП** стандартна операційна процедура

**НДРЛ** наддержавна референс-лабораторія

**ТБ** туберкульоз

**ТРГ** технічна робоча група

**США** Сполучені Штати Америки

**ПГС** повногеномне секвенування

**ВООЗ** Всесвітня організація охорони здоров’я

**ВООЗ/ГТБ** Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом

**ВООЗ ПК** відділ з питань прекваліфікації ВООЗ

**ВРД** швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ

**ШЛС-ТБ** туберкульоз із широкою лікарською резистентністю

Список скорочень назв протитуберкульозних агентів

**AMK** амікацин

**BDQ** бедаквілін

**BPaL** бедаквілін (B), претоманід (Pa) та лінезолід (L)

**BPaLM** бедаквілін (B), претоманід (Pa), лінезолід (L) та моксифлоксацин (M)

**CFZ** клофазимін

**Cs** циклосерин

**DLM** деламанід

**EMB** етамбутол

**ETO** етіонамід

**FQ** фторхінолон (наприклад, левофлоксацин або моксифлоксацин)

**HREZ** ізоніазид (H), рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z)

**INH** ізоніазид

**LFX** левофлоксацин

**LZD** лінезолід

**MFX** моксифлоксацин

**Pa** претоманід

**PZA** піразинамід

**REZ** рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z)

**RIF** рифампіцин

**STR** стрептоміцин

Скорочення та абревіатури vii

### 1.1 Передумови



1. Вступ

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з глобальних проблем для громадського здоров’я. За підрахунками, у 2022 році на ТБ захворіло близько 10,6 мільйонів осіб, у 7,5 мільйонів з них ТБ був діагностований вперше *(*[*1*](#_bookmark55)*)*. Розрив між кількістю осіб, що захворіли на ТБ, та кількістю осіб, про випадок захворювання яких було повідомлено, досить великий. Ситуацію ще більше погіршила пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) *(*[*2*](#_bookmark55)*).* Однак після 2 років збоїв, пов’язаних із COVID-19, спостерігається значне покращення. Окрім цього, занепокоєння викликає поширення лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ), зокрема мультирезистентного та рифампіцин-резистентного (МР/Риф-ТБ), що є захворюваннями, спричиненими комплексом *Mycobacterium tuberculosis* (МБТК), стійких до рифампіцину (RIF) та ізоніазиду (INH), або лише до RIF. За підрахунками, у 2022 році виявлено 410,00 нових випадків МР/Риф-ТБ, з яких лише приблизно двом із п’яти осіб було поставлено діагноз і призначене лікування. Отже, відносний розрив щодо МР/Риф-ТБ є ще більшим *(*[*1*](#_bookmark55)*)*. Крім того, за підрахунками, 1,1 мільйон осіб хворіли на ТБ, спричинений МБТК із резистентністю до INH та чутливістю до RIF (Hрез-ТБ), який важко виявити та у переважної більшості хворих він залишається недіагностованим *(*[*3*](#_bookmark55)*)*.

Ефективність лікування ТБ залежить від швидкої діагностики ТБ, швидкого виявлення медикаментозної резистентності та швидкого початку ефективного лікування. Для цього необхідною є можливість проведення усім хворим на ТБ швидких і точних тестів для діагностики ТБ, а також швидкого і точного тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ). Перед призначенням лікарських засобів для лікування ТБ, з метою вибору найбільш ефективної схеми усім хворим рекомендується проводити ТМЧ до всіх протитуберкульозних препаратів, що можуть бути включені в схему їх лікування. Проте, лікування не слід відкладати у зв’язку з очікуванням результатів ТМЧ; крім того, робота над покращенням матеріально-технічної бази лабораторій (особливо щодо проведення ТМЧ) не повинна уповільнювати виявлення і залучення хворих на ЛС-ТБ до програм медичної допомоги та лікування У 2023 році був опублікований перший в історії стандарт ВООЗ щодо універсального доступу до швидкої діагностики туберкульозу; в ньому наголошується на необхідності застосування комплексного підходу до діагностики, дотримуючись каскаду лікування та усуваючи всі прогалини *(4).* Крім того, підкреслюється необхідність універсального ТМЧ: усі хворі на ТБ повинні пройти початковий швидкий ТМЧ для виявлення резистентності до RIF; швидке тестування на INH та FQ за потреби; і подальше тестування на всі інші препарати, які можуть бути включені в їх схему лікування, в ідеалі це треба проводити перед початком лікування. Проте, лікування не слід відкладати у зв’язку з очікуванням результатів ТМЧ; крім того, робота над покращенням потенціалу лабораторій (особливо щодо проведення ТМЧ) не повинна уповільнювати виявлення і залучення хворих на ЛС-ТБ до програм медичної допомоги та лікування.

Глобальна стратегія Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) щодо профілактики, медичної допомоги та контролю за ТБ протягом 2015–2035 рр. – відома як стратегія «Подолаємо ТБ»*(3)* – вимагає проведення ранньої діагностики ТБ із загальним доступом до ТМЧ. Щоб досягти цілей Стратегії «Подолаємо ТБ», молекулярні швидкі тести для діагностики туберкульозу, рекомендовані ВООЗ (мВРД), повинні бути доступними для всіх осіб із ознаками чи симптомами туберкульозу. Особи з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом повинні пройти тестування на резистентність до RIF, особи з Риф-ТБ повинні пройти тестування на резистентність до FQ, а ті з пре-ШЛС-ТБ повинні пройти тестування на резистентність до бедаквіліну та лінезоліду *(*[*6*](#_bookmark55)*)*.1 У 2022 році близько 73% людей з

1 У початковій редакції стратегії «Подолаємо ТБ» закликали тестувати всіх пацієнтів з Риф-ТБ на чутливість до ін'єкційних препаратів другого ряду (канаміцину, капреоміцину і амікацину). Однак наразі ВООЗ рекомендує поступово відмовлятися від ін'єкційних препаратів у всіх схемах лікування і замінювати їх на бедаквілін, що робить необов'язковим проведення швидкого ТМЧ на амікацин.

1

бактеріологічно підтвердженим туберкульозом пройшли тестування на резистентність до RIF, а з них 50% – на FQ. Останні рекомендації ВООЗ підкреслюють важливість проведення ТМЧ перед лікуванням, особливо стосовно ліків, для яких доступні мВРД (наприклад, FQ, INH та RIF), проте, не слід відкладати лікування в зв’язку з очікуванням результатів ТМЧ *(*[*7*](#_bookmark55)*)*.

Більше того, згідно з *«Переліком заходів з покращення потенціалу лабораторій в межах стратегії «Подолаємо ТБ» (8)*, пріоритетними завданнями усіх національних програмах боротьби з ТБ (НТП) мають бути розширення мережі лабораторій з використанням сучасних методів діагностики ТБ (наприклад, молекулярних методів та культуральних досліджень на рідких середовищах), впровадження ефективних інформаційно-довідкових систем, використання електронних даних та діагностичних платформ, використання стандартних операційних процедур (СОП) та відповідних процесів забезпечення якості (ЗЯ), дотримання принципів біобезпеки при проведенні всіх тестувань та наявність достатньої кількості персоналу. Ці пріоритети мають бути всебічно представлені у національних стратегічних планах та мають належним чином фінансуватися.

Протягом останніх десятиліть було докладено чимало зусиль для створення лабораторного, клінічного та програмного потенціалу щодо профілактики, виявлення та лікування туберкульозу та лікарсько-стійкого туберкульозу. Було розроблено багато інструментів і керівних документів, у тому числі рекомендації щодо виявлення та лікування МР/Риф-ТБ і Hрез-ТБ; швидкі тести на виявлення резистентності до RIF, INH, FQ, етіонаміду (ЕТО) та амікацину (АМК); модельні алгоритми діагностичного тестування; і вказівки щодо розширення можливостей лабораторій для боротьби з ЛС-ТБ.

Нещодавно ВООЗ схвалила використання технології таргетного секвенування нового покоління (СНП) як подальшого тесту для виявлення стійкості до ліків (*7)*. Тести на основі технології тСНП поєднують ампліфікацію вибраних генів із технологією СНП для виявлення стійкості до багатьох ліків за допомогою одного тесту. Оскільки ці тести можуть досліджувати цілі гени для виявлення конкретних мутацій, пов’язаних із резистентністю, вони можуть забезпечити кращу точність порівняно з іншими молекулярними тестами, рекомендованими ВООЗ. Рекомендації включають використання цієї технології для швидкого виявлення резистентності до трьох препаратів, які використовуються в схемі BPaLM (тобто бедаквілін [BDQ], лінезолід [LZD] і моксифлоксацин [MFX]); отже, у цьому оновленому довіднику містяться подальші міркування щодо реалізації та алгоритми, в яких використовується ця технологія. Для четвертого препарату схеми BPaLM – претоманіду (Pa) – нещодавно були встановлені критерії для ТМЧ, і ці деталі також включені в цей документ. Ґрунтуючись на поточних рекомендаціях щодо лікування, країни, які розпочинають інтервенції з виявлення та лікування ЛС-ТБ, повинні, крім того, створити лабораторні потужності для проведення культурального дослідження методом фенотипічного ТМЧ для препаратів, рекомендованих для використання в схемах лікування МЛС-ТБ *(9)* і для яких існують надійні методи фенотипічного ТМЧ (наприклад, BDQ, LZD, Pa, циклосерин [CS], клофазимін [CFZ] і деламанід [DLM]). Додавання нового молекулярного тесту для тестування на піразинамід [PZA] в останніх рекомендаціях має полегшити тестування для цього препарату. Крім того, країни повинні розширити свій потенціал для моніторингу конверсії культури у людей, які лікуються від ЛС-ТБ.

Все більша кількість нових інструментів слугує для досягнення подібних цілей; тому, ВООЗ представила рекомендації на основі класів. Замість того, щоб оцінювати та затверджувати окремі продукти, ВООЗ буде рекомендувати клас, що представляє групу продуктів зі схожими характеристиками та методиками проведення тестів. Очікується, що такий підхід підвищить конкурентоспроможність за ціною, якістю та послугами. Зміну було представлено в грудні 2020 року, в той час як Група з розробки настанов (ГРН) рекомендувала три нові класи тестів ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК).

2 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

З цією зміною щодо рекомендацій на основі класів пов'язана спільна заява Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ (ВООЗ/ГТБ) та Відділу з питань попередньої кваліфікації ВООЗ (ПК) про шляхи до затвердження ВООЗ нових методів діагностики туберкульозу *in vitro(8)*. Усі продукти попередньо продовжуватимуть перевірятися ВООЗ/ГТБ з метою визначення необхідності їх віднесення до нового або існуючого класу. В останньому випадку продукт може бути поданий до ВООЗ ПК, де як продукт, так і процеси, що використовуються для його виробництва, будуть оцінені, щоб переконатися, що тест відповідає стандартам ефективності та якості. Якщо продукт необхідно віднести до нового класу, він оцінюється як «перший у своєму класі» за допомогою процесу ГРН перед тим, як перейти до ПК ВООЗ.

### Про керівництво

Дане керівництво було розроблено з метою представлення практичних настанов щодо впровадження політик ВООЗ стосовно рекомендованих тестів для діагностики ТБ та відповідних алгоритмів. У керівництві описано:

* рекомендовані ВООЗ тести для виявлення ТБ та ЛС-ТБ, найновіші рекомендації ВООЗ щодо їх використання, процедуру та етапи впровадження діагностичного тесту до планового застосування при проведенні діагностики ТБ (Розділ 2) – важливими доповненнями в цій оновленій версії є рекомендації щодо використання технології таргетного СНП як подальшого тесту для виявлення резистентності до лікарських засобів, нещодавно визначені критичні концентрації (КК) для фенотипічного ТМЧ до Pa та CS, а також оновлений технічний посібник для культуральних досліджень методом фенотипічного ТМЧ;
* кроки, необхідні для впровадження нового інструменту для діагностики (Розділ 3); та
* модельні алгоритми діагностики ТБ із урахуванням найновіших рекомендацій ВООЗ щодо виявлення та лікування ТБ і ЛС-ТБ (*9*) та міркування щодо впровадження нового алгоритму (Розділ 4).

Третє видання є оновленням попереднього оперативного посібника (*11*) з оновленими відповідними розділами. Значною зміною, яка зумовила необхідність оновлення, є нові рекомендації щодо використання цільового секвенування нового покоління для виявлення резистентності до ліків (*7*), і цей посібник містить операційні міркування щодо впровадження. ВООЗ розробила онлайн-курс електронного навчання, який доповнює зміст оперативного посібника. Курс для самостійного вивчення охоплює всі основні теми цього посібника та містить відео, в яких розповідається про різні тести (*12)*.

Дане керівництво не має сприйматися як всебічна інструкція. Інформація, наведена у цьому керівництві, не дублюється в інших керівництвах, зокрема, наведених у Додатку 4; у керівництві надаються посилання на оригінальні ресурси.

Найактуальніші настанови ВООЗ щодо діагностики ТБ та забезпечення належної матеріально-технічної бази лабораторій містяться в останньому виданні консолідованих настанов щодо діагностики (*13*). Настанови щодо впровадження діагностичного тестування містяться також на веб-сайті Глобальної лабораторної ініціативи (ГЛІ) Партнерства «Подолаємо туберкульоз» *(*[*14*](#_bookmark55)*)*.

### Цільова аудиторія

Цей посібник призначений для посадових осіб міністерства охорони здоров’я (МОЗ), донорів, партнерів з реалізації, керівників програм, керівників лабораторій, клініцистів та інших ключових зацікавлених сторін, що беруть участь у покращені потенціалу лабораторій або підтримці програми боротьби з туберкульозом.

* + 1. Вступ 3

# Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ

У цьому розділі коротко описано переглянуті ВООЗ технології щодо виявлення ТБ та ЛС-ТБ, узагальнено рекомендації ВООЗ щодо цих технологій та надано посилання на *Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу, Модуль 3: Діагностика – швидка діагностика для виявлення туберкульозу (7)* для ретельного обговорення технологій та рекомендацій.

До оновлених настанов 2021 року *(*[*7*](#_bookmark55)*)* додано три нових класи технологій ТАНК, згідно з зазначеним у Таблиці 2.1. В останній оновленій версії додано четвертий новий клас технологій - таргетне СНП.

Таблиця 2.1. Класи технологій та пов'язаних з ними продуктів, включених до чинних настанов

|  |  |
| --- | --- |
| Клас технології | Включені в оцінку продукти |
|  | Xpert® MTB/RIF та Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid)a |
|  | Truenat™ (Molbio)a |
| Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду | Abbott RealTi*m*e MTB та Abbott RealTi*m*e MTB RIF/INH (Abbott)  BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson) cobas® MTB та cobas MTB-RIF/INH (Roche)  FluoroType® MTBDR та FluoroType® MTB (Hain Lifescience/Bruker) |
|  | TB-LAMP (Eiken)a |
| Виявлення антигенів у форматі бічного потоку (виявлення на основі біомаркерів) | Alere Determine™ TB LAM Ag (Alere) |
| Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду | Xpert® MTB/XDR (Cepheid) |
| LPA | GenoType® MTBDRplus v1 та v2, and GenoType® MTBDRsl (Hain Lifescience/Bruker)  Genoscholar™ NTM+MDRTB II та Genoscholar™ PZA-TB II (Nipro) |
| Таргетне СНП | Deeplex® Myc-TB test (Genoscreen)  AmPORE TB test (Oxford Nanopore Diagnostics)  TBseq® test (Hangzhou ShengTing Medical Technology Co) |

LPA: лінійний зонд-аналіз; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти; СНП: секвенування нового покоління.

a Ці рекомендації наразі орієнтовані на конкретні продукти, але будуть змінені на рекомендації, орієнтовані на класи, щоб узгодити їх з іншими рекомендаціями.

5

Перехід від рекомендацій на основі продуктів (наприклад, Xpert MTB/RIF або Truenat MTB) до рекомендацій на основі класів (наприклад, автоматизовані ТАНК низької складності) був запроваджений у 2020 році. Наразі триває перехідний період, протягом якого попередні рекомендації на основі продуктів будуть інтегровані в нові класи.

У цьому документі також реорганізовано рекомендовані ВООЗ тести, щоб чітко окреслити їх призначення відповідно до рекомендацій. Нова організаційна структура виглядає наступним чином:

* первинні тести для діагностики ТБ:
  + з виявленням медикаментозної резистентності;
  + без виявлення медикаментозної резистентності; та
* подальші діагностичні тести після підтвердження ТБ.

До групи первинних тестів для діагностики ТБ, загалом, віднесені швидкі діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ (ВРД); їх визначено як діагностичні тести для діагностики ТБ на основі молекулярних або біомаркерних технологій *(*[*15*](#_bookmark55)*)*. Новітні, швидкі та чутливі молекулярні тести, застосування яких рекомендовано для початкового виявлення МБТК та стійкості до лікарських засобів, позначаються як мВРД; вони включають тести Xpert MTB/RIF Ultra та Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]); тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Гоа, Індія); та петльову ізотермічну ампліфікацію (TB-LAMP; Eiken Chemical, Токіо, Японія).

Також до групи тестів мВРД включено новий клас ТАНК, а саме автоматизовані ТАНК помірної складності, що можуть використовуватися не лише для виявлення МБТК та резистентності до RIF, але й для виявлення резистентності до INH. Чотири продукти, які було оцінено та включено до цього класу,– це аналізи Abbott RealTime MTB і MTB RIF/INH (Abbott Laboratories, Abbott Park, США), аналіз BD MAX MDR-TB (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, США), аналіз FluoroType MTBDR (Bruker/Hain Lifescience, Нерен, Німеччина) та аналізи MTB Robas cobas і MTB-RIF/INH (Hofmann-La Roche, Базель, Швейцарія).

Крім того, рекомендується застосовувати ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (LF-LAM) на основі біомаркерів (Alere Determinе TB LAM Ag, США), що допомагає діагностувати ТБ в групах ВІЛ-інфікованих хворих з підозрою на ТБ. Позитивний результат тесту LF-LAM вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ у цієї групи пацієнтів *(15)*. Цей тест також включено до тестів ВРД. Негативний результат не виключає ТБ, тому LF-LAM слід проводити паралельно з тестуванням за допомогою мВРД серед ЛЖВ.

ВООЗ переглянула та затвердила кожен із цих тестів та розробила рекомендації щодо їх використання. За будь-яких обставин ВООЗ рекомендує застосовувати швидкі методи в якості первинних діагностичних тестів для виявлення МБТК та стійкості до RIF, щоб максимально швидко почати відповідне лікування. Також є важливим подальше тестування на виявлення резистентності до INH та FQ.

Подальші тести для виявлення резистентності до ліків включають:

* лінійні зонд-аналізи (LPA) для виявлення резистентності до RIF та INH (GenoType MTBDRplus, Bruker/Hain Lifescience, Нерен, Німеччина; NTM+MDRTB Detection Kit, Nipro Corporation, Осака, Японія) та до FQ та ін’єкційних препаратів другого ряду (GenoType MTBDRsl, Bruker/Hain Lifescience, Нерен, Німеччина);
* автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до INH, FQ, ETO та AMK (перший у класі: Xpert MTB/XDR [Cepheid, Саннівейл, США]);

6 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* ТАНК зворотної гібридизації високої складності для виявлення резистентності до PZA (перший у класі: Genoscholar PZA-TB II [Nipro Corporation, Осака, Японія]); та
* тести на основі технології тСНП, які поєднують ампліфікацію обраних генів з технологією СНП для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до багатьох протитуберкульозних препаратів, за допомогою одного тесту (перший у класі: Deeplex® Myc-TB [GenoScreen] для RIF, INH, PZA, етамбутолу [EMB], FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK та стрептоміцину [STR]; AmPORE TB [Oxford Nanopore Technologies] для RIF, INH, FQ, LZD, AMK та STR; та TBseq® [ShengTing Biotech] для EMB).
  + - 1. Стандартні тести для діагностики ТБ

При високому рівні захворюваності на ТБ мікроскопія мокротиння залишається основним методом діагностики ТБ в осіб з ознаками та симптомами ТБ. Однак, мікроскопія мокротиння є відносно нечутливим тестом із межею виявлення (МВ) 5 000-10 000 бактерій на мл мокротиння. Крім того, за допомогою цього методу неможливо відрізнити чутливі до лікарських засобів штами від резистентних. ВООЗ рекомендує замінити мікроскопічне дослідження у якості первинного діагностичного тесту для виявлення МБТК на мВРД у програмах боротьби з ТБ.

Сучасним «золотим» стандартом бактеріологічного підтвердження ТБ є культуральне дослідження з використанням комерційно доступних рідких середовищ. Проте, у багатьох країнах з високим рівнем захворюваності культуральне дослідження не використовується в якості первинного діагностичного тесту через високу вартість, вимоги до інфраструктури (третій рівень біобезпеки [РББ-3] або лабораторія із системою захисту для контролю розповсюдження ТБ) та тривалість очікування на отримання результатів (1-3 тижні для отримання позитивного результату і до 6 тижнів для отримання негативного результату). Тим не менше, звичайна мікроскопія мокротиння та культуральне дослідження залишаються важливими компонентами моніторингу результатів лікування. Культуральне дослідження також залишається важливим компонентом діагностики ТБ у пацієнтів дитячого віку, діагностики позалегеневих форм ТБ у олігобацилярних хворих, а також диференційної діагностики ТБ з нетуберкульозною мікобактеріальною інфекцією.

У процесі культурального дослідження може відбуватися ріст багатьох видів мікобактерій. Таким чином, лабораторне підтвердження ТБ вимагає тестування виділених мікобактерій за допомогою тесту для ідентифікації виду (наприклад, Capilia TB-Neo® від Tauns Laboratories, Нумазу, Японія; TB Ag MPT64 Rapid Test© від SD Bioline, Кьонгі-до, Південна Корея; або TBcID© від Becton Dickinson Microbiology Systems, Спаркс, США) для остаточної ідентифікації МБТК. Ідентифікація виду особливо важлива перед початком фенотипічного ТМЧ.

Непряме фенотипічне ТМЧ на твердих (LJ, 7H10 агар, 7H11 агар) та рідких середовищах (7H9 бульйон, система BACTEC Mycobacterial Growth Indicator Tube™ [MGIT]) є надійним та відтворюваним і залишається еталонним стандартом для багатьох протитуберкульозних препаратів (Веб-додаток C). Надійні фенотипічні методи ТМЧ доступні для RIF, INH, FQ, PZA, BDQ, LZD, AMK, STR CFZ, DLM, Pa та CS. Фенотипічний ТМЧ не рекомендований для EMB, ETO, протіонаміду, парааміносаліцилової кислоти, іміпенем-циластатину та меропенему.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 7

### Первинні тести для діагностики ТБ з виявленням резистентності до лікарських засобів

###### Аналіз Xpert MTB/RIF

Тест Xpert MTB/RIF – це автоматизований тест-картридж з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу на платформі GeneXpert для виявлення MБТК та мутацій, пов’язаних з резистентністю до рифампіцину, безпосередньо зі зразків мокротиння менше ніж за 2 години. ВООЗ рекомендує використовувати тест Xpert MTB/RIF в наступних випадках [(*7*):](#_bookmark55)

* У дорослих осіб з ознаками і симптомами ТБ легень в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків з метою підтвердження ТБ та виявлення резистентності до RIF слід використовувати тест Xpert MTB/RIF замість проведення мікроскопії мазків, культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ.
* У дітей з ознаками і симптомами ТБ легень в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків мокротиння, шлункового аспірату, аспірату носоглотки чи калу з метою підтвердження ТБ та виявлення резистентності до RIF слід використовувати тест Xpert MTB/RIF замість мікроскопії мазків або культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ.
* У дорослих та дітей з ознаками і симптомами ТБ менінгіту в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків спинномозкової рідини з метою підтвердження ТБ менінгіту слід використовувати тест Xpert MTB/RIF замість мікроскопії мазків або культурального дослідження.
* У дорослих та дітей з ознаками і симптомами позалегеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків аспірату лімфатичних вузлів, біоптату лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини чи сечі з метою підтвердження відповідної форми позалегеневого ТБ можна використовувати тест Xpert MTB/RIF замість мікроскопії мазків або культурального дослідження.
* У дорослих та дітей з ознаками і симптомами позалегеневого ТБ для виявлення резистентності до RIF слід використовувати тест Xpert MTB/RIF замість культурального дослідження і фенотипічного ТМЧ.
* У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками і симптомами дисемінованого ТБ для дослідження зразків крові з метою підтвердження дисемінованого ТБ можна використовувати тест Xpert MTB/RIF.
* У дітей з ознаками і симптомами ТБ легень, в яких ймовірність підтвердження діагнозу до проведення тестування є нижчою за 5%, з негативним результатом первинного тесту Xpert MTB/RIF, можна *не* проводити повторний тест Xpert MTB/RIF для дослідження зразків мокротиння, аспірату носоглотки чи калу.
* У дітей з ознаками і симптомами ТБ легень, в яких ймовірність підтвердження діагнозу до проведення тестування становить понад 5%, з негативним результатом первинного тесту Xpert MTB/RIF, *можна* проводити повторний тест Xpert MTB/RIF (загалом два тести) для дослідження зразків мокротиння, аспірату носоглотки та калу.

Примітка: На зміну Xpert MTB/RIF прийшов Xpert MTB/RIF Ultra. Продукт знято з виробництва в усьому світі і він буде недоступним з 2024 року, за винятком кількох певних країн (наприклад, Індії та США).

###### Аналіз Xpert MTB/RIF Ultra

Для проведення тесту Xpert MTB/RIF Ultra (далі – Xpert Ultra) використовують ту ж саму платформу GeneXpert, що і для проведення тесту Xpert MTB/RIF. Цей тест було розроблено для підвищення

8 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

чутливості і надійності виявлення MБTК та резистентності до рифампіцину. Для вирішення проблеми низької чутливості при проведенні тесту Xpert Ultra використовуються дві різні мультикопійні мішені ампліфікації (IS6110 та IS1081) та більша реакційна камера для проведення ПЛР; таким чином, тест Xpert Ultra має нижчу МВ, ніж тест Xpert MTB/RIF (16 колонієутворюючих [КУО]/мл і 131 КУО/мл відповідно). При дуже низькому бактеріальному навантаженні при проведенні тесту Xpert Ultra можна отримати результат «сліди» не на основі ампліфікації мішені *rpoB*. Отже, за допомогою цього тесту неможливо отримати результати щодо чутливості або стійкості до RIF. Додатковою перевагою тесту Xpert Ultra є те, що він базується на температурі плавлення (Tm), що дозволяє краще диференціювати мутації, які спричиняють резистентність. Планування переходу на використання тесту Xpert Ultra вимагає особливого розгляду. Для допомоги в цьому процесі доступним є документ ГЛІ (10). ВООЗ рекомендує використовувати тест Xpert Ultra в наступних випадках *(7)*:

* У дорослих осіб з ознаками і симптомами ТБ легень без захворювання на ТБ в анамнезі або з віддаленим анамнезом попереднього лікування ТБ (>5 років з моменту завершення лікування) в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків з метою підтвердження ТБ та виявлення резистентності до RIF слід використовувати тест Xpert Ultra замість мікроскопії мазків або культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ.
* У дорослих осіб з ознаками і симптомами ТБ легень із захворюванням на ТБ в анамнезі та завершенням лікування протягом останніх 5 років в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків з метою підтвердження ТБ та виявлення резистентності до RIF можна використовувати тест Xpert Ultra замість мікроскопії мазків або культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ.
* У дітей з ознаками і симптомами ТБ легень в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків з метою підтвердження ТБ слід використовувати тест Xpert Ultra замість мікроскопії мазків або культурального дослідження мокротиння чи аспірату носоглотки.
* У дорослих та дітей з ознаками і симптомами ТБ менінгіту в якості первинного діагностичного тесту для дослідження зразків СМР з метою підтвердження ТБ менінгіту слід використовувати тест Xpert Ultra замість мікроскопії мазків чи культурального дослідження.
* У дорослих та дітей з ознаками і симптомами позалегеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для дослідження аспірату та біоптату лімфатичних вузлів з метою підтвердження ТБ лімфатичних вузлів можна використовувати тест Xpert Ultra замість мікроскопії мазків чи культурального дослідження.
* У дорослих та дітей з ознаками і симптомами позалегеневого ТБ для виявлення резистентності до RIF слід використовувати тест Xpert Ultrа замість культурального дослідження і фенотипічного ТМЧ.
* У дорослих осіб з ознаками і симптомами ТБ легень з позитивним результатом відстеження первинного тесту Xpert Ultrа можна *не* проводити повторний тест Xpert Ultrа.
* У дітей з ознаками і симптомами ТБ легень, в яких ймовірність підтвердження діагнозу до проведення тестування є нижчою за 5%, з негативним результатом первинного тесту, можна *не* проводити повторний тест Xpert Ultrа для дослідження зразків мокротиння чи аспірату носоглотки.
* У дітей з ознаками і симптомами ТБ легень, в яких ймовірність підтвердження діагнозу до проведення тестування становить понад 5%, з негативним результатом первинного тесту, можна проводити повторний тест Xpert Ultra (загалом два тести) для дослідження зразків мокротиння та аспірату носоглотки.

###### Тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx

У тестах Truenat MTB та MTB Plus використовується мікро-ПЛР в реальному часі на основі мікросхем для напівкількісного виявлення MБТК безпосередньо у зразках мокротиння; отримати результати можливо менш ніж за годину. Для проведення цих тестів використовуються автоматизовані пристрої, що працюють на батареях, для екстракції, ампліфікації та виявлення специфічних локусів геномної ДНК.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 9

Ці тести розроблено для використання у периферійних лабораторіях з мінімальною інфраструктурою та мінімально підготовленими фахівцями (вимагаються навички мікропіпетування). Практичний посібник для допомоги виконавцям, що розглядають застосування цих тестів, знаходиться в вільному доступі [*(16)*](#_bookmark56).

Якщо результат тесту MTB або MTB Plus виявляється позитивним, проводиться тестування аліквоти екстрагованої ДНК за допомогою тесту Truenat MTB-RIF Dx для виявлення мутацій, пов’язаних з резистентністю до рифампіцину. ВООЗ рекомендує використовувати тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx в наступних випадках *(7)*:

* У дорослих і дітей з ознаками і симптомами ТБ легень в якості первинного діагностичного тесту з метою підтвердження ТБ можна використовувати тести Truenat MTB або MTB Plus замість мікроскопії мазків чи культурального дослідження.
* У дорослих і дітей з ознаками і симптомами ТБ легень з позитивним результатом тестів Truenat MTB або MTB Plus в якості первинного діагностичного тесту з метою виявлення резистентності до RIF можна використовувати тест Truenat MTB-RIF Dx замість культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ.

Примітки:

* Ці рекомендації стосуються використання тесту для дослідження зразків мокротиння людей, які живуть з ВІЛ/СНІД (ЛЖВ), що ґрунтується на екстраполяції даних щодо проведення тесту для дослідження зразків мокротиння з негативним результатом мікроскопії мазків.
* Ці рекомендації стосуються використання тесту для дослідження зразків мокротиння дітей, що ґрунтується на екстраполяції даних пацієнтів дорослого віку, хоча очікуваною є нижча чутливість тесту у цій віковій групі.

###### Автоматизовані ТАНК помірної складності

Клас автоматизованих ТАНК помірної складності включає швидкі та точні тести для виявлення легеневого ТБ у зразках виділень з дихальних шляхів. Загальна об'єднана чутливість щодо виявлення ТБ становила 93,0% (95% довірчий інтервал [ДІ]): 90,9-94,7%), а специфічність – 97,7% (95% ДІ: 95,6–98,8%) ([Таблиці 3.1–3.4](#bookmark13) у Розділі 3). Автоматизовані ТАНК помірної складності також здатні одночасно виявляти стійкість до RIF та INH і є технічно простішими за фенотипічний ТМЧ та LPA. Після етапу підготовки зразка проведення тесту більшою мірою автоматизоване. Загальна об'єднана чутливість щодо виявлення стійкості до RIF становила 96,7% (95% ДІ: 93,1-98,4%), а специфічність – 98,9% ( 95% ДІ: 97,5-99,5%). На рис. 2.1 продемонстровано процедури, що проводилися для кожного тесту.

Загальна об'єднана чутливість щодо виявлення резистентності до INH становила 86,4% (95% ДІ: 82,8–89,3%) а специфічність – 99,2% (95% ДІ: 98,1–99,7%). Ці тести забезпечують високу пропускну здатність і підходять для роботи в умовах високого навантаження, тому потенційно можуть використовуватися в районах з високою щільністю населення або високим рівнем поширеності ТБ. Однак цей клас тестів призначений насамперед для лабораторних умов і потребує надійної та швидкої системи перенаправлення зразків та звітування про результати. Автоматизовані ТАНК помірної складності вже можуть програмно використовуватися для діагностики інших захворювань (наприклад, тяжкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого коронавірусом 2 [SARS-CoV-2], ВІЛ, гепатитів В і С), що потенційно може полегшити впровадження тестування на ТБ на спільних платформах. Інформаційні листи з коротким описом окремих технологій цього класу доступні у веб-додатку А. Детальне порівняння різних продуктів також доступне *(*[*17*](#_bookmark56)*)*.

10 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

ВООЗ рекомендує використовувати ці тести в наступних випадках *(*[*7*](#_bookmark55)*)*:

* У осіб з ознаками і симптомами ТБ легень можна використовувати автоматичні ТАНК помірної складності для дослідження зразків виділень з дихальних шляхів з метою виявлення ТБ легень, резистентності до RIF та INH, замість культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ.

Рис. 2.1. Короткий опис процедур тестування нещодавно схвалених автоматизованих ТАНК помірної складності

|  |
| --- |
| Ампліфікація та виявлення 2 год. 30 хв.  Екстракція ДНК  2 год. GXT 96  30 хв.  25 хв.  Збовтати 10 разів  Попередньо інкубувати  протягом 5 хв.  Струшувати  Збовтати 10 разів  2:1 Розрідження  2:1 BD Max STR  **4,6 год.**  **7 год.**  **BD MAX**  **MDR-TB**  **Abbott RealTime MTB**  **MTB та MTB RIF/INH**  3 год. 41 хв. до отримання результатів  Ущільнити пластину і перенести на прилад  Струшувати протягом 20/30 с.  Перевернути кілька разів  Струшувати протягом 30/60 с.  Ампліфікація та виявлення  1 год. 41 хв.  **Максимальна кількість зразків за один цикл**  **Час від моменту прийому зразків до одержання результатів, визначений щодо 24-х зразків**  2 год. 30 хв. до отримання результатів  Центрифуга 60 с.  Ультразвук протягом 1 хв. на зразок  Ущільнити пластину і  Перенести на прилад  Екстракція ДНК  4 год. 22 хв.  m2000 sp  **Вилучення, ампліфікація та виявлення ДНК**  Струшувати протягом 20/30 с. на 20 хв.  1 год.  1 год.  **Інкубація**  2:1 Cobas MIS  3:1 IR  **Інактивація**  **5,5 год.**  **4,5 год.**  **Roche cobas MTB**  **та MTB-RIF/INH**  **Bruker-Hain**  **FluoroType MTBDR** |
|  |
| ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТАНК: тест ампліфікації нуклеїнових кислот. |

Джерело: Sengstake & Rigouts (2020) *(18)*.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 11

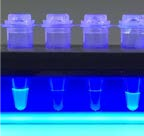
Примітки:

* Ця рекомендація базується на доказах діагностичної точності щодо зразків виділень з дихальних шляхів дорослих осіб з ознаками та симптомами ТБ легень.
* Рекомендація стосується ЛЖВ (дослідження включали різну частку таких осіб). Використання для дослідження зразків з негативним результатом мікроскопії мазків було переглянуто, але воно було доступним лише для виявлення ТБ, а не стійкості до RIF та INH. Дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, не були доступні.
* Рекомендація стосується також підлітків та дітей на основі узагальнення даних дорослих. Підвищення числа невизначених результатів можливе при дослідженні зразків дітей, хворих на олігобацилярні форми ТБ.
* Екстраполяція використання для людей з позалегеневим ТБ та для тестування зразків, відмінних від мокротиння, не розглядалася, оскільки дані щодо діагностичної точності технологій у класі зразків, відмінних від мокротиння, були обмежені.

### Первинні тести для діагностики ТБ без виявлення резистентності до лікарських засобів

###### Тест TB-LAMP

Тест TB-LAMP призначений для виявлення MБТК безпосередньо у зразках мокротиння. Це мануальний тест, час проведення якого становить менше однієї години і для проведення якого не потрібні складні інструменти; його можна використовувати у периферійному медичному закладі з дотриманням вимог щодо біобезпеки, подібних до таких при проведенні мікроскопії мазків мокротиння. Тест TB-LAMP не виявляє стійкості до протитуберкульозних препаратів. Для виявлення ТБ у дорослих з ознаками та симптомами ТБ легень, тест TB-LAMP продемонстрував чутливість 78% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 71-83%) і специфічність 98% (95% ДІ: 96-99%) порівняно з мікробіологічним еталонним стандартом



**+**

**-**

**-**

**+**

ВООЗ розробила наступні рекомендації *(7)*:

Джерело: Відтворено з дозволу Eiken Chemical CO., LTD., © 2021. Усі права захищені.

* Тест TB-LAMP можна використовувати замість мікроскопії мазків мокротиння для діагностики ТБ легень у дорослих осіб з ознаками та симптомами ТБ.
* Тест TB-LAMP можна використовувати у якості подальшого діагностичного тесту після проведення мікроскопії мазків дорослих осіб з ознаками та симптомами легеневого ТБ, особливо коли необхідним є проведення додаткового тестування після отримання негативного результату мікроскопії мазків мокротиння.

Примітки:

* Оскільки тест TB-LAMP не надає жодної інформації щодо резистентності до RIF, цей тест не можна використовувати замість швидких молекулярних тестів, що виявляють як MБТК, так і резистентність до RIF, особливо у популяціях з підвищеним ризиком захворювання на МЛС-ТБ.
* Тест TB-LAMP також не можна використовувати замість швидких молекулярних тестів, що мають вищу чутливість щодо виявлення ТБ серед ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ.

###### Аналіз сечі LF-LAM

Аналіз сечі LF-LAM – це дослідження, що ґрунтується на використанні принципу «захоплення» мікобактеріального антигену LAM у зразках сечі; цей тест можна використовувати як експрес-метод для діагностики ТБ у певних групах населення. Хоча цей тест не є достатньо чутливим, його можна використовувати як швидкий тест у клінічних умовах для діагностики ТБ в осіб з позитивним ВІЛ-статусом, особливо в екстрених випадках, коли швидка діагностика ТБ має вирішальне значення для виживання пацієнта. На даний час Alere Determine TB LAM Ag є єдиним комерційно доступним аналізом сечі LF-LAM, затвердженим ВООЗ.

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Abbott», © 2021. Усі права захищені.

12 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Виявлення мікобактеріального антигену LAM в сечі не дає жодної інформації щодо медикаментозної резистентності. Доступний документ з практичними міркуваннями щодо впровадження тесту LF-LAM [*(19)*](#_bookmark56).

ВООЗ рекомендує використовувати тест LF-LAM в наступних випадках *(7)*:

* В умовах стаціонару ВООЗ рекомендує використовувати тест LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:
* з ознаками та симптомами ТБ (легеневого або позалегеневого);
* із пізньою стадією ВІЛ-інфекції;
* з ознаками тяжкого перебігу захворювання; або
* з кількістю клітин CD4 менше як 200 клітин/мм3, незалежно від ознак та симптомів ТБ.
* В амбулаторних умовах ВООЗ рекомендує використовувати тест LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:
* з ознаками і симптомами ТБ (легеневого або позалегеневого);
* з ознаками тяжкого перебігу захворювання; або
* з кількістю клітин CD4 менше як 100 клітин/мм3, незалежно від ознак та симптомів ТБ.
* В амбулаторних умовах ВООЗ не рекомендує застосовувати тест LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:
* яких не перевіряли на наявність симптомів ТБ; або
* без симптомів туберкульозу та з невідомою кількістю клітин CD4 або з кількістю клітин CD4 понад 100 клітин/мм3.

Примітки:

* Для проведення первинного діагностичного тесту у всіх пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ легень, в яких виділяється мокротиння, слід зібрати принаймні один зразок мокротиння для проведення тесту мВРД. Це стосується також дітей та підлітків з ВІЛ, що можуть надати зразок мокротиння. Результати тесту LF-LAM (час проведення тесту <15 хвилин), скоріш за все, буде отримано раніше за результати тесту мВРД; отже, рішення щодо лікування повинні базуватися на результатах тесту LF-LAM при очікуванні на результати інших діагностичних тестів.
* Тест LF-LAM може використовуватися для діагностики туберкульозу, але його не слід використовувати як тест для медичного сортування (тріаж).

### Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності

###### Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другого ряду

«Першим у своєму класі» продуктом для проведення автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другого ряду є тест Xpert MTB/XDR (Cepheid, Саннівейл, США). Цей тест використовує картридж, призначений для інструменту GeneXpert, для виявлення стійкості до INH, FQ, ETO та ін’єкційних препаратів другого ряду (АМК, канаміцин та капреоміцин). Однак, на відміну від тестів Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra, які виконуються на приладі GeneXpert, що може виявляти 6 кольорів, для проведення нового тесту потрібен 10-кольоровий інструмент GeneXpert. Існує можливість поєднання 6- та 10-кольорових систем за допомогою загального комп’ютера, або ж замінити 6-кольоровий модуль в приладі на 10-кольоровий модуль. Поточні рекомендації ВООЗ щодо використання картриджів Xpert MTB/RIF та Ultra на 6-кольорових приладах GeneXpert також дійсні для їх використання на 10-кольорових приладах GeneXpert *(20)*.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 13

Автоматизований ТАНК низької складності призначений для використання в якості подальшого тесту для дослідження позитивних на МБТК зразків; це дає можливість покращити доступ до швидкого ТМЧ у проміжних і навіть периферійних лабораторіях. Час проведення тесту Xpert MTB/XDR становить менш ніж 90 хвилин, що дозволяє пришвидшити отримання результатів порівняно з існуючим стандартом медичної допомоги (LPA та ТМЧ за методом фенотипування на основі культур). Цей ТАНК вимагає тієї ж інфраструктури та підготовки техніків, що й інші тести Xpert.

Загальна об'єднана чутливість для виявлення стійкості до INH становила 94% (95% ДІ: 89-97%), а специфічність – 98% ( 95% ДІ: 95–99%) ([Таблиця 3.3](#bookmark15)). Загальна об'єднана чутливість для виявлення стійкості до FQ становила 93% (95% ДІ: 88-96%), а специфічність – 98% ( 95% ДІ: 94–99%) ([Таблиця 3.4](#bookmark16)). Таким чином, тест Xpert MTB/XDR можна використовувати як контрольний тест для доповнення існуючих технологій, за допомогою яких можна перевірити лише стійкість до RIF, що дозволяє швидко і точно виявляти стійкість до INH та FQ у випадках чутливого до RIF ТБ та стійкість до FQ, INH, ETO та AMK у випадках Риф-TБ. В інструкції до тесту наведено інформацію щодо використання тесту на ізолятах культур. Однак, основною метою проведення цього тесту є швидке і раннє виявлення резистентності; рекомендації стосуються використання безпосередньо для дослідження клінічних зразків. Узагальнюючу інформацію щодо цього тесту наведено у Веб-додатку А.

ВООЗ рекомендує використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другого ряду в наступних випадках *(*[*7*](#_bookmark55)*)*:

* У осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень автоматизовані ТАНК можуть використовуватися для дослідження мокротиння з метою первинного виявлення резистентності до INH та FQ, замість ТМЧ за методом фенотипування на основі культур.
* У осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до RIF автоматизовані ТАНК можуть використовуватися для дослідження мокротиння з метою первинного виявлення резистентності до ETO замість секвенування ДНК промотора inhA.
* У осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і резистентністю до RIF автоматизовані ТАНК можуть використовуватися для дослідження мокротиння з метою первинного виявлення резистентності до AMK замість ТМЧ за методом фенотипування на основі культур

Примітки:

* Ці рекомендації базуються на доказах діагностичної точності щодо зразків мокротиння дорослих осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень з чи без резистентності до RIF.
* Ці рекомендації екстраполюються на підлітків та дітей на основі узагальнення даних дорослих.
* Рекомендації стосуються ЛЖВ (дослідження включали різну частку таких осіб). Дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, не були доступні.
* Рекомендації екстраполюються на людей із позалегеневим ТБ; тестування зразків, відмінних від мокротиння, було визнано доцільним, що впливає на достовірність. Панель експертів не оцінювала точність тесту безпосередньо у зразках, відмінних від мокротиння, включно зі зразками дітей. Однак, екстраполяцію було визнана доцільною з огляду на те, що існують рекомендації ВООЗ для використання подібних технологій для дослідження зразків, відмінних від мокротиння (наприклад, тестів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra).

14 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

###### Тести LPA

Тести LPA – це група ДНК-тестів, що виявляють мутації, пов’язані з медикаментозною резистентністю, для проведення яких використовуються відповідні тест-смужки. Мутації виявляються безпосередньо шляхом зв’язування продуктів ампліфікації ДНК (ампліконів) із зондами, орієнтованими на мутації, які виникають найчастіше (MУТ-зонди), або опосередковано через недостатнє зв’язування ампліконів з відповідними зондами дикого типу.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Переклад надписів на малюнку відповідно до стрілочок на ньому:  Виділення ДНК  Ампліфікація ДНК та маркування фрагментів  ДНК-смужка зі специфічними зондами  Мічені ампліфіковані фрагменти ДНК зв’язуються із зондами  На відповідних зондах виявляються сигнали |

Тести LPA для препаратів першого ряду

Тести LPA для препаратів першого ряду (FL-LPA), такі як GenoType MTBDR*plus* та набір NTM+MDRTB Detection Kit, дозволяють виявити стійкість до RIF та INH. ВООЗ рекомендує використовувати тести FL-LPA в наступних випадках *(*[*7*](#_bookmark55)*)*:

* У осіб з негативним результатом мікроскопії мазків мокротиння або ізолятів культур МБТК в якості первинного тесту з метою виявлення стійкості до RIF та INH можна використовувати комерційні тести LPA замість фенотипічного ТМЧ.

Примітки:

* Ці рекомендації стосуються використання тестів FL-LPA для тестування зразків мокротиння з позитивним мазком (пряме тестування) та культивованих ізолятів МБТК (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих локалізацій.
* Стандартний культуральний фенотипічний ТМЧ на INH все ще може бути використаний для оцінки пацієнта з ТБ, коли результат LPA не виявляє резистентності до INH. Це особливо важливо для популяцій з високою ймовірністю резистентності до INH до проведення тесту.
* Тести FL-LPA не рекомендується проводити для безпосереднього дослідження зразків з негативним результатом мікроскопії мазків для виявлення МБТК.

Тести LPA для препаратів другого ряду

Тести LPA для препаратів другого ряду (SL-LPA), зокрема тест GenoType MTBDR*sl,* дозволяють виявити стійкість до FQ та AMK. ВООЗ рекомендує використовувати тести SL-LPA в наступних випадках *(*[*7*](#_bookmark55)*)*:

* У осіб з підтвердженим МР/Риф-ТБ в якості первинного тесту з метою виявлення стійкості до FQ та AMK можна використовувати тести SL-LPA замість фенотипічного ТМЧ.

Примітки:

* Ці рекомендації стосуються використання тестів SL-LPA для дослідження зразків мокротиння, незалежно від результатів мікроскопії мазків, та ізолятів культур МБТК, отриманих як з легеневих, так і з позалегеневих локалізацій.
* Культуральний фенотипічний ТМЧ можна використовувати для оцінки пацієнтів з негативними результатами тесту SL-LPA, особливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до FQ або AMK до проведення тесту.
* Тести SL-LPA також можна використовувати для виявлення резистентності до FQ перед початком лікування Нрез-ТБ.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 15

###### ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

«Першим у своєму класі» продуктом цього класу є тест GenoScholar PZA-TB (Nipro, Осака, Японія). Тест GenoScholar PZA-TB базується на тому ж принципі, що і тести FL-LPA та SL-LPA, але вимагає використання великої кількості гібридизаційних зондів для повного охоплення гена pncA (> 700 пар основ [bp]). Зчитування результатів гібридизації з переповнених смужок із загальною кількістю зондів числом 48 вимагає ретельної уваги, щоб уникнути помилок. Однак, використання цього тесту дає можливість отримати результати швидше, ніж при використанні фенотипічного ТМЧ; тест базується на молекулярному виявленні. Загальна об'єднана чутливість для виявлення резистентності до PZA становила 81,2% (95% ДІ: 75,4-85,8%), а об’єднана специфічність – 97,8% (95% ДІ: 96,5-98,6%) *(*[*7*](#_bookmark55)*)*. Гібридизацію можна проводити на інструментах TwinCubator (Hain Lifescience, Німеччина), що використовуються для проведення LPA *(*[*18*](#_bookmark56)*)*. Узагальнюючу інформацію щодо ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації наведено у веб-додатку A.

ВООЗ рекомендує використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації у наступних випадках *(*[*7*](#_bookmark55)*)*:

* У осіб з бактеріологічно підтвердженим TБ з метою виявлення стійкості до PZA можна використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для дослідження ізолятів культур *M. Tuberculosis* замість культурального фенотипічного ТМЧ.

Примітка:

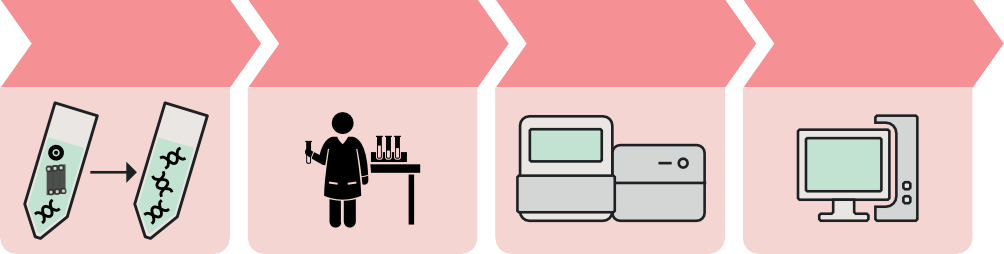
* Рекомендація стосується лише ізолятів культур; таким чином, цей тест може використовуватись лише за умови наявності необхідного обладнання для культивування.

###### Тести на основі технології таргетного СНП

Тести на основі технології таргетного СНП поєднують ампліфікацію обраних генів з технологією СНП для виявлення резистентності до багатьох препаратів за допомогою одного тесту. Оскільки тести на основі технології таргетного СНП можуть досліджувати цілі гени для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних з резистентністю, ці тести можуть забезпечити підвищену точність порівняно з іншими ВРД. Крім того, нові тести на основі технології тСНП можуть виявляти резистентність до нових і перепрофільованих препаратів, які наразі не включені до жодного іншого молекулярного аналізу. Таким чином, ці тести мають великий потенціал для забезпечення комплексного виявлення резистентності, що відповідає сучасним схемам лікування [*(21)*](#_bookmark56).

Рис. 2.2. Процес тестування з використанням технології тСНП, від зразка до звіту про результати

**Зразок**



**Виділення ДНК**

**Підготовка лабораторії**

**Секвенування**

**Аналіз та інтерпретація даних**

**Звіт про результати**



ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; СНП: секвенування нового покоління.

16 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Клас тестів на основі технології тСНП був визначений як тести, що використовують масове паралельне секвенування для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів, починаючи з обробленого клінічного зразка і закінчуючи звітом кінцевого користувача, який пов'язує виявлені мутації *M. tuberculosis* з наявністю (або відсутністю) резистентності до протитуберкульозних препаратів, на основі інтерпретації стандартного каталогу мутацій (рис. 2.2). До продуктів першого класу належать Deeplex® Myc-TB (GenoScreen) для RIF, INH, PZA, EMB, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK і STR; AmPORE TB (Oxford Nanopore Technologies) для RIF, INH, FQ, LZD, AMK і STR; і TBseq® (ShengTing Biotech) для EMB. Якщо продукт ще не відповідає вимогам до конкретного лікарського засобу (тобто препарат не включений до переліку), необхідно провести подальше вдосконалення продукту та аналіз доказової бази, перш ніж цей препарат можна буде впроваджувати в клінічне застосування.

Серед осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень результати тесту на основі технології тСНП (Таблиця 3.5 у Розділі 3) виявилися точними для всіх препаратів, включених в оцінку, з об'єднаною чутливістю щонайменше 95% для INH, моксифлоксацину (MFX) та EMB; понад 93% для RIF та левофлоксацину (LFX); та 88% для PZA. Об'єднана специфічність становила щонайменше 96% для всіх препаратів. Референтним стандартом був фенотипічний ТМЧ для INH, LFX і MFX, а також комбінація фенотипічного ТМЧ і повногеномного секвенування (ПГС) для RIF, PZA і EMB. Невизначена частота коливалася від 9% (LFX і MFX) до 18% (PZA), але була найвищою у зразках з низьким або дуже низьким бактеріальним навантаженням, що може мати значення відносно впровадження; отже, пріоритет слід надавати зразкам з вищим бактеріальним навантаженням. Загальна достовірність доказів коливалася між низькою та помірною щодо точності тесту.

Серед осіб з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень, резистентним до RIF, результати тесту на основі технології тСНП (Таблиця 3.6 у розділі 3) були визначені як точні для INH, LFX, MFX, STR та EMB (об'єднана чутливість ≥95%) та прийнятні для BDQ (68%), LZD (69%), CFZ (70%), AMK (87%) та PZA (90%). Специфічність становила щонайменше 95% для всіх препаратів, окрім STR (75%). Референтним стандартом був фенотипічний ТМЧ для всіх препаратів, окрім EMB і PZA, де використовувалася комбінація фенотипічного ТМЧ і ПГС. Невизначена частота коливалася від 9% (LFX і MFX) до 21% (EMB) і залежала від бактеріального навантаження. Що стосується точності тесту, то загальна достовірність доказів варіювалася від низької до високої.

ВООЗ рекомендує використовувати тести на основі технології тСНП як подальші тести для виявлення резистентності до лікарських засобів у наступних випадках *(*[*7*](#_bookmark55)*)*:

* У осіб з бактеріологічно підтвердженим захворюванням на ТБ легень можна використовувати тСНП на зразках з дихальних шляхів для діагностики резистентності до RIF, INH, FQ, PZA та EMB, замість фенотипічного ТМЧ.
* У осіб з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень, резистентним до RIF, можна використовувати тСНП на зразках з дихальних шляхів для діагностики резистентності до INH, FQ, BDQ, LZD, CFZ, PZA, EMB, AMK і STR, замість фенотипічного ТМЧ.

Примітки:

* Тести на основі технології тСНП не замінюють існуючі швидкі тести, які є більш доступними та простими у виконанні для виявлення резистентності до RIF, INH та FQ. Однак, якщо тСНП може бути проведене швидко, ці тести можуть розглядатися як альтернативний початковий варіант для пріоритетних груп населення. Найбільшу користь від цих тестів отримають особи, які потребують швидкого та всебічного ТМЧ, але доступ до фенотипічного ТМЧ обмежений.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 17

* Корисність тестів на основі технології тСНП залежить від інформації, що міститься в каталозі мутацій ВООЗ (4), який дозволяє інтерпретувати дані про резистентність. Для підвищення чутливості та специфічності тСНП необхідне регулярне оновлення цього каталогу, що включає додаткові генетичні мішені, в тому числі нові препарати (наприклад, Pa).
* При впровадженні слід враховувати, що невизначений показник наявних на сьогодні тестів на основі технології тСНП коливається від 9% до 21% і є вищим у зразках з низьким бактеріальним навантаженням. Пріоритет слід надавати тестуванню зразків з високим бактеріальним навантаженням, визначеним за результатами первинних бактеріологічних досліджень (наприклад, напівкількісна класифікація: високе або середнє, або позитивний мазок). У ситуаціях, коли бактеріальне навантаження є низьким (наприклад, напівкількісна класифікація: низьке, дуже низьке або «сліди», або негативний мазок), рекомендації залишаються в силі, хоча і визнається більш висока частота невизначених результатів. У Додатку 3 наведено додаткові ресурси, які допоможуть у впровадженні тСНП.

### Тести, які ВООЗ не рекомендує використовувати

Враховуючи огляди наявних даних, ВООЗ рекомендує *не використовувати* тести, що не дають достовірної інформації, необхідної для діагностики ТБ. У 2011 році ВООЗ рекомендувала не використовувати комерційні серологічні тести для діагностики ТБ легень та позалегеневого ТБ, оскільки наявні на той час тести давали суперечливі та неточні результати; не було виявлено доказів щодо покращення результатів лікування пацієнтів при використанні наявних на той час комерційних серологічних тестів; також при використанні цих тестів було відзначено отримання великої кількості хибнопозитивних та хибнонегативних результатів, що могло негативно вплинути на здоров’я пацієнтів [*(22)*](#_bookmark56).

Рекомендації ВООЗ є специфічними щодо цільового використання, а іноді навіть затверджені тести не рекомендовано використовувати за певних умов. Наприклад, ТАНК (зокрема Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat) не рекомендується використовувати для моніторингу результатів лікування. В амбулаторних умовах ВООЗ не рекомендує використовувати тест LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у:

* дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом без первинної оцінки симптомів ТБ;
* пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом без симптомів ТБ та з невизначеною кількістю клітин CD4 або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 понад або на рівні 100 клітин/мм3; та
* осіб з негативним ВІЛ-статусом.

Також ВООЗ рекомендує використовувати тести вивільнення гамма-інтерферону для виявлення латентного ТБ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Однак, ці тести не слід використовувати для діагностики ТБ легень або позалегеневого ТБ, а також для діагностичного обстеження дорослих (у тому числі осіб з позитивним ВІЛ-статусом) з підозрою на активну форму ТБ.

### ТМЧ за методом фенотипування та генотипування

###### Фенотипічний ТМЧ

За останні роки лікування туберкульозу зазнало значних змін, з'явилися нові препарати та рекомендовані схеми лікування; відповідно, були переглянуті і визначення для ЛС-ТБ. Згідно з оновленим визначенням, пре-ШЛС-ТБ - це «ТБ, спричинений штамами *M. tuberculosis*, які відповідають визначенню МЛС-ТБ/Риф-ТБ, а також стійкі до будь-якого фторхінолону», а оновлене визначення для ШЛС-ТБ - це «ТБ, спричинений штамами *M. tuberculosis*, які відповідають визначенню МЛС-ТБ/Риф-ТБ,

18 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

а також стійкі до будь-якого фторхінолону та принаймні до одного додаткового препарату Групи А (наприклад, BDQ або LZD)» (23). Ці зміни мають важливі наслідки для держав-членів, зокрема, для розширення масштабу виявлення резистентності до фторхінолонів та бедаквіліну. Крім того, зростає попит на ТМЧ для інших нових і перепрофільованих лікарських засобів.

У 2018 році ВООЗ оновила КК, що використовуються у фенотипічному ТМЧ, включивши до них нові та перепрофільовані препарати для існуючих методів (24). У 2023 році були встановлені КК для Pa та циклосерину (веб-додаток В). Оновлений посібник з культурального ТМЧ щодо лікарських засобів, що застосовуються для лікування ТБ, наведено у веб-додатку C. В оновленому посібнику з ТМЧ описано рекомендації ВООЗ щодо фенотипового та генотипового методу ТМЧ для протитуберкульозних препаратів. Також у посібнику наведені КК, які слід використовувати у твердих та рідких середовищах для фенотипічного тестування лікарських засобів, що застосовуються для лікування лікарсько-чутливого туберкульозу та ЛС-ТБ, джерела чистих порошків для тестування фенотиповим методом, детальні методи приготування середовищ, що містять лікарські засоби, інтерпретації та звітування про результати, а також контроль якості (КЯ).

Нове визначення ШЛС-ТБ вимагає результатів ТМЧ для FQ, BDQ і LZD; таким чином, тестування на резистентність до BDQ і LZD стало пріоритетним, особливо тестування на резистентність до BDQ. Фенотипічний ТМЧ на BDQ та LZD може бути виконаний з використанням середовища MGIT або Middlebrook 7H11. Ліофілізовані флакони з порошком BDQ для використання з MGIT доступні у компанії Becton Dickinson, і очікується, що вони будуть внесені до каталогу Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами (GDF) у 2024 році. Крім того, чиста речовина BDQ для використання у фенотипічному ТМЧ надається безкоштовно через Програму забезпечення реагентів для діагностики ВІЛ Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) (25); однак необхідно покрити кур'єрські витрати. Також доступна інформаційна записка, яка пояснює процес подання запиту (26). У 2024 році Програма забезпечення реагентів для діагностики ВІЛ також надаватиме DLM та Pa. Порошок LZD можна придбати у компаній Sigma (PZ0014-5MG) або Cayman Chemical (CAS 65800-03-3). В оновленому посібнику з ТМЧ у веб-додатку С наведено детальну інформацію про джерела лікарських засобів, що використовуються для проведення фенотипічного ТМЧ.

Крім того, були переглянуті КК щодо рифампіцинів та INH. Результати було опубліковано у 2021 році *(27)*.КК для INH залишилися такими ж як і були, тоді як КК для RIF у пробірках MGIT та середовищі 7H10 було знижено з 1,0 мг/л до 0,5 мг/л. Очікується, що ці зміни зменшать розбіжності між результатами ТМЧ за методом генотипування та фенотипування. Лабораторіям рекомендується негайно впровадити ці зміни. Для пробірок MGIT цього можна досягнути шляхом відновлення ліофілізованого RIF з набору BD SIRE у 8 мл замість 4 мл стерильної дистильованої або деіонізованої води. Джерела інших чистих лікарських засобів для ТМЧ описані в Таблиці 5 у веб-додатку C.

Нові КК для всіх лікарських засобів перераховані в [Таблицях 2.2](#_bookmark10) та [2.3](#_bookmark11); адаптовані з Таблиць 2 та 3 веб-додатку C.

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 19

Таблиця 2.2. КК для препаратів першого ряду, які рекомендовані для лікування чутливого ТБ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Скорочення | КК (µг/мл) для ТМЧ залежно від середовищаa | | | |
| Левенштейна– Єнсена | Middlebrook 7H10 | Middlebrook 7H11 | BACTEC MGIT  рідка культура |
| Рифампіцин | RIF | 40,0 | 0,5 | 1,0 | 0,5b |
| Ізоніазидc | INH | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,1 |
| Етамбутолd | EMB | 2,0 | 5,0 | 7,5 | 5,0 |
| Піразинамідe | PZA | – | – | – | 100 |
| Моксифлоксацин | MFX (КК) | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 0,25 |

КК: критична концентрація; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; INH: ізоніазид; LPA: лінійний зонд-аналіз; MGIT: пробірка з індикатором росту мікобактерій; МБТК: комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти; PZA: піразинамід; ТБ: туберкульоз.

a Рекомендується використовувати метод непрямої пропорції. Інші методи з використанням твердих середовищ (наприклад, коефіцієнт резистентності або абсолютна концентрація) не були належним чином валідовані для протитуберкульозних препаратів.

b Виявлення резистентності до рифампіцину за допомогою системи BACTEC MGIT 960 має обмеження і не може виявляти клінічно значущу резистентність у певних ізолятів. Виявлення резистентних мутацій у всьому гені rpoB за допомогою секвенування ДНК може бути найбільш надійним методом виявлення резистентності до рифампіцину.

c Осіб з ізолятами МБТК, резистентними при КК, можна ефективно лікувати високими дозами ізоніазиду. Раніше для виявлення штамів, які можуть ефективно лікуватися вищими дозами ізоніазиду, використовували вищу концентрацію INH (0,4 мкг/мл в MGIT). Однак молекулярні патерни резистентності до INH можуть бути більш надійними для прогнозування результатів лікування пацієнтів, ніж фенотипічна резистентність. Наразі для INH не встановлено жодної клінічної контрольної концентрації.

d Усі фенотипічні методи ТМЧ для етамбутолу дають суперечливі результати. Фенотипічний ТМЧ не рекомендується.

e Метод рідких культур BACTEC MGIT 960 для тестування чутливості до PZA, як повідомляється, пов'язаний з високим рівнем хибнопозитивних результатів резистентності. Ретельна підготовка посівного матеріалу має важливе значення для надійного проведення ПЛР-тестування. Genoscholar PZA-TB LPA - це єдиний ТАНК з гібридизацією високої складності, рекомендований для ПЛР-тестування. Виявлення мутацій, що зумовлюють резистентність, в гені pncA за допомогою секвенування ДНК може бути найбільш надійним методом виявлення резистентності до PZA, хоча з'являються нові докази мутаційної резистентності до PZA, не пов'язаної з pncA.

*Джерело: адаптовано з Таблиці 2 веб-додатку C.*

20 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ

21

Таблиця 2.3. КК та клінічні контрольні точки для препаратів, рекомендованих для лікування МР/Риф-ТБ (адаптовано з Таблиці 3 веб-додатку C)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| КК (µг/мл) для ТМЧ залежно від середовища | | | | | | |
| Група | Препарат | Скорочення | Левенштейна– Єнсена | Middlebrook 7H10 | Middlebrook 7H11 | BACTEC MGIT  рідка культура |
| Група A | Левофлоксацин (КК) | LFXa | 2,0 | 1,0 | – | 1,0 |
|  | Моксифлоксацин (КК) | MFXa | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 0,25 |
|  | Моксифлоксацин (ККТ)b |  |  | 2,0 | – | 1,0 |
|  | Бедаквілін | BDQ | – | – | 0,25 | 1,0 |
|  | Лінезолід | LZD | – | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Група B | Клофазамін | CFZ | – | – | – | 1,0 |
|  | Циклосерин/ теризидон | CS/Tadic | – | – | – | 16 |
| Група C | Етамбутолd | E | 2,0 | 5,0 | 7,5 | 5,0 |
|  | Деламанідe | DLM | – | – | 0,016 | 0,06 |
|  | Піразинамідf | PZA | – | – | – | 100,0 |
|  | Іміпенем-циластатин Меропенем | IMP/CLN MPM | –  – | –  – | –  – | –  – |
|  | Амікацин | AMK | 30,0 | 2,0 | – | 1,0 |
| (Стрептоміцин)g | (STR) | 4,0 | 2,0 | 2,0 | 1,0 |
|  | Етіонамід | ETO | 40,0 | 5,0 | 10,0 | 5,0 |
| Протіонамід | PTO | 40,0 | – | – | 2,5 |
|  | *Пара*аміносаліцилова кислота | PAS | – | – | – | – |

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

22

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Препарат | Скорочення | КК (µг/мл) для ТМЧ залежно від середовища | | | |
| Левенштейна– Єнсена | Middlebrook 7H10 | Middlebrook 7H11 | BACTEC MGIT  рідка культура |
| Інші | Pretomanid | Pa |  |  |  | 0,5  2h |

ATU: область технічної невизначеності; КК: критична концентрація; ККТ: клінічна контрольна точка; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; ЛЄ: середовище Левенштейна-Єнсена; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; MGIT: пробірка з індикатором росту мікобактерій.

a КК для LFX та MFX встановлені попри наявність дуже обмежених даних.

b Концентрація ККТ для середовищ 7H10 та MGIT застосовується до високих доз MFX (тобто, 800 мг/день).

c КК для CS може застосовуватися як сурогат резистентності до теризидону.

d ТМЧ не є надійним та відтворюваним, отже, проведення ТМЧ не рекомендується.

e DLM слід зберігати в захищеному від світла та тепла місці, відповідно до паспорта безпеки матеріалів виробника.

f PZA вважається ефективним засобом лише тоді, коли результати ТМЧ, проведеного в лабораторії з гарантованою якістю, підтверджують чутливість до нього.

g AMK та STR слід розглядати лише у надзвичайних випадках або для індивідуальних схем лікування, і тільки якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість.

h Відсутність росту при 0,5 = чутливий; ріст при 0,5 та відсутність росту при 2,0 = чутливий, але з коментарем про невизначеність; ріст при 2,0 = резистентний.

###### Генотипічний ТМЧ

ТМЧ за методом фенотипування залишається еталонним стандартом для більшості проти-ТБ речовин; однак, проведення цього тесту займає багато часу і вимагає спеціалізованої інфраструктури та висококваліфікованого персоналу. ТМЧ за методом генотипування (також званий молекулярним ТМЧ) має потенціал щодо подолання деяких з цих перешкод. Наразі доступні рекомендовані ВООЗ швидкі молекулярні тести на чутливість до лікарських засобів (Розділ 2.4), що можуть бути використані для виявлення специфічних мутацій, які, як відомо, спричиняють фенотипічну резистентність. Хоча генотипічний ТМЧ за останнє десятиліття набув значного розвитку, спектр охоплених ним препаратів обмежений і не включає нові та перепрофільовані препарати. Однак, швидкі молекулярні тести на резистентність до RIF, INH та FQ можливо впровадити в децентралізованих умовах; такі тести можуть забезпечувати швидкі результати для вибору початкової схеми лікування в очікуванні подальшого ТМЧ для інших протитуберкульозних препаратів.

Таким чином, необхідні нові та швидкі технології нового покоління, які б охоплювали всі пріоритетні препарати та були доступними на периферійному рівні, прискорювали відповідну терапію та покращували результати лікування пацієнтів. ВООЗ розробила профіль цільового продукту (ПЦП) для спрямування досліджень і розробок на задоволення цієї потреби *(*[*28*](#_bookmark56)*)*.

Секвенування ДНК за допомогою технологій СНП є перспективним методом швидкого виявлення мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю для багатьох протитуберкульозних препаратів (*29*). ТМЧ на основі СНП може зменшити потребу в фенотипічному ТМЧ для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів і може бути особливо корисним для препаратів, для яких фенотипічний ТМЧ є ненадійним, або в умовах, коли немає можливості проводити фенотипічний ТМЧ.

СНП відноситься до методів, які базуються на паралельному секвенуванні декількох фрагментів ДНК з подальшим біоінформатичним аналізом для складання послідовностей. Ці технології можна використовувати для визначення нуклеотидної послідовності всього геному (тобто ПГС) або частини геному (тобто таргетного СНП) за один цикл секвенування. ПГС та тСНП рекомендовані для використання в епідеміологічному нагляді за ЛС-ТБ. ПГС використовується на культивованих ізолятах МБТК, тоді як тСНП може бути використане безпосередньо на зразках мокротиння (30). У Розділі 2.4.4 описані тести на основі технології тСНП для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів, нещодавно рекомендовані ВООЗ для використання безпосередньо на клінічних зразках. Ці тести можуть виявляти мутації, пов'язані з резистентністю до RIF, INH, PZA, EMB, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK і STR.

Однією з важливих проблем, виявлених при використанні тестів на основі технології СНП, була відсутність стандартизованого і надійного єдиного джерела для інтерпретації мутацій. Щоб вирішити цю проблему, ВООЗ розробила настанови і випустила друге видання каталогу мутацій в МБТК та їх зв'язку з резистентністю у 2023 році (4). Каталог є еталонним стандартом для інтерпретації мутацій, що спричиняють резистентність до всіх препаратів першого ряду та низки препаратів другого ряду. У звіті узагальнено результати аналізу понад 52 000 ізолятів зі співставними даними щодо ПГС та фенотипічного ТМЧ з 67 країн світу для 13 протитуберкульозних препаратів. Каталог містить інформацію про понад 30 000 мутацій, а також їхні частоти в наборі даних. Мутації поділено на групи: ті, що пов'язані з резистентністю, ті, що не пов'язані з резистентністю, та мутації з невизначеним значенням (значна кількість мутацій належить до цієї категорії). Крім того, каталог містить детальну інформацію про використані методи та важливі результати, пов'язані з кожним препаратом. У майбутньому планується регулярне оновлення каталогу.

1. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ 23

Важливо зазначити, що перехід до швидкого молекулярного тестування не усуває потреби у фенотипічному ТМЧ, оскільки цей метод все ще необхідний для проведення ТМЧ для препаратів, для яких не існує молекулярного інструменту або резистентність яких не була чітко пов'язана з конкретними мутаціями, проведення ТМЧ для визначення дозування препаратів, моніторингу відповіді на протитуберкульозну терапію, а також для розслідування суперечливих результатів діагностичного тестування або ТМЧ. Зокрема, фенотипічний ТМЧ необхідний для тестування деяких нових та перепрофільованих препаратів, що використовуються для лікування; особливо важливими в цьому контексті є BDQ, LZD та Pa.

У [Таблиці 2.4](#_bookmark12) представлений огляд рекомендованих ВООЗ діагностичних підходів, референтних методів та клінічної інтерпретації для протитуберкульозних препаратів.

24 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ

25

Таблиця 2.4. Рекомендовані ВООЗ діагностичні підходи, референтні методи та клінічна інтерпретація для протитуберкульозних препаратів

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | | Початковий діагностичний тест | Фенотипічний ТМЧ | Референтний метод | Коментар |
| Протитуберкульозні препарати першого ряду | Рифампіцин | ВРД, LPA, тСНП | MGIT може бути ненадійним для ізолятів з прикордонними мутаціями резистентності | Секвенування ДНК усього гену *rpoB* | Відомо, або передбачається, що будь-які мутації (окрім «тихих» мутацій), які спостерігаються в ділянці 81bp RRDRa гену *rpoB,* пов’язані з резистентністю до рифампіцину. У кількох випадках мутації, пов'язані з резистентністю до рифампіцину, в гені rpoB виявляються за межами ділянки RRDR, вони потребують лікування як для МЛС-ТБ. Розгляньте можливість проведення секвенування при високій підозрі на резистентність. |
| Ізоніазид | Автоматизовані ТАНК помірної складності  Автоматизовані ТАНК низької складності  LPA тСНП | Надійність і відтворюваність при тестуванні КК у всіх середовищах. | MGIT | При виявленні специфічних мутацій промотора inhA (і за відсутності мутацій katG) збільшення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним. Для відбору пацієнтів для лікування за схемою (H)RZE-Lfx найкраще використовувати ТАНК та LPA низької та помірної складності для виявлення резистентності до RIF та INH. Резистентність до рифампіцину повинна бути виключена до початку лікування Нрез-ТБ, а резистентність до фторхінолонів повинна бути виключена якнайшвидше. Розгляньте можливість проведення ТМЧ при високій підозрі на резистентність. |
| Протитуберкульозні препарати другого ряду, група А | Левофлоксацин | Автоматизовані ТАНК помірної складності  Автоматизовані ТАНК низької складності  LPA тСНП | Надійність і відтворюваність при тестуванні КК у середовищах ЛЄ, 7H10 та MGIT | MGIT | Штами з відомими або передбачуваними мутаціями резистентності слід вважати резистентними. Більшість штамів без мутацій повинні бути чутливими. Однак штам, в якому мутацій не виявлених за допомогою ТАНК/LPA, може бути резистентним.  Розгляньте можливість проведення фТМЧ при високій підозрі на резистентність. |
| Моксифлоксацин (критична концентрація) | Автоматизовані ТАНК низької складності  LPA тСНП | Надійність і відтворюваність при тестуванні КК в середовищах ЛЄ, 7H10, 7H11 і MGIT. | MGIT | Штам ТБ без мутацій, виявлених за допомогою LPA або Xpert MTB/XDR, може бути резистентним.  Підтвердьте за допомогою фТМЧ як КК, так і ККТ. |

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

26

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | | Початковий діагностичний тест | Фенотипічний ТМЧ | Референтний метод | Коментар |
| Протитуберкульозні препарати другого ряду, група А | Моксифлоксацин (клінічна контрольна точка) | Автоматизовані ТАНК низької складності  LPA тСНП  Певні мутації, виявлені за допомогою ТАНК, тСНП або LPA, призводять до дуже високих МІК, при яких навіть високі дози моксифлоксацину не є ефективними. | Клінічна контрольна точка (ККТ) для 7H10 та MGIT застосовується до високих доз моксифлоксацину (тобто  800 мг на день. | MGIT | Моксифлоксацин - навіть у високій дозі - навряд чи буде ефективним у разі резистентності при ККТ або при виявленні певних мутацій з високим ступенем достовірності, пов'язаних з високими МІК. |
| Бедаквілін | тСНП | Встановлено КК для тестування в середовищах 7H11 та MGIT. | MGIT | В ідеалі, слід проводити фТМЧ на початку лікування. Якщо ТМЧ на початку не проводився, проведіть ТМЧ з першим штамом, виділеним із зразка пацієнта, під час моніторингу лікування.a |
| Лінезолід | тСНП | Встановлено КК для тестування в середовищах 7H10, 7H11 та MGIT. | MGIT | В ідеалі, слід проводити фТМЧ на початку лікування. Якщо ТМЧ на початку не проводився, проведіть ТМЧ з першим штамом, виділеним із зразка пацієнта, під час моніторингу лікування.a |
| Протитуберкульозні препарати другого ряду, група В | Клофазимін | тСНП | Встановлено КК для тестування лише на MGIT. | MGIT | В ідеалі, слід проводити фТМЧ на початку лікування. Якщо ТМЧ на початку не проводився, проведіть ТМЧ з першим штамом, виділеним із зразка пацієнта, під час моніторингу лікування.a |
| Циклосерин Теризидон | Наразі не існує методу швидкої діагностики для визначення резистентності. | Встановлено КК для тестування лише на MGIT. | MGIT | В ідеалі, слід проводити фТМЧ на початку лікування. Якщо ТМЧ на початку не проводився, проведіть ТМЧ з першим штамом, виділеним із зразка пацієнта, під час моніторингу лікування.a |

2. Діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ

27

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | | Початковий діагностичний тест | Фенотипічний ТМЧ | Референтний метод | Коментар |
| Протитуберкульозні препарати другого ряду, група С | Етамбутол | Наразі не існує методу швидкої діагностики для визначення резистентності | ТМЧ ненадійний та невідтворюваний | Н/Д | Як гТМЧ, так і фТМЧ не є надійними. Етамбутол, якщо він використовується, не може вважатися ефективним препаратом у схемі лікування МР/Риф-ТБ. |
| Delamanid | Наразі не існує методу швидкої діагностики для визначення резистентності | Встановлено КК для тестування в середовищах 7H11 та MGIT. | MGIT | В ідеалі, слід проводити фТМЧ на початку лікування. Якщо ТМЧ на початку не проводився, проведіть ТМЧ з першим штамом, виділеним із зразка пацієнта, під час моніторингу лікування.a |
| Піразинамід | тСНП  або LPA | ТМЧ стандартизований на MGIT.  Можуть бути виявлені хибнорезистентні результати, якщо неправильно підготувати посівний матеріал для ТМЧ. | Секвенування ДНК гену *pncA* | У лабораторії із забезпеченням якості результат ТМЧ, що вказує на чутливість до PZA, може бути використаний для включення PZA у схему лікування ЛС-ТБ.  Не включайте PZA, якщо виявлено резистентність або якщо його застосування не вважається ефективним |
| Амікацин (або стрептоміцин) | Автоматизовані ТАНК низької складності  тСНП (для амікацину та стрептоміцину)  LPAb (для амікацину) | Встановлено КК для тестування в середовищах ЛЄ, Middlebrook та MGIT. | MGIT | Ін'єкційні препарати більше не є частиною рутини  схеми лікування ЛС-ТБ. Однак, тестування проводиться, якщо планується включення ін'єкційних препаратів до схеми лікування ТБ.  Штам без мутацій у генах rrs та eis, виявлених за допомогою генотипічного аналізу, може бути резистентним до АМК.  Підтвердьте це за допомогою фТМЧ  Якщо використовується стрептоміцин, за можливості проведіть ТМЧ на початку лікування. |
| Іміпенем-циластатин  Меропенем | Наразі не існує методу швидкої діагностики для визначення резистентності | КК для будь-якого середовища ТМЧ не встановлено | Н/Д | ТМЧ не рекомендується, оскільки іміпенем та меропенем дуже нестабільні в рідких середовищах |

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

28

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | | Початковий діагностичний тест | Фенотипічний ТМЧ | Референтний метод | Коментар |
| Протитуберкульозні препарати другого ряду, група С | Етіонамід Протіонамід | Мутації в промоторній ділянці гена inhA: LPA, та автоматизовані ТАНК помірної складності  Та автоматизовані ТАНК низької складності | ТМЧ ненадійний та невідтворюваний | Секвенування ДНК промоторної ділянки inhA та генів ethA і ethR. | Не включати тіоаміди, якщо виявлено мутації, пов'язані з резистентністю |
| *Пара*аміносаліцилова кислота | Наразі не існує методу швидкої діагностики для визначення резистентності | КК для будь-якого середовища ТМЧ не встановлено | Н/Д | ТМЧ не рекомендовано. |
| Інші | *Претоманід* | Наразі не існує методу швидкої діагностики для визначення резистентності | КК встановлені лише для середовища MGIT | MGIT | В ідеалі, слід проводити фТМЧ на початку лікування. Якщо ТМЧ на початку не проводився, проведіть ТМЧ з першим штамом, виділеним із зразка пацієнта, під час моніторингу лікування.a |

AMK: амікацин; ATU: область технічної невизначеності; КК: критична концентрація; ККТ: клінічна контрольна точка; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолони; Нрез-TB: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; HREZ: ізоніазид (H), рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z); INH: ізоніазид; LFX: левофлоксацин; ЛЄ: середовище Левенштейна-Єнсена; LPA:лінійний зонд-аналіз; MFX: моксифлоксацин; MGIT: пробірка з індикатором росту мікобактерій; МІК: мінімальна інгібуюча концентрація; Н/Д: недоступно; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти; СНП: секвенування нового покоління; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; RRDR: ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для препаратів другого ряду; TБ: туберкульоз; ПГС: повногеномне секвенування.

a Фенотипічний ТМЧ слід проводити для штамів, виділених від пацієнтів під час моніторингу лікування. У разі виявлення резистентності штами слід зберігати і, за можливості, проводити ПГС для збору даних про мутації, пов'язані з резистентністю.

b SL-LPA не охоплюють відповідну ділянку гена rrs або інших генів, пов'язаних зі стійкістю до стрептоміцину.

*Джерело: адаптовано або відтворено з Таблиці 4 веб-додатку C.*



# Впровадження нового діагностичного тесту

### Проведення діагностичних тестів у багаторівневій лабораторній мережі

Діагностичні тести, які впроваджуються, повинні:

* забезпечувати точні результати;
* забезпечувати своєчасні результати, що впливають на прийняття клінічних рішень;
* бути обґрунтованими, виходячи з потреби; та
* бути гарантованої якості, надійними та відтворюваними.

Рішення про те, де проводити конкретний тест, є важливим, оскільки воно може привести до успіху або невдачі в досягненні бажаних результатів. Крім того, діагностичний тест не слід розглядати окремо від ширшої екосистеми тестів (та ТБ та інші), які використовуються для отримання результатів для клінічного лікування.

В умовах обмежених ресурсів або з високим рівнем захворюваності на ТБ мережа лабораторій з діагностики ТБ здебільшого має пірамідальну структуру, як показано на Рис. 3.1. Згідно цієї структури, найбільша кількість лабораторій знаходиться на периферійному рівні (Рівень І), помірна кількість проміжних лабораторій (Рівень II) – у центрах середнього розміру та медичних закладах та єдина (або більше – у великих країнах) центральна лабораторія (Рівень III) – на провінційному, регіональному чи національному рівні. Кожен рівень має специфічні вимоги до інфраструктури та біобезпеки, визначені різними видами діяльності та методами діагностики, які представлені у лабораторіях.

###### Периферійний рівень

На периферійному рівні (рівень I) лабораторії пропонують низку базових діагностичних тестів з акцентом на проведенні первинних тестів для швидкого виявлення туберкульозу (та резистентності до рифампіцину):

* LF-LAM – це безінструментальний тест в місці надання медичної допомоги, який дає результати протягом 15-20 хвилин і підходить для використання в клініці. Поточні рекомендації обмежуються використанням серед ЛЖВ з попередньо встановленими критеріями. Таким чином, сайти антиретровірусної терапії (АРТ) або подібні центри для ЛЖВ є прикладами відповідних дільниць для проведення тестів. LF-LAM – це додатковий тест, який можна використовувати з іншими тестами, особливо тому, що йому не вистачає виявлення резистентності до лікарських засобів, і це також слід враховувати.
* Широко використовується мікроскопія мазка кислотостійких бактерій (КСБ). Існуючі дільниці для мікроскопії мазка підходять для проведення тесту Xpert MTB/RIF і Ultra, а також Truenat MTB і MTB Plus, оскільки обслуговується однакове населення та вимоги до інфраструктури схожі.

29

* Перевагою цих мВРД є вища чутливість для виявлення туберкульозу та визначення резистентності до RIF. Truenat MTB може працювати від акумулятора протягом певного часу і, таким чином, корисний там, де електропостачання нестабільне; також він може працювати при більш високих температурах (до 40 ºC)[*(16)*](#_bookmark56).
* TB-LAMP також підходить для розміщення на периферійному рівні. Він менш автоматизований і дещо складніший у виконанні, ніж інші тести (наприклад, Xpert MTB/RIF або Truenat MTB), але дешевший за інші мВРД і може замінити мікроскопію при первинному тестуванні на ТБ. Однак, оскільки він не виявляє резистентність до RIF, в групах населення з високим ризиком МЛС-ТБ слід розглядати застосування альтернативного тесту, особливо в умовах, коли подальше тестування на резистентність до RIF недоступне або неможливе.
* Автоматизовані ТАНК низької складності, які визначають резистентність до FQ та INH, також технологічно пристосовані для периферійного рівня. Однак ці тести використовуються як додаткові до первинних тестів для виявлення ТБ (і визначення резистентності до RIF). Важливим фактором, який слід враховувати, особливо зважаючи на те, що для проведення цих тестів потрібен інший інструмент, ніж той, що зараз використовується для тестів Xpert, є те, що кількість тестів, необхідних протягом певного періоду, буде набагато меншою, ніж для первинної діагностики туберкульозу. Крім того, оскільки тест має важливе значення для отримання швидких результатів щодо резистентності до FQ, ETO та AMK для лікування МР/Риф-ТБ, слід розглянути можливість розміщення цих тестів у місцях, де надається лікування МР/Риф-ТБ.

###### Проміжний рівень

На проміжному рівні (Рівень II) запропоновано тестування з використанням передових технологій, що потребують розширеної інфраструктури, вищої кваліфікації персоналу або жорсткіших запобіжних заходів щодо біобезпеки. Важливим аспектом лабораторій на цьому рівні є необхідність надійних та швидких мереж транспортування зразків від периферійних лабораторій до лабораторії проміжного рівня та від лабораторії проміжного рівня до центральної лабораторії. Поєднання ефективної системи перенаправлення зразків з централізованим тестуванням може бути економічно ефективним підходом при низькому навантаженні або може бути більш стійким при нестачі кваліфікованого персоналу для створення і обслуговування великої мережі периферійного рівня з гарантованою якістю.

* На цьому рівні підходять нові автоматизовані ТАНК помірної складності. Ці тести вимагають лабораторної інфраструктури для розміщення обладнання різного розміру, шириною від трохи менше 1 м (94 × 75,4 × 72,4 см) до понад 4 м (429 × 216 × 129 см). Клас технологій різниться за пропускною здатністю: від виконання до 24 зразків (кілька захворювань) за один цикл до 96 зразків (одне захворювання) за цикл. Таким чином, залежно від конкретного продукту та налаштувань, ці тести потенційно можуть бути розміщені на рівнях II або III.
* Культивування на рідкому або твердому середовищі, або FL-LPA або SL-LPA (або обидва) з використанням зразків мокротиння також може бути застосоване на цьому рівні, але такі тести поступово витісняються більш автоматизованими та швидкими альтернативами.

###### Центральний рівень

На центральному рівні (Рівень ІІІ) запропоновано тестування, що потребує високого рівня кваліфікації персоналу, певної інфраструктури та впровадження запобіжних заходів щодо біобезпеки. Важливе очікування на цьому рівні – забезпечення тестування для усунення розбіжностей, неполадок, підтримка навчання на інших рівнях, забезпечення якості та моніторинг, а також спостереження.

30 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* На цьому рівні застосовуються FL-LPA, SL-LPA та тести на основі технології тСНП. Автоматизовані ТАНК помірної складності з високою пропускною здатністю також можна розглядати на цьому рівні. Крім того, клас ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією для PZA також підходить для цього рівня та його можна використовувати з наявною інфраструктурою для LPA.
* На цьому рівні повинні бути доступні культуральне дослідження та фенотипічне ТМЧ з використанням твердих або рідких середовищ. Як мінімум, має бути доступне фенотипічне ТМЧ для нових та перепрофільованих препаратів.
* Створення потенціалу для секвенування (цільового або ПГС) стає все більш важливим. Тести на основі технології тСНП є тестами високої складності в їх нинішньому форматі і найбільше підходять для централізованих лабораторій, зі спеціалізованим навченим персоналом та інфраструктурою (включаючи інформаційні технології [ІТ] та зберігання даних).

Рис. 3.1. Організація мережі ТБ діагностики

*Рівень III*

Спостереження

Довідкові методи

Нагляд за мережею

**ЦЕНТРАЛЬНИЙ**

Всі тести виконуються на більш низьких рівнях культивування з використанням рідких середовищ, ТМЧ за методом фенотипування, ПГС та тСНП

**контрольний рівень**

***Рівень II***

**Виявлення випадків Лікування**

**ПРОМІЖНИЙ**

**регіональний та районний рівні**

Всі тести виконуються на більш низьких рівнях культивування на твердих середовищах FL-LPA, SL-LPA, автоматизований ТАНК помірної складності, ТАНК високої складності зворотної гібридизації

*Рівень I*

Скринінг

Виявлення випадків

Перенаправлення

Лікування

**ПЕРИФЕРІЙНИЙ**

**підрайонний та рівень громади**

Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB, TB-LAMP, мікроскопія мазка КСБ, LF-LAM, автоматизований ТАНК низької складності, перенаправлення зразка

КСБ: кислотостійкі бактерії; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; FL: першого ряду; LAMP: петльова ізометрична ампліфікація; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; LPA: лінійний зонд-аналіз; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти; SL: другого ряду; ТБ: туберкульоз.

###### Структура мережі та пакети тестування

Структура мережі та пакети тестування, доступні на кожному рівні, повинні бути розроблені відповідно до потреб громади та місцевої епідеміології ТБ. При розгляді питання про проведення діагностичного тесту цілі, які слід враховувати, повинні залежати від попиту, а не від групи населення, і вони повинні включати:

* об’єм тестування в лабораторії, який, ймовірно, буде відрізнятися між густо населеними міськими районами та невеликими сільськими населеними пунктами;
* стратегія забезпечення оптимального доступу до тестування якості, або шляхом збільшення кількості дільниць проведення тестування, або шляхом транспортування зразків до центрів тестування великої кількості за допомогою ефективної системи перенаправлення зразків – стратегія вибору визначатиметься географією, інфраструктурою для транспортування зразків та звітом про результати та епідеміологічною ситуацією; та

3. Впровадження нового діагностичного тесту 31

* взаємозв’язок різних рівнів; наприклад, результати первинного тесту (наприклад, резистентність до RIF виявлено) можуть викликати необхідність проведення подальшого тесту (наприклад, тест на резистентність до фторхінолонів), яке може бути недоступним на тому ж рівні системи охорони здоров’я. Хоча описаний розподіл на рівні є корисним з концептуальної точки зору, на практиці ці рівні можуть значним чином перетинатися. Ретельне логістичне планування з урахуванням існуючої мережі медичних закладів, щільності населення, навантаження на різні заклади, транспортної інфраструктури та наявної мережі лабораторій допоможе у визначенні місця проведення тестування. Наприклад, первинне тестування на ТБ осіб з підозрою на ТБ має проводитися в усіх медичних закладах, де проводиться скринінг на ТБ. На противагу цьому, люди з Риф-ТБ можуть лікуватися в окремих закладах, і розміщення обладнання для тестування на стійкість до FQ та BDQ може бути необхідним лише в окремих лабораторіях, які обслуговують ці заклади.

*«Система показників та цілей покращення матеріально-технічної бази лабораторій у рамках «Стратегії боротьби з ТБ»* може використовуватися як настанови щодо впровадження та моніторингу вдосконалень у тестуванні на туберкульоз та мережах діагностики туберкульозу *(8)*.

При впровадженні нового діагностичного тесту в межах існуючої структури лабораторних мереж повинні враховуватися кілька міркувань, в тому числі:

* ресурси, доступні для впровадження;
* вимоги до інфраструктури;
* вимоги біобезпеки;
* типи зразків та процедури збору;
* прогнозовані обсяги тестування;
* вимога швидкої діагностики тяжкохворих;
* мінімальна кількість тестів, необхідних для підтримки кваліфікації та оптимального використання обладнання;
* поточні та планові алгоритми тестування;
* навчені кадрові ресурси;
* посилання на інші лабораторії для подальшого тестування;
* системи звітування про направлення зразків та результати; та
* можливість інтеграції з тестуванням, зразками направлення та системами звітності щодо інших захворювань.

Добре розроблені системи направлення зразків підтримують потужну діагностичну мережу і можуть допомогти:

* оптимізувати доступ до послуг та підвищити оперативність тестування, використання обладнання, біобезпеки та біозахисту, забезпечення рівня кваліфікації та ЗЯ;
* полегшувати прив’язку для догляду;
* надавати рішення, адаптовані до місцевої географії та епідеміології; і
* забезпечувати інтегрування транспортування зразків з тестуванням на інші захворювання, тим самим надавати більш широкі послуги з тестування в умовах недостатнього забезпечення обслуговуванням.

*Посібник ГЛІ для систем направлення зразків та інтегральних мереж для проведення діагностики ТБ (32)* та *Набір інструментарію ГЛІ для перенаправлення зразків (36)* є корисними джерелами інформації для проєктування, впровадження та моніторингу систем перенаправлення зразків та звітності про результати.

32 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

### Визначення клінічної передбачуваності результату випробування та точності тесту

Прогнозні значення тесту варіюються в залежності від поширеності ТБ в досліджуваній групі населення. У [Таблиці 3.1](#bookmark13) наведені приклади прогнозів на рівні групи населення результатів тестування різними мВРД в умовах різної поширеності туберкульозу, на основі об’єднаних оцінок чутливості та специфічності, які були взяті з *Консолідованих настанов ВООЗ з туберкульозу. Модуль 3: Діагностика - швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року (*[*13*](#_bookmark55)*)* для кожного тесту. У [Таблицях 3.2–3.4](#bookmark14) наведені ті ж параметри для визначення резистентності до RIF, INH та FQ відповідно. У [Таблицях 3.5–3.6](#_bookmark20)  наведені ті ж параметри для визначення резистентності до протитуберкульозних препаратів першого та другого ряду за допомогою тестів на основі технології тСНП. Чутливість тесту може бути нижчою, якщо він використовується для виявлення активних випадків у контексті скринінгу групи населення, оскільки такі пацієнти будуть менше хворіти і матимуть менше бактеріальне навантаження. При виборі тесту для впровадження країнам потрібно буде враховувати можливі компроміси між вищою або нижчою чутливістю та вищою або нижчою специфічністю на основі поширеності туберкульозу у своїй країні. Хибнонегативні результати можуть призвести до пропущених можливостей у лікуванні туберкульозу. Хибнопозитивні результати можуть призвести до надмірного лікування пацієнтів без ТБ. У деяких умовах країнам, можливо, доведеться проводити додаткову роботу з моделювання для підтримки прийняття рішень щодо стратегій імплементації, зважаючи на компроміси між чутливістю та специфічністю в їхніх умовах.

Зазвичай прийняття рішення про проведення діагностичного обстеження особи на туберкульоз починається з оцінки симптомів та ознак захворювання на туберкульоз. Проте багато людей з культурально-позитивним туберкульозом можуть не мати симптомів або вважатимуть симптоми надто незначними, щоб про них повідомляти, що призводить до втрати можливостей діагностики. Для поліпшення виявлення випадків туберкульозу та виявлення осіб, придатних для профілактики туберкульозу, ВООЗ оновила настанови щодо скринінгу на туберкульоз (33). Для скринінгу рекомендовано кілька способів: скринінг симптомів, рентген грудної клітки та мВРД. Для скринінгу ЛЖВ рекомендовані методи скринінгу включають: класичний скринінг із чотирма симптомами, рентген грудної клітки та мВРД або позитивний тест на С-реактивний білок (>5 мг/л).

Рентген грудної клітки як інструмент скринінгу або сортування може ідентифікувати осіб, які підлягають тестуванню за допомогою первинного молекулярного тесту, і, таким чином, може зменшити кількість осіб, які пройшли тестування, та пов'язані з цим витрати, але вартість рентгенографії повинна бути нижчою, ніж вартість тесту *(33)*. Такий підхід, ймовірно, покращить визначення клінічної передбачуваності результату тестування на туберкульоз, а отже, повинен покращити прогностичну цінність молекулярного тесту та зменшити хибнопозитивні результати, особливо в групах населення з низькою поширеністю туберкульозу. Наприклад, додавання рентгенівського знімка грудної клітки як інструменту скринінгу до алгоритму, в якому всі особи з аномальним рентгенівським знімком грудної клітки проходять мВРД, було розраховано для збільшення позитивного прогнозуючого значення мВРД з 56,8% до 78,5% та поширених випадків, виявлених з 69% до 80%, порівняно з тестуванням за допомогою мВРД, незалежно від симптомів, у групі населення з поширеністю туберкульозу 1% *(33).*

3. Впровадження нового діагностичного тесту 33

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

34

Таблиця 3.1. Ефективність мВРД для виявлення ТБ у дорослих з ознаками та симптомами, що оцінюються на туберкульоз легенів, у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом (абсолютна кількість TP, FP, TN чи FN за певної поширеності з 1000)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інтервенція | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Поширеність 2,5% | Поширеність 10% | Поширеність 30% |
| **Xpert MTB/RIF** | Ч: 0.85 (0.82–0.88) | 70 (10 409) | Висока | ІП: 21 / ХН: 4 | ІП: 85 / ХН: 15 | ІП: 255 / ХН: 45 |
|  | С: 0.98 (0.97–0.98) | 70 (26 828) | Висока | ІН: 965 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 693 / ХП: 7 |
| **Xpert MTB/RIF Ultra** | Ч: 0.90 (0.84–0.94) | 6 (960) | Висока | ІП: 22 / ХН: 3 | ІП: 90 / ХН: 10 | ІП: 269 / ХН: 31 |
|  | С: 0.96 (0.93–0.98) | 6 (1694) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **MC-aNAAT** | Ч: 0.93 (0.91–0.95) | 29 (4767) | Помірна | ІП: 23 / ХН: 2 | ІП: 93 / ХН: 7 | ІП: 279 / ХН: 21 |
|  | С: 0.98 (0.96–0.99) | 29 (9085) | Висока | ІН: 953 / ХП: 22 | ІН: 879 / ХП: 21 | ІН: 684 / ХП: 16 |
| **Truenat MTB**a | Ч: 0.73 (0.68–0.78) | 1 (258) | Помірна | ІП: 18 / ХН: 7 | ІП: 73 / ХН: 27 | ІП: 220 / ХН: 80 |
|  | С: 0.98 (0.97–0.99) | 1 (1122) | Висока | ІН: 957 / ХП: 18 | ІН: 884 / ХП: 16 | ІН: 687 / ХП: 13 |
| **Truenat MTB Plus**a | Ч: 0.80 (0.75–0.84) | 1 (261) | Помірна | ІП: 20 / ХН: 5 | ІП: 80 / ХН: 20 | ІП: 239 / ХН: 61 |
|  | С: 0.96 (0.95–0.97) | 1 (1087) | Висока | ІН: 940 / ХП: 25 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| **TB-LAMP** | Ч: 0.78 (0.71–0.83) | 7 (1810) | Дуже низька | ІП: 20 / ХН: 5 | ІП: 78 / ХН: 22 | ІП: 234 / ХН: 66 |
|  | С: 0.98 (0.96–0.99) | 7 (1810) | Дуже низька | ІН: 955 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |

ДІ: довірчий інтервал; CrI: Байєсівський довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; MC-aNAAT: автоматизований ТАНК помірної складності; мВРД: молекулярний рекомендований ВООЗ швидкий діагностичний тест; Ч: чутливість; С: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

a При використанні в мікроскопічній лабораторії. При тестуванні в референтних лабораторіях чутливість Truenat MTB і Truenat MTB Plus становила 0,84 і 0,87 відповідно, а специфічність - 0,97 і 0,95 відповідно.

35

Таблиця 3.2. Ефективність молекулярних тестів для виявлення ТБ у дорослих з ознаками та симптомами, що оцінюються на туберкульоз легенівa, у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом (абсолютна кількість TP, FP, TN або FN, за певної поширеності резистентності до рифампіцину з 1000)

3 Впровадження нового діагностичного тесту

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інтервенція | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Поширеність 2 % | Поширеність 10% | Поширеність 15% |
| **Xpert MTB/RIF** | Ч: 0.96 0.94–0.97) | 48 (1775) | Висока | ІП: 19 / ХН: 1 | ІП: 96 / ХН: 4 | ІП: 144 / ХН: 6 |
|  | С: 0.98 (0.98–0.99) | 48 (6245) | Висока | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| **Xpert MTB/RIF Ultra** | Ч: 0.94 (0.87–0.97) | 5 (240) | Висока | ІП: 19 / ХН: 1 | ІП: 94 / ХН: 6 | ІП: 141 / ХН: 9 |
|  | С: 0.99 (0.98–1.00) | 5 (690) | Висока | ІН: 970 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |
| **Truenat MTB-RIF Dx** | Ч: 0.84 (0.72–0.92) | 1 (51) | Дуже низька | ІП: 17 / ХН: 3 | ІП: 84 / ХН: 16 | ІП: 126 / ХН: 24 |
|  | С: 0.97 (0.95–0.99) | 1 (258) | Помірна | ІН: 951 / ХП: 29 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 825 / ХП: 25 |
| **MC-aNAAT** | Ч: 0.97 (0.93–0.98) | 18 (702) | Помірна | ІП: 19 / ХН: 1 | ІП: 97 / ХН: 3 | ІП: 146 / ХН: 4 |
|  | С: 0.99 (0.97–0.99) | 18 (2172) | Висока | ІН: 970 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |

ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; MC-aNAAT: автоматизований ТАНК помірної складності; Ч: чутливість; С: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

a Виявлення резистентності до рифампіцину за допомогою Xpert MTB/RIF, Ultra, Truenat MTB-RIF Dx та MC-aNAAT відбувається лише у разі виявлення ТБ, тому запропонована поширеність відображає резистентність до рифампіцину у людей з вперше виявленим ТБ.

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

36

**Таблиця 3.3. Виконання молекулярних тестів для виявлення резистентності до ізоніазиду у дорослих з виявленим легеневим ТБa у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом (абсолютна кількість TP, FP, TN або FN, за певної поширеності резистентності до ізоніазиду з 1000)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інтервенція | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Поширеність 2 % | Поширеність 10% | Поширеність 15% |
| **MC-aNAAT** | Ч: 0.86 (0.83–0.89) | 18 (854) | Помірна | ІП: 17 / ХН: 3 | ІП: 86 / ХН: 14 | ІП: 129 / ХН: 21 |
|  | С: 0.99 (0.98–1.00) | 18 (1904) | Висока | ІН: 970 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |
| **LC-aNAAT** | Ч: 0.94 (0.89–0.97) | 3 (994) | Помірна | ІП: 19 / ХН: 1 | ІП: 94 / ХН: 6 | ІП: 141 / ХН: 9 |
|  | С: 0.98 (0.95–0.99) | 3 (611) | Помірна | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| **тСНП** | Ч: 95.8 (0.93–99) | 12 (1440) | Помірна | ІП: 19 / ХН: 1 | ІП: 96 / ХН: 4 | ІП: 144 / ХН: 6 |
|  | С: 97.0 (0.95–0.99) | 12 (517) | Помірна | ІН: 951 / ХП: 29 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 825 / ХП: 25 |
| **FL-LPA шляхом прямого тестування зразків SS+** | Ч: 0.89 (0.86–0.92) | 46 (3576) | Помірна | ІП: 18 / ХН: 2 | ІП: 89 / ХН: 11 | ІП: 134 / ХН: 16 |
| С: 0.98 (0.97–0.99) | 46 (6896) | Помірна | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |

ДІ: довірчий інтервал; FL-LPA: лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів першого ряду; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; INH: ізоніазид; LC/MC-aNAAT: автоматизований ТАНК низької/помірної складності; СНП: секвенування нового покоління; Ч: чутливість; С: специфічність; SS+: позитивний мазок мокротиння; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

a Виявлення резистентності до ізоніазиду за допомогою MC-aNAAT відбувається лише у випадках виявлення ТБ. Саме тому запропонована поширеність, що відображає резистентність до INH у людей з вперше виявленим туберкульозом, також стосується і цього класу технологій.

37

Таблиця 3.4. Виконання молекулярних тестів для виявлення резистентності до фторхінолону у дорослих з виявленим легеневим ТБ у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом (абсолютна кількість TP, FP, TN або FN, за певної поширеності резистентності до фторхінолону з 1000)

3. Впровадження нового діагностичного тесту

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інтервенція | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Поширеність 1 % | Поширеність 5 % | Поширеність 10 % |
| **LC-aNAAT** | Ч: 0.93 (0.88–0.96) | 3 (384) | Висока | ІП: 9 / ХН: 1 | ІП: 47 / ХН: 3 | ІП: 93 / ХН: 7 |
|  | С: 0.98 (0.94–0.99) | 3 (953) | Помірна | ІН: 973 / ХП: 17 | ІН: 934 / ХП: 16 | ІН: 885 / ХП: 15 |
| **Таргетне СНП (MFX)** | Ч: 95.6 (0.92–0.99) | 6 (652) | Помірна | ІП: 10 / ХН: 0 | ІП: 48 / ХН: 2 | ІП: 96 / ХН: 4 |
|  | С: 96.3 (0.93–0.99) | 8 (921) | Помірна | ІН: 950 / ХП: 40 | ІН: 912 / ХП: 38 | ІН: 864 / ХП: 36 |
| **тСНП (LFX)** | Ч: 94.2 (0.884–0.99) | 6 (654) | Низька | ІП: 9 / ХН: 1 | ІП: 47 / ХН: 3 | ІП: 94 / ХН: 6 |
|  | С: 96.2 (0.93–0.99) | 7 (913) | Помірна | ІН: 950 / ХП: 40 | ІН: 912 / ХП: 38 | ІН: 864 / ХП: 36 |
| **SL-LPA шляхом прямого тестування зразків SS+** | Ч: 0.86 (0.75–0.93) | 9 (519) | Помірна | ІП: 9 / ХН: 1 | ІП: 43 / ХН: 7 | ІП: 86 / ХН: 14 |
| С: 0.99 (0.97–0.99) | 9 (1252) | Висока | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 937 / ХП: 13 | ІН: 887 / ХП: 13 |

ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; FQ: фторхінолон; LC-aNAAT: автоматизований ТАНК низької складності; LFX: левофлоксацин; MFX: моксифлоксацин; СНП: секвенування нового покоління; Ч: чутливість; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів другого ряду; С: специфічність; SS+: позитивний мазок мокротиння; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

38

Таблиця 3.5. Виконання молекулярних тестів для виявлення резистентності до інших ПТП першого ряду у дорослих з виявленим легеневим ТБ у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом (абсолютна кількість TP, FP, TN або FN, за певної поширеності резистентності до фторхінолону з 1000)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інтервенція | Препарат | Поширення резистентності | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Нижній поріг поширеності | Середній поріг поширеності | Вищий поріг поширеності |
| ТАНК гібридизації високої складності | Піразинамід | 8,50,90% | Ч: 81.2  (75.4–85.8)  С: 97.8  (96.5–98.6) | 7 (214)  7 (750) | Дуже низька Низька | ІП: 65 / ХН: 15  ІН: 900 / ХП: 20 | ІП: 406 / ХН: 94  ІН: 489 / ХП: 11 | ІП: 731 / ХН: 169  ІН: 98 / ХП: 2 |
| тСНП | Піразинамід | 1,3,10% | Ч: 88.4  (85.2–91.7) | 3 (346) | Помірна | ІП: 9 / ХН: 1 | ІП: 26 / ХН: 4 | ІП: 88 / ХН: 12 |
|  |  |  | С: 98.5  (97.1–100) | 3 (269) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 960 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 91 |
| тСНП | Етамбутол | 1,3,10% | Ч: 95.8  (94.0–97.6) | 4 (432) | Низька | ІП: 10 / ХН: 0 | ІП: 29 / ХН: 1 | ІП: 96 / ХН: 4 |
|  |  |  | С: 99.3  (98.2–100) | 4 (268) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 960 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 |

ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; NAAT: ТАНК; СНП: секвенування нового покоління; Ч: чутливість; С: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 3.6. Ефективність таргетного СНП для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів, що застосовуються для лікування МР/Риф-ТБ у дорослих з бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним ТБ легень порівняно з еталонним мікробіологічним стандартом (абсолютна кількість TP, FP, TN або FN, за певної поширеності резистентності з 1000)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Поширення резистентності | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Нижній поріг поширеності | Середній поріг поширеності | Вищий поріг поширеності |
| Ізоніазид | 60,75,90% | Ч: 96.5 (93.8–99.2) | 12 (1440) | Висока | ІП: 576 / ХН: 24 | ІП: 720 / ХН: 30 | ІП: 864 / ХН: 36 |
| С: 95.8 (91.8–99.8) | 12 (517) | Висока | ІН: 384 / ХП: 16 | ІН: 240 / ХП: 10 | ІН: 96 / ХП: 4 |
| Левофлоксацин | 10,30,50% | Ч: 95.8 (90.4–100) | 6 (654) | Помірна | ІП: 96 / ХН: 4 | ІП: 288 / ХН: 12 | ІП: 480 / ХН: 20 |
| С: 96.0 (93.1–98.9) | 7 (913) | Висока | ІН: 864 / ХП: 36 | ІН: 672 / ХП: 28 | ІН: 480 / ХП: 20 |
| Моксифлоксацин | 10,30,50% | Ч: 96.5 (93.6–99.5) | 6 (652) | Висока | ІП: 97 / ХН: 3 | ІП: 291 / ХН: 9 | ІП: 485 / ХН: 15 |
| С: 95.2 (91.0–99.4) | 8 (921) | Висока | ІН: 855 / ХП: 45 | ІН: 665 / ХП: 35 | ІН: 475 / ХП: 25 |
| Піразинамід | 30,50,90% | Ч: 90.0 (86.8–93.2) | 3 (346) | Висока | ІП: 270 / ХН: 30 | ІП: 450 / ХН: 50 | ІП: 810 / ХН: 90 |
| С: 98.6 (96.8–100) | 3 (269) | Висока | ІН: 693 / ХП: 7 | ІН: 495 / ХП: 5 | ІН: 99 / ХП: 1 |
| Бедаквілін | 1,3,5% | Ч: 67.9 (42.6–93.2) | 3 (31) | Низька | ІП: 7 / ХН: 3 | ІП: 20 / ХН: 10 | ІП: 34 / ХН: 16 |
| С: 97.0 (94.3–99.7) | 4 (519) | Висока | ІН 960 / ХП: 30 | ІН: 941 / ХП: 29 | ІН: 922 / ХП: 28 |
| Лінезолід | 1,3,5% | Ч: 68.9 (38.7–99.1) | 4 (31) | Низька | ІП: 7 / ХН: 3 | ІП: 21 / ХН: 9 | ІП: 34 / ХН: 16 |
| С: 99.8 (99.6–100) | 6 (1093) | Висока | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 970 / ХП: 0 | ІН: 950 / ХП: 0 |
| Клофазамін | 1,3,5% | Ч: 70.4 (34.6–100) | 4 (36) | Низька | ІП: 7 / ХН: 3 | ІП: 21 / ХН: 9 | ІП: 35 / ХН: 15 |
| С: 96.3 (93.2–99.3) | 6 (789) | Висока | ІН: 950 / ХП: 40 | ІН: 931 / ХП: 39 | ІН: 912 / ХП: 38 |
| Амікацин | 5,10,15% | Ч: 87.4 (74.5–100) | 5 (115) | Дуже низька | ІП: 44 / ХН: 6 | ІП: 87 / ХН: 13 | ІП: 131 / ХН: 19 |
| С: 99.0 (98.4–99.6) | 8 (1003) | Помірна | ІН: 941 / ХП: 9 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

40

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Поширення резистентності | Точність тесту % (95% ДІ) | Дослідження (учасники) | Достовірність даних | Нижній поріг поширеності | Середній поріг поширеності | Вищий поріг поширеності |
| Етамбутол | 10,30,50% | Ч: 96.7 (95.0–98.4) | 4 (431) | Помірна | ІП: 97 / ХН: 3 | ІП: 291 / ХН: 9 | ІП: 485 / ХН: 15 |
| С: 98.4 (96.1–100) | 4 (123) | Помірна | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 | ІН: 490 / ХП: 10 |
| Стрептоміцин | 10,30,50% | Ч: 98.1 (96.1–100) | 5 (493) | Висока | ІП: 98 / ХН: 2 | ІП: 294 / ХН: 6 | ІП: 490 / ХН: 10 |
| С: 75.0 (59.5–90.5) | 5 (250) | Низька | ІН: 675 / ХП: 225 | ІН: 525 / ХП: 175 | ІН: 375 / ХП: 125 |

ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МЛС/Риф-ТБ: ТБ із множинною лікарською стійкістю/рифампіцин резистентний ТБ; СНП: секвенування нового покоління; Ч: чутливість; С: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

### Епідеміологічні міркування

Коли постає вибір впроваджуваного тесту, важливо врахувати характеристики (тобто, фактори ризику) групи населення, якій надаються послуги тестування. Такі характеристики отримують з популяційних досліджень, за наявності, та повинні включати частку:

* випадків ТБ з резистентністю до RIF, INH та FQ;
* ЛЖВ;
* випадків позалегеневої форми ТБ;
* випадків ТБ серед дітей;
* важкохворих пацієнтів, які потребують негайної діагностики; та
* госпіталізованих пацієнтів, порівняно з амбулаторними.

Розуміння частки випадків ТБ з резистентністю до нещодавно впровадженого лікарського засобу (наприклад, BDQ) є особливо важливим на початку застосування такого засобу, коли можливості лікування можуть розширюватися швидше, ніж можливості ТМЧ.

### Міркування щодо платформ для тестування на декілька захворювань

Потреби в галузі охорони здоров’я різноманітні, і очікується, що програми забезпечать цілу низку діагностичних засобів, щоб допомогти медичним працівникам у веденні пацієнтів. Діагностика ТБ часто починається зі скринінгу симптомів, які не є специфічними для ТБ, враховуючи те, що кашель і лихоманка перетинаються з симптомами COVID-19 та інших респіраторних інфекцій. Крім того, хворі на ТБ можуть бути одночасно інфіковані ВІЛ, особливо в країнах Африки на південь від Сахари, і послуги з лікування обох захворювань зазвичай надаються на одних і тих же рівнях допомоги. Відносні діагностичні об’єми також досить неоднорідні і можуть бути низькими, якщо розглядати їх по захворюваннях і по днях в периферійних медичних центрах, що виправдовує необхідність тестування на кілька захворювань з використанням одного і того ж обладнання. Доступна інформаційна записка з описом міркувань щодо тестування на декілька захворювань *(*[*34*](#_bookmark57)*)*.

Всі рекомендовані наразі молекулярні діагностичні засоби для первинної діагностики ТБ включають тест на SARS-CoV-2, доступний на тій самій платформі, що і тест на ТБ, хоча не всі, можливо, отримали дозвіл регуляторних органів для такого використання. Деякі з платформ широко використовуються в діагностиці та лікуванні ЛЖВ, тоді як інші використовуються для виявлення резистентності бактерій до антимікробних препаратів. Платформи СНП можна використовувати для секвенування будь-яких нуклеїнових кислот, присутніх у зразку. Реагування на пандемію COVID-19 призвело до того, що в багатьох країнах, включаючи країни з низьким і середнім рівнем доходу, було створено потенціал для застосування технології СНП у рамках здійснення епіднагляду. Такий потенціал і досвід можуть бути доступними і можуть бути використані для сприяння швидкому впровадженню ТМЧ на основі технології таргетного СНП для діагностики ТБ. Рішення про вибір певного тесту та бренду також повинно враховувати обладнання, наявне в певних умовах, та наявну можливість додавання тестування на ТБ. Якщо на обладнанні планується тестування на декілька захворювань, краще використати платформи, що використовують підходи довільного доступу (наприклад, GeneXpert) або дозволяють проводити різні типи тестів в рамках однієї партії (наприклад, cobas, BD Max або тСНП).

Перевагою тестування на декілька захворювань є спільні фінансові витрати на закупівлю та обслуговування обладнання, а також задіяні людські ресурси. Ефективність також може бути досягнута, якщо тестування на декілька захворювань призводить до оптимального використання обладнання та розмірів партій; однак, якщо воно погано сплановане (наприклад, якщо не забезпечена

3. Впровадження нового діагностичного тесту 41

належна співпраця між вертикальними програмами по боротьбі з захворюваннями), таке тестування може мати протилежний ефект. Рівний доступ та спільне визначення пріоритетів тестування є важливими для забезпечення того, щоб люди з певним захворюванням не опинилися в несприятливому становищі. Наприклад, використання технології таргетного СНП для прийняття клінічних рішень має бути пріоритетнішим, ніж його використання для епіднагляду. Загальний бюджет лабораторій повинен забезпечувати справедливий розподіл на основі тягаря захворювання та потреб.

Тестування на декілька захворювань переважно корисне в умовах, коли окремими програмами проводиться лише невелика кількість тестів (наприклад, існує, ймовірно, невелика кількість людей з ЛС-ТБ, що можуть вимагати проведення таргетного СНП на щоденній основі). У цьому випадку пріоритетність таких зразків у серії та «наповнення» партії зразками SARS-CoV-2 або іншими зразками для епіднагляду може підвищити економічну ефективність. На противагу цьому, тестування на декілька захворювання буде менш актуальним там, де існує велика потреба в тестуванні на ТБ і ВІЛ, а інфраструктура створена для задоволення попиту. Тим не менш, тягар захворюваності та обсяги тестування змінюються з часом; отже, використання обладнання слід контролювати, а програми, можливо, доведеться адаптувати.

### Етапи та процеси впровадження нового діагностичного тесту

**Вставка 3.1 Основні етапи впровадження нового діагностичного тесту**

* Створити технічну робочу групу для керівництва процесом
* Встановити призначення нового тесту та оновити діагностичні алгоритми
* Розробити реалістичний план реалізації та бюджет поточних витрат
* Придбати та встановити обладнання у безпечних, функціональних лабораторіях з тестування
* Забезпечити надійну поставку якісних реактивів та витратних матеріалів
* Розробити СОП та клінічні протоколи
* Впровадження комплексної програми КЯ
* Реалізувати програми навчання, моніторингу та оцінювання компетентностей
* Контролювати та оцінювати впровадження та вплив нового тесту

В якості первинного етапу у впровадженні нового діагностичного тесту країни повинні переглянути стратегії, настанови та звіти ВООЗ, а також будь-які наявні посібники з впровадження від ВООЗ, ГЛІ, Фонду інноваційної діагностики (FIND) та партнерів-виконавців. Особливу увагу слід приділити стратегіям та рекомендаціям ВООЗ щодо використання тесту, обмежень тесту та інтерпретації результатів тестів.

Основні етапи впровадження нового тесту перелічені у Вставці 3.1. Серед найважливіших ранніх етапів слід вказати визначення наміченого використання нового тесту, розробку плану витрат на реалізацію, побудову інфраструктури (обладнання та засоби) та підготовку персоналу, який буде надавати послуги нового тестування.

42 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Як описано в Додатку 3 та в документі «*Використання технологій секвенування нового покоління для виявлення мутацій, асоційованих з лікарською стійкістю у комплексі Mycobacterium tuberculosis: технічний посібник»* (30), впровадження тестів на основі тСНП відбувається за тими ж основними етапами, що описані нижче, з деякими додатковими міркуваннями (наприклад, вартість обладнання, складність аналізу, потреба у висококваліфікованих лабораторних працівниках та ресурсах біоінформатики.

У Розділі 3.5 ключові етапи для впровадження діагностичного тесту згруповані за 10 основними напрямками:

* Напрямок 1 – Політики, складання бюджету та планування (Розділ 3.5.1)
* Напрямок 2 – Нормативно-правове регулювання (Розділ 3.5.2)
* Напрямок 3 – Обладнання (Розділ 3.5.3)
* Напрямок 4 – Ланцюг постачання (Розділ 3.5.4)
* Напрямок 5 – Процедури (Розділ 3.5.5)
* Напрямок 6 – Цифрові дані (Розділ 3.5.6)
* Напрямок 7 – Забезпечення якості, контроль на оцінка (Розділ 3.5.7)
* Напрямок 8 – Реєстрація та звітність (Розділ 3.5.8)
* Напрямок 9 – Підвищення кваліфікації та оцінка професійної підготовки (Розділ 3.5.9)
* Напрямок 10 – МіО (Розділ 3.5.10).

Надалі в цьому розділі обговорюються етапи в рамках кожного з цих напрямків.

###### Напрямок 1 – Політики, складання бюджету та планування

|  |
| --- |
| 1. **Створення технічної робочої групи (ТРГ), визначення функцій та обов’язків** 2. **Перегляд політик ВООЗ, наявних технічних посібників та інструкції щодо впровадження** 3. **Визначення нагальних та майбутніх цілей тестування** 4. **Оновлення національного діагностичного алгоритму та настанов** 5. **Проведення ситуаційного аналізу з урахуванням біобезпеки** 6. **Розробка плану поетапного впровадження** |

Етап 1.1 – Створення ТРГ та визначення функцій та обов’язків

Необхідним є створення ТРГ з представників усіх ключових зацікавлених сторін для керівництва процесом впровадження нових діагностичних тестів та технологій. Важливо залучити представників інших програм, якщо планується тестування на декілька захворювань. Створення TРГ повинні керувати представники МОЗ, НТП та НРЛДТ. Серед обов’язків TРГ має бути консультування МОЗ, НТП та НРЛДТ щодо впровадження тесту, розроблення плану впровадження, контролю за впровадженням тесту, оцінювання впливу та успішності впровадження тестування. До участі можуть бути запрошені представники наступних ключових зацікавлених сторін:

* МОЗ, НППТ, НРЛДТ та регіональних лабораторій;
* науково-дослідних інститутів або інших організацій, що мають досвід використання нового діагностичного тесту;
* партнерів-виконавців, зокрема тих, що не працюють у сфері діагностики та лікування ТБ;
* периферійних лабораторій та медичних закладів, які братимуть участь у тестуванні;
* контролюючих органів;
* фахівців з обробки даних або інформаційних технологій (ІТ);
* транспортних систем для перевезення зразків з подальшим проведенням тестування у централізованих або регіональних лабораторіях (ТБ та інші захворювання);
* представників спільноти; та
* клінічного персоналу.

Команду повинна очолювати відповідна кваліфікована особа, наприклад, співробітник національної лабораторії з діагностики ТБ або координатор лабораторії з НТП або НРЛДТ. Невід’ємною складовою процесу планування повинно бути визначення функцій та обов’язків членів групи з впровадження, а також зовнішніх партнерів та донорів.

Етап 1.2 – Перегляд політик ВООЗ, наявних технічних пособників та інструкцій щодо впровадження

Члени ТРГ повинні ознайомитись зі змістом відповідних політик, настанов та офіційних звітів ВООЗ, а також з будь-якими доступними посібниками щодо впровадження тестування, виданих ВООЗ, ГЛІ, FIND та партнерами з впровадження. Особливу увагу слід приділити політикам та рекомендаціям ВООЗ щодо використання тесту для допомоги у діагностиці ТБ або виявлення медикаментозної резистентності, обмежень щодо застосування тесту та інтерпретації результатів.

Етап 1.3 – Визначення нагальних та майбутніх цілей тестування

Слід чітко визначати мету, обсяг та передбачуване використання нового діагностичного тесту, оскільки це вплине на багато аспектів плану впровадження. Наприклад, лабораторна система або мережа, яка має надавати своєчасні результати для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів, дещо відрізняється від системи, яка проводить дослідження щодо медикаментозної резистентності раз на рік.

Етап 1.4 – Оновлення національного діагностичного алгоритму та настанов

TРГ має провести перегляд наявних національних діагностичних алгоритмів з огляду на передбачуване використання нового діагностичного тесту, враховуючи епідеміологічні показники країни, наявні алгоритми тестування, системи передачі зразків та інші оперативні аспекти, а також надати рекомендації МОЗ та НТП. У Розділі 4 докладно описано модельні алгоритми для використання тестів, рекомендованих ВООЗ.

ТРГ також повинна переглянути настанови щодо використання результатів нових діагностичних тестів при прийнятті рішень щодо лікування пацієнтів. Клінічні настанови мають містити чіткий протокол для лікарів, медсестер та медичних працівників щодо призначення нового діагностичного тесту, визначення цільових груп населення, описання процедури замовлення тестування та вказівки щодо інтерпретації, використання та повідомлення результатів тестування.

Етап 1.5 – Проведення ситуаційного аналізу з урахуванням біобезпеки

Для складання плану впровадження нового діагностичного тесту слід провести ситуаційний аналіз наявної лабораторної мережі та її потужності. Для більшості тестів ключові елементи, що підлягають оцінюванню, включають нормативні вимоги, лабораторну та мережеву інфраструктуру, наявну систему транспортування зразків, кваліфікацію персоналу, ІТ-можливості, зв’язок з діагностикою, наявність відповідних СОПів, ланцюгу поставок, фінансування та системи забезпечення якості. Під час оцінювання також необхідно визначити потребу щодо перегляду професійної підготовки, реєстрації даних та ведення звітності, а також методів проведення моніторингу та оцінки. Особливу увагу слід приділити системі перенаправлення зразків. Контрольний перелік для оцінювання системи перенаправлення зразків наведено у відповідній публікації ГЛІ (31), а контрольний перелік щодо впровадження тестів на основі технології тСНП наведено в технічному керівництві з СНП (30).

44 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Для потенційного місця проведення тестування необхідно провести детальну оцінку готовності лабораторії з точки зору матеріально-технічної бази, кадрового забезпечення та інфраструктури. Оскільки інфікування ТБ, набуте в лабораторії, є загальновизнаним ризиком для працівників лабораторії, проведення оцінки ризиків при проведенні нового тесту на потенційній ділянці є критично важливим, щоб забезпечити дотримання необхідних вимог біобезпеки до початку проведення нового тесту *(*[*35*](#_bookmark57)*)*.

Для впровадження ТМЧ на основі технології тСНП особливу увагу слід приділити наявності висококваліфікованого персоналу, здатного ретельно виконувати етапи підготовки бібліотеки, а також спроможності лабораторії аналізувати та зберігати великі обсяги даних. Вимоги до ІТ включають:

* належні обчислювальні ресурси, включаючи інструментальний комп'ютер та комп'ютери для аналізу даних;
* достатній обсяг пам'яті для зберігання даних (локальні або хмарні сервіси), включаючи зовнішнє сховище для резервного копіювання даних;
* належні заходи безпеки даних;
* доступ до інструментів аналізу даних;
* персонал, навчений користуватися інструментами аналізу даних СНП;
* ІТ-ресурси та досвід для встановлення та постійного обслуговування обладнання, програмного забезпечення та мереж; та
* мережа та високошвидкісне підключення до Інтернету; рішення для передачі даних для зв'язку даних СНП з іншими відповідними даними про пацієнтів.

Етап 1.6 – Розробка плану поетапного впровадження

Останнім етапом цього напрямку є розробка детального плану поетапного впровадження із визначенням пріоритетів, цілей, вартості та термінів виконання. Часто задля впровадження нового тестування необхідним є подолання потенційних перешкод, до яких належать витрати на інструментарій, допоміжне обладнання та витратні матеріали; відповідність вимогам щодо вдосконалення або створення необхідної лабораторної та мережевої інфраструктури (наприклад, системи транспортування зразків); потреба у спеціалізованому, кваліфікованому та підготовленому належним чином персоналі; потреба в експертній технічній допомозі; забезпечення конфіденційності даних пацієнтів; створення системи забезпечення якості.

Для успішної реалізації плану потрібні фінансові та кадрові ресурси з боку МОЗ або НТП із наданням підтримки партнерами-виконавцями. Слід розробити бюджет у співпраці з ключовими партнерами із визначенням переліку необхідних заходів. Бюджетні розрахунки узагальнено у Додатку 1.

Через високу вартість ТМЧ на основі технології тСНП (наприклад, початкове обладнання та поточні витрати) необхідний ретельно розроблений план, що охоплює всі витрати на впровадження та експлуатацію. Обсяги тестування і розміри партій впливатимуть на вартість і час виконання ТМЧ на основі технології СНП; вони детально описані в інших розділах *(*[*30*](#_bookmark56)*)*.

3. Впровадження нового діагностичного тесту 45

###### Напрямок 2 – Нормативно-правове регулювання

|  |
| --- |
| **2.1 – Визначення вимог до імпорту**  **2.2 – Проведення національних валідаційних та верифікаційних досліджень, за потреби**  **2.3 – Завершення національних регуляторних процедур** |

Етап 2.1 – Визначення вимог до імпорту

Необхідним є отримання консультації у національних органах для визначення відповідної процедури для імпорту. Країни повинні тісно співпрацювати з виробниками та уповноваженими постачальниками обладнання й витратних матеріалів із визначенням вимог до імпорту та реєстрації, ініціюючи, за потреби, верифікацію на національному рівні.

Етап 2.2 – Проведення національних валідаційних та верифікаційних досліджень, за потреби

Валідація включає проведення широкомасштабних оціночних досліджень для вимірювання ефективності тесту, якщо існує ймовірність того, що специфічні для країни фактори (наприклад, поширеність різних мутацій або штамів мікроорганізмів) можуть спричинити суттєве відхилення ефективності від результатів виробника або інших оціночних досліджень. Валідація також необхідна перед початком тестування клінічних зразків у випадках, коли лабораторії застосовують нестандартні або модифіковані методи, використовують тести, що виходять за рамки їхнього призначення (наприклад, на зразках, для яких тест не був валідований), або використовують методи, розроблені власними силами. Ці дослідження, окрім тестування добре охарактеризованої групи відомих позитивних і негативних зразків, можуть включати проспективне тестування поточного золотого стандарту і нового тесту паралельно на клінічних зразках *(*[*36*](#_bookmark57)*)*.

Верифікація включає невеликі за обсягом дослідження з оцінки методу у випадках, коли комерційні тести використовуються відповідно до призначення виробника. Зазвичай це передбачає тестування добре охарактеризованої групи відомих позитивних і негативних зразків (у сліпий спосіб) відповідно до вимог національних або міжнародних схем акредитації (37). Валідаційні дослідження є невід'ємною частиною процесу огляду ВООЗ і розробки рекомендацій щодо використання нового тесту. Після того, як результати широкомасштабних валідаційних досліджень були опубліковані і цільові характеристики тесту були встановлені, лабораторіям, які впроваджують метод, не потрібно повторювати такі широкомасштабні дослідження. Замість цього лабораторії, що впроваджують метод, повинні провести невеликі верифікаційні дослідження, щоб продемонструвати, що лабораторія може досягти тих самих характеристик, які були отримані під час валідаційних досліджень, при використанні тесту, як описано в цих валідаційних дослідженнях, і встановити, що метод придатний для використання за призначенням у групі населення, яку тестують. Країни повинні самостійно визначати необхідність верифікації на основі національних настанов та вимог до акредитації.

Наприклад, при плануванні верифікаційного дослідження на основі технології тСНП (38) слід враховувати наступне:

* Необхідно скласти детальний протокол із зазначенням кількості та типів зразків, що підлягають тестуванню, і визначенням критеріїв, які повинні бути виконані, щоб продемонструвати, що лабораторія може досягти запланованих показників ефективності.

46 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* Якщо таргетне СНП проводиться в декількох лабораторіях, більш широке верифікаційне дослідження може бути проведене в національно визнаній випробувальній лабораторії (наприклад, 30-50 зразків, які охоплюють всі препарати, що підлягають перевірці, і містять баланс чутливих і резистентних ізолятів), а в інших лабораторіях можуть бути проведені обмежені верифікаційні дослідження з метою економії коштів і підвищення ефективності.
* Для верифікації слід вибрати суміш зразків, яка дасть результати на рівні порогових значень тесту (наприклад, суміш позитивних і негативних результатів) і дозволить отримати різноманітні напівкількісні результати. Зразками для верифікації можуть бути залишки мокротиння або заморожені зразки мокротиння з відомими результатами, збережені клінічні ізоляти або кваліфіковані тестові панелі. Країни повинні вибирати різноманітні штами для верифікації, виходячи з місцевої епідеміології.
* Відтворюваність і повторюваність можна оцінити шляхом тестування трьох контрольних зразків, від трьох до п'яти разів кожен.
* Необхідно скласти звіт про перевірку, порівняти спостережувані параметри продуктивності з опублікованими характеристиками і прийняти рішення про прийнятність.

Етап 2.3 – Завершення національних регуляторних процедур

Країни повинні тісно співпрацювати з відповідними державними органами, виробниками та уповноваженими постачальниками послуг для виконання вимог національного регуляторного органу. Необхідно надати достатньо часу для подання заявки та надання будь-яких необхідних додаткових доказів.

###### Напрямок 3 – Обладнання

|  |
| --- |
| 1. **Вибір, закупівля, встановлення та налаштування обладнання** 2. **Перевірка та обслуговування обладнання** 3. **Оцінка готовності лабораторії з тестування та забезпечення її безпеки й функціональності** |

Етап 3.1 – Вибір, закупівля, встановлення та налаштування обладнання

Важливим етапом процесу впровадження є вибір належного обладнання, яке може бути використане для проведення нового діагностичного тестування, що відповідає потребам клінічної або мікробіологічної лабораторії. Вибір обладнання відповідно до вимог певної країни залежатиме від призначення діагностичного тесту. Загалом, важливо вибрати інструмент, що знаходиться у широкому доступі, має хорошу дистрибуцію та підтримку від виробника. На додаток до інструменту для тестування, деякі тести вимагають використання спеціалізованих допоміжних інструментів.

Для забезпечення економічної ефективності послуг з тестування слід розглянути питання інтеграції тестування на ТБ до вже наявних платформ з тестування, якщо це можливо (34). В умовах, де послуги з діагностики ТБ є автономними та існує необхідність у проведенні великої кількості тестувань на ТБ, перевагу можна надавати спеціалізованому обладнанню.

Незалежно від вибору обладнання, зазвичай потрібне експертне налаштування, а встановлення виконуватимуть інженери виробника або уповноважений постачальник послуг. Деякі автоматизовані ТАНК помірної складності можуть вимагати модифікації інфраструктури для розміщення обладнання. Слід враховувати можливість виникнення певних складнощів під час встановлення обладнання, зокрема різницю у наявних та встановлених виробником джерелах електропостачання та параметрах резервного копіювання, якість електропостачання, вимоги для експлуатації лабораторії (наприклад,

3. Впровадження нового діагностичного тесту 47

максимальна температура), вимоги щодо біобезпеки та вентиляції, наявність обчислювального обладнання та програмного забезпечення, план технічного обслуговування (наприклад, щотижнево, щомісяця або перевірка обладнання перед початком експлуатації), гарантійний термін та необхідну професійну підготовку.

Рекомендації щодо вибору мВРД були опубліковані в *Посібнику з вибору молекулярних швидких діагностичних тестів, рекомендованих ВООЗ для виявлення туберкульозу та лікарсько-стійкого туберкульозу* (17). Керівництво з вибору обладнання для СНП доступне в інших джерелах (30)*.*

Етап 3.2 – Перевірка та обслуговування обладнання

Все обладнання повинно бути «придатними для використання за призначенням», що забезпечують шляхом проведення верифікації з використанням визначених позитивних та/або негативних зразків до початку тестування клінічних зразків. Верифікацію обладнання проводять під час встановлення, після сервісного обслуговування чи калібрування або після його переміщення.

Більшість тестів виконують на прецизійній апаратурі, що потребує проведення регулярного профілактичного обслуговування, а також спеціальної технічної та сервісної підтримки. Для забезпечення належної роботи обладнання кінцевий користувач має регулярно проводити профілактичне обслуговування. За потреби постачальники або уповноважені постачальники послуг повинні виконувати на вимогу технічне обслуговування. Країни повинні скористатися будь-якими наявними розширеними гарантіями або контрактами на обслуговування для забезпечення максимального подовження терміну функціонування обладнання.

Етап 3.3 – Оцінка готовності лабораторії з тестування та забезпечення її безпеки й функціональності

НТП або НРЛДТ зазвичай визначають лабораторії для проведення діагностичного тестування, враховуючи такі фактори як епідеміологія ТБ, географічне розташування, обсяг запланованих до проведення тестувань, наявність кваліфікованого персоналу, ефективність мереж перенаправлення та доступ пацієнтів до послуг. Перед початком тестування клінічних зразків в кожній лабораторії необхідно провести оцінювання щодо готовності до роботи за допомогою стандартизованого контрольного переліку. Крім того, в наявних лабораторіях з тестування слід регулярно проводити оцінювання щодо дотримання правил безпеки та експлуатаційних норм.

Обладнання для проведення тестування у діючій лабораторії повинно бути належним чином розміщено у чистому, безпечному та відповідному місці. Більшість обладнання потребуватиме безперебійного живлення та дотримання відповідних умов роботи і зберігання (тобто дотримання вимог щодо контролю вологості та температури). Для влаштування безпечного робочого середовища необхідним є дотримання рекомендацій ВООЗ щодо біобезпеки при проведенні діагностичного тестування у відповідних закладах з наявністю потужної вентиляції; також необхідним є використання відповідних засобів індивідуального захисту та належне дотримання регламенту щодо безпечної утилізації біологічних відходів. Недотримання функціональності та безпечності робочого середовища може вплинути на якість та надійність тестування.

48 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

###### Напрямок 4 – Ланцюг постачання

|  |
| --- |
| 1. **Перегляд процедури планування, замовлення та розповсюдження** 2. **Розробка процедури контролю якості реактивів та терміну їхньої придатності** |

Етап 4.1 – Перегляд процедури планування, замовлення та розповсюдження

Безперервне постачання реактивів та витратних матеріалів до лабораторій з тестування є надзвичайно важливим для забезпечення технічного потенціалу на ранніх етапах впровадження (запобігання виникненню тривалих затримок між професійною підготовкою та наявністю реактивів і витратних матеріалів) та безперебійного надання послуг впродовж планового використання. Для забезпечення безперебійного постачання реактивів та витратних матеріалів необхідним є:

* залучення кваліфікованого персоналу лабораторії до визначення специфікацій реактивів, витратних матеріалів та обладнання; та оптимізація процедури розподілу імпортної та внутрішньої продукції для дотримання терміну зберігання реактивів та витратних матеріалів з моменту отримання їх лабораторією;
* ретельний моніторинг норм споживання, відстеження термінів зберігання реактивів та планування майбутніх поставок для уникнення закінчення терміну придатності та попередження нестачі;
* ретельне планування професійної підготовки персоналу лабораторій та встановлення обладнання перед відвантаженням реактивів;
* постійний моніторинг всіх етапів ланцюга закупівель і постачання для гарантування мінімізації затримок та забезпечення лабораторій необхідними реактивами згідно запланованого графіку; та
* регулярна переоцінка стратегій закупівель та дистрибуції, щоб забезпечити їхню відповідність потребам та поточній ситуації.

Етап 4.2 – Розробка процедури контролю якості реактивів та терміну їхньої придатності

При розробленні системи закупівель та постачання слід враховувати термін придатності реактивів та відповідні умови їхнього зберігання. Для забезпечення отримання якісних результатів тестування керівники лабораторії повинні контролювати якість реактивів та відстежувати термін їхньої придатності. Крім того, для забезпечення якості тестування та загальної безпеки лабораторія повинна визначити СОПи щодо поводження з реактивами та хімічними речовинами, які використовують при проведенні дослідження. Термін придатності реагентів для СНП зазвичай короткий; отже, необхідне ретельне планування, щоб уникнути закінчення терміну придатності наборів і, як наслідок, високих витрат на тестування.

Тестування нової партії (також відомі як перевірка від партії до партії) слід проводити при отриманні нової партії реактивів або тест-наборів. Така перевірка зазвичай складається з тестування зразка із нового постачання та порівняння результатів зі зразками попередньої партії з визначеною результативністю. Тестування нових партій комерційно доступних тестових наборів зазвичай проводять на центральному (наприклад, НРЛДТ) або регіональному рівні, оскільки це гарантує, що поставки тестових наборів у разі виникнення проблем не поширюватимуться далі. У лабораторіях з тестування необхідним є проведення перевірки нових партій реактивів, які готують саме в цій лабораторії; також може знадобитися проведення моніторингу щодо умов транспортування та зберігання тестових наборів після їхньої доставки в країну. Для контролю якості (КЯ) при перевірці нових партій реактивів ВООЗ рекомендує використовувати позитивний та негативний контролі.

3. Впровадження нового діагностичного тесту 49

###### Напрямок 5 – Процедури

|  |
| --- |
| **5.1 – Розробка СОПів**  **5.2 – Оновлення клінічних процедур та покращення клініко-лабораторної взаємодії** |

Етап 5.1 – Розробка СОПів

Залежно від цільового застосування або використання діагностичного тесту, процедури повинні бути визначені, відібрані, розроблені або адаптовані для:

* визначення пацієнтів, яким слід проводити тест;
* збору, обробки, зберігання та транспортування зразків до лабораторії, яка проводить тестування;
* лабораторного тестування;
* аналізу даних, безпеки та конфіденційності (див. Напрямок 6);
* контролю процесу (внутрішній КЯ) та зовнішнього оцінювання якості (див. Напрямок 7);
* реєстрації даних та ведення звітності щодо результатів (див. Напрямок 8); та
* поводження з відходами.

Важливим є створення низки чітко визначених всеохоплюючих СОПів, що стосуються всього процесу лабораторного тестування від забору зразків до звітування щодо отриманих результатів, оскільки виникнення помилки на будь-якому етапі може значною мірою впливати на якість тестування. Деякі СОПи ґрунтуються на протоколах виробника, що входять до комерційних наборів, тоді як інші – потребуватимуть подальшої розробки. СОПи повинні бути доступними для персоналу та регулярно оновлюватися.

Етап 5.2 – Оновлення клінічних процедур та покращення клініко-лабораторної взаємодії

Комплексний план впровадження нового діагностичного тесту повинен охоплювати всі відповідні частини діагностичного процесу, а не лише лабораторне тестування. Окрім лабораторних СОПів, необхідним є створення чітких клінічних протоколів та рекомендацій із зазначенням параметрів відбору пацієнтів для тестування, замовленням тестів, інтерпретацією результатів тестувань, звітуванням та прийняттям рішень щодо догляду за пацієнтами. Весь персонал, який бере участь у діагностиці та лікуванні пацієнтів, повинен знати про заплановані зміни перед впровадженням нового діагностичного тесту або внесенням будь-яких змін до існуючих процедур тестування, також персонал повинен пройти відповідне навчання. Персонал лабораторій також має ознайомитися зі всією процедурою під час проходження професійної підготовки у поєднанні з вивченням стандартизованих друкованих матеріалів, розроблених НТП.

Необхідно відстежувати швидкість замовлення нового тесту для гарантії використання саме його медичним персоналом всіх лабораторій, в яких це передбачено. Медичний персонал лабораторій з низькими показниками якості проведеного тестування може потребувати проведення додаткової професійної підготовки.

50 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

###### Напрямок 6 – Цифрові дані

|  |
| --- |
| **6.1 – Розширення обсягу використання цифрових даних та зв’язок з діагностикою**  **6.2 – Розробка процедури резервного копіювання даних, безпеки та конфіденційності**  **6.3 – Розробка вимог до даних для тестування на основі технології тСНП** |

Етап 6.1 – Розширення обсягу використання цифрових даних та зв’язок з діагностикою

Багато новітніх платформ для тестування пропонують можливість використовувати цифрові дані. План впровадження повинен враховувати вимоги до програмного та апаратного забезпечення, щоб скористатися перевагами цифрових даних. «Зв'язок з діагностикою» означає можливість підключення діагностичних тестових пристроїв, які видають результати в цифровому форматі, таким чином, щоб надійно передавати дані різним користувачам (39). Ключовими особливостями систем є можливість віддаленого моніторингу продуктивності, проведення контролю якості та управління запасами. Завдяки віддаленому моніторингу призначені особи можуть використовувати будь-який комп'ютер з доступом до Інтернету для доступу до програмного забезпечення, забезпечуючи огляд об'єктів, пристроїв і товарів у мережі. Програмне забезпечення може відстежувати споживання та запаси, щоб уникнути дефіциту та прострочених поставок. Воно також може ідентифікувати партії товарів або конкретні прилади з низькою продуктивністю або аномальним рівнем помилок для цілей контролю якості і надавати превентивну послугу, щоб уникнути виходу приладів з ладу. Цей підхід є високоефективним способом забезпечення належного функціонування мережі діагностичних приладів; він також корисний для звітування та зв'язку з лікувальними установами.

Дані, результати та оновлення інформації також можуть автоматично передаватися до:

* клініцистів і пацієнтів, що дозволяє пришвидшити спостереження за пацієнтами;
* системи управління лабораторною інформацією або електронних реєстрів, що скорочує час роботи персоналу і ймовірність помилок при транскрипції, а також значно полегшує процеси моніторингу та оцінки; і
* НПТ, щоб допомогти у спостереженні за тенденціями захворювання або моделями та показниками резистентності, а також посилити спроможність НПТ генерувати дані, необхідні для індикаторів ефективності Стратегії з подолання туберкульозу.

Етап 6.2 – Розробка процедури резервного копіювання даних, безпеки та конфіденційності

У будь-якій електронній системі даних існує ризик втрати даних тестування. Важливо мати СОП для регулярного резервного копіювання даних (наприклад, на зовнішній накопичувач), а також СОП для пошуку даних. Також необхідні політики і процедури для забезпечення безпеки лабораторних даних і конфіденційності даних пацієнтів відповідно до національних і міжнародних норм. Антивірусне програмне забезпечення має бути встановлене та постійно оновлюватися. Для забезпечення конфіденційності, захисту особистої інформації та запобігання порушенням даних несанкціонованими користувачами слід запровадити обмеження доступу. Необхідно розробити та впровадити політику доступу до даних та управління ними.

Етап 6.3 – Розробка вимог до даних для тестування на основі технології СНП

На цьому етапі коротко описуються вимоги до зберігання даних, інструментів аналізу даних та протоколів обміну даними, необхідних для проведення тестування на основі технології тСНП. Може

3. Впровадження нового діагностичного тесту 51

знадобитися технічна допомога ІТ-експерта або відділу. Контрольний список для оцінки готовності ІТ та даних включено до контрольного списку готовності ділянки в Додатку 3 до Посібника ВООЗ з впровадження *(*[*30*](#_bookmark56)*).*

План зберігання даних та обчислень

Належне безпечне зберігання даних має важливе значення для успішного проведення таргетного СНП. Кожен цикл таргетного СНП може генерувати тисячі мегабайт даних (див. Додаток 9 до Керівництва ВООЗ з впровадження (30)). Наприклад, при використанні «настільних» платформ для СНП протягом 24-48 годин генерується 7,5-15 гігабайт даних. Один цикл секвенування може включати до 24-48 зразків для ПГС або 96 зразків для тСНП.

Варіанти зберігання даних включають комп'ютерні жорсткі диски або зовнішні жорсткі диски (жорсткий диск об'ємом 1 терабайт може зберігати файли СНП до 1500 зразків); флеш-накопичувачі великої ємності (також відомі як карти пам'яті або флешки); масштабований локальний обчислювальний кластер; і хмарні системи (наприклад, Illumina BaseSpace, Google Cloud і Amazon Drive).

Вибір аналітичних інструментів

В останні роки з'явилося багато комерційних і загальнодоступних систем аналізу даних, які роблять аналіз даних СНП МБТК доступним як для неспеціалістів, так і для експертів з біоінформатики (29). Фактори, які слід враховувати при виборі інструменту або інструментів, які найкраще підходять для цільового використання даних СНП, включають сумісність з даними, що виводяться інструментом СНП, тип отриманої інформації, обчислювальні ресурси і досвід біоінформатики, необхідні на місцевому рівні, а також час, необхідний для завершення аналізу. Цільові рішення для СНП, включені в останні рекомендації, містять власне програмне забезпечення, яке аналізує завантажене користувачем зчитування послідовності і експортує його у вигляді результатів, які можна інтерпретувати.

Розробка процедури обміну даними та забезпечення конфіденційності

Оскільки при СНП генеруються послідовності будь-якої ДНК, присутньої у зразку, лабораторії повинні бути особливо обережними з даними про послідовності, отриманими з клінічних зразків людини (наприклад, зразків мокротиння, які можуть містити значну кількість людської ДНК). Наразі дві особливості процедур СНП для ТБ пом'якшують цей ризик: процес виділення бактерій шляхом культивування повинен усунути ризик секвенування будь-якої людської ДНК; і етап ампліфікації або захоплення, який використовується при обробці клінічних зразків для таргетного СНП, служить для мінімізації відносної кількості людської ДНК, яка секвенується. Крім того, більшість біоінформатичних пайплайнів включають етапи відсіювання будь-яких зчитувань послідовностей, які співпадають з геномом людини, перед тим, як ділитися даними секвенування для ТБ.

52 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

###### Напрямок 7 – Забезпечення якості, контроль та оцінка

|  |
| --- |
| 1. **Впровадження комплексної програми КЯ** 2. **Встановлення та моніторинг КЯ** 3. **Розробка програми ЗОЯ** 4. **Моніторинг та аналіз показників якості** |

Етап 7.1 – Впровадження комплексної програми КЯ

Для забезпечення точності, надійності та відтворюваності результатів тестування необхідна комплексна програма контролю або управління якістю. Основні елементи системи контролю якості включають:

* СОП, професійна підготовка та визначення рівня компетентності (Напрямок 9);
* перевірка та обслуговування обладнання (Напрямок 3);
* валідація або верифікація методу (Напрямок 2);
* тестування від партії до партії (Напрямок 4);
* внутрішній КЯ;
* зовнішнє оцінювання якості (ЗОЯ); та
* моніторинг показників та постійне покращення якості.

Загальний комплекс важливих елементів системи ЗЯ наведено у *Практичному посібнику щодо посилення потенціалу лабораторій, які проводять тестування на ТБ, оновлення 2022 року (36)*.У цьому розділі наведено інформацію щодо КЯ, ЗОЯ та показників моніторингу якості.

Етап 7.2 – Встановлення та моніторинг КЯ

За допомогою КЯ проводять моніторинг аналітичної фази тестування з метою виявлення помилок, пов’язаних з умовами навколишнього середовища або роботою оператора, до моменту повідомлення результатів. Внутрішній КЯ зазвичай передбачає перевірку контрольних зразків або відомих речовин одночасно з перевіркою за таким самим принципом зразків пацієнта для контролю правильності та точності результатів. Якщо результати КЯ неприйнятні (наприклад, позитивні результати отримані на негативних контрольних зразках), такі результати пацієнтам *не* повідомляють.

Внаслідок складності робочого процесу таргетного СНП та необхідності використання декількох наборів реагентів і процесів, особливо важливо проводити перевірку якості після кожного з основних етапів процесу. Оцінці підлягає наступне:

* *зразки* – джерело, кількість та якість вихідного зразка (наприклад, зразки мокротиння);
* *виділення ДНК* – якість та кількість виділеної ДНК;
* *підготовка бібліотеки* – якість та кількість створеної бібліотеки;
* *секвенування –* якість циклу та розпізнавання азотистих основ;
* *збірка та аналіз послідовностей* – частка покриття, глибина покриття та оцінка якості складання генетичної мапи; та
* *виділення варіанту* – якість виділеного варіанту, зсув ланцюга та частота алелів.

3. Впровадження нового діагностичного тесту 53

Етап 7.3 – Розробка програми ЗОЯ

Програма ЗОЯ включає моніторинг показників якості та ефективності, перевірку кваліфікації персоналу, повторну перевірку або проведення порівнянь між лабораторіями, регулярний нагляд для надання підтримки на місцях та своєчасних зауважень, коригування та подальші заходи. Нагляд на місцях слід насамперед проводити у лабораторіях з незадовільними показниками ефективності, виявленими під час перевірки кваліфікації персоналу, щомісячного моніторингу показників ефективності або за результатами оцінювання лабораторій. Нехтування реєстрацією у комплексній програмі ЗОЯ – це втрачена можливість виявити та виправити проблеми, що впливають на якість тестування.

Структура управління програмою ЗОЯ на національному та наглядовому рівнях, ймовірно, буде варіювати залежно від країни. У багатьох країнах впровадження національної політики та процедури тестування координують на центральному рівні МОЗ, НТП або НРЛДТ. За деяких умов, особливо у великих країнах, ця діяльність може бути децентралізована до регіонального рівня. Зазвичай на центральному рівні визначають стратегію, здійснюють керівництво та проводять стандартизовані заходи щодо ЗЯ, тоді як на регіональному та районному рівнях контролюють ЗЯ та дотримання процедур. Зі свого боку, зібрані у центрах тестування дані аналізують на регіональному та центральному рівнях і використовують для інформування та оновлення стратегій і процедур.

Перевірка кваліфікації

Для багатьох лабораторних тестів програма ЗОЯ включає перевірку кваліфікації для визначення якості результатів, отриманих у лабораторії з тестування. При перевірці кваліфікації порівнюють результати лабораторії, в якій проводять тестування, з референтними результатами для отримання порівняння між лабораторіями. Метою такого дослідження є виявлення лабораторій із суттєвими недоліками тестування, надання допомоги і підтримки лабораторіям з найбільш низькими показниками та оцінювання рівня кваліфікації персоналу після проведення професійної підготовки.

Повторна перевірка зразків

Порівняння між лабораторіями можна також використовувати як зовнішнє оцінювання якості. Зазвичай це включає повторне тестування зразків у лабораторії вищого рівня. Більшість ТБ лабораторій знайомі з таким підходом, оскільки сліпа повторна перевірка є звичайним методом ЗОЯ для мікроскопії мокротиння на КСБ.

Контрольні візити

Проведення контрольних візитів у лабораторії є особливо важливим на ранніх етапах впровадження нового тесту, оскільки вони підвищують мотивацію та забезпечують підтримку персоналу. Контрольні візити також є хорошою можливістю для підвищення кваліфікації, наставництва, консультування щодо усунення неполадок і технічних оновлень. Оцінювання на місцях повинно бути задокументовано з використанням стандартизованих контрольних переліків для забезпечення узгодженості та повноти даних, а також для проведення моніторингу тенденцій, контролю за виконанням рекомендацій та коригувальних заходів. Програма контролю на місцях потребує ретельного планування та забезпечення ресурсами (як фінансових, так і кадрових).

Етап 7.4 – Моніторинг та аналіз показників якості

Поточний моніторинг показників якості, також відомих як показники ефективності, є важливим елементом забезпечення якості для будь-якого діагностичного тестування. Окрім врахування загальних показників якості роботи лабораторії, рекомендованих у практичному керівництві щодо посилення потенціалу ТБ лабораторій, оновлення 2022 року *(36),* слід адаптувати до міжнародних настанов або

54 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

розробити з нуля показники якості, характерні для нового тестування. Індикатори якості для ТМЧ на основі технології СНП були розроблені та описані в посібнику ВООЗ з впровадження (30). Індикатори повинні збиратися з використанням стандартизованого формату та аналізуватися щомісяця або щокварталу з розбивкою за тестами.

У межах програм слід встановити базовий рівень для всіх показників. Також потрібно встановити цільові параметри для всіх відстежуваних показників, а будь-яку необґрунтовану зміну показників якості (наприклад, збільшення частоти виникнення помилок або зміну показників отримання позитивних результатів щодо МБТК) слід задокументувати та дослідити. Стандартний перелік показників якості слід використовувати в усіх лабораторіях, які проводять певний тест, для проведення подальшого порівняння між цими лабораторіями.

Постійне покращення якості – це циклічний, безперервний, заснований на отриманих даних підхід для підвищення якості діагностичного тестування. Процес ґрунтується на проведенні моніторингу показників якості, плануванні інтервенцій для корекції чи покращення результатів діяльності та впровадженні інтервенцій. Керівник лабораторії має перевіряти показники, а у випадку виявлення будь-яких неочікуваних результатів або тенденцій – застосовувати коригувальні заходи. Документування коригувальних заходів із зазначенням подальшого покращення і нормалізації лабораторних показників після проведення таких заходів мають важливе значення для процесу тестування.

###### Напрямок 8 – Реєстрація та звітність

|  |
| --- |
| **8.1 – Перегляд та оновлення форм дослідження та звітності**  **8.2 – Перегляд та оновлення лабораторних та клінічних реєстрів** |

Етап 8.1 – Перегляд та оновлення форм дослідження та звітності

Може виникнути необхідність переглянути поточну форму запиту на проведення тесту (тобто форму запиту на дослідження зразка), щоб включити в неї новий діагностичний тест. Країни повинні визначити, чи є потреба в оновленні бланків заявок на тестування, враховуючи вартість і час, необхідний для такого перегляду. Якщо така система ще не створена, країни повинні створити систему нумерації для ідентифікації повторних зразків від однієї і тієї ж особи, щоб контролювати частку і результати повторних тестів.

З огляду на те, що дані про пацієнта (наприклад, статус лікування) є критично важливими для правильної інтерпретації результатів тесту, програми повинні забезпечити, щоб форма запиту на проведення тесту містила таку інформацію. У багатьох країнах форми запитів вже містять поля для таких даних; однак іноді дані можуть або не вводитися в деякі з цих полів, або вводитися непослідовно. Необхідно проводити повторні тренінги для клінічного та лабораторного персоналу, щоб забезпечити правильне заповнення форм та їх належне оформлення.

Форми, що використовуються для звітування про результати тестування, повинні забезпечити баланс між необхідністю передати інформацію про тест, а також інформацію, яка необхідна для того, щоб лікар міг інтерпретувати результати та оперативно діяти відповідно до них. Формат, який легко читається, є важливим, оскільки лікарі, які інтерпретують результати тесту, можуть мати різний досвід та володіти різними знаннями. Крім того, щоб уникнути плутанини, результати повинні надаватися лише для лікарських засобів, які використовуються в країні, і відповідати національним настановам.

3. Впровадження нового діагностичного тесту 55

Наприклад, ВООЗ не рекомендує застосовувати AMK, за винятком людей з ШЛС-ТБ; отже, результати ТМЧ слід повідомляти лише тоді, коли вони мають значення для прийняття клінічних рішень.

Зручний для читання формат особливо важливий для результатів тестів на основі технології тСНП, оскільки ці тести генерують велику кількість даних. Як мінімум, звітна форма повинна містити унікальний ідентифікатор пацієнта; крім того, для кожного проаналізованого препарату звітна форма і база даних повинні містити інформацію про проаналізовані гени, будь-які виявлені мутації, а також відповідну довірчу оцінку і профіль резистентності для кожного препарату. Рекомендується, щоб результати звіту відповідали критеріям якості (наприклад, щонайменше 10 успішних зчитувань на основу для гена, що становить інтерес).

Раніше глобальний консорціум очолював процес досягнення консенсусу щодо стандартизації мови звітності про результати ТМЧ на основі СНП та створення загальної форми звітності про результати ТМЧ на основі СНП (40). Ці консенсусні форми призначені для звітування про результати ТМЧ на основі СНП клініцистам для використання при прийнятті рішень щодо лікування пацієнтів, але також можуть бути корисними для розробки форм звітності для системи епіднагляду за ЛС-ТБ.

Етап 8.2 – Перегляд та оновлення лабораторних та клінічних реєстрів

Існуючі лабораторні та клінічні реєстри, які базуються на системі звітності ВООЗ (15), можуть потребувати модифікації для реєстрації результатів діагностичних тестів, що впроваджуються. Форми для лабораторних записів також можуть потребувати модифікації. Країни повинні впровадити стандартизований підхід до реєстрації результатів тестування в лабораторних і клінічних реєстрах і послідовно використовувати цей підхід у всіх лабораторіях і клінічних установах. Країнам з електронними системами управління лабораторною інформацією може знадобитися включити нові тести в програмне забезпечення.

###### Напрямок 9 – Підвищення кваліфікації та оцінка професійної підготовки

|  |
| --- |
| **9.1 – Розробка технічного завдання та посадових інструкцій**  **9.2 – Розробка та впровадження програми підготовки та стратегії навчання**  **9.3 – Оцінка та реєстрація компетентності персоналу**  **9.4 – Забезпечення наставництва та підтримки після навчання** |

Етап 9.1 – Розробка ТЗ та посадових інструкцій

Успішне проведення діагностичного тесту залежатиме від кваліфікації, підготовки та досвіду персоналу лабораторії, який бере участь у тестуванні. Це буде особливо важливо для більш технічно складних методів тестування, таких як тСНП. Для персоналу, залученого до проведення діагностичного тестування, необхідно розробити посадові інструкції з чітко визначеними функціями та обов'язками, а також необхідними компетенціями та навичками.

Етап 9.2 – Розробка та впровадження програм підготовки та стратегії навчання

Професійна підготовка та оцінювання компетентності мають вирішальне значення для забезпечення якості результатів тестування, і їх слід пропонувати різним рівням персоналу (наприклад, керівникам, старшим технологам, технічному персоналу та лаборантам). Впровадження діагностичного тесту вимагає професійної підготовки, яка виходить за межі необхідних для проведення тестування етапів,

56 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

а навчання, яке забезпечує виробник у місці проведення тестувань після встановлення обладнання, здебільшого є занадто коротким, щоб охопити заходи із ЗЯ. Керівник лабораторії з тестування повинен забезпечити проходження персоналом лабораторії професійної підготовки для роботи та технічного обслуговування обладнання для тестування, правильного виконання тесту та дотримання пов’язаних з цим заходів із ЗЯ.

Професійну підготовку лікарів слід проводити одночасно з підготовкою персоналу лабораторії для гарантування, що всі клініцисти, які беруть участь в обстеженні та догляді за хворими на ТБ: розуміють переваги та обмеження нового тесту, та готові до нового алгоритму тестування із дотриманням вимог, визначених для процесу проведення тесту, вимог до зразків, процедури передачі зразка та інтерпретації результатів.

Етап 9.3 – Оцінка та реєстрація компетентності персоналу

Оцінювання компетентності слід проводити відразу після професійної підготовки і періодично після цього (наприклад, щорічно) зі застосуванням стандартизованого шаблону. Така оцінка має включати оцінювання рівня обізнаності та навичок для виконання кожного із завдань, що стосуються проведення діагностичного тесту. Оцінювання повинен проводити досвідчений користувач тесту або інструктор, і цей процес повинен включати спостереження за оцінюваною особою, яка незалежно виконує кожне з необхідних завдань. Для визначення компетентності можна звертатися до групи експертів з кваліфікаційного оцінювання. Результати такої перевірки слід документувати в особових справах.

Етап 9.4 – Забезпечення наставництва та підтримки після навчання

Наставництво та підтримка після початкового навчання допоможуть забезпечити успіх у впровадженні діагностичного тесту та дозволять програмі бути в курсі останніх досягнень у цій галузі, що швидко розвивається. Програма підтримки також полегшить усунення несправностей під час впровадження будь-якої нової технології.

###### Напрямок 10 – Моніторинг та оцінка

|  |
| --- |
| **10.1 – Моніторинг впровадження діагностичного тесту**  **10.2 – Моніторинг та оцінка впливу діагностичного тесту** |

Етап 10.1 – Моніторинг впровадження діагностичного тесту

Під час початкового етапу планування країни повинні визначити перелік ключових показників та етапів, які можна використовувати для проведення моніторингу процесу впровадження. Після впровадження послуг з тестування слід відстежувати їх використання.

Етап 10.2 – Моніторинг та оцінка впливу діагностичного тесту

Структура моніторингу та оцінювання впливу діагностичного тесту є важливим аспектом прийняття рішень. Часто метою впровадження нових або вдосконалених діагностичних тестів на ТБ є покращення лабораторного підтвердження ТБ або виявлення медикаментозної резистентності. Для кожного завдання тесту слід розробити показники щодо оцінювання його впливу. Для кожного показника у програмах необхідно визначати його призначення, ціль, елементи даних та джерела даних; процес його визначення; показники процесу; відповідні складові даних, які впливають на основний показник.

1. Впровадження нового діагностичного тесту 57

Поглиблений аналіз показників процесу може бути корисним для подальшого дослідження, щоб визначити результати впровадження тесту для пацієнтів та можливості для інтервенцій з метою збільшення впливу.

1. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Ефективні та дієві алгоритми діагностики туберкульозу є ключовими компонентами каскаду діагностики, який покликаний забезпечити точне та швидке встановлення діагнозу ТБ та своєчасне призначення відповідної терапії. У свою чергу, ця терапія має сприятия покращенню результатів лікування пацієнтів, зниженню рівня передачі інфекції та запобіганню розвитку медикаментозної резистетнтності. У цьому розділі представлено чотири модельні алгоритми, які враховують цілі «Стратегії щодо подолання туберкульозу» та останні рекомендації ВООЗ щодо діагностики та лікування туберкульозу та мультирезистентного туберкульозу. Модельні алгоритми необхідно адаптувати до місцевої ситуації.



4. Модельні алгоритми

При виборі алгоритму діагностики для впровадження важливо враховувати особливості населення, яке обслуговується. Таким чином було визначено наступні чотири алгоритми:

* **Алгоритм 1** базується на використанні молекулярних швидких діагностичних тестів, рекомендовані ВООЗ (мВРД), в якості первинного діагностичного тестування і підходить для будь-яких умов, хоча вибір мВРД для використання може відрізнятися в умовах високої поширеності МЛР-ТБ/РифР-ТБ (наприклад, може знадобитися тест, який виявляє комплекс мікобактерій ТБ і РифР-ТБ з резистентністю до ізоніазиду (INH) або без неї), високої поширеності ВІЛ (наприклад, може знадобитися більш чутливий тест) або поширеності стійкий до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину ТБ (наприклад, може знадобитися тест, який одночасно виявляє резистентність до комплексу МБТ, рифампіцину та ізоніазиду).
* **Алгоритм 2** включає найновіші рекомендації ВООЗ щодо використання LF-LAM як допоміжного засобу при діагностиці ТБ у ЛЖВ і може бути найкращим вибором в умовах високої поширеності ВІЛ. Проте Алгоритм 2 застосовується до будь-яких ЛЖВ, які відповідають критеріям тестування, незалежно від основної поширеності ВІЛ у цих умовах.
* **Алгоритм 3 та Алгоритм 4 призначені для подальшого тестування після діагностики туберкульозу для виявлення додаткової стійкості до лікарських препаратів:**
  + **Алгоритми 3a та 3b** застосовують для виявлення резистентності до лікарських засобів другої лінії у пацієнтів з резистентністю до RIF; та
  + **Алгоритм 4** використовується з метою виявлення резистентності в осіб із чутливим до Риф-ТБ із ризиком ЛС-ТБ та у пацієнтів Нрез-ТБ (чутливий до RIF та резистентний до INH ТБ). Перевага надається молекулярному тестуванню під час якого можна використовувати будь-який існуючий швидкий тест, рекомендований ВООЗ. Дослідження методом таргетного СНП є кращим тестом для Алгоритму 4, оскільки ці тести можуть виявляти мутації, пов’язані зі стійкістю до багатьох протитуберкульозних препаратів, і є швидкими молекулярними тестами для людей із високим ризиком розвитку ЛС-ТБ (наприклад, терапія пацієнтів виявилася неефективною).

Алгоритми 3 та 4 можна використовувати у будь-яких умовах; проте вимоги до наявності ресурсів для подальшого тестування можуть значно відрізнятися за різних умов: у разі високого тягаря ЛР-TБ та за умов низького рівня захворюваності на ЛР-TБ.

Кожен алгоритм супроводжується пояснювальними зауваженнями та шляхом прийняття подальших дій із наданням детального опису різних рішень алгоритму. Загалом, алгоритми не показують конкретного тесту; скоріше, вони забезпечують потік очікуваних результатів тесту, які є загальними для всіх алгоритмів (наприклад, «виявлено туберкульоз»), та необхідні подальші дії.

59

Незважаючи на те, що алгоритми представлені окремо, вони взаємопов’язані і переходять від одного до іншого. Це проілюстровано в огляді (рис. 4.1), де перераховано різні діагностичні тести, які наразі рекомендовані в рамках кожного алгоритму. Алгоритм 2 доповнює Алгоритм 1 і наразі включає лише один варіант продукту, призначений в якості додаткового тесту для ЛЖВ.

Шлях діагностики починається з того, що людину ідентифікують як таку, щодо якої виникає підозра наявності захворювання на ТБ за результатами оцінки ознак і симптомів або скринінгу шляхом іншого підходу. ВООЗ опублікувала оновлені рекомендації щодо скринінгу на туберкульоз, і читачам пропонується ознайомитися з останніми настановами (33). Проте у ймовірних хворих на ТБ не завжди можуть мати симптоми, які відповідають останнім рекомендаціям стосовно настанов з проведення скринінгу, але все ще мають підвищену ймовірність захворювання на ТБ, що вимагає діагностичного тестування Методи скринінгу, крім скринінгу за чотирма симптомами, тепер включають рентгенографію грудної клітини, мВРД, що використовується в якості інструменту скринінгу, або С-реактивний білок у ЛЖВ. Додавання мВРД для скринінгу вибраних груп ризику та умов виходить за рамки його основного використання як первинного діагностичного інструменту, і не слід плутати різні способи використання. Проте першочергову увагу слід приділити забезпеченню універсального доступу до мВРД як діагностичного тесту на ТБ і ЛС-ТБ, перш ніж поширювати його використання на скринінг. Крім того, використання мВРД в якості скринінгового тесту матиме значні фінансові та операційні наслідки, тому його слід уважно розглянути.

Люди, яких направляють на діагностичне обстеження після позитивного скринінгу на ТБ з використанням інших методів, відмінних від мВРД, повинні пройти клінічне обстеження, включаючи інші відповідні дослідження, якщо такі є (наприклад, рентген грудної клітини), та дотримуватися Алгоритму 1, щоб встановити бактеріологічно підтверджений діагноз. Серед тих, хто направляється на діагностичне обстеження після позитивного скринінгу на ТБ за допомогою мВРД (33) - тобто, використовується для скринінгу, а не для діагностичного контексту - ймовірність попереднього тесту є важливим фактором на додаток до клінічної картини, коли приймається рішення повторити мВРД або продовжити лікування. Через високу специфічність навіть при використанні в якості скринінгового тесту (99%) позитивний тест, ймовірно, буде істинно позитивним, коли є висока ймовірність до проведення тесту.

У сценарії, що рекомендує мВРД для скринінгу всіх ЛЖВ, які перебувають у стаціонарі та де поширеність ТБ становить щонайменше 10%, ймовірність того, що мВРД буде істинно позитивним, є високою, і слід розглянути лікування, якщо клінічна картина відповідає діагнозу ТБ. Проте виявлення ДНК ТБ не обов’язково вказує на те, що людина має активну форму ТБ. Це може статися у пацієнта з анамнезом попереднього лікування ТБ (<5 років), і це особливо стосується більш чутливих молекулярних тестів (Xpert Ultra); культуральне дослідження допоможе в інтерпретації. Крім того, у ЛЖВ, які потребують госпіталізації, може бути присутня більше однієї інфекції, а тому такі особи повинні пройти повне обстеження.

У сценарії, коли мВРД використовується в якості інструменту скринінгу в громаді з поширеністю 0,5%, позитивне прогнозне значення складе лише 39,5%, незважаючи на специфічність 99%, що означає, що більше половини позитивних мВРД можуть бути хибно позитивними. У такій ситуації повторне мВРД є виправданим, але має відбуватися після клінічної оцінки, а також слід розглянути можливість проведення інших досліджень. Лікування повинно ґрунтуватися на сукупності даних для конкретної людини.

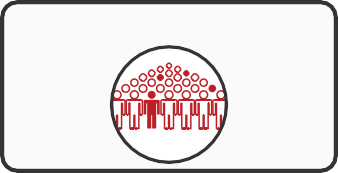
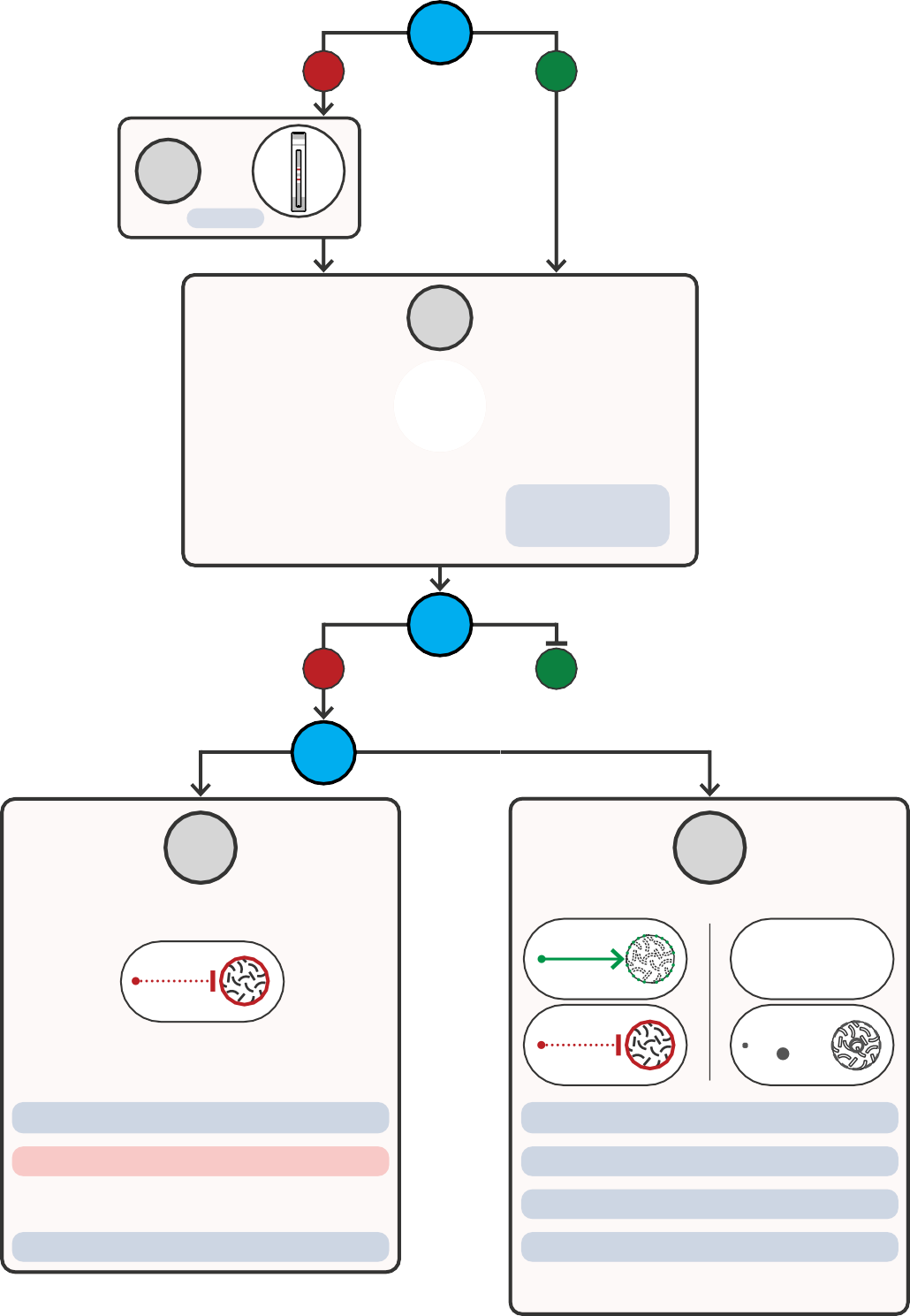
60 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

**Рисунок. 4.1. Інтегрований шлях діагностичних алгоритмів a**

**Позитивний тест на ТБ**

FL-LPA: лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів першого ряду; INH: ізоніазид; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; NAAT: тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; RIF: рифампіцин; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для лікарьских засобів другого ряду; Туберкульоз: туберкульоз.

a Текст із сірим фоном: рекомендовані наразі тести, текст з помаранчевим фоном: нещодавно рекомендовані тести. Цифри на сірому фоні відносяться до модельних алгоритмів.



**ВІЛ?**

**+**

**−**

**2**

**LF-LAM**

[**1**](#_bookmark26)

Тест на ТБ і RIF

**Xpert MTB/RIF Xpert MTB/RIF ultra Truenat MTB Truenat MTB Plus Truenat MTB-RIF Dx**

TB only testing

**TB-LAMP**

**Автоматизований ТАНК помірної складності**

**ТБ?**

**+**

**RIF?**

**−**

**3a/b**

[**4**](#_bookmark50)

**RIF**

**RIF**

**RIF**

***or***

**INH**

**INH**

**?**

**FL LPA**

**Таргетне секвенування нового покоління**

**Автоматизований ТАНК низької складності**

**SL-LPA**

**Автоматизований ТАНК помірної складності**

**ТАНК з гібридизацією високої складності**

**Таргетне секвенування нового покоління**

Будь ласка, натисніть на номер алгоритму, щоб перейти до відповідного алгоритму

**ТАНК з гібридизацією високої складності**

**Автоматизований ТАНК низької складності**

**Чутливий до RIF**

Стійкий до RIF

Лише тест на ТБ Тільки тестування на ТБ

1. Модельні алгоритми 61 61

Алгоритм 1 є відправною точкою для діагностичного шляху для більшості людей із підозрою на туберкульоз. Кількість рекомендованих для цієї мети тестів збільшилася з п'яти до дев'яти з останнім додаванням автоматизованого класу ТАНК помірної складності. Це є великим покращенням порівняно з минулим, коли єдиним варіантом була мікроскопія мазка. Тепер держави-члени можуть приймати рішення, які найкраще відповідають їхнім обставинам, кінцевою метою яких є задоволення потреб пацієнтів. Первинні варіанти тестування можна розділити на ті, які забезпечують лише діагностику ТБ (TB-LAMP), і ті, які також забезпечують принаймні виявлення резистентності до RIF (одночасно або як двоетапний процес): Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus, Truenat MTB-RIF Dx та автоматизовані ТАНК помірної складності. Визначення резистентності до RIF рекомендується як частина цілей для досягнення універсального ТМЧ. Серед тестів, які виявляють резистентність до RIF, підгрупа передбачає це як двоетапну процедуру, що розділяє виявлення ТБ та виявлення резистентності до RIF. Цей другий етап можна використовувати як подальший тест для первинних тестів, які не пропонують виявлення резистентності до RIF, наприклад, тест TB-LAMP.

Варіанти тесту для Алгоритму 1 відрізняються за складністю. Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB і Truenat MTB Plus вимагають базових навичок піпетування, їх легко децентралізувати, проте вони мають обмежену пропускну здатність за допомогою часто використовуваних інструментів. Навпаки, хоча деякі автоматизовані ТАНК середньої складності мають мінімальний практичний час, вони мають великі вимоги до інфраструктури. Крім того, більшість цих тестів забезпечують вищу пропускну здатність і підходять для встановлених лабораторій із надійною мережею направлення зразків, а також вони виявляють резистентність до INH на додаток до RIF. На практиці потреби в тестах та пов’язаний з ними вибір, ймовірно, будуть відрізнятися залежно від умов у країні чи провінції. Слід звернути увагу на гібридні моделі, використовуючи комбінацію тестів від різних виробників; це має додаткову перевагу, оскільки надає механізм безпеки на випадок очікуваної проблеми з постачальником.

Алгоритм 2 може бути відправною точкою для деяких пацієнтів, насамперед для ЛЖВ із симптомами, яким для діагностики ТБ було б корисно проводити швидкий тест на місці надання допомоги. Рекомендується паралельно проводити тестування за Алгоритмом 1 та Алгоритмом 2.

Алгоритми 3 і 4 випливають з Алгоритму 1, з поділом на основі результату RIF.

Алгоритм 3 призначений для осіб з підтвердженим Риф-ТБ і спрямований на проведення додаткового швидкого ТМЧ для FQ та BDQ.

* Алгоритм 3a базується на використанні нещодавно рекомендованих тестів методом таргетного СНП в якості основного діагностичного інструменту для всіх пацієнтів з РифР-ТБ. Він зосереджений на виявленні резистентності до BDQ, FQ і LZD, щоб розглянути ключові аспекти нещодавно рекомендованих схем із використанням BPaL і BPaLM, а також інших коротших схем лікування ШЛС/РифР-ТБ.
* Алгоритм 3b використовує існуючі інструменти, доповнені використанням тестів методом таргетного СНП (за наявності), щоб забезпечити проведення швидкого та комплексного ТМЧ для препаратів у пріоритетних групах. Цей алгоритм зосереджений на швидкому виявленні резистентності до FQ з двох причин: проведення швидкої ранньої діагностики резистентності до FQ серед людей з ШЛС/РифР-ТБ є важливим з точки зору вибору схем лікування, а молекулярні тести низької та середньої складності для виявлення резистентності до FQ легко доступні в багато країн. Варіанти виявлення резистентності до FQ – автоматизований ТАНК низької складності (наприклад, Xpert MTB/XDR), FL-LPA та SL-LPA, а також недавно рекомендовані тести на основі таргетного СНП.

62 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Алгоритм 4 – це подальший алгоритм, метою якого є виявлення резсистентності у пацієнтів з ТБ, чутливого до RIF, які мають ризик розвитку ЛС-ТБ, а також у пацієнтів з Нрез-ТБ. Перевага надається молекулярному тестуванню та може використовувати будь-який існуючий швидкий тест, рекомендований ВООЗ. Алгоритм 4 також використовує можливість тестів таргетного СНП для виявлення мутацій, пов’язаних зі стійкістю до багатьох протитуберкульозних препаратів, щоб забезпечити швидкі молекулярні тести для людей із високим ризиком захворювання на ЛС-ТБ (наприклад, людей, у яких терапія виявилася невдалою). Наразі виявлення резистентності до INH широко не використовується під час первинної діагностики, але це зміниться із застосуванням автоматизованих ТАНК помірної складності, які також виявляють резистентність до INH при проведенні первинних тестів. Застосування автоматизованих ТАНК низької складності для подальшого тестування на туберкульоз, чутливий до RIF, також може збільшити виявлення резистентності до INH. Оціночна захворюваність на Нрез-ТБ є більшою, ніж на Риф-ТБ, і обидва типи потребують зміни схеми лікування. Пацієнти з Нрез-ТБ потребують додавання FQ до терапії. У сценаріях, де єдиними доступними діагностичними тестами є тести на резистентність до RIF (наприклад, Xpert MTB/RIF і Truenat MTB), доцільним буде проведення подальшого тестування в умовах або субпопуляціях з високим тягарем Нрез-ТБ з використанням автоматизованого ТАНК низької складності, оскільки такий тест буде простішим та дешевшим, ніж виконання FL-LPA або тесту методом таргетного СНП.

### Алгоритм 1 – мВРД як первинний діагностичний тест на ТБ

Алгоритм 1 є кращим алгоритмом тестування для підтвердження діагнозу ТБ у осіб, які обстежуються на легеневий та позалегеневий туберкульоз, а також для досягнення універсального ТМЧ. У цьому алгоритмі мВРД використовують в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ, резистентності до RIF (за винятком випадків, коли використовується TB-LAMP), а також - у разі використання автоматизованих ТАНК помірної складності – резистентності до INH (тобто цей алгоритм відповідає цілям «Стратегії подолання ТБ» щодо використання мВРД та універсального ТМЧ). Якщо використовується TB-LAMP, потрібне подальше тестування на стійкість до RIF. Цей алгоритм розроблено для використання з будь-яким із мВРД для виявлення комплексу МТБ (Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus і TB-LAMP, автоматизований ТАНК помірної складності), хоча алгоритм, можливо, потрібно буде змінити, залежно від того, який мВРД використовується та в якій популяції. Наприклад, в умовах з високим тягарем захворюваності на МЛР-ТБ було б краще використовувати мВРД, який спочатку виявляє резистентність до МТБК та RIF (наприклад, Xpert MTB/RIF або послідовно Truenat MTB, а потім Truenat MTB-RIF Dx), а не такий, який виявляє лише комплекс МТБ (наприклад, TB-LAMP). В умовах з добре функціонуючою системою транспортування та високим ризиком зараження Нрез-ТБ, автоматизований ТАНК помірної складності може бути кращим у якості первинного тесту через можливість одночасного тестування на резистентність до INH та RIF.

Цей алгоритм можливий, коли мВРД тестування можна провести безпосередньо на сайті або коли його можна отримати через надійну систему направлення з коротким часом обороту щодо виконання.

4. Модельні алгоритми 63 63

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

64

|  |
| --- |
| **. 4.2. Алгоритм 1: Молекулярний швидкий тест, рекомендований ВООЗ (мВРД), як первинний діагностичний тест на ТБ** |
| **INH-чутливий або невідомий**  Лікуйте за схемою препаратів першого ряду відповідно до національних настанов  Розгляньте можливість застосування ТМЧ до INH та інших препаратів, якщо ризик розвитку додаткової резистентності є високимk  Дотримуйтесь алгоритму    алгоритму для подальшого тестування та оцінювання  **Проведіть повторний мВРД-тестm**  **Дотри-муйтесь**  **Повторити мВРД-**тест на виявлення стійкості до RІFm  **Результат відсутній, помилка або тест недійсний**  **Повторіть тест мВРД** зі свіжим зразком m  **Дотримуйтесь *цього* алгоритму** для інтерпретації результатів  **НИЗЬКИЙ**  **ВИСОКИЙ**  Оцініть пацієнта за факторами **ризику розвитку МЛС-ТБl**  Використайте **результати клінічного оцінювання** стану для прийняття рішень щодо лікування.  Проведіть **додаткові тестування для підтвердження або виключення ТБ** відповідно до національних настановh  **Розгляньте можливість проведення повторного мВРД-**тестуm  Дорослі, які проходять обстеження щодо наявності легеневого ТБ, не належать до груп ризику інфікування ВІЛ та мають в анамнезі попереднє лікування ТБ, або лікування яких завершилося протягом останніх 5 років  Недавнє лікування ТБ може призвести до **хибнопозитивного** результату q  **Повторно оцініть** пацієнта у клінічних умовахh  Проведіть **додаткові тестування на ТБ та стійкість до RIF** відповідно до національних настановp  Використайте **результати клінічного оцінювання** стану для прийняття рішень щодо лікування.  Оберіть **схему лікування препаратами першого ряду j**  Проведіть додаткові дослідження для **оцінки стійкості до рифампіцину р**  Перегляньте схему лікування на основі результатів **ТМЧ**  **ЛЖВn або діти**, яких оцінюють на легеневий ТБ та особи, яких оцінюють на позалегеневий ТБ, і **дорослі**, яких оцінюють на легеневий ТБ, які не є в групі ризику захворювання на ВІЛ та не мають в анамнезі попереднього лікування ТБ або захворювання на ТБ протягом останніх 5 років  **Дотримуйтесь *цього* алгоритму** для інтерпретації результатів  Якщо обидва тести дають невизначені результати, застосуйте **схему лікування лікарськими засобами першого ряду j**  Негайно проведіть дослідження для **оцінки стійкості до RIF р**  Перегляньте лікування на основі результатів **ТМЧ**  **Оцініть людину** на наявність легеневого або позалегеневого ТБ, ВІЛ, визначте її вік та дізнайтеся про попереднє лікування ТБ  **Стійкість до RIF *не* виявлено**  **Стійкість до RIF виявлено**  **Ultra**  **Інші мВРД**  Оцініть **криву плавлення для тесту Ultraf**  Лікування за **схемою лікування МЛC-ТБ** відповідно до національних настанов  **Дотри-муйтесь fkujАлгоритму**  **Резистентний до INHr**  Застосуйте схему лікування Нрез-ТБ  Розгляньте можливість включення високої дози ізоніазиду в схему лікування Нрез-ТБ, якщо виявлено низький рівень стійкості  Дотримуйтесь Алгоритму  Проведіть повторну оцінку пацієнта у клінічних умовах та здійсніть додаткове тестування для підтвердження або виключення ТБ відповідно до національних настановh  Розгляньте можливість проведення повторного мВРД-тесту у дітейі  Використайте результати клінічного оцінювання стану для прийняття рішень щодо лікування  **Зберіть один зразок та проведіть мВРД b,c**  **Особа з позитивним тестом на ТБ а**  **Виявлений слід МТБКg**  **RIF невизначено**  **МТБК виявлено (не сліди)d**  **RIF невизначеноf**  **МТБК виявлено (не сліди)**  **Стійкість до RIFdвиявлено**  **МТБК виявлено (не сліди)d**  **Стійкість до RIF *не* виявленоe**  **МТБК *не* виявлено** |

65

СНІД: синдром набутого імунодефіциту; СМР: спинномозкова рідина; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; HREZ: ізоніазид (H), рифампіцин (Р), етамбутол (E) та піразинамід; Нрез-ТБ: резистентний до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину туберкульоз; INH: ізоніазид; LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; LPA: лінійний зонд-аналіз; MC-aNAAT: автоматизований тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот помірної складності; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; МТБ: Мікобактерії туберкульозу; КМТБ: комплекс мікобактерій туберкульозу; мВРД: молекулярний швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ЛЖВ: люди, які живуть з ВІЛ/СНІД; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я; ВРД: швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

a Люди з позитивним скринінгом на ТБ включають дорослих і дітей з ознаками або симптомами, що вказують на ТБ, з рентгенівським знімком грудної клітини, який показує відхилення, що свідчать про ТБ, позитивний результат мВРД, що використовується як інструмент скринінгу, або позитивний тест на С-реактивний білок (>5 мг/л) у ЛЖВ. Особа з позитивним мВРД, що використовується як інструмент скринінгу, і низькою ймовірністю попереднього тесту, повинна бути клінічно оцінена, і, якщо вона вважається імовірним хворим на ТБ, повинна пройти повторний мВРД тестування та слідувати Алгоритму 1. Якщо ймовірність до проведення тесту висока, а клінічна картина узгоджується із захворюванням на ТБ, то цей тест можна вважати діагностичним, і пацієнта слід лікувати на основі результатів тесту, а за потреби продовжити лікувати за Алгоритмом 3 або 4. Цього алгоритму можна також дотримуватися для діагностування позалегеневого ТБ за допомогою СМР, аспірату лімфатичних вузлів та інших зразків тканин. Проте, мВРД, які рекомендуються для використання під час діагностики позалегеневого туберкульозу, наразі обмежуються тестами Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra.

b Програми можуть розглянути можливість збору двох зразків заздалегідь. Перший зразок необхідно негайно протестувати за допомогою мВРД. Другий зразок можна використовувати для додаткового дослідження, описаного у цьому алгоритмі. Для осіб, які обстежуються на легеневий ТБ, мокротиння вважається кращим зразком для дослідження. Зразки біопсії тканин тяжко або неможливо отримати повторно; тому їх слід перевірити, використовуючи якомога більшу кількість методів (наприклад, проведення мВРД, культурального дослідження, ТМЧ або гістології).

c мВРД або класи, які підходять для цього алгоритму, включають Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus, MC-aNAAT і TB-LAMP.

d «Комплекс МТБ виявлено (не сліди)» включає комплекс MTБ, рівень якого виявлений як високий, помірний, низький або дуже низький. Ці категорії застосовуються до тестів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra. Результати тестів Truenat MTB і MTB Plus, MC-aNAAT і TB-LAMP також підпадають під категорію «Комплекс МТБ виявлено (не сліди)». MC-aNAAT забезпечує додаткове виявлення резистентності до ізоніазиду та дає додаткові міркування, наведені у **Вставці B**.

e Визначення резистентності до RIF відбувається одночасно в тестах Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та MC-aNAAT. Другий тест необхідний для визначення резистентності до RIF для проведення тесту Truenat MTB або MTB Plus, використовуючи ту саму ДНК, виділену для тестів Truenat MTB (тест Truenat MTB-RIF Dx) та тесту TB-LAMP, для якого потрібно зібрати свіжий зразок і провести молекулярний чи фенотипічний ТМЧ. У випадку проведення тесту MC-aNAAT виявлення резистентності до INH також відбуватиметься одночасно з виявленням резистентності до RIF.

f Інтерпретація та подальше тестування для результатів «МТБК виявлено, рифампіцин невизначено» для тесту Xpert Ultra відрізняється від інтерпретації результатів для інших мВРД. В ході дослідження на МТБК було виявлено, що невизначені результати резистентності до RIF, отримані за допомогою тесту Xpert Ultra (особливо тих, що мають високі та середні напівкількісні результати), що може бути наслідком великих делецій або декількох мутацій, які надають резистентність до RIF. Аналіз кривих плавлення для тесту Ultra дозволяє виявити такі мутації, що надають стійкість. У деяких випадках для підтвердження або виключення резистентності до RIF знадобиться культуральне дослідження та ТМЧ, секвенування або альтернативний мВРД тест. Невизначені результати для інших мВРД зазвичай пов’язані з дуже низькою кількістю бактерій у зразку. У разі використання тесту мВРД тесту без виявлення резистентності до RIF (наприклад, TB-LAMP). слід провести подальше тестування на стійкість до RIF за допомогою мВРД, здатного виявити таку резистентність.

g «Виявлений слід MTБК» застосовується лише до тесту Xpert Ultra.

h Подальші дослідження на ТБ можуть включати рентген грудної клітини, додаткові клінічні обстеження, повторне мВРД тестування, культуральне дослідження чи клінічну відповідь після

лікування антимікробними препаратами широкого спектру дії.

i У дітей з ознаками та симптомами ТБ легенів в умовах із ймовірністю попереднього тесту 5% або більше, а також з негативним результатом Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra під час первинного тесту, повторіть тестування мокротиння чи аспірату носоглотки за допомогою Xpert MTB/RIF або Ultra (загалом для двох тестів). Крім того, повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF можна використовувати лише для тестування шлункової рідини та зразків калу в умовах операційного дослідження. мВРД тестування слід повторити у тій же лабораторії зі свіжим зразком, при цьому результат повторного тесту інтерпретується так, як показано в цьому алгоритмі. Результатом другого тесту є результат, який слід використовувати для прийняття клінічних рішень.

j Пацієнтам не слід призначати схему лікування лікарськими засобами першого ряду відповідно до національних настанов, якщо пацієнт має дуже високий ризик розвитку МЛР-ТБ. Таких пацієнтів необхідно додатково обстежити та розпочати терапію за схемою лікування МЛР-ТБ. У ситуаціях, коли доступні результати щодо INH (наприклад, MC-aNAAT) та не було виявлено резистентності до INH, ймовірність захворювання на МЛР-ТБ буде нижчою.

k Зразок можна відправити для проведення ТМЧ молекулярними та фенотипічними методами, якщо існує висока поширеність стійкості до INH, не пов’язаної зі стійкістю до RIF (тобто моно- або полі-стійкість до INH) у цьому випадку. Якщо за результатами дослідження стійкості до INH «не виявлено» (наприклад, за допомогою MC-aNAAT), а ймовірність попереднього тесту для виявлення Нрез-ТБ є високою, слід провести ТМЧ за методом фенотипування для INH.

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

l Група людей з високим ризиком розвитку МЛС-ТБ включає пацієнтів, які раніше проходили лікування, в тому числі тих, контакт з яким було втрачено для подальшого спостереження, які перехворіли або зазнали невдачі при лікуванні; пацієнтів, в яких не відбулась конверсія (мазок позитивний в кінці інтенсивної фази); контакти з МЛС-ТБ; та будь-які інші групи ризику захворіти на МЛС-ТБ, виявлені в країні.

66

m мВРД-тест слід проводити у тій же лабораторії зі свіжим зразком, а результат повторного тесту слід інтерпретувати, як показано в цьому алгоритмі. Результат другого тесту щодо RIF є результатом, який слід використовувати для прийняття клінічних рішень.

n До групи ЛЖВ належать особи з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, але за наявності вагомих клінічних доказів наявності ВІЛ-інфекції в умовах високої поширеності ВІЛ, або особи з групи ризику інфікування ВІЛ. Для всіх людей з невідомим ВІЛ-статусом слід проводити тестування на ВІЛ відповідно до національних настанов.

о Необхідно негайно розпочати терапію таких пацієнтів за схемою лікування МЛС-ТБ відповідно до національних настанов. Слід дотримуватися алгоритму 3 під час проведення додаткового тестування для будь-якого пацієнта з Риф-ТБ.

p Для оцінювання стійкості до лікарських препаратів у доступі є фенотипічні (культуральне дослідження і ТМЧ) і молекулярні (наприклад, альтернативні мВРД-тести, LPA і секвенування ДНК) методи. Перевагу зазвичай надають використанню швидких молекулярних методів.

q У пацієнтів із захворюванням на ТБ в анамнезі протягом останніх 5 років або лікуванням ТБ, завершеним менше 5 років тому, сліди МБТ у результатах тесту Xpert Ultra (а іноді й тесту Xpert MTB/RIF з отриманням результату «наявність комплексу MБТ є низькою або дуже низькою») можуть бути позитивними не через активну форму ТБ, а через наявність нежиттєздатних бактерій. Рішення щодо лікування необхідно приймати із врахуванням всієї наявної інформації та клінічного оцінювання.

r Людям, у яких діагностовано за допомогою MC-aNAAT і результатом яких є невиявлена резистентність до RIF та виявлена резистентність до INH, слід лікувати за схемою терапії від Нрез-ТБ за допомогою RIF/EMB/PZA (REZ) та левофлоксацину. Для практичних цілей замість REZ можна використовувати комбіновані таблетки HREZ з фіксованою дозою. Розгляньте можливість включення високих доз INH у схему лікування Нрез-ТБ, якщо виявлено низький рівень стійкості (лише мутація inhA). Дотримуйтеся Алгоритму 4.

4.1.1 Шлях прийняття рішення для Алгоритму 1 – мВРД-тест як первинний діагностичний тест на ТБ

Тести

мВРД-тести, які підходять для цього алгоритму, включають тести Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus і TB-LAMP, а також автоматизовані ТАНК помірної складності.

* + «Тест Xpert MTB» означає або тест Xpert MTB/RIF, або тест Xpert MTB/RIF Ultra (надалі – «Xpert Ultra»). Окремі тести називають під час опису особливостей конкретного тесту. Тест Xpert Ultra має додаткову напівкількісну категорію під назвою «сліди», спричинену невеликою кількістю бактеріальної ДНК.
  + Аналізи Truenat MTB і MTB Plus використовують ті ж категорії результатів, що й аналіз Xpert MTB/ RIF, а план подальших дій для тестів Truenat такий самий, як і для тесту Xpert MTB/ RIF.
  + Автоматизовані ТАНК помірної складності включають низку тестів для виявлення комплексу MБТ, а також стійкості до RIF та INH. Наразі проаналізовано та рекомендовано тести від чотирьох виробників, але лише для використання при дослідженні респіраторних зразків:
    - Abbott RealTime MTB і Abbott RealTime MTB RIF/INH (компанія «Abbott»);
    - FluoroType MTBDR і FluoroType MTB (компанія «Bruker/Hain Lifescience»);
    - BD MAX MDR-TB (компанія «Becton Dickinson»); і
    - cobas MTB і cobas MTB-RIF/INH (фармацевтична компанія «Roche»).
  + Одночасне виявлення стійкості до комплексу МБТ та RIF застосовується до Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та автоматизованих тестів ТАНК помірної складності. Тест Truenat MTB або MTB Plus вимагає подальшого тестування з допомогою Truenat MTB-RIF Dx. Деякі автоматизовані ТАНК помірної складності (Abbott RealTime MTB і cobas MTB) мають можливість одночасного або ручного тестування рефлексу на стійкість до RIF або INH (чи обох). Для двоетапних процедур використовується той самий зразок ДНК, який був виділений для проведення початкового тесту.
  + Тест на TB-LAMP виявляє лише комплекс МБТ, і для його подальшого дослідження потрібно зібрати свіжий зразок з альтернативним молекулярним тестом ТМЧ або ТМЧ за методом фенотипування для виявлення стійкості до RIF.

Загальні міркування

ВООЗ рекомендує використовувати мВРД-тест (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus, Truenat MTB-RIF Dx, TB-LAMP або автоматизований ТАНК помірної складності) в якості первинного діагностичного тесту, а не мікроскопію чи культуральне дослідження для всіх осіб із ознаками та симптомами ТБ. Це включає всіх осіб з симптомами, що вперше з'явилися; а також може включати пацієнтів, які перебувають на лікуванні або раніше отримували лікування, якщо пацієнта оцінюють на предмет можливого Риф-ТБ або Нрез-ТБ (наприклад, пацієнти, в яких не відбулась конверсія в кінці інтенсивної фази лікування, незважаючи на прихильність до лікування) або на новий або триваючий епізод ТБ (наприклад, випадки рецидиву або раніше ліковані пацієнти, включно з тими, контакти з якими були втрачені для подальшого спостереження). Програми боротьби з ТБ мають перейти до заміни мікроскопії як первинного діагностичного тесту на тест мВРД, які демонструють вищий рівень чутливості для діагностики ТБ, а також одночасне виявлення стійкості до RIF (і, для автоматизованих ТАНК помірної складності, також до INH).

4. Модельні алгоритми 67

Цей алгоритм призначений для використання з будь-яким із мВРД-тестів для виявлення комплексу МБТ, хоча алгоритм може вимагати незначних змін, залежно від того, який тест мВРД використовується та в якій популяції. Опис та рекомендації ВООЗ для кожного тесту представлено в Розділі 2. Тут наведено лише особливі міркування, які стосуються алгоритмів.

* + Тести Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra мають конкретні рекомендації щодо позалегеневого ТБ та обстеження дітей.
    - Ці тести рекомендовано використовувати для дослідження СМР (бажаний зразок для виявлення туберкульозного менінгіту), аспіратів лімфатичних вузлів та біопсії лімфатичних вузлів. Крім того, тест Xpert MTB/RIF рекомендований при дослідженні плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або сечі, в якості первинного діагностичного тесту на відповідний позалегеневий ТБ. Також можна використовувати зразки крові при проведенні тесту у ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ. Для досягнення оптимальних результатів можуть знадобитися конкретні етапи оптимізації зразків, особливо для олігобацилярних зразків.
    - Незначні варіанти використання цих тестів у дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу включають наступне:
      * Xpert MTB/RIF можна використовувати в якості первинного діагностичного тесту на виявлення легеневого ТБ у мокротинні, шлунковому аспіраті, аспіраті носоглотки або зразках калу, тоді як Xpert Ultra рекомендується використовувати для дослідження зразків мокротиння та аспіратів носоглотки; а також
      * за умов, коли ймовірність попереднього тестування становить 5% або більше, та негативного результату Xpert MTB/RIF або Ultra під час первинного тесту можна використовувати повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF або Ultra з тими самими або різними зразками (загалом для двох тестів); в іншому випадку повторне тестування не рекомендується.
  + Рекомендації щодо тестів Truenat MTB і MTB Plus включають наступне:
    - Існує невизначеність щодо використання цього тесту у ЛЖВ, оскільки недостатньо даних стосовно ефективності цих тестів у ЛЖВ. Опосередковані дані про ефективність тесту у пацієнтів з негативними мазками були використані для екстраполяції рекомендації щодо його застосування для ЛЖВ.
    - Стосовно дітей, було достатньо даних, щоб рекомендувати використовувати ці тести лише для дослідження зразків мокротиння. Відсутні дані про те, яким чином ці випробування виконували з іншими зразками.
    - Ефективність цих тестів для виявлення позалегеневого ТБ невідома.
  + Тест TB-LAMP рекомендовано застосовувати замість мікроскопії мокротиння в умовах низького рівня поширеності захворювання на ВІЛ та МЛС-ТБ. Нижче наведено деякі міркування щодо застосування цього тесту:
    - У популяціях з високим тягарем захворюваності на МЛС-ТБ, TB-LAMP не можна використовувати замість швидких молекулярних тестів, що виявляють як комплекс МБТ, так і стійкість до рифампіцину (наприклад, Xpert MTB/RIF), оскільки аналіз TB-LAMP не надає будь-якої інформації про стійкість до RIF.
    - У популяціях з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції TB-LAMP не можна використовувати замість швидких молекулярних тестів, які мають вищу чутливість для виявлення ТБ (наприклад, Xpert Ultra).
    - Міркування щодо автоматизованих ТАНК помірної складності включають наступне:
    - Рекомендації стосуються ЛЖВ. Ефективність для дослідження зразків із негативним мазком мокротиння була переглянута, але вона була доступна лише для виявлення ТБ, а не стійкості до RIF та INH. Дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, не були доступні.
    - Рекомендації стосуються також підлітків та дітей на основі узагальнення даних дорослих. Підвищений коефіцієнт хибнонегативних або невизначених результатів може бути виявлений при олігобацилярному туберкульозі у дітей

68 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

– Екстраполяція для використання у людей з позалегеневим туберкульозом і тестування на зразках за виключенням мокротиння не розглядалися, оскільки дані стосовно діагностичної точності технологій у класі для зразків без використання мокротиння були обмеженими.

мВРД-тест не рекомендуються в якості тестів для моніторингу лікування, оскільки наявність мертвих бактерій може призвести до позитивного результату. Натомість мікроскопію та культуральне дослідження слід використовувати для моніторингу відповідно до національних настанов та рекомендацій ВООЗ.

Алгоритм 1 описує забір одного первинного зразка, який буде використано для проведення мВРД-тесту, та збір додаткових зразків за необхідності. Для вирішення оперативних питань програми можуть розглянути можливість звичайного забору двох зразків (наприклад, мазка крові та ранкового мокротиння або два зразки мазків) у кожного пацієнта замість того, щоб збирати другий зразок лише тоді, коли потрібно додаткове тестування. Якщо зібрано два зразки, перший слід негайно дослідити за допомогою мВРД-тесту. Другий зразок можна використовувати для додаткового тестування, описаного в алгоритмі (наприклад, повторне тестування мВРД для невдалих тестів або подальшого тестування на стійкість, або для мікроскопії мазка або культурального дослідження як базової лінії для моніторингу лікування).

* Якщо неможливо взяти більше одного зразка (наприклад, якщо зразки біопсії тканин важко або неможливо отримати повторно), алгоритм діагностики ТБ слід замінити, щоб визначити пріоритетність тестування за допомогою мВРД-тесту. За необхідності проведення додаткового тестування на ТБ, один із варіантів полягає в тому, щоб розглянути можливість використання будь-якої частини зразка, який залишилися після проведення мВРД-тесту, для проведення інших тестів (наприклад, культурального дослідження, гістології, LPA і ТМЧ). В якості альтернативи, зразок можна було б обробити для культурального дослідження, а той же осад можна було б використовувати для мВРД-тесту, культурального дослідження та інших тестів. Рішення щодо лікування слід приймати на основі клінічного оцінювання та результатів наявних лабораторних тестів.

Що стосується виявлення комплексу МБТ, результати мВРД-тесту зазвичай повідомляються як «МБТ не виявлено», «комплекс МБТ виявлено», «немає результату», «помилка» або «результат недійсний». У групі результатів «комплекс МБТ виявлено» деякі мВРД-тести надають напівкількісні результати (високі, середні, низькі або дуже низькі). Тест Xpert Ultra має додаткову напівкількісну категорію під назвою «слід».

* Кожну з виявлених напівкількісних категорій комплексу МБТ, в т.ч. «слідів», розглядають як бактеріологічне підтвердження ТБ.
* «Слід» Xpert Ultra: для ЛЖВ і дітей, яких обстежують на наявність легеневого ТБ, а також для осіб, яких обстежують на позалегеневий ТБ, результат «виявлений слід комплексу МБТ» розглядається як бактеріологічне підтвердження туберкульозу.
* У ВІЛ-негативних, симптоматичних дорослих з історією невдачі лікування ТБ (лікування було завершено менше 5 років тому) результати виявлених «слідів» при проведенні тесту Xpert Ultra (а іноді й інших молекулярних ВРД-тестів з отримання результату «виявлено дуже низький рівень комплексу MБТ») можуть бути позитивними не через активну форму ТБ, а через наявність нежиттєздатних бактерій. Рішення щодо лікування слід приймати із врахуванням всієї наявної інформації та експертної клінічної думки.

Що стосується виявлення стійкості до RIF та INH, то результати мВРД-тесту фіксують як RIF або INH «стійкість виявлено», «не виявлено» або «невизначено». Для аналізів, для яких виявлення стійкість залежить від відсутності зв’язування репортерних зондів дикого типу з ампліконами (наприклад, Xpert MTB/RIF і Truenat MTB-RIF Dx), може бути більш доречним констатувати, що стійкість радше є логічним припущенням, а не виявленням.

4. Модельні алгоритми 69

Використання мВРД для виявлення стійкості до RIF або INH (чи до обох препаратів) не усуває потреби проведення традиційного ТМЧ на основі культури за методом фенотипування, який буде необхідним для визначення стійкості до інших протитуберкульозних препаратів, а також для моніторингу появи додаткової медикаментозної стійкості.

Шлях прийняття рішення

1. Взяти зразок належної якості та транспортувати його до лабораторії, в якій проводять тестування. Провести мВРД-тест. Для осіб, які проходять обстеження на легеневий ТБ, можна використовувати наступні зразки: індуковане або відхаркуване мокротиння (бажано), бронхоальвеолярний лаваж, виділення шлунку або шлункові аспірати, аспірати з носоглотки та зразки калу. (див. Розділ 2.2 або окремі офіційні звіти ВООЗ для отримання інформації про те, які саме зразки можна використовувати для певного мВРД-тесту).
2. Якщо отримано результат мВРД-тесту «МБТ не виявлено» , слід провести повторне обстеження пацієнта та додаткове тестування відповідно до національних настанов.

**1 A**

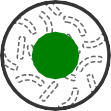
* 1. Подальші обстеження на наявність ТБ можуть включати рентгенографію грудної клітини, додаткові клінічні оцінки, додаткове тестування мВРД або культуральне дослідження та клінічну відповідь після лікування із застосуванням протимікробних препаратів широкого спектру дії (не слід використовувати фторхінолони).
  2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із високою ймовірністю попереднього тесту (> 5%) та негативним результатом Xpert MTB під час першого первинного тесту - повторіть тест Xpert MTB загалом для двох тестів. При проведенні тестування можна використовувати однакові або різні типи зразків (наприклад, один зразок мокротиння і один зразок аспірату з носоглотки).
  3. Про дані щодо ефективності інших мВРД при повторному тестуванні невідомо.
  4. Розглянути можливість клінічної діагностики ТБ (тобто ТБ без бактеріологічного підтвердження). Використовувати результати клінічного оцінювання стану для прийняття рішень щодо лікування.

70 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

**1 A**



Поверніться до алгоритму [**1**](#_bookmark27)



**Особа з позитивним результатом тесту на ТБ**1

**Зберіть один зразок**2 **та проведіть мВРД-тест**3

**Проведіть повторне клінічне обстеження пацієнта** та **додаткове тестування для підтвердження або виключення наявності ТБ** відповідно до національних настанов8

Розгляньте можливість проведення повторного мВРД-тесту у дітей9

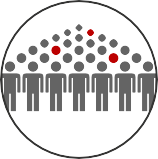
Використовуйте **результати клінічного оцінювання** **стану** для прийняття рішень щодо лікування

**Мікобактерій туберкульозу *не* виявлено**

**−**

***Молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ (мВРД) як первинний діагностичний тест на ТБ***





Примітки дивіться на [сторінці](#_bookmark28) 65

4. Модельні алгоритми 71

1. Якщо результатом мВРД-тесту є «комплекс МТБ виявлено, стійкість до RIF не виявлено» та «стійкість до INH не виявлено» або результати INH невідомі:

**1 B**

* 1. Почати лікування пацієнта за відповідною схемою з використанням протитуберкульозних препаратів першого ряду згідно з національними настановами.
  2. Зробити запит на проведення додаткового ТМЧ у наступних випадках:
     1. Особливо показаний молекулярний ТМЧ або ТМЧ за методом фенотипування для INH (див. Алгоритм 4 для подальшого тестування), якщо:
        + особа отримувала лікування із застосуванням INH або контактувала із пацієнтом з Нрез-ТБ; або
        + існує висока поширеність стійкості до INH, яка не пов’язана зі стійкістю до RIF (тобто Нрез-ТБ або полістійкість, а не МЛС-ТБ) у цьому випадку.

Якщо стійкість до INH «не виявлено» з допомогою автоматизованого ТАНК помірної складності і пацієнт має високий ризик зараження Нрез-ТБ, слід провести ТМЧ за методом фенотипування для INH, оскільки поточні молекулярні тести можуть пропустити 6–14% стійкості до INH.

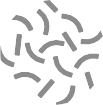
* + 1. Може бути зроблено запит на проведення молекулярного ТМЧ або ТМЧ за методом фенотипування на стійкість до RIF може, якщо людина ризикує захворіти на Риф-ТБ, незважаючи на первинний результат мВРД-тесту, що показує «чутливість». Іноді ці аномальні результати можуть бути спричинені помилками маркування зразків, і повторне тестування може вирішити проблему. Хибні результати тесту Xpert MTB на «чутливість до RIF» можуть виникати, але нечасто (1-5% протестованих випадків ТБ із стійкістю до RIF), і рівень таких результатів залежить від епідеміологічних умов. На відміну від цього, фенотипічний ТМЧ до RIF, особливо з використанням рідкого культурного дослідження, пов’язаний з більшою часткою хибно-чутливих результатів(41). Оновлена критична концентрація для RIF, яку слід використовувати, зменшить, але не усуне цю проблему. Секвенування слід виконувати в разі доступності, і повинно охоплювати не тільки область гена, що визначає стійкість до RIF (RRDR), але й області за її межами (наприклад, кодони 170 і 491).
  1. Якщо проводять додаткове молекулярне тестування або тестування за методом фенотипування:
     1. Молекулярне тестування або тестування за методом фенотипування можна проводити у різних лабораторіях. Починайте виконувати ці тести паралельно, не очікуючи результатів одного тесту, перш ніж розпочати інший тест.
     2. Молекулярний ТМЧ та ТМЧ за методом фенотипування можна проводити, використовуючи зразки (прямий ТМЧ) або бактерії, відновлених культуральним методом (непрямий ТМЧ). Прямий ТМЧ є кращим для молекулярного тестування, тоді як непрямий ТМЧ може бути кращим для проведення ТМЧ за методом фенотипування через технічні проблеми, пов’язані з отриманням відповідного інокуляту та втратою зразка внаслідок забруднення.

iii. Перевагу надають швидким молекулярним тестам із застосуванням тестів, рекомендованих ВООЗ. Інтерпретацію мутацій також можна знайти в каталозі мутацій ВООЗ (4). Секвенування ДНК виявилося корисним у багатьох випадках, але ВООЗ ще не оцінила його для клінічного використання.

iv. Для отримання результату ТМЧ за методом фенотипування на основі культурального дослідження щодо INH та RIF потрібно 3–8 тижнів. ТМЧ за методом фенотипування може бути корисним для оцінки пацієнтів із сприйнятливими молекулярними результатами, особливо в популяціях з високою ймовірністю попереднього тесту на стійкість до INH.

72 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

**1 B**



**Особа з позитивним результатом тесту на ТБ** 1

**Зберіть один зразок**2 **та проведіть мВРД-тест**3

**1**

**INH-чутливий або невідомий**

Лікувати за схемою з використанням

**Hr-TB**

препаратів першого ряду відповідно до національних настанов10

Розгляньте можливість проведення ТМЧ до INH, якщо є високий ризик моно- або полі- стійкості до INH 11

**Стійкість до INH 18**

Застосовуйте схему лікування Нрез-ТБ

Розгляньте можливість вклю-чення високої дози ізоніазиду в схему лікування Нрез-ТБ, якщо виявлено низький рівень стій-кості до препаратів

Дотримуйтесь алгоритму

**4**

**Стійкість до RIF *не* виявлено 5**

**MБТ виявлено (не сліди)4**

**+**

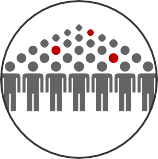
**RIF**



Поверніться до алгоритму [**1**](#_bookmark27)

***Молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ (мВРД) як первинний діагностичний тест на ТБ***



 Примітки дивіться на [сторінці](#_bookmark28) 65

1. Якщо результат тесту мВРД «комплекс МБТ виявлено, стійкість до RIF не виявлено і виявлено стійкість до INH» (наразі застосовується лише до автоматизованих ТАНК помірної складності):
   1. Призначити пацієнту відповідну схему лікування для Нрез-ТБ згідно з національними настановами. Рекомендація ВООЗ для пацієнтів з Нрез-ТБ передбачає лікування з використанням RIF, етамбутолу (EMB), PZA та левофлоксацину (LFX) протягом 6 місяців (*9*).
   2. Дотримуйтеся Алгоритму 4 для Нрез-ТБ:
      1. Додатковий ТМЧ для RIF може знадобитися за умов, де поширені стійкі до RIF мутації поза межами RRDR. Рішення про вибір між тестуванням за методом фенотипування або секвенуванням залежатиме від типу очікуваної мутації. У місцях, де поширена мутація rpoB I491F, перевагу надають дослідженню методом секвенування, оскільки ТМЧ за методом фенотипування, навіть з нижчим рівнем критичної концентрації (КК), все одно пропускає багато стійких до препаратів інфекцій; в інших випадках (наприклад, V170F) доречно застосовувати тестування за методом фенотипування (*27*).

4. Модельні алгоритми 73

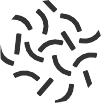
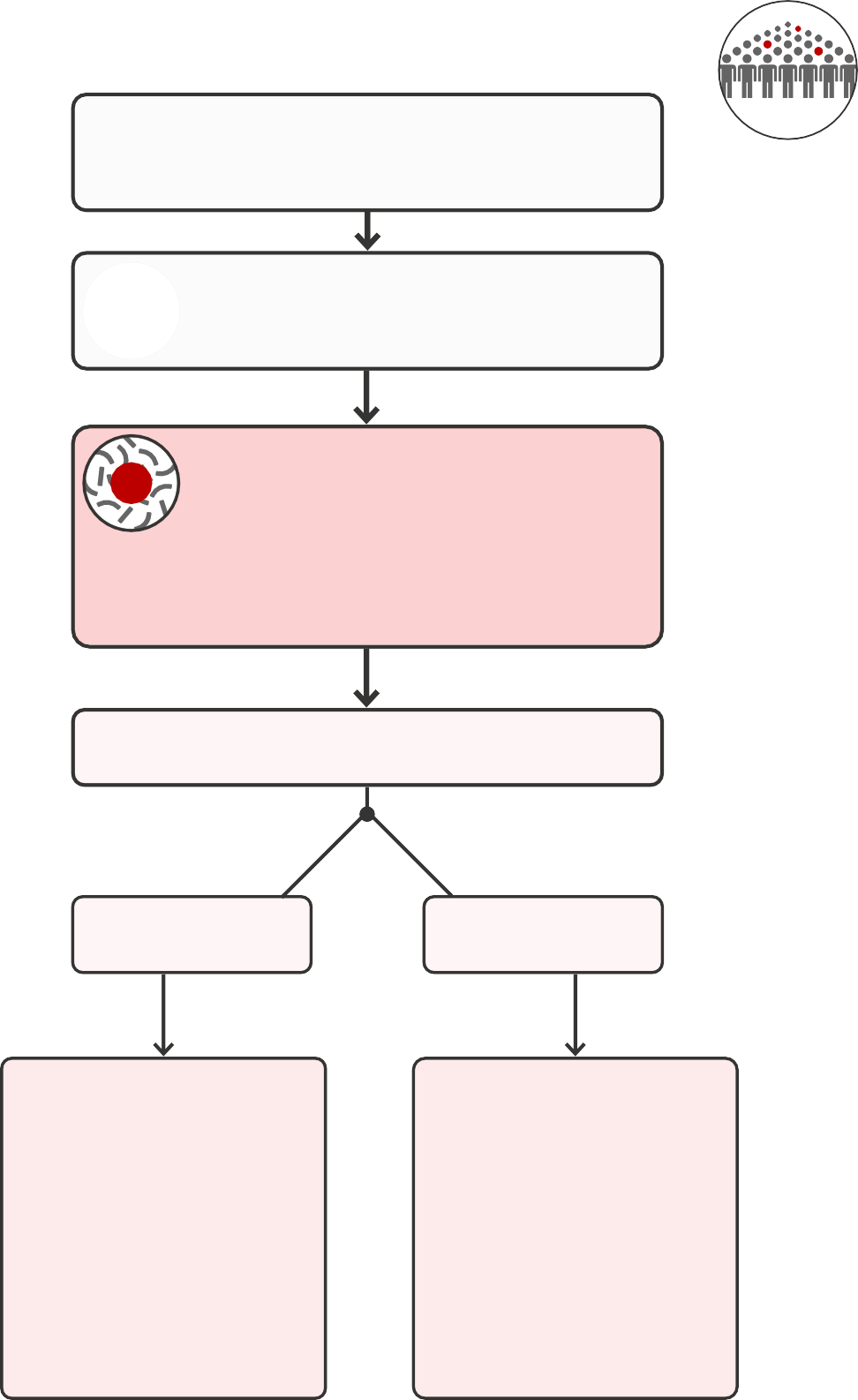
1. Якщо результат мВРД-тесту мають категорію «виявлено комплекс МБТ, виявлено стійкість до RIF», ,незалежно від результату INH, необхідна оцінка ризику розвитку МЛС-ТБ. До пацієнтів з високим ризиком розвитку МЛС-ТБ відносять пацієнтів, які раніше проходили лікування (включаючи тих, контакти з якими були втрачені для подальшого спостереження, перехворіли або зазнали невдалої схеми лікування); пацієнтів, в яких не відбулась конверсія (мазок позитивний в кінці інтенсивної фази лікування лікарсько-чутливого туберкульозу); контакти з пацієнтами з МЛС-ТБ; та будь-які інші групи ризику розвитку МЛС-ТБ, виявлені в країні. У країнах з високим тягарем захворюваності на МЛС-ТБ кожен хворий на ТБ вважається особою з високим ризиком розвитку МЛС-ТБ.
   1. Якщо пацієнт має високий ризик розвитку МЛС-ТБ, а результат тесту вказує на стійкість до РІФ, розпочніть терапію пацієнта за схемою лікування МР/Риф-ТБ відповідно до національних настанов. Дотримуйтесь Алгоритму 3 для додаткового тестування.
   2. Якщо пацієнт не має високого ризику захворіти на МЛС-ТБ, повторіть дослідження, використовуючи мВРД-тест, для другого зразка. Для полегшення інтерпретації можна переглянути вихідні дані інструменту щодо результату, якщо він доступний. Затримка зв’язування зонда та зразки з низьким бактеріальним навантаженням, про що можна зробити висновок, виходячи з напівкількісних показань (наприклад, низький і дуже низький), були пов’язані з підвищеною помилковою стійкістю в деяких ситуаціях (*42–44*).
      1. Якщо другий тест також вказує на стійкість до RIF, розпочніть схему лікування МР/Риф-ТБ відповідно до національних настанов та рекомендацій ВООЗ та дотримуйтесь Алгоритму 3 для проведення додаткового тестування.
      2. Якщо результатом мВРД-тесту для другого зразка є «комплекс МБТ виявлено, стійкість до RIF не виявлено», розпочніть лікування за схемою із застосуванням лікарських препаратів першого ряду відповідно до національних настанов. У більшості ситуацій хибнопозитивні результати стійкості до RIF, через технічне виконання аналізу, трапляються рідко, але такі результати можуть виникати внаслідок лабораторних або службових помилок. Вважається, що повторний тест буде виконано більш ретельно, результат другого тесту буде вірним, а результат першого тесту, можливо, був наслідком виникнення лабораторної чи службової помилки. Змішані інфекції в умовах високого тягаря також можуть пояснити таку невідповідність; тому за пацієнтами слід ретельно спостерігати та повторити тестування, якщо відповідь на лікування препаратами першого ряду є недостатньою. Якщо доступні результати стійкості або чутливості до INH, інтерпретуйте результат і ведіть спостереження, як описано в Алгоритмі 4.
      3. У випадку, якщо результат мВРД-тесту для другого зразка фіксує «виявлено комплекс МБТ, стійкість до RIF є непереконливою», пацієнт потребуватиме проведення додаткового обстеження. Можлива змішана інфекція може пояснити такий сценарій. Слід провести повторну оцінку історії попереднього лікування та історію контактів з ТБ. Рішення щодо лікування людини як хворого на Нрез-ТБ або МР/Риф-ТБ має ґрунтуватися на подальшому дослідженні, яке включає фенотипічний ТМЧ до RIF та INH, а також, якщо можливо, секвенування ДНК. Щоб прийняти рішення стосовно первинної терапії, необхідно провести третій мВРД-тест; за пацієнтом слід уважно спостерігати в очікуванні остаточних результатів і дотримуватися відповідного алгоритму.
      4. У випадку, якщо було виконано автоматизований ТАНК помірної складності, а також доступні результати щодо INH, це може бути корисним для забезпечення достовірності. Стійкість до INH асоціюється зі стійкістю до RIF, і виявлення стійкості до INH повинно спонукати до подальшого дослідження, щоб виключити стійкість до RIF.

74 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. Для всіх пацієнтів з Риф-TБ або MР-TБ, проводять додаткові обстеження для оцінки стійкості до лікарських препаратів, які використовуються у схемі лікування. Швидке виявлення стійкості до FQ має важливе значення для визначення схеми, яку необхідно обрати. Нещодавно доданий автоматизований ТАНК низької складності для виявлення стійкості до FQ забезпечує швидке та точне рішення периферійного рівня, яке можна виконувати безпосередньо на зразках. Для оцінювання медикаментозної стійкості крім препаратів RIF та INH доступні фенотипічні (культуральне дослідження і ТМЧ) і молекулярні (наприклад, SL-LPA і секвенування ДНК) методи. Перевагу зазвичай надають використанню швидких молекулярних методів. Проте для виявлення стійкості до деяких нових та перепрофільованих лікарських засобів проведення ТМЧ за методом фенотипування є єдиним доступним наразі варіантом; тому можуть знадобитися два окремих зразки.

1. Схеми лікування МР/Риф-ТБ ґрунтуються на використанні фторхінолонів (надати зразок для молекулярного тестування на стійкість до FQ - див. Алгоритм 3а), або до бедаквіліну (подати зразок для молекулярного тестування на стійкість до BDQ – див. Алгоритм 3b).
2. В ідеалі, зразки від кожного пацієнта необхідно подати для проведення ТМЧ для кожного з лікарських засобів, що використовують в схемі лікування, для якої існує надійний метод тестування. Проте не відкладайте початок лікування, очікуючи результатів ТМЧ (наприклад, для отримання результатів ТМЧ за методом фенотипування можуть знадобитися тижні або навіть місяці).
3. Будь-яка позитивна культура, отримана під час моніторингу лікування, яка свідчить про невдале лікування, повинні пройти ТМЧ для препаратів, що використовуються в схемі лікування.

4. Модельні алгоритми 75



**1**

**C**

***Молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ (мВРД) як первинний діагностичний тест на ТБ***

**Особа з позитивним результатом тесту на ТБ** 1

**Зберіть один зразок**2 **та проведіть мВРД-тест**3

**+**

**MTБ виявлено (не сліди)4**

**RIF**

**Виявлено стійкість до RIF**

Оцініть пацієнта на наявність **факторів ризику МЛС-ТБ**12

**Пацієнт з *високим* ризиком розвитку МЛС-TБ**

**Пацієнт з *низьким* ризиком розвитку МЛС-TБ**

**Застосуйте схему лікування МЛС-TБ відповідно до національних настанов**

**2**

**Повторіть мВРД-тест зі свіжим зразком**

**Дотримуйтесь алгоритму**

**3**

**для подальшого тестування та оцінювання стану**

**Дотримуйтесь *цього* алгоритму для інтерпретації результатів**

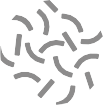
Повернутись до алгоритму [**1**](#_bookmark27)

Примітки дивіться на [сторінці](#_bookmark28) 65

76 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

1. Якщо мВРД-тест дає результат «комплекс МБТ виявлено, RIF невизначений» , пацієнт потребуватиме подальшого дослідження. Інтерпретація та подальше тестування для Xpert Ultra відрізняється від інших мВРД-тестів. При будь-якому з мВРД-тестів первинний результат «комплекс МБТ виявлено» слід розглядати як бактеріологічне підтвердження туберкульозу. Пацієнту слід розпочати відповідну схему лікування із застосуванням протитуберкульозних препаратів першого ряду відповідно до національних настанов, за винятком випадків, коли у пацієнта є високий ризик захворіти на МЛС-ТБ (у цьому випадку пацієнту слід розпочати лікування МЛС-ТБ). У більшості випадків для прийняття рішень щодо лікування, історії попереднього лікування туберкульозу недостатньо, щоб вказати, що пацієнт має високий ризик захворіти на МЛС-ТБ.
   1. Для більшості мВРД-тестів результат «комплекс МБТ виявлено, стійкість до RIF невизначено», як правило, спричинений малобацилярним навантаженням на туберкульоз у зразку; у таких випадках рекомендується повторне дослідження свіжого зразка.
      1. Якщо результатом другого мВРД-тесту є «виявлено комплекс МБТ, стійкість до RIF не виявлено», виконайте Крок 3. Якщо результатом тесту є «виявлено комплекс МБТ, виявлено стійкість до RIF», виконайте Крок 5.
      2. У деяких випадках під час дослідження другого зразка, який також може містити дуже незначну кількість бактерій, тест може дати результат «виявлено комплекс МБТ, стійкість до RIF не визначено» або «МБТ не виявлено». У таких ситуаціях можуть знадобитися додаткові дослідження, наприклад, культуральне дослідження та ТМЧ за методом фенотипування, або молекулярне тестування ізоляту чи секвенування, щоб підтвердити або виключити наявність стійкості до RIF, оскільки невизначений результат не надає інформації про стійкість до препарату. Результати «виявлено комплекс МБТ (без слідів), RIF невизначено», отримані за допомогою тесту Xpert Ultra (особливо ті, що мають високі або середні напівкількісні результати), можуть бути пов'язані з наявністю великих делецій або множинних мутацій в RRDR або мутацій, які створюють проблеми з програмним забезпеченням для аналізу мутацій (*45*).
      3. При отриманні результатів «комплекс MБТ виявлено (не сліди), стійкість до RIF не визначено» необхідно переглянути криві плавлення для тесту Ultra (бажано кваліфікованим користувачем автоматизованої системи Xpert або керівником), в тому числі проаналізувати ампліфікацію зондів та профіль кривої плавлення (*45*).
2. Криві плавлення, які припускають наявність великих фрагментів або декількох мутацій у RRDR, слід інтерпретувати як «стійкість до RIF виявлено». У таких випадках виконайте Кроки 6.1 і 6.2.
3. Якщо крива плавлення не відповідає наявності великих фрагментів або декількох мутацій у RRDR, результат інтерпретується як «невизначений». У таких випадках виконайте Крок 7 для проведення додаткового тестування.
4. Якщо напівкількісний результат високий або середній, може бути корисним застосування FL-LPA або секвенування ДНК.
   1. Можна виконати культуральне дослідження та ТМЧ за методом фенотипування, FL-LPA або секвенування ДНК для подальшого тестування, щоб підтвердити або виключити стійкість до RIF.
5. Модельні алгоритми 77

**1 D**



**Особа з позитивним результатом тесту на ТБ** 1

**Зберіть один зразок**2 **та проведіть мВРД-тест**3

**+**

**RIF**

**MБТ виявлено (не сліди)4**

**?**

**RIF невизначено6**

**Ultra**

**Інший мВРД-тест**

Оцініть **криву плавлення для тесту Ultra**

**Повторіть**

**мВРД-тест**

**Виявлено стійкість до RIF**

**Стійкість до RIF *не* виявлено**

***not* detected**

**RIF**

**RIF**

**Дотри-муйтесь**

**1 C**

**Повторити мВРД-тест**

**Дотримуйтесь *цього* алгоритму** для інтерпретації результатів

Якщо обидва тести дають невизначені результати, застосуйте **схему лікування лікарськими засобами першого ряду 9**

Негайно проведіть додаткове випробування для **оцінки стійкості до RIF14**

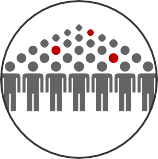
Перегляньте схему лікування на основі результатів **ТМЧ**

Повернутись до алгоритму [**1**](#_bookmark27)

Примітки дивіться на [сторінці](#_bookmark28) 65

***Молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ (мВРД) як первинний діагностичний тест на ТБ***



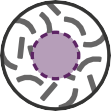
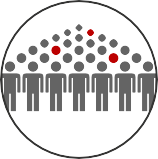


78 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

1. Якщо результатом тесту Xpert Ultra є «виявлено слід комплексу МБТ» , необхідні враховувати додаткові міркування. Проте при отриманні такого результату ВООЗ пропонує не повторювати тестування Xpert Ultra у дорослих для підтвердження такого результату після проведення первинного тесту Xpert Ultra.
   1. Переглянути клінічні характеристик для визначення віку людини, ВІЛ-статусу та історії попереднього лікування ТБ, а також наявності ознак легеневого чи позалегеневого ТБ.
      1. До ЛЖВ належать особи з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, але які мають вагомі клінічні докази наявності ВІЛ-інфекції, проживають в умовах високої поширеності ВІЛ або належать до групи ризику ВІЛ. Для всіх людей з невідомим ВІЛ-статусом необхідно провести тестування на ВІЛ відповідно до національних настанов.
      2. До групи дітей відносять осіб віком до 15 років.
      3. До групи осіб з нещодавнім лікуванням ТБ в анамнезі відносять людей, які успішно пройшли курс терапії протягом останніх 5 років. Ймовірність отримання хибнопозитивного результату мВРД-тесту є найвищою відразу після завершення лікування та повільно знижується з часом (46, 47). Тих, хто розпочав, але не завершив терапію, а також тих, для кого терапія виявилася невдалою, слід вважати такими, що мають високий ризик захворіти на МЛС-ТБ; такі особи потребують ретельного клінічного обстеження.
      4. Xpert Ultra рекомендовано застосовувати для дослідження зразків СМР, лімфатичних вузлів та зразків тканин. Дані щодо ефективності застосування тесту для дослідження інших позалегеневих зразків є обмеженими.
      5. Медичні працівники повинні докласти максимальних зусиль для отримання достовірної історії лікування ТБ, враховуючи, що деякі пацієнти можуть не повідомити про попереднє лікування через стигму або, у випадку мігрантів, через занепокоєння щодо правового статусу.

4. Модельні алгоритми 79

***Молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований***



**1 E**

***ВООЗ (мВРД) як первинний діагностичний тест на ТБ***

**Особа з позитивним тестом на ТБ** 1

Повернутись до алгоритму [**1**](#_bookmark27)

**Зберіть один зразок**2 **aта проведіть мВРД-тест**3

**+**

**RIF**

**MТБ виявлено («слід»)7**

**RIF невизначено6**

Для **дорослих**, які проходять обстеження на наявність легеневого ТБ, які ***не належать*** до груп ризику інфікування ВІЛ ***та*** які мають історію попереднього лікування ТБ, ***або*** які завершили лікування ТБ менше 5 років тому

Для **ЛЖВ14 або дітей**, які проходять обстеження щодо наявності легеневого TБ, **та** для осіб, які проходять обстеження на наявність позалегенового

TБ, **та для дорослих**, які проходять діагностику на наявність легеневого TБ, які не належать до груп ризику щодо ВІЛ, ***та*** якіне мають історію попередньогозахворювання на ТБ на ***або*** лікування ТБ протягом останніх 5 років

**?**

Оберіть **схему лікування препаратами першого ряду** **10**

Проведіть додаткове дослідження для **оцінки стійкості до рифампіцину16**

Перегляньте лікування на основі результатів ТМЧ

Недавнє лікування може призвести до **хибнопозитивного** результату17

**Повторно оцініть стан пацієнта в**

**клінічних умовах**

Проведіть **додаткове тестування на ТБ та стійкість до RIF** відповідно до національних настанов16

Використовуйте **результати клінічного оцінювання стану** для прийняття рішень щодо лікування

Примітки дивіться на [сторінці](#_bookmark28) 65

80 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. Для певних груп населення - ЛЖВ та дітей, які проходять діагностику щодо наявності легеневого ТБ; для осіб, які проходять обстеження щодо наявності позалегеневого ТБ з використанням зразків СМР, аспірату лімфатичних вузлів та зразків тканин; а також для дорослих, які проходять діагностику щодо наявності легеневого ТБ, які не належать до груп ризику щодо ВІЛ і не мають історію попереднього лікування ТБ протягом останніх 5 років:
     1. Слід вважати отриманий при тестуванні першого зразку результат «виявлено сліди комплексу MБТ», як бактеріологічне підтвердження ТБ (тобто істинно позитивним результатом) та використовувати його для прийняття клінічних рішень.
     2. Розпочати лікування пацієнта за відповідною схемою з використанням протитуберкульозних препаратів першого ряду відповідно до національних настанов. Якщо у пацієнта дуже високий ризик розвитку МЛС-ТБ (у такому випадку, пацієнту слід призначити схему для лікування МЛС-ТБ).
     3. Провести додаткові дослідження (наприклад, культуральне дослідження та ТМЧ) для підтвердження або виключення стійкості до RIF.
  2. Для дорослих, які проходять обстеження щодо наявності легеневого ТБ, не належать до груп ризику інфікування ВІЛ та мають медичної історії попереднього лікування ТБ протягом останніх 5 років:
     1. Для дорослих, які мають в анамнезі недавнє лікування ТБ або чий анамнез невідомий, слід розглянути можливість отримання хибнопозитивного результату щодо виявлення слідів при проведенні тесту Xpert Ultra через наявність нежиттєздатних бактерій.
     2. Провести повторне клінічне оцінювання стану людини та додаткове тестування (в тому числі культуральне дослідження в рідких живильних середовищах) відповідно до національних настанов. Розглянути можливість розвитку ТБ внаслідок реактивації, рецидиву або повторного інфікування.
     3. Розпочинаючи лікування, необхідно враховувати клінічну картину та контекст людини. Приймайте клінічні рішення з урахуванням всієї наявної інформації та клінічного оцінювання.
     4. Подальші дослідження на ТБ можуть включати рентгенографію грудної клітини, проведення додаткового клінічного оцінювання та клінічну відповідь після лікування протимікробними препаратами широкого спектру дії (не слід використовувати фторхінолони).

1. Доцільність проведення повторного тестування Xpert Ultra не визначено. Нещодавно Групою з розробки настанов (ГРН) ВООЗ було рекомендовано не проводити повторне тестування Xpert Ultra для осіб з результатом первинного тесту Xpert Ultra «виявлено сліди комплексу MБТ» для виявлення комплексу MБТ.
2. Проведення культурального дослідження та ТМЧ методом фенотипування можуть бути корисними для виявлення ТБ та медикаментозної резистентності. Наявність слідів МТБ за результатами тестування не дає інформації щодо стійкості до RIF.

8. Якщо мВРД-тест не дає результату , чи дає результат «помилка», або «недійсний», повторно проведіть мВРД-тест на тому ж сайті випробування з використанням свіжого зразку. [Повернутись до алгоритму 1](#_bookmark27).

**1 F**

Інтерпретація суперечливих результатів

Цей алгоритм спирається на результати мВРД-тестування зразка для виявлення MTБК та визначенні чутливості до RIF. Невідповідність стійкості до INH описано в Алгоритмі 4. В окремих випадках рекомендовано проведення подальшого тестування задля отримання вичерпних даних для прийняття клінічних рішень. Однак існує можливість отримання суперечливих результатів, зокрема при порівнянні результатів на основі культурального дослідження з результатами молекулярного тестування. Кожен суперечливий результат потребуватиме проведення подальшого дослідження в кожному окремому випадку. Загальні міркування щодо цього питання наведено нижче.

4. Модельні алгоритми 81

1. Результат мВРД-тесту «комплекс МБТ виявлено, не сліди»; результат культурального дослідження - негативний (див. Пункт 5 для виявлення слідів):
   1. Результати мВРД-тесту та клінічного оцінювання слід використовувати для прийняття рішення щодо лікування до отримання результатів додаткових досліджень.
   2. Результат мВРД-тесту слід розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ, якщо зразок було взято у людини, яка протягом останнього часу не отримувала лікування із застосуванням протитуберкульозних препаратів. Результати дослідження культур, отриманих від людей з легеневою формою ТБ, можуть бути негативними з кількох причин, зокрема, якщо пацієнт проходить лікування ТБ (ефективне лікування швидко робить комплекс МБТ нежиттєздатним), туберкульозні бактерії були інактивовані через проблеми під час транспортування чи обробки зразків, культури були втрачені внаслідок зараження, обсяг тестування був недостатнім або сталася помилка у лабораторії чи під час оформлення документації.
   3. Подальші дії можуть включати проведення повторного обстеження особи на предмет наявності ТБ, перегляд можливості попереднього або поточного лікування із застосуванням протитуберкульозних препаратів (включаючи використання FQ), оцінювання відповіді на терапію та оцінку можливості виникнення лабораторної чи технічної помилки.
2. Результат мВРД-тесту «MБТ не виявлено»; результат культурального дослідження - позитивний:
   1. Рішення щодо лікування має ґрунтуватися на результатах культурального дослідження. Якщо розпочато лікування на підставі отриманих показників клінічного оцінювання стану пацієнта, слід продовжувати лікування. Зафіксувати в медичній карті про те, що пацієнт має бактеріологічно підтверджений ТБ.
   2. Позитивний результат культурального дослідження слід розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ, оскільки його посів культури вважають сучасним золотим стандартом для лабораторного підтвердження ТБ. Використовуючи зразок мокротиння, ВРД-тести мають сукупну чутливість від 83 до 90% щодо виявлення легеневого ТБ порівняно з культуральним дослідженням (48). Чутливість є нижчою при тестуванні ЛЖВ та дітей, а також при використанні інших типів зразків, зокрема зразків СМР.
   3. Отримання хибнопозитивних результатів культурального дослідження може бути наслідком перехресного забруднення у лабораторії (наприклад, через неналежну обробку зразків) або неналежного маркування зразків. У лабораторіях, які функціонують належним чином, виникнення таких помилок є рідкісним явищем.
   4. Подальші дії можуть включати проведення повторного обстеження пацієнта щодо наявності ТБ, проведення додаткового тестування за допомогою мВРД-тестів, проведення культурального дослідження додаткових зразків та оцінювання ризику виникнення лабораторної чи службової помилки. Якщо людина розпочала протитуберкульозну терапію на основі клінічного висновку, оцініть відповідь на лікування.
3. Результат мВРД-тесту - «виявлено комплекс МБТ, виявлено стійкість до RIF»; чутливість до RIF за результатами ТМЧ, проведеного методом фенотипування:
   1. Використовувати результат мВРД-тесту для прийняття рішення щодо лікування до проведення додаткового тестування.
   2. Відомо, що прикордонні мутації, пов’язані з резистентністю, генерують такий суперечливий результат, особливо в системі BACTEC MGIT (тобто, помилковий результат ТМЧ за методом фенотипування щодо чутливості). Пацієнти, інфіковані штамами, що несуть ці мутації, часто не піддаються лікуванню за схемами терапії препаратами першого ряду на основі рифампіцину *(*[*41*](#_bookmark57)*).*
   3. У деяких умовах із низькою поширеністю МЛС-ТБ спостерігалися безшумні мутації, які генерували хибно-стійкий результат мВРД-тесту, але вони трапляються рідко.
   4. Аналіз температур плавлення зонда, якщо вони доступні (49), або характеру смугастості на FL-LPA, може допомогти у визначені припущення щодо конкретної мутації (наприклад, категорія результату «прикордонна стійкість» або «тиха мутація»).

82 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. Хибні результати щодо стійкості до RIF спостерігалися з використанням картриджу Xpert MTB/RIF G4, коли результат виявлення комплексу МТБ був «дуже низьким» і пов'язаний із затримкою зв'язування зонда (42). Подальші дії можуть включати дослідження культури з допомогою мВРД-тесту.
  2. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, підтверджувальне тестування на іншій платформі мВРД-тесту, ТМЧ за методом фенотипування з використанням твердих живильних середовищ та оцінку можливості лабораторної чи технічної/службової помилки.

1. Результат мВРД-тесту - «виявлено MБТ, стійкість до RIF не виявлено»; чутливість до RIF за результатами ТМЧ, проведеного методом фенотипування:
   1. Схему лікування слід коригувати на основі результатів ТМЧ методом фенотипування.
   2. Отримання помилкових результатів мВРД щодо чутливості до RIF є рідкісними, проте такі явища спостерігали в 1–5% випадків захворювання на RIF-стійкий ТБ, перевірених за допомогою тесту Xpert MTB/RIF у різних епідеміологічних умовах. Мутації в області гену rpoB, визначені за допомогою тестів Xpert MTB, спричинюють 95–99% випадків виникнення стійкості до RIF. Решта випадків стійкості до RIF виникає внаслідок мутацій поза межами досліджуваної області зразку, що призводить до отримання результату «стійкість до RIF не виявлено» під час проведення тесту Xpert MTB. В умовах із поширеним клоном, який містить мутацію за межами RRDR, наприклад Eswatini (50), це може бути більш поширеним; проте це не було визначено як серйозне занепокоєння в інших умовах (51). Слід розглянути можливість спостереження для моніторингу появи таких клонів з плином часу.
   3. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, повторне проведення ТМЧ за методом фенотипування та оцінювання можливості виникнення лабораторної чи технічної/службової помилки.
2. Результат тесту Xpert Ultra - «виявлено сліди комплексу МБТ»; результат культурального дослідження негативний:

При інтерпретації цього результату слід враховувати особливості пацієнта, тип зразку та наявність попереднього лікування ТБ:

* Отримання негативного результату культурального дослідження можливе з кількох причин, а саме – пацієнт проходить лікування ТБ або терапію із застосуванням FQs, є проблеми, пов’язані з транспортуванням або обробкою зразків, призвели до інактивації туберкульозних бактерій, зараження культур, або у випадку недостатнього об’єму зразка для аналізу, або мала місце помилка у лабораторії чи під час оформлення документації.
* Незначна кількість бактерій у зразку, що дає результат «виявлено комплекс МБТ», може свідчити про наявність активної форми ТБ, наслідком перехресного забруднення у лабораторії, недавньої експозиції (або інфікування) бактерій ТБ (рання стадія ТБ), а також поточного чи попереднього лікування ТБ.
* Дані багатоцентрового дослідження FIND показали, що більшість зразків з результатом «виявлено сліди комплексу МБТ» та негативним результатом культурального дослідження належала особам, які завершили курс терапії протягом останніх 4–5 років; ймовірно, отримання такого результату пов’язано з наявністю невеликої кількості нежиттєздатних або нереплікованих бактерій. Таким чином, результати «виявлено сліди комплексу МБТ» слід інтерпретувати в контексті попереднього лікування.
  1. Для ЛЖВ та дітей, які проходять обстеження щодо наявності легеневого ТБ, або під час дослідження позалегеневих зразків (зразків СМР, аспірату лімфатичних вузлів та зразків тканин), переваги підвищеної чутливості тесту до виявлення комплексу МБТ (тобто істинно позитивні результати) превалюють над потенційною шкодою через нижчий рівень специфічності (тобто хибнопозитивні результати).
     + - 1. Модельні алгоритми 83

і. Результат «виявлено сліди комплексу МБТ» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ (тобто істинно позитивним результатом); і тому слід розпочинати терапію таких пацієнтів на основі результатів Xpert Ultra. Розглянути можливість того, що результат культурального дослідження міг бути хибнонегативним.

* + 1. Подальші дії можуть включати оцінку відповіді на терапію (здебільшого час очікування результатів культурального дослідження триває декілька тижнів після взяття зразку), повторну оцінку можливості попереднього чи поточного лікування протитуберкульозними препаратами (в тому числі застосування FQ) та оцінку можливості виникнення лабораторної чи службової помилки.
  1. При діагностиці легеневого ТБ у дорослих, які не мають ризику інфікування ВІЛ, співвідношення користі та потенційної шкоди варіюється залежно від того, чи отримувала особа раніше лікування від ТБ через зниження специфічності (тобто хибнопозитивні результати).
     1. Для осіб, в анамнезі яких можна достовірно виключити поточне або попереднє лікування туберкульозу:
        1. Незважаючи на те, що результати «виявлено сліди комплексу МБТ» слід розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ (тобто вважати істинно позитивним результатом), під час прийняття будь-якого клінічного рішення (наприклад, щодо призначення лікування ТБ) слід враховувати всі наявні лабораторні, клінічні, рентгенологічні дані та результати клінічного оцінювання стану пацієнта.
        2. Розглянути можливість отримання хибнонегативного результату культурального дослідження, якщо зразки було взято у людини, яка не отримувала лікування протитуберкульозними препаратами, через олігобацилярний характер клінічних зразків. Подальші дії для пацієнтів, які отримують протитуберкульозну терапію, можуть включати повторне обстеження особи на ТБ, оцінювання відповіді на терапію, повторну оцінку можливості попереднього або поточного лікування протитуберкульозними препаратами (включаючи застосування фторхінолонів), повторне проведення тесту Xpert Ultra, оцінювання можливості виникнення лабораторної чи службової помилки та повторне проведення культурального дослідження (бажано з використанням посіву культури в рідкому живильному середовищі).
     2. Для дорослих, які нещодавно пройшли курс лікування ТБ:
        1. Розглянути можливість отримання хибнопозитивного результату «виявлено сліди MБТ» при проведенні тесту Xpert Ultra через наявність нежиттєздатних бактерій. Отримання негативного результату культурального дослідження узгоджується з цією можливістю.
        2. Якщо для таких пацієнтів було розпочато протитуберкульозну терапію на основі результатів клінічного оцінювання стану, подальші дії можуть включати оцінювання відповіді на терапію, проведення додаткового тестування відповідно до національних настанов, повторне культуральне дослідження (бажано з використанням методу посіву культур в рідкому живильному середовищі) та оцінювання можливості виникнення лабораторної чи службової помилки.

### Алгоритм 2 - Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ

Алгоритм 2 є кращим варіантом тестування для підтвердження діагнозу ТБ у ЛЖВ. Він підходить для використання в умовах високого рівня захворюваності на ВІЛ, а також для застосування щодо окремих представників групи ЛЖВ, які відповідають критеріям тестування, незалежно від загального тягаря ВІЛ. Алгоритм наголошує на використанні LF-LAM для швидкого виявлення людей, які потребують лікування ТБ; також підкреслюється необхідність проведення дослідження з використанням швидкого мВРД -тесту для всіх людей з ознаками та симптомами ТБ (Алгоритм 1). Результати тесту LF-LAM (час тесту становить <15 хвилин), ймовірно, будуть доступні раніше результатів мВРД-тесту; тому рішення щодо лікування слід приймати на основі результатів LF-LAM, очікуючи на результати інших діагностичних тестів.

84 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Наявні на сьогодні тести LF-LAM для дослідження зразків сечі мають достатній рівень чутливості та специфічності для діагностики ТБ серед осіб з коінфекцією ВІЛ, але мають субоптимальну чутливість і специфічність для ВІЛ-негативних. Таким чином, цей алгоритм робить акцент на використанні тесту LF-LAM в якості діагностичного тесті для всіх ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ, а також за інших конкретних сценаріїв (описано нижче) для діагностики ТБ серед ЛЖВ (*52*). Зручність використання тесту LF-LAM обумовлює можливість його застосування поза межами лабораторії, - наприклад, у клініках (особливо у тих, де надають послуги з лікування тяжкохворим ЛЖВ) - для швидкої діагностики ТБ та початку лікування у невідкладних випадках при підозрі захворювання на ТБ серед ЛЖВ. Алгоритм 2а використовують для обстеження ЛЖВ на ТБ (легеневого або позалегеневого) в умовах стаціонару. Оновлені настанови ВООЗ щодо скринінгу тепер рекомендують, щоб дорослі та підлітки, які перебувають на стаціонарі з приводу ВІЛ в медичних палатах, де поширеність ТБ перевищує 10%, обов’язкового систематично проходити тестування на ТБ за допомогою мВРД-тесту, як описано в Алгоритмі 1 (9). Це на додаток до рекомендацій щодо використання LF-LAM серед ЛЖВ, що перебувають на стаціонарі (49). Алгоритм 2b використовується для ЛЖВ, що проходять обстеження на наявність ТБ (легеневої чи позалегеневої форми) в амбулаторних умовах або в клініці.

Використання цих алгоритмів можливе як за умови низького, так і високого рівня захворюваності на МР-TБ або Нрез-ТБ. Як обговорюється в Алгоритмі 1, вибір того, який молекулярний тест використовувати, може відрізнятися за умов низького або високого тягаря МЛС-ТБ або Нрез-ТБ. Наприклад, в умовах з високим тягарем МР-TБ радше було б доцільніше використовувати мВРД-тест, під час якого можна одночасно виявляти комплекс МБТ та стійкість до RIF (наприклад, Xpert MTB/RIF), а не мВРД-тест, при якому використовують двоетапний процес (наприклад, Truenat MTB) виявлення стійкості до RIF.

* + - * 1. Модельні алгоритми 85

**Рис. 4.3. Алгоритм 2a: LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед** **ЛЖВa у медичних стаціонарних закладах**

86 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |
| --- |
| Для детального опису кожного шляху натисніть букви A-C в алгоритмі  **За необхідності відредагуйте лікування, ґрунтуючись на результатах ВРД**  **Застосуйте комплекс заходів для лікування AHD**  **Почніть лікування туберкульозу на основі мВРД**  **Розпочніть лікування ТБ Зберіть зразок та проведіть мВРД-тест**  **Відсутні ознаки або симптоми ТБ, *а також* AHD+ або тяжке захворювання чи CD4 <200**  **Клінічне застосування**  **ТБ не виключений8**  **Проведіть додаткові оцінки на ТБ5**  **Продовжуйте лікування туберкульозу**  **Проведіть обстеження, щоб виключити ЛР-ТБ7**  **оцініть кількість клітин CD4**  **Продовжуйте лікування туберкульозу**  **Проведіть обстеження, щоб виключити ЛР-ТБ7**  **мВРД**  **мВРД**  **мВРД**  **За необхідності відредагуйте лікування, ґрунтуючись на результатах мВРД**  **мВРД**  **мВРД**  **Клінічне застосування**  **Немає ознак або симптомів ТБ та кількість клітин CD4 > 200 або невідома**  **мВРД**  **Розпочніть лікування ТБ5 Оцініть результат мВРД**  **ТБ не виключений6 Оцініть результат мВРД**  **Пацієнт з ознаками та симптомами ТБ**  **Оцініть ознаки та симптоми ТБ у тяжкохворого пацієнтаb, щодо наявності AHDc та визначення кількості клітин CD4**  **Усі госпіталізовані хворі на ВІЛ**  **Зберіть зразок сечі та проведіть тест сечі LF-LAM**  **Зберіть зразок сечі та проведіть LF-LAM4 Зберіть зразок та проведіть тест мВРД** |
| AHD: прогресуюча ВІЛ-інфекція; СНІД: синдром набутого імунодефіциту; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FQ: фторхінолон; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; LPA: лінійний зон аналіз; MC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; мВРД: молекулярна швидка діагностика туберкульозу, рекомендована ВООЗ; ЛЖВ: люди, які живуть з ВІЛ/СНІДом; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я; ВРД: швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.  a До ЛЖВ належать люди, які мають ВІЛ-позитивний статус або люди, чий ВІЛ-статус невідомий, але мають вагомі клінічні докази наявності ВІЛ-інфекції, приживають в умовах значної поширеності ВІЛ чи належать до групи ризику ВІЛ. Усі люди з невідомим ВІЛ-статусом повинні проходити тестування на ВІЛ відповідно до національних настанов. ЛЖВ з ТБ можуть також мати ознаки або симптоми позалегеневого ТБ, включаючи лімфаденопатію, менінгіт або інші нетипові прояви, які вимагають обстеження.  b Стан «тяжкохворий» визначається за чотирма ознаками, що становлять небезпеку: частота дихання >30 за хвилину, температура тіла >39 °С, частота скорочень серця >120 ударів за хвилину та неможливість ходити без сторонньої допомоги.  c Для дорослих, підлітків і дітей старше 5 років, прогресуюча ВІЛ-інфекція визначається як кількість клітин CD4 <200 клітин/мл3 або стан 3 або 4 стадії за ВООЗ під час звернення за медичною допомогою. Усі діти віком <5 років вважаються такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію  d Тест LF-LAM і мВРД-тест слід проводити паралельно. Результати LF-LAM (час тестування <15 хвилин), ймовірно, будуть доступні раніше ніж результати мВРД-тесту; отже, рішення щодо лікування мають ґрунтуватися на результатах тесту LF-LAM в очікуванні результатів інших діагностичних тестів.  e Людям слід розпочинати схему лікування із застосуванням препаратів першого ряду відповідно до національних рекомендацій, якщо тільки вони не мають дуже високого ризику захворіти на МЛС-ТБ (у цьому випадку таким пацієнтам слід призначати лікування за схемою МЛС-ТБ).  f Негативні результати тесту LF-LAM не виключають наявності ТБ в осіб із симптомами цього захворювання. Приймати рішення щодо лікування слід із врахуванням результату мВРД. Див. Алгоритм 1 для інтерпретації результатів мВРД-тесту.  g Для виявлення медикаментозної стійкості доступні фенотипічні (культуральне дослідження і ТМЧ) та молекулярні (наприклад, мВРД, LPA і секвенування ДНК) методи дослідження. Зазвичай перевага надається швидким молекулярним методам (наприклад, Xpert MTB або Truenat MTB-RIF Dx або MC-aNAAT).  h Негативні результати тестів мВРД та LF-LAM не виключають наявності ТБ в осіб із симптомам. У таких випадках необхідно провести додаткове клінічне обстеження на туберкульоз. Подальші дослідження щодо наявності ТБ можуть включати рентгенографію грудної клітини, проведення додаткового клінічного оцінювання стану, клінічна відповідь після лікування протимікробними препаратами широкого спектру дії, проведення повторного мВРД-тестування чи культурального дослідження. Слід розглянути можливість початку лікування бактеріальної інфекції із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії (не слід застосовувати FQs) та лікування пневмоцистної пневмонії. Через 3–5 днів необхідно провести оцінювання результатів лікування.  4. Модельні алгоритми 87 |

88 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Для детального опису кожного шляху натисніть букви A-C в алгоритмі

|  |
| --- |
| **Рис. 4.4. Алгоритм 2b: Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВа в клінічних та амбулаторних закладах** |
| **Не виконуйте аналіз**  **LF-LAM**  **Не виконуйте аналіз**  **LF-LAM**  Клінічне застосування  ТБ не виключений h  Проведіть додаткове обстеження на ТБ f  ТБ не виключенийf Оцініть результат мВРД-тестуf  **Зберіть зразок сечі та проведіть**  **тест LF-LAM d**  **Зберіть зразок та проведіть тест мВРД**  **Дорослі, підлітки та діти, зокрема:**  1. Усі щойно діагностовані ВІЛ-хворі, які раніше не отримували АРТ  2. ВІЛ-позитивні пацієнти, які поновлюють лікування після його припинення  3. ВІЛ-пацієнти, які отримують лікування за схемою АРТ, яка виявилася невдалою  4. Пацієнти, що були госпіталізовані, і ті, що погано почуваються  **Без оцінювання симптомів**  **Оцініть ознаки та симптоми ТБ у тяжкохворого пацієнта b, щодо наявності AHD c та визначення кількості клітин CD4**  **Застосуйте комплекс заходів для лікування AHD**  **Розпочніть лікування ТБе**  **Проведіть мВРД-тест та виконайте обстеження, щоб виключити ЛС-ТБg**  **Клінічне застосування**  **Не виконуйте**  **аналіз LF-LAM**  **Виконайте аналіз**  **LF-LAM сечі**  **CD4**  **>200** *або* **невідома**  **CD4**  **<100** *або* **Стадія 3 чи 4**  **Оцінка кількості клітин CD4**  **Пацієнт без ознак і симптомів ТБ *та не є* серйозно хворим**  Продовжуйте лікування ТБ  Проведіть обстеження, щоб виключити ЛС-ТБg  За необхідності відкоригуйте лікування, ґрунтуючись на результатах мВРД-тесту  **мВРД**  **мВРД**  **мВРД**  **мВРД**  Розпочніть лікування туберкульозу e  Оцініть результат мВРД-тесту  Почніть лікування туберкульозу на основі результату мВРД-тесту  **Пацієнт з ознаками та симптомами ТБ *та/або* тяжкохворий** |

4. Модельні алгоритми 89

AHD: прогресуюча ВІЛ-інфекція; АРТ: антиретровірусна терапія; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FQ: фторхінолон; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; LPA: лінійний зонд-аналіз; MC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; мВРД: молекулярний швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ЛЖВ: люди, які живуть з ВІЛ/СНІДом; RIF: рифампіцин; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я; ВРД: швидкий тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

a До ЛЖВ належать люди, які є ВІЛ-позитивними або чий ВІЛ-статус невідомий, але мають вагомі клінічні докази щодо наявності ВІЛ-інфекції, проживають в умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ або належать до групи ризику ВІЛ. Усі люди з невідомим ВІЛ-статусом повинні проходити тестування на ВІЛ відповідно до національних настанов. ЛЖВ з ТБ можуть також мати ознаки або симптоми позалегеневого ТБ, включаючи лімфаденопатію, менінгіт або інші нетипові прояви, які потребують обстеження.

b Стан «тяжкохворий» визначається за чотирма ознаками, що становлять небезпеку: частота дихання >30 на хвилину, температура тіла >39 °С, частота скорочень серця >120 ударів на хвилину та неможливість ходити без сторонньої допомоги.

c Стан «прогресуючої ВІЛ-інфекції» у дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років визначається як: кількість клітин CD4 <200 клітин/мл3, стадія ВІЛ 3 або 4 за класифікацією ВООЗ при зверненні за медичною допомогою. Діти віком <5 років вважаються такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію (AHD).

d Тест LF-LAM та мВРД-тест слід проводити одночасно. Результати LF-LAM (час тестування <15 хвилин), ймовірно, будуть доступні раніше результатів мВРД-тесту, і рішення щодо лікування повинні ґрунтуватися на результатах LF-LAM в очікуванні результатів інших діагностичних тестів.

e Пацієнтам слід розпочинати лікування за схемою застосування препаратів першого ряду відповідно до національних настанов, за винятком випадків, коли особа має дуже високий ризик захворіти на МЛС-ТБ (у цьому випадку слід розпочати лікування пацієнта за схемою МЛС-ТБ). За необхідності, на основі результатів мВРД-тестування слід проводити коригування схеми лікування.

f Негативні результати тесту LF-LAM не виключають наявності ТБ в осіб із симптомами цього захворювання. Результат мВРД слід оцінити, коли він стане доступним (див. Алгоритм 1 для інтерпретації результатів тесту мВРД).

g Для оцінки стійкості до лікарських препаратів доступні такі методи як дослідження за методом фенотипування (культуральне дослідження і ТМЧ) та молекулярні методи (наприклад, LPA, секвенування ДНК і дослідження з високою пропускною здатністю). Перевага надається швидким молекулярним методам дослідження (наприклад, Xpert MTB або Truenat MTB-Truenat MTB Plus або MC-aNAATs).

h Негативні результати тестів мВРД та LF-LAM не виключають наявності ТБ у людей із симптомами цього захворювання. Необхідно провести додаткове клінічне обстеження щодо наявності ТБ. Подальші дослідження на ТБ можуть включати рентгенографію грудної клітини, проведення додаткового клінічного оцінювання стану, проведення додаткового тестування мВРД або культурального дослідження. Слід розглянути варіант початкового лікування бактеріальної інфекції із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії (не слід застосовувати FQs) та лікування пневмоцистної пневмонії. Відповідь на лікування необхідно оцінювати через 3–5 днів курсу терапії.

###### Шлях прийняття рішення для Алгоритму 2 – тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ

Загальні міркування щодо Алгоритму 2a та Алгоритму 2b

* LF-LAM – це тестування в місці надання медичної допомоги, яке можна проводити поза межами лабораторії (наприклад, біля ліжка пацієнта в клініках, які приймають тяжкохворих ЛЖВ) для швидкої діагностики туберкульозу та початку лікування.
* Ці алгоритми можна застосовувати для обстеження ЛЖВ на легеневий чи позалегеневий ТБ.
* Алгоритми придатні для діагностики всіх ЛЖВ, які відповідають вимогам тестування, незалежно від рівня поширеності ВІЛ у даному середовищі.
* Алгоритми підходять як для умов з низьким, так і високим тягарем захворюваності на МЛС-TБ або Нрез-ТБ. Вибір тесту мВРД для використання може бути різним в умовах низького або високого тягаря МЛС-ТБ.
* В алгоритмах особлива увага приділяється використанню тесту LF-LAM на додаток до тесту мВРД для всіх людей з ВІЛ, які мають ознаки та симптоми туберкульозу, а також:
  + в умовах стаціонару, для ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків і дітей із прогресуючою стадією ВІЛ-інфекції або тяжко хворих, або ЛЖВ з кількістю клітин CD4 менше 200 клітин//мм³, незалежно від ознак і симптомів туберкульозу; а також
  + в амбулаторних умовах, для ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та тяжкохворих дітей або ЛЖВ з кількістю клітин CD4 менше 100 клітин//мм³, незалежно від ознак і симптомів туберкульозу.
* ВООЗ рекомендує не використовувати LF-LAM для:
  + надання допомоги у діагностиці активного туберкульозу у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей без симптомів туберкульозу та невідомої кількості клітин CD4 або кількості клітин CD4 більше 100 клітин/мм³ в амбулаторних умовах; та
  + надання допомоги в діагностиці ТБ у осіб з ВІЛ-негативним статусом через недостатній рівень чутливості та специфічності у людей з негативним ВІЛ-статусом.
* Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу, здатними виділяти мокротиння, повинні здати принаймні один зразок для тестування мВРД. Сюди також входять діти та підлітки, які живуть із ВІЛ, які можуть здати зразок мокротиння (див. Алгоритм 1).

Шлях прийняття рішення для Алгоритму 2a – тестування LF-LAM для допомоги в діагностиці туберкульозу серед ЛЖВ у стаціонарних умовах

1. Обстежити госпіталізованого хворого на туберкульоз, визначити ВІЛ-статус та оцінити наявність ознак небезпеки тяжкого захворювання. Для ЛЖВ, які не є тяжкохворими, слід розглянути можливість визначення кількості клітин CD4, щоб оцінити право на тестування за допомогою LF-LAM.
   1. До осіб, які підлягають обстеженню на туберкульоз, належать госпіталізовані ВІЛ-позитивні дорослі, підлітки та діти з ознаками або симптомами, що вказують на туберкульоз (легеневий або позалегеневий) або з рентгенограмою грудної клітини з відхиленнями, що вказують на туберкульоз, або госпіталізовані пацієнти з прогресуючою стадією ВІЛ-інфекції (AHD), тяжко хворі або ті, що мають кількість CD4 менше 200/мм³, незалежно від ознак та симптомів туберкульозу.
   2. До групи ЛЖВ належать особи, які є ВІЛ-позитивними або чий ВІЛ-статус невідомий, але які мають переконливі клінічні ознаки ВІЛ-інфекції, проживають у місцях з високою поширеністю ВІЛ або є членами групи ризику інфікування ВІЛ. Усім особам із невідомим ВІЛ-статусом необхідно пройти тестування на ВІЛ відповідно до національних настанов. Усім дорослим, які живуть із ВІЛ/СНІДом, незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії, рекомендується АРТ, а також слід розглянути можливість початку профілактичної терапії котримоксазолом.

90 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. «Тяжке захворювання» визначається за наявності будь-якої з наступних небезпечних ознак: частота дихання >30 на хвилину, температура >39 °C, частота серцевих скорочень >120 ударів на хвилину або нездатність ходити без сторонньої допомоги.
  2. Для дорослих, підлітків та дітей віком старше 5 років прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції визначається як кількість клітин CD4 <200 клітин/мм³ або як стан 3 або 4 стадії відповідно до ВООЗ при зверненні за медичною допомогою. Усі діти віком до 5 років вважаються такими, що мають прогресуючу стадію ВІЛ-інфекції.

**2a A**

2. Для госпіталізованих ЛЖВ, які проходять обстеження на туберкульоз , з позитивними ознаками та симптомами туберкульозу:

а. Зберіть зразок сечі та проведіть LF-LAM, зберіть зразок та проведіть тестування мВРД. Якщо мВРД доступний на сайті проведення дослідження, виконайте тестування методом мВРД паралельно із тестуванням методом LF-LAM.

* + 1. Для окремих осіб, які обстежуються на туберкульоз легень, для дослідження способом мВРД можна використовувати наступні зразки: індуковане або відхаркуване мокротиння (бажано), бронхоальвеолярний лаваж, шлунковий лаваж або аспірат. Додаткові типи зразків, придатні для використання з Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, включають аспірат із носоглотки, а при застосуванні системи Xpert MTB/RIF — зразки калу.
    2. Для осіб, які проходять обстеження на позалегеневий туберкульоз, рекомендовано використовувати тест Xpert MTB для дослідження зразків СМР (бажаний зразок для туберкульозного менінгіту), аспіратів лімфатичних вузлів і біопсії лімфатичних вузлів. Крім того, Xpert MTB/RIF рекомендується для дослідження плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або сечі як початковий діагностичний тест на відповідний позалегеневий туберкульоз. Також можна використовувати кров в якості зразка для тесту Xpert MTB/RIF для ВІЛ-позитивних дорослих і дітей із ознаками та симптомами дисемінованого туберкульозу. Інші тести для використання при позалегеневому туберкульозі включають Xpert Ultra.

4. Модельні алгоритми 91

***Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ в стаціонарних умовах***

**2a A**



**Усі госпіталізовані є хворими на ВІЛ**1

**Оцінити пацієнта на:**

Ознаки та симптоми ТБ Серйозне захворювння2 Наявність AHD3

Кількість клітин CD4

**Пацієнт з ознаками та симптомами ТБ**

**Зберіть зразок сечі та виконайте її дослідження, використовуючи аналіз LF-LAМ4**

**Зберіть зразок і проведіть тест мВРД**

**+**

**−**

**Розпочніть лікування ТБ5 Оцінка на основі результатів тесту мВРД result**

**TБ не виключений6 Оцініть результат тесту мВРД**

**+**

**−**

**+**

**−**

**Клінічне застосування**

**За необхідності, відкоригуйте лікування, ґрунтуючись на результатах тесту мВРД**

**Розпочніть лікування ТБ**

**За необхідності відкоригуйте лікування, ґрунтуючись на результатах тесту ВРД**

**TБ не виключений6**

**Проведіть обстеження, щоб виключити ЛС-ТБ7**

**Проведіть додаткові обстеження на ТБ5**

Повернутись до алгоритму **2a**

Примітки дивіться на [сторінці 87](#_bookmark37)

b. Результат LF-LAM (час тесту <15 хвилин), ймовірно, буде доступний до отримання результату мВРД, і його слід інтерпретувати в контексті клінічної оцінки, результатів рентгенографії грудної клітини (за наявності) та будь-яких доступних бактеріологічних результатів.

92 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. Усім пацієнтам, які відповідають вимогам тестування та мають позитивний результат LF-LAM, слід негайно розпочати лікування від туберкульозу, очікуючи результатів мВРД. Дотримуйтесь Алгоритму 1 для вибору та інтерпретації результатів мВРД, які включають виявлення стійкості, та за потреби змініть схему терапії.
  2. Наявність ТБ не виключено, якщо отримано негативний результат тесту LF-LAM. Слід провести оцінювання результатів мВРД із дотриманням Алгоритму 1 для інтерпретації результатів та подальшого тестування.
  3. При отриманні результату мВРД «виявлено комплекс MTБ» слід призначити лікування пацієнтам з ТБ (див. Алгоритм 1) незалежно від результату LF-LAM.
  4. Наявність ТБ не виключено при отриманні негативного результату LF-LAM та мВРД (або якщо мВРД не проводили). Слід провести повторне оцінювання стану пацієнта і додаткове тестування відповідно до національних настанов. Подальші дослідження щодо наявності ТБ можуть включати рентгенографію грудної клітини, проведення додаткового клінічного оцінювання або культурального дослідження. Провести додаткові клінічні обстеження на наявність ТБ, наприклад, розпочати лікування бактеріальних інфекцій із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії (не використовувати FQs). Розглянути можливість лікування пневмоцистної пневмонії. Оцінити результати клінічної відповіді після 3–5 днів лікування.
     1. Якщо спостерігається клінічне погіршення стану чи відсутність покращення стану пацієнта після 3–5 днів лікування, розпочніть подальше обстеження щодо наявності ТБ та інших захворювань і, якщо пацієнт є тяжкохворим, розпочніть лікування ймовірного ТБ.
     2. За умов покращення клінічних показників, проведіть повторне обстеження стану пацієнта щодо наявності ТБ та інших захворювань, пов’язаних з ВІЛ.
        1. Слід враховувати, що клінічне покращення можливе за наявності ТБ і бактеріальної інфекції (тобто клінічне покращення не обов’язково виключає наявність ТБ).
        2. За наявності вагомої клінічної підозри щодо наявності у пацієнта ТБ (тобто, клінічний анамнез та фізикальне обстеження, наявність в анамнезі попереднього захворювання на ТБ та можливість його реактивації, результати рентгенографії грудної клітини, що свідчать про наявність ТБ) використовуйте клінічні судження для прийняття рішення щодо початку лікування ТБ.
     3. Усі пацієнти з ТБ повинні пройти курс лікування бактеріальних або пневмоцистних інфекцій.

3. Для госпіталізованих ЛЖВ, які проходять обстеження на туберкульоз, у яких немає ознак або симптомів туберкульозу, але мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію чи тяжке захворювання, або мають CD4 <200 клітин/мм³ :

* 1. Взяти зразок сечі та провести тестування LF-LAM.
  2. Якщо отримано негативний результат LF-LAM, а кількість клітин CD4 становить <200 клітин/ мм³, слід провести повторне оцінювання стану пацієнта та додаткове тестування відповідно до національних настанов (див. Крок 2f).
  3. Якщо отримано негативний результат LF-LAM, а кількість клітин CD4 становить >200 клітин/ мм³, застосовуйте пакет лікування при прогресуючій ВІЛ-інфекції.
  4. Якщо отримано позитивний результат LF-LAM, розпочніть лікування ТБ на основі цього результату із врахуванням результатів клінічного висновку. Для визначення можливої стійкості до рифампіцину необхідно взяти зразок і провести мВРД-тест.
     1. Якщо отримано результат мВРД «виявлено комплекс МТБ», слід дотримуватись Алгоритму 1 для інтерпретації результатів, проведення тестування та рекомендацій щодо лікування.
     2. Якщо отримано результат мВРД-тесту «комплекс MTБ не виявлено», продовжуйте лікування особи з ТБ і проведіть додаткове лабораторне дослідження (наприклад, культуральне дослідження та ТМЧ за методом фенотипування) для оцінки медикаментозної стійкості.
        + 1. Модельні алгоритми 93

***Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ у стаціонарних умовах***

**2a B**



**Усі госпіталізовані хворі на ВІЛ**1

**Оцінити пацієнта на:**

Ознаки та симптоми ТБ Серйозне захворювання2 Наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції (AHD)3

Кількість клітин CD4

**Зберіть зразок сечі та**

**проведіть дослідження сечі, використовуючи аналіз LF-LAM**

**−**

оцініть

**кількість CD4**

**+**

**Розпочніть лікування ТБ**

**Зберіть зразок і проведіть тест МВРД**

**CD4**

**<200**

**CD4**

**>200**

**+**

**−**

**Клінічне застосування**

**TБ не виключений6**

**Продовжуйте лікування ТБ**

**Проведіть додаткові обстеження на наявність ТБ5**

**Застосуйте пакет допомоги для лікування AHD**

**За необхідності відкоригувати лікування, ґрунтуючись на результатах тесту мВРД**

**Проведіть обстеження, щоб виключити наявність ЛС-ТБ7**

Повернутись до алгоритму **2a**

**Відсутні ознаки чи симптоми ТБ, *та* пацієнт позитивний на AHD+ або тяжкохворий чи має рівень CD4 <200**

Примітки дивіться на [сторінці 87](#_bookmark37)

4. Для госпіталізованих ЛЖВ без ознак або симптомів ТБ, у яких рівень клітин CD4 становить >200 клітин/мм³ або вище тест (або показник невідомий) , дослідження методом LF-LAM не проводять. Проте останні настанови ВООЗ щодо скринінгу на ТБ рекомендують, щоб усі госпіталізовані ЛЖВ, незалежно від ознак та симптомів, повинні проходити регулярне обстеження за допомогою мВРД на туберкульоз.

94 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

***Дослідження з використанням LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ в умовах стаціонару***

**2a C**



**Усі госпіталізовані є хворими на ВІЛ**1

**Оцінити пацієнта на:**

Ознаки та симптоми ТБ Серйозне захворювння2 Наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції (AHD)3

Кількість клітин CD4

**Немає ознак або симптомів ТБ *та***

**кількість клітин CD4 >200 чи невідома**

**Клінічне застосування**



Повернутись до алгоритму **2a**

Примітки дивіться на [сторінці 87](#_bookmark37)

Шлях прийняття рішення для алгоритму 2b – тестування LF-LAM для допомоги в діагностиці туберкульозу серед ЛЖВ у клініках та амбулаторних умовах

1. Обстежити пацієнта щодо наявності ТБ, визначити ВІЛ-статус, оцінити наявність ознак прогресуючої ВІЛ-інфекції та небезпечного тяжкого захворювання. Стосовно ЛЖВ, що не є тяжкохворими, також розглянути можливість підрахунку кількості клітин CD4, щоб оцінити прийнятність для тестування за допомогою LF-LAM:
   1. До осіб, які підлягають обстеженню на наявність ТБ, належать дорослі, підлітки та діти з позитивним ВІЛ-статусом, в тому числі всі пацієнти з вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією, які ще не проходили АРТ; ЛЖВ які повертаються для надання медичної допомоги після перерви; ЛЖВ, які отримують АРТ, схема якої виявилася невдалою; пацієнти, які звертаються до клініки через погане самопочуття.
   2. До ЛЖВ належать особи з ВІЛ-позитивним або ВІЛ-невідомим статусом, але які мають вагомі клінічні докази наявності ВІЛ-інфекції, проживають в умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ або належать до групи ризику інфікування ВІЛ. Усім особам з невідомим ВІЛ-статусом необхідно пройти тестування на ВІЛ відповідно до національних настанов.
   3. «Тяжке» захворювання визначається як наявність будь-якої з наступних ознак: частота дихання >30 на хвилину, температура тіла >39 °С, частота скорочень серця >120 ударів на хвилину чи неможливість ходити без сторонньої допомоги.
   4. Для дорослих, підлітків та дітей старше 5 років прогресуюча форма ВІЛ-інфекції визначається як кількість клітин CD4 <200 клітин/мм³ або подія 3-ї чи 4-ї стадії за визначенням ВООЗ при зверненні за медичною допомогою. Усі діти віком до 5 років вважаються такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію.

4. Модельні алгоритми 95

2. Для ЛЖВ, які проходять обстеження на ТБ, з позитивними ознаками і симптомами, або які є тяжкохворими незалежно від наявності ознак та симптомів ТБ  :

а. Взяти зразок сечі та провести аналіз LF-LAM, взяти зразок і провести мВРД-тест. За умови доступності мВРД-тесту на сайті дослідження провести тестування за допомогою мВРД паралельно з тестуванням LF-LAM.

* + 1. Для осіб, обстежуваних на наявність легеневого туберкульозу, для проведення мВРД можна використовувати наступні зразки: індуковане або відхаркуване мокротиння (бажано), бронхоальвеолярний лаваж, лаваж шлунка або аспірат. Додаткові типи зразків, придатні для використання з системами Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra, включають зразки аспірату з носоглотки, а при використанні системи Xpert MTB/RIF — використовують зразки калу.
    2. Для осіб, які проходять обстеження на позалегеневий ТБ, рекомендовано використовувати тест Xpert MTB для дослідження зразків СМР (особливо при підозрі на туберкульозний менінгіт), аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або сечі. в якості первинного діагностичного тесту на відповідний позалегеневий ТБ. Також можна використовувати кров в якості зразка для проведення тесту у ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ. Інші тести для використання під час дослідження позалегеневого ТБ включають Xpert Ultra.

96 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |
| --- |
| **мВРД**  **мВРД**  **мВРД**  **мВРД**  **За необхідності, відкоригуйте лікування, ґрунтуючись на результатах мВРД**  **Клінічне застосування**  **ТБ не виключений6**  **Проведіть додаткові оцінки на ТБ5**  **Продовжуйте лікування ТБ**  **Проведіть обстеження, щоб виключити ЛР-ТБ7**  **За необхідності, відкоригуйте лікування, ґрунтуючись на результатах мВРД**  **ТБ не виключений6**  **Оцініть результат мВРД**  **Розпочніть лікування туберкульозу5**  **Оцініть результат мВРД**  **Зберіть зразок сечі та проведіть тест сечі LF-LAM**  **Зберіть зразок та проведіть мВРД**  **Пацієнт з ознаками та симптомами ТБ**  ***Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ в умовах клініки та амбулаторії***  **Оцінити пацієнта на:**  **ознаки та симптоми ТБ**  **серйозне захворювання2**  **Наявність AHD3**  **Кількість клітин CD4**  **Дорослі, підлітки та діти, зокрема:**  **1. Усі щойно діагностовані ВІЛ-хворі, які раніше не отримували АРТ**  **2. ВІЛ-позитивні пацієнти, які поновлюють лікування після його припинення**  **3. ВІЛ-пацієнти, які отримують лікування за схемою АРТ, що не дає результатів**  **4. Пацієнти, які звернулися до клініки та погано себе почувають** |
|  |

Примітки дивіться на [сторінці 8](#_bookmark39)9

4. Модельні алгоритми 97

* 1. Результат LF-LAM (час дослідження <15 хвилин), ймовірно, буде доступний раніше результату тесту мВРД, і його слід інтерпретувати в контексті клінічної оцінки, результатів рентгенографії грудної клітини (за наявності) та будь-яких доступних бактеріологічних результатів.
  2. Усім пацієнтам з ТБ, які відповідають вимогам тестування та які мають позитивний результат LF-LAM, слід негайно розпочати лікування від туберкульозу в очікуванні результатів тесту мВРД. Дотримуйтесь Алгоритму 1 для вибору та інтерпретації результатів тесту мВРД, які включають виявлення медикаментозної стійкості, та за необхідності відкоригуйте схему терапії.
  3. Наявність ТБ не виключено, якщо отримано негативний результат тесту LF-LAM. Провести оцінювання результатів мВРД-тесту та дотримуйтесь Алгоритму 1 для інтерпретації результатів та подальшого тестування.
  4. При отриманні результату мВРД «виявлено комплекс MTБ» слід призначити всім пацієнтам лікування від ТБ (див. Алгоритм 1) незалежно від результату LF-LAM.
  5. Наявність ТБ не виключено як при отриманні негативного результату LF-LAM, так і негативного результату мВРД-тесту (або якщо мВРД-тест не проводили). Слід провести повторне оцінювання стану пацієнта і додаткове тестування відповідно до національних настанов. Подальші дослідження щодо наявності ТБ можуть включати рентгенографію грудної клітини, проведення додаткового клінічного обстеження чи культурального дослідження. Проведіть додаткові клінічні оцінки ТБ, наприклад, розпочніть лікування бактеріальних інфекцій з використанням антибіотиків широкого спектру антибактеріальної дії (але не використовуйте FQ). Розгляньте можливість лікування пневмоцистної пневмонії. Оцінити клінічну відповідь після 3-5 днів лікування.
     1. Якщо спостерігається клінічне погіршення чи відсутність покращення стану пацієнта через 3–5 днів лікування , призначити подальші дослідження щодо наявності ТБ та інших захворювань і, якщо пацієнт є тяжкохворим, слід розпочати лікування ймовірного ТБ.
     2. За наявності покращення клінічних показників, провести повторне оцінювання стану пацієнта щодо наявності ТБ та інших захворювань, пов’язаних з ВІЛ.
        1. Слід враховувати, що клінічне покращення можливе за наявності ТБ і бактеріальної інфекції (тобто клінічне покращення не обов’язково виключає наявність ТБ).
        2. За наявності вагомої клінічної підозри щодо наявності у пацієнта ТБ (тобто клінічний анамнез та фізикальне обстеження, історія попереднього захворювання на ТБ, можливість його реактивації, результати рентгенографії грудної клітини, що свідчать про наявність ТБ), використовуйте клінічне судження щодо того, чи варто розпочинати лікування туберкульозу.

ііі. Усі пацієнти повинні пройти курс лікування бактеріальних або пневмоцистних інфекцій.

3. Для ЛЖВ, які проходять обстеження на ТБ, у яких відсутні ознаки та симптоми ТБ, та які не є тяжкохворими, при проведенні діагностики ТБ, слід визначити кількість клітин CD4 та наявність у них прогресуючої ВІЛ-інфекції. 

a. Якщо показник клітин CD4 становить <100 клітин/мм³ або пацієнт має захворювання 3-ї чи 4-ї стадії за класифікацією ВООЗ, здійснити забір зразка сечі та виконати аналіз LF-LAM.

i. Якщо отримано позитивний результат LF-LAM, слід негайно розпочати лікування ТБ. Провести додаткові дослідження щодо визначення медикаментозної стійкості. Перевага надається швидким молекулярним методам дослідження (див. Алгоритм 1), які включать виявлення стійкості до лікарських препаратів.

ii. Якщо тест LF-LAM негативний, застосовуйте комплекс заходів з догляду при прогресуючій ВІЛ-інфекції.

1. Якщо рівень CD4 становить 100–200 клітин/мм³, НЕ слід виконувати аналіз LF-LAM; застосувати комплекс заходів з догляду при прогресуючій ВІЛ-інфекції (AHD).
2. Якщо кількість клітин CD4>200 клітин/мм3 або не визначено, НЕ слід проводити тестування LF-LAM; рекомендовано клінічне ведення пацієнта.

98 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |
| --- |
| **CD4 невідома *або* >200**  **Оцінити пацієнта на:**  **ознаки та симптоми ТБ**  **серйозне захворювання2**  **Наявність AHD3**  **Кількість клітин CD4**  ***Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ в умовах клініки та амбулаторії***  **Клінічне застосування**  **Застосуйте комплекс заходів для лікування AHD**  **Продовжуйте лікування ТБ**  **Проведіть обстеження, щоб виключити ЛС-ТБ7**  **Дорослі, підлітки та діти, зокрема:**  **1. Усі щойно діагностовані ВІЛ-хворі, що раніше не отримували АРТ**  **2. ВІЛ-позитивні пацієнти, які поновлюють лікування після його припинення**  **3. ВІЛ-пацієнти, які отримують лікування за схемою АРТ, яка не спрацьовує**  **4. Пацієнти, що були госпіталізовані та погано почуваються**  **CD4 <100 *або***  **Стадія 3 чи 4**  **Оцінка кількості клітин CD4**  **Пацієнт без симптомів ТБ *і* не тяжкохворий** |
| Примітки дивіться на [сторінці 8](#_bookmark39)9 |

4. Модельні алгоритми 99

При використанні тесту LF-LAM слід враховувати наступне:

* Не використовувати тест LF-LAM для діагностики ТБ у популяціях, що не відповідають параметрам, описаним в Алгоритмі 2a та 2b; та слід використовувати цей тест в якості скринінгового тесту на ТБ.
* LF-LAM призначений для використання зі зразками сечі. Не використовувати інші зразки (наприклад, мокротиння, сироватку крові, СМР або інші рідини організму).
* LF-LAM не розрізняє види роду Mycobacterium. Проте у регіонах з високим рівнем поширеності ТБ антиген LAM, виявлений у клінічному зразку, ймовірно, буде віднесено до комплексу МТБ.
* Використання аналізу LF-LAM не виключає необхідності проведення інших діагностичних тестів на ТБ, зокрема Xpert MTB, інших мВРД-тестів або культурального дослідження. Ці тести мають вищі показники діагностичної точності, ніж тест LF-LAM, та надають інформацію щодо медикаментозної чутливості. За можливості, при позитивному результаті LF-LAM слід провести додаткові тести, а саме – мВРД або бактеріальний посів і ТМЧ.
* Опубліковані дані досліджень показують, что тест LF-LAM може дати результат, що відрізняється від результату мВРД-тесту або культурального дослідження (напр., позитивний результат LF-LAM, результат мВРД «комплекс МТБ не виявлено»). Це не є несподіваним, оскільки тести мають різну чутливість і вимірюють різні аналіти. Рішення щодо лікування повинні ґрунтуватися на клінічному судженні та всій доступній інформації.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***Тестування LF-LAM для полегшення діагностики ТБ серед ЛЖВ в умовах клініки та амбулаторії*** |  |
| 100 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання  Повернутись до алгоритму  Примітки дивись на [сторінці 8](#_bookmark39)9 | **Оцінити пацієнта на:**  **ознаки та симптоми ТБ**  **серйозне захворювання2**  **Наявність AHD3**  **Кількість клітин CD4**  **Не виконуйте**  **LF-FAM сечі**  **Клінічне застосування**  **Без оцінки симптомів**  **Дорослі, підлітки та діти, зокрема:**  **1. Усі щойно діагностовані ВІЛ-хворі, що раніше не отримували АРТ**  **2. ВІЛ-позитивні пацієнти, які поновлюють лікування після його припинення**  **3. ВІЛ-пацієнти, які отримують лікування за схемою АРТ, яка не спрацьовує**  **4. Пацієнти, що були госпіталізовані, і ті, що погано почуваються** |  |

### Алгоритм 3 – ТМЧ для лікарських засобів другого ряду для пацієнтів з Риф-ТБ або МЛС-ТБ

Алгоритм 3 призначений для проведення подальшої діагностики пацієнтів з Риф-ТБ або МЛС-ТБ. В останніх рекомендаціях (9) ВООЗ наголошується на важливості проведення ТМЧ особливо до лікарських засобів, для яких доступні тести мВРД, перед початком більш короткої схеми лікування МЛС-ТБ, якій надається перевага, із застосуванням лише перорального BDQ. Двома ключовими препаратами в цих схемах є BDQ і FQ. Наразі єдиним рекомендованим ВООЗ молекулярним тестом для виявлення мутацій, пов’язаних із стійкістю до BDQ, є тест методом таргетного СНП (Deeplex® Myc-TB від GenoScreen). Алгоритм 3a базується на тестуванні за допомогою тесту таргетного СНП для виявлення мутацій, пов’язаних із стійкістю до препаратів BDQ, FQ, LZD та інших лікарських засобів, що використовуються в рекомендованих схемах лікування. Через обмежену доступність тестів таргетного СНП для діагностики ТБ на даний момент було включено другий алгоритм (алгоритм 3b), який ґрунтується на виявленні мутацій, пов'язаних із стійкістю до FQ, за допомогою рекомендованих ВООЗ молекулярних тестів (автоматизований ТАНК низької складності та лінійний зонд-аналіз для лікарських препаратів другого ряду (SL-LPA)). Окрім молекулярного тестування, ВООЗ наголошує на необхідності розширення лабораторних можливостей для проведення фенотипічних ТМЧ до лікарських засобів, для яких існують точні та відтворювані методи фенотипування, включаючи BDQ, LZD, Pa, CS, CFZ і DLM. Як і в будь-якій ситуації, яка потенційно може врятувати життя пацієнта, не слід відмовляти людині в лікуванні ЛС-ТБ через відсутність повних результатів ТМЧ.

###### Шлях прийняття рішення для алгоритму 3 – ТМЧ для препаратів другого ряду для людей з Риф-ТБ або МЛС-ТБ

Тести

* Нещодавно були рекомендовані цільові тести секвенування нового покоління (СНП),які можуть виявити мутації, пов’язані зі стійкістю до препаратів BDQ, FQ, LZD, CFZ, PZA, RIF, INH, EMB, AMK і STR.
  + Використання тестів таргетного СНП для виявлення стійкості не усуває потреби в проведенні традиційного ТМЧ методом фенотипування, який буде необхідним для визначення стійкості до протитуберкульозних препаратів, які не були оцінені, або якщо ефективність виявлення стійкості була неоптимальною за допомогою тесту методом таргетного СНП, а також для моніторингу появи додаткової стійкості до лікарських засобів.
  + Тести методом таргетного СНП підходять для використання в центральній лабораторії або на рівні Національної референс-лабораторії з діагностики ТБ (НРЛДТ). Тести також можна використовувати на регіональному рівні за наявності відповідної інфраструктури, людських ресурсів і систем забезпечення якості. Впровадження тестування методом таргетного СНП залежить від наявності надійної системи транспортування зразків та ефективного механізму звітування про результати.
* Рекомендується автоматизований ТАНК низької складності для виявлення стійкості до FQ:
  + Даний тест можна застосовувати для діагностики ЛЖВ, дітей та пацієнтів з позалегеневим туберкульозом.
  + Перший у своєму класі тест Xpert MTB-XDR надає результати менш ніж за 2 години, вимагає мінімального часу на практичну роботу, може використовуватися на периферійному рівні та одночасно надає результати щодо FQ, INH, ETO та AMK. Для цього тесту потрібна система GeneXpert з 10-кольоровою оптикою, на відміну від поточних тестів Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra, які використовують прилад GeneXpert з 6-кольоровою оптикою. Нові прилади можна під’єднати до існуючих 6-кольорових систем GeneXpert за допомогою загального комп’ютера.

4. Модельні алгоритми 101

* + Використання автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення стійкості до FQ не усуває потреби у традиційному фенотипічному ТМЧ, який буде необхідним для визначення стійкості до інших протитуберкульозних засобів та моніторингу появи додаткової медикаментозної резистентності.
* SL-LPA рекомендовано для виявлення стійкості до FQ, і його слід використовувати там, де це можливо:
  + Діагностична точність аналізу SL-LPA ідентична як при використанні зразку мокротиння, так і культуральних ізолятів. Для SL-LPA можна використовувати для дослідження зразків позитивного або негативного мазка, хоча при тестуванні негативних мазків відзначають більшу частоту виникнення невизначених результатів.
  + SL-LPA рекомендовано використовувати тільки для дослідження зразків мокротиння або ізолятів комплексу МТБ. Лабораторне тестування інших видів зразків повинно спиратися на результати посіву культури та ТМЧ за методом фенотипування.
  + SL-LPA підходить для використання на рівні центральної або національної референс-лабораторії з діагностики ТБ. Він також може бути використаний на регіональному рівні за наявності відповідної інфраструктури, людських ресурсів і системи ЗЯ. Впровадження тестування SL-LPA залежить від наявності надійної системи транспортування зразків та ефективного механізму звітування про результати.
  + Використання SL-LPA для виявлення стійкості до FQ не виключає потреби у проведенні звичайного ТМЧ методом фенотипування, необхідного для визначення стійкості до інших протитуберкульозних препаратів та контролю за появою додаткової медикаментозної резистентності.
  + Фенотипічний тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) на культивованих зразках все ще потрібний і рекомендований для препаратів, які використовуються в схемах лікування Риф-ТБ/МЛС-ТБ, та для яких або немає швидких молекулярних методів ТМЧ, або коли їх ефективність є неоптимальною (наприклад, щодо препаратів BDQ, LZD, Pa, CS, CFZ і DLM).

Загальні міркування

* Для лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ рекомендовано дві схеми лікування, що містять BDQ (*9*):
  + Рекомендується повністю пероральна 6-місячна схема лікування, що складається з BDQ, Pa та LZD, з або без MFX (BPaL або BPaLM) для людей, які страждають на МЛС-ТБ/Риф-ТБ або МР/Риф ТБ з додатковою стійкістю до FQ (пре-ШЛС-ТБ).
  + Повністю пероральна схема лікування тривалістю 6 місяців, що включає застосування препаратів BDQ, LFX або MFX, ETO, EMB, INH (високі дози), PZA та CFZ (4–6 місяців BDQ-LFX-ETO-EMB-PZA-високі дози INH-CFZ / 5 місяців LFX-CFZ-PZA-EMB), рекомендовано для осіб, яким не підходять схема лікування препаратами BPaL або BPaLM.
  + Індивідуалізовані триваліші схеми лікування із застосуванням виключно пероральних лікарських засобів, розроблені з використанням пріоритетних груп препаратів ВООЗ, все ще можна застосовувати для пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які не відповідають критеріям відбору для призначення короткострокової схеми лікування, що містять BDQ.
* ВООЗ у своїх настановах наголошує на важливості проведення ТМЧ перед лікуванням, особливо стосовно лікарських засобів, для яких доступні мВРД.
  + У доступі є рекомендовані ВООЗ швидкі молекулярні тести для виявлення мутацій, пов’язаних зі стійкістю до FQ (автоматизовані тести ТАНК, FL-LPA, SL-LPA та тести методом таргетного СНП низької складності), а також мутацій, пов’язаних зі стійкістю до BDQ (тести методом таргетного СНП). Нещодавно рекомендовані тести таргетного СНП можуть також виявляти мутації, пов’язані зі стійкістю до деяких інших препаратів, включених до схем лікування МЛС-ТБ (наприклад, LZD, CFZ, PZA, AMK та STR).

102 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* + ВООЗ рекомендує новий молекулярний тест для виявлення стійкості до PZA, що належить до класу «ТАНК високої складності зворотної гібридизації». Його використання обмежено культуральними ізолятами. В якості альтернативи слід виконувати секвенування pncA, якщо це можливо. У лабораторії з гарантованою якістю, приділяючи особливу увагу підготовці посівного матеріалу, чутливий результат ТМЧ за методом фенотипування з використанням MGIT для PZA може бути використаний для включення PZA до схеми лікування ЛС-ТБ (веб-додаток C).
  + Для визначення стійкості до RIF, INH, FQ, BDQ, CFZ, LZD, AMK і DLM у доступі є надійні фенотипові методи ТМЧ . Алгоритми тестування, які ґрунтуються на проведенні культурального дослідження та ТМЧ за методом фенотипування, описано у відповідній нормативній базі ВООЗ (60) та технічному посібнику (веб-додаток C). Держави-члени повинні забезпечити наявність можливостей для проведення ТМЧ для препаратів, які використовуються для лікування, і для яких доступне надійне тестування
* Зараз відсутні надійні ТМЧ за методом фенотипування для EMB, ETO/протіонаміду або іміпенему-циластатину/меропенему; отже, результати не слід використовувати для прийняття клінічних рішень.
* За відсутності в країні надійних ТМЧ за методом фенотипування до препаратів другого ряду, зразки або ізоляти можна відправити до зовнішньої лабораторії для тестування (наприклад, до супранаціональної референс-лабораторії [СНРЛ] ВООЗ). Можуть знадобитися угоди про передачу матеріалів та дозволів на імпорт або експорт.
* Наразі доступність фенотипових ТМЧ для BDQ та LZD є здебільшого обмеженою, а виявлені рівні стійкості, ймовірно, будуть дуже низькими. Проте з'являється все більше доказів того, що стійкість до BDQ навіть у експонованих пацієнтів становить 1,4-3,4% (54). BDQ є основним лікарським засобом для лікування ЛС-ТБ та включений до переглянутого визначення ШЛС-ТБ. Таким чином, створення потенціалу для тестування цього лікарського засобу та інших препаратів, що використовуються при лікуванні (наприклад, LZD, CFZ та DLM), є важливим. Якщо під час лікування є підозра на стійкість до препаратів, а ТМЧ недоступний, штами слід направити до СНРЛ для подальшого тестування.
* Не слід відкладати початок лікування в очікуванні результатів ТМЧ.

4. Модельні алгоритми 103

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 104 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання | Рис. 4.5. Новий алгоритм 3a: ТМЧ для МЛС-ТБ/Риф-ТБ з використанням тесту методом таргетного СНП |  |
|  | | |

Виконайте фенотипічний ТМЧ, керуючись результатами таргетного СНП, див. Таб. 4.3.1e

Посів культури на ТБ

Невизначений

Результати для BDQ, FQ, LZD та інших препаратів

Зберіть 1 або 2 зразки b Проведіть ТМЧ методом таргетного СНП с

Провести культуральне дослідження та фенотипічний ТМЧ для лікарських засобів другого ряду d

**Усі пацієнти з МЛС-ТБ/Риф-ТБ a**

**(повністю пероральна схема лікування МР-ТБ, якщо це відповідає** критеріям)



**A**

**B**

**Indeterminate**

Перегляньте схему лікування на основі результатів ТМЧ та скоригуйте схему, як описано в таблиці 4.3.1e

Проведіть додатковий ТМЧ відповідно до національних настановf

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткових ТМЧ

Перегляньте схему лікування за результатами ТМЧ е

Проведіть додатковий ТМЧ відповідно до національних настановf

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткового ТМЧ

Продовжити схему лікування

Розгляньте можливість проведення повторного ТМЧ методом таргетного СНП

Проведіть додатковий ТМЧ згідно з національними настановами f

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткового ТМЧ

Проведіть додаткові фенотипічний та генотипічний ТМЧ, в т.ч. повногеномне секвенування (ПГС), відповідно до національних настанов

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткового ТМЧ

Дослідіть будь-яку позитивну культуру, відновлену під час моніторингу лікування, яка свідчить про невдачу повторного лікування g

ТМЧ на основі таргетного СНП



105

АМК: амікацин; BDQ: бедаквілін; BPaLM: бедаквілін (B), претоманід (Pa), лінезолід (L) і моксифлоксацин (M); CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; ЛЗД: лінезолід; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; МЛС-ТБ/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або туберкульоз, стійкий до рифампіцину; СНП: секвенування нового покоління; Ра: претоманід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний ТБ; SRL: супранаціональна референс-лабораторія; STR: стрептоміцин; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

a Людям із підозрою на ТБ слід негайно розпочати курс лікування МЛС-ТБ відповідно до національних настанов і рекомендацій ВООЗ. Коротший повністю пероральний режим лікування, що містить BDQ (BPaLM), є кращим варіантом для лікування людей з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, що відповідають критеріям.

b Якщо молекулярне дослідження та дослідження методом фенотипування проводять в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, слід зібрати два зразки, а тестування молекулярним і та фенотипічним методами слід проводити паралельно.

c ВООЗ рекомендує отримати результати швидкого ТМЧ перед початком лікування, хоча це тестування не повинно відкладати початок лікування. Наразі тести методом таргетного СНП можуть надати результати для BDQ, FQ, LZD, INH, PZA, EMB, CFZ, AMK, STR і RIF.

d Фенотипічний ТМЧ слід проводити для кожного препарату, включеного в схему лікування, для якого існують точні та відтворювані методи. Надійні фенотипові методи ТМЧ доступні для RIF, INH, FQs, PZA, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK і DLM. Початок лікування не слід відкладати в очікуванні результатів ТМЧ методом фенотипування.

e Докладнішу інформацію стосовно індивідуалізовані схеми лікування можна знайти в оновленій версії консолідованих настанов ВООЗ щодо лікування ЛМ-ТБ за 2022 рік (*9*).

f При МЛС-ТБ/Риф-ТБ, стійкому до FQ, необхідно зібрати зразок і надіслати його для проведення фенотипічного ТМЧ до препаратів групи А ВООЗ (BDQ, Pa та LZD) і B, якщо це ще не зроблено, як описано в Примітці d. В умовах із високою базовою поширеністю стійкості до FQ або для людей, які вважаються такими, що належать до групи високого ризику розвитку стійкості до FQ, зразок слід направити для проведення посіву культури та ТМЧ до FQ методом фенотипування.

g Якщо є підозра на стійкість до окремого препарату (наприклад, BDQ), а ТМЧ для цього препарату недоступний у країні, лабораторії повинні мати механізми для зберігання ізоляту та відправлення його до Супранаціональної лабораторії ВООЗ для проведення ТМЧ.

4. Модельні алгоритми

Шлях прийняття рішення для Алгоритму 3a – тест на стійкість до BDQ і FQ

1. Слід негайно призначити людині схему лікування МЛС-ТБ відповідно до національних настанов. Остання рекомендація ВООЗ полягає в тому, щоб використовувати повністю пероральну схему лікування тривалістю 6 місяців, яка включає, зокрема, такі препарати як BDQ, Pa, LZD і MFX (BPaLM) (*9*). Застосування повністю пероральної схеми лікування, яка містить бедаквілін, тривалістю 9 місяців, наразі обмежено тими осями, які відповідають критеріям схеми лікування із застосуванням , що включає препарат BPaLM або BPaL (наприклад, для осіб віком до 14 років або вагітних жінок, або жінок, які годують грудьми) (*9*)*.*
2. Якщо молекулярне та фенотипічне дослідження проводяться в одній лабораторії, достатньо відібрати один зразок. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, візьміть два зразки і проведіть молекулярне та фенотипічне тестування паралельно. Транспортуйте зразки мокротиння або ізоляти до відповідної лабораторії, якщо це необхідно.
3. Провести таргетне СНП-тестування для виявлення мутацій, пов'язаних із стійкістю до BDQ та інших препаратів, і паралельно зробити культуральне дослідження .
4. Якщо результат тесту таргетного СНП є невизначеним, тоді цей тест можна повторити зі свіжим зразком у випадках, коли очікується, що бактеріальне навантаження дасть остаточний результат (позитивний мазок високого/середнього ступеня на мВРД), а рішення щодо лікування прийняті на основі клінічних оцінок, епідеміологічної ситуації та результатів фенотипічного ТМЧ. Використовуйте результати тесту таргетного СНП, щоб змінити лікування, якщо це доцільно, і виберіть препарати, які вимагають фенотипічної ТМЧ, якщо культура позитивна.  Зверніть увагу: незважаючи на те, що результати секвенування дають інформацію про декілька препаратів одночасно, у таблиці 4.3.1 для інтерпретації результатів тесту таргетного СНП для спрощення використовується підхід до одного препарату, хоча слід брати інформацію про резистентність або чутливість кожного з препаратів. врахувати при розробці схеми лікування.
   1. Якщо тест методом таргетного СНП виявляє одну або більше мутацій, пов’язаних із стійкістю до BDQ, оцініть дотестову ймовірність стійкості до BDQ, перш ніж приймати клінічні рішення, оскільки ефективність тесту методом таргетного СНП для виявлення стійкості до BDQ є неоптимальною (чутливість: 67,9%, 95% ДІ). : 42,6–93,2%; специфічність: 97,0%, 95% ДІ: 94,3–99,7%):
      * Якщо ризик розвитку стійкості до бедаквіліну (BDQ) є низьким (наприклад, відсутність попередньої експозиції до BDQ, поширеність стійкості до BDQ становить менше 5% в популяції або відсутність в анамнезі контакту з особою, про яку відомо, що вона хворіє на стійкий до BDQ туберкульоз), а тест методом таргетного СНП не виявляє мутацій, пов'язаних із стійкістю до BDQ та LZD, продовжуйте схему лікування, що містить BDQ, очікуючи на результати фенотипічного ТМЧ.
      * Якщо ризик розвитку стійкості до BDQ є низьким, а тест методом таргетного СНП виявляє інші мутації, пов'язані зі стійкістю до FQs, слід припинити застосування моксифлоксацину і продовжувати лікування препаратом BPaL. Якщо виявлено стійкість до LZD, слід перейти на іншу схему лікування залежно від результатів тесту методом таргетного СНП та подальших результатів фенотипічного ТМЧ.
      * Якщо ризик розвитку стійкості до BDQ є високим ((наприклад, попередній вплив BDQ, поширеність стійкості до BDQ перевищує 5% у популяції, або в анамнезі є контакт з особою, про яку відомо, що вона хворіє на стійкий до BDQ туберкульоз), слід змінити схему, перейшовши на індивідуалізовану схему лікування, виходячи з результатів тесту методом таргетного СНП та подальших результатів фенотипічного ТМЧ.

b. Якщо таргетне СНП не виявляє мутації, пов’язані зі стійкістю до BDQ, під час прийняття рішень щодо лікування необхідно враховувати ризики розвитку стійкості до BDQ, і результати тесту таргетного СНП для інших лікарських засобів, зокрема для FQ та LZD. За пацієнтами

106 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

слід ретельно спостерігати і проводити додатковий ТМЧ для будь-якої культури, виділеної на 2-му місяці або пізніше під час лікування:

* Якщо ризик розвитку стійкості до BDQ є низьким, слід продовжувати схему лікування, що містить BDQ. Для цієї групи рішення про проведення фенотипічного ТМЧ для BDQ залежатиме від контексту, враховуючи поширеність стійкості, кількість зразків, що підлягають тестуванню, та очікувану кількість зразків, пропущених під час таргетного СНП. В ідеалі, за наявності ресурсів, фенотипічний ТМЧ проводитимуть для всіх зразків. За необхідності, змініть схему лікування, якщо виявлено стійкість до інших препаратів, що використовуються в схемі терапії.
* Якщо тест таргетного СНП виявляє інші мутації, пов'язані зі стійкістю до FQ, але не до LZD, слід призначити лікування препаратом BPaL (тобто припинити застосування FQ).
* Якщо тест на основі таргетного СНП виявляє інші мутації, пов'язані зі стійкістю до LZD, слід перейти на індивідуалізовану схему лікування, що містить BDQ, на основі результатів тесту методом таргетного СНП та результатів подальших фенотипічних ТМЧ.
* Якщо ризики розвитку стійкості до BDQ є високими, продовжуйте схему лікування, що містить BDQ, очікуючи на результати фенотипічного ТМЧ для BDQ. У разі виявлення стійкості до інших препаратів у схемі лікування внесіть відповідні зміни (як описано в Кроці 5). Ретельно спостерігайте за пацієнтом і проводьте ТМЧ для тих, у кого результати культурального дослідження залишаються позитивним на 2-му місяці лікування чи на більш пізньому етапі, а також для тих, хто не відповідає на лікування клінічно.

4. Модельні алгоритми 107

Таблиця 4.3.1. Коригування лікування та подальше проведення ТМЧ для випадків МЛС-ТБ/Риф-ТБ на основі результатів тесту методом таргетного секвенування нового покоління (СНП)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Початкова схема лікування** | **Лікарський засіб** | **Результат тесту методом таргетного СНП** | **Чи потрібен фенотипічний ТМЧ на конкретний препарат?a** | **Запропонована модифікація лікування** |
| BPaLM | BDQ | Стійкий  Низький ризик розвитку стійкості до BDQ b  Високий ризик розвитку стійкості до BDQ c |  | Якщо ТБ чутливий до FQs та LZD, продовжувати лікувати препаратами BPaLM до отримання результатів фенотипічного дослідження  Результати ТМЧ та клінічна оцінка  Якщо ТБ резистентний до FQs, відмінити прийом моксифлоксацину та продовжити лікування препаратами BPaL.  Якщо ТБ стійкий до LZD, перейти на іншу схему лікування на основі результатів тесту методом таргетного СНП та результатів фенотипічного ТМЧ  Перехід на індивідуалізовану схему лікування на основі результатів тесту методом таргетного СНП та результатів подальших фенотипічних ТМЧ |
|  |  | Так  Так |
| BPaLM | BDQ | Чутливий  Низький ризик розвитку стійкості до BDQ b  Високий ризик розвитку стійкості до BDQ c |  |  |
|  |  | Ні. Відкласти  (посів через 2 місяці або пізніше)  Так або відкладено | Продовжити лікування препаратами BPaLM  Продовжити лікування препаратами BPaLM, ретельно спостерігати за пацієнтом, провести ТМЧ для тих, хто залишається позитивним на 2-му місяці лікування чи пізніше, а також для тих, у кого відсутня відповідь на лікування. |
|  | FQ | Стійкий | Ні | Припинити лікування M, продовжити лікування BPaL |
|  |  | Чутливий | Так/ніd | Продовжити лікування BPaLM |
|  | LZD | Стійкий | Ні | Перейти на схему лікування тривалістю 9 місяців з використанням ЕТО  у разі стійкості лише до LZD; в іншому випадку - перейти на індивідуалізовану схему лікування на основі результатів тесту методом СНП та результатів фенотипічного ТМЧ |
|  |  | Чутливий | Так/ніd | Продовжити лікування BPaLM |

108 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Початкова схема лікування** | **Лікарський засіб** | **Результат тесту методом таргетного СНП** | **Чи потрібен фенотипічний ТМЧ на конкретний препарат?a** | **Запропонована модифікація лікування** |
| Тривалість лікування 9 місяців | FQ, BDQ, LZD або CFZ | Стійкий (до будь-якого з 4 препаратів) | Для BDQ/CFZ:  так  Для інших: ні | Якщо стійкий тільки до LZD, замінити на ЕТО; в іншому випадку - перейти на індивідуалізовану схему лікування на основі результатів тесту методом таргетного СНП та фенотипічного ТМЧ. |
| Чутливий (до всіх 4 препаратів) | Так/ні d | Не змінювати схему лікування; продовжувати схему лікування тривалістю 9-місяців |
| Інші препарати e  PZA EMB | Стійкий | Ні | Припинити прийом конкретного препарату. Якщо обидва препарати стійкі, перейти на індивідуалізовану схему лікування |
| Чутливий | Ні f | Без модифікації лікування; продовжувати використання конкретного препарату |

Індивідуалізована схема лікування тривалістю 18 місяцівНе застосовувати препарати, стійкість до яких виявлено за допомогою тесту методом таргетного СНП. Виняток становить препарат BDQ, коли в осіб з низьким ризиком препарат можна застосовувати до отримання результатів фенотипічного ТМЧ. Якщо результати вказують на чутливість до FQ, BDQ, LZD, CFZ та PZA, ці препарати можна застосовувати, проте для остаточного виключення стійкості до цих препаратів слід провести фенотипічний ТМЧ. Крім того, слід провести фенотипічний ТМЧ до препаратів DLM, Pa та CS.

BDQ: бедаквілін; BPaL: бедаквілін (B), претоманід (Pa) і лінезолід (L); BPaLM: бедаквілін (B), претоманід (Pa), лінезолід (L) і моксифлоксацин (M); CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; ETO: етіонамід; FQ: фторхінолон; LZD: лінезолід; М: моксифлоксацин; СНП: секвенування нового покоління; Ра: претонамід; PZA: піразинамід; ТБ: туберкульоз.

a Якщо результат тесту методом таргетного СНП є невизначеним, слід виконати фенотипічний ТМЧ.

b Низький ризик: відсутність попередньої експозиції до BDQ, поширеність стійкості до BDQ в популяції становить <5% або відсутність в анамнезі контакту з хворим на ТБ з відомою стійкістю до BDQ.

c Високий ризик: попередня експозиція до BDQ, поширеність стійкості до BDQ становить >5% у популяції, або в анамнезі був контакт із хворою на ТБ людиною з відомою стійкістю до BDQ.

d У пацієнтів, які не мають високого ризику розвитку стійкості (наприклад, не мали попередньої експозиції до лікарських препаратів, поширеність стійкості до конкретного препарату становить <5% в популяції, або в анамнезі відсутній контакт з людиною, хворою на ТБ з відомою стійкістю до ліків) рекомендується провести фенотипічне тестування, але це не є абсолютною вимогою. Це особливо актуально, коли доступ до фенотипічного ТМЧ обмежений, і в цьому випадку пріоритет слід надавати групам підвищеного ризику.

e За можливості, зазначені препарати слід вказувати лише для пацієнтів, які потребують 9-місячної або індивідуалізованої схеми лікування. Якщо немає можливості вибірково повідомляти про препарати, слід чітко зазначити, що в першу чергу необхідно враховувати результати, які стосуються поточної схеми лікування, а додаткові результати слід використовувати лише за необхідності.

f Результати фенотипічного ТМЧ можуть бути не більш точним, ніж результати тесту методом таргетного СНП для цих препаратів. Результати тесту методом таргетного СНП можуть бути використані для клінічного ведення пацієнта.

4.Модельні алгоритми 109

Рис. 4.6. Алгоритм 3b: ТМЧ для пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ (обмежені можливості для проведення тесту методом таргетного СНП чи їх відсутність)

**Опера**ційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

третє видання

110

**Результати фенотипічного ТМЧ**

**Стійкість до FQ *не* виявлено**

**Виявлено стійкість до FQ**

Культуральний та фенотипічний ТМЧ

**Невизначений або недійсний результат тесту**

Зберіть 1 або 2 зразки b

Проведіть швидкий молекулярний тест на стійкість до FQ та PZA с

Проведіть посів культури та фенотипічний ТМЧ для препаратів другого ряду d

Усі пацієнти з МР-ТБ/Риф-ТБ (Терапія за допомогою повністю пероральної схеми лікування МР-ТБ, якщо це відповідає критеріям)

Молекулярний ТМЧ

**Проведіть додатковий ТМЧ (за методом фенотипування чи генотипування) відповідно до національних настанов**

Перегляньте схему лікування на основі результатів ТМЧ

**Будь-який позитивний посів, виявлений** під час моніторингу лікування, що **свідчить про невдачу повторного лікування**

Переглянути схему лікування

на основі результатів ТМЧ

Продовжуйте терапію із застосуванням повністю пероральної **схеми лікування МЛС-ТБ**

**Розгляньте можливість проведення повторного молекулярного тесту на FQ**

Проведіть **додатковий ТМЧ, в т.ч. таргетне СНП, за наявності**, для визначених груп ризику відповідно до національних настанов g

Перегляньте схему лікування за результатами ТМЧ

Продовжувати терапію за **схемою перорального лікування МЛС-ТБ**

Проведіть **додатковий ТМЧ, в т.ч. таргетне СНП, за наявності**, для визначених груп ризику відповідно до національних настановg

Переглянути схему лікування за результатами ТМЧ

Скоригувати лікування МЛС-ТБ на основі резуль-татів молекулярної FQ

Проведіть **додатковий ТМЧ, в т.ч. таргетне СНП, за наявності**, для визначених груп ризику відповідно до національних настанов f

Переглянути схему лікування за результатами ТМЧ



**A**

**B**

**3b**



АМК: амікацин; BDQ: бедаквілін; BPaL: бедаквілін (B), претоманід (Pa) і лінезолід (L); BPaLM: бедаквілін (B), претоманід (Pa), лінезолід (L) і моксифлоксацин (M); CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; МЛС-ТБ/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або туберкульоз, стійкий до рифампіцину; мВРД: молекулярний швидкий тест для діагностики ТБ, рекомендований ВООЗ; СНП: секвенування нового покоління; Ра: претонамід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для препаратів другого ряду; SRL: супранаціональна референс-лабораторія; STR: стрептоміцин; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

a Особам з підозрою на ТБ необхідно негайно розпочати схему лікування для МЛС-ТБ відповідно до національних настанов та рекомендацій ВООЗ. Повністю пероральна схема лікування, що включає застосування BDQ (BPaL або BPaLM), є найкращим варіантом для людей з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які відповідають критеріям такого лікування.

b Якщо молекулярне та фенотипічне дослідження виконують в одній лабораторії, може бути достатньо одного зразка. Якщо тестування виконують у двох лабораторіях, необхідно зібрати два зразки, а молекулярне та фенотипічне тестування слід проводити паралельно.

c ВООЗ рекомендує отримати результати швидких ТМЧ до початку лікування, хоча це тестування не повинно відкладати початок лікування. Швидкі мВРД-тести для виявлення стійкості до FQ включають Xpert MTB/XDR та SL-LPA, а також тест Genoscholar PZA-TB II для виявлення стійкості до PZA. Крім того, тести методом таргетного СНП можуть надати результати щодо стійкості до таких препаратів, як BDQ, FQ, LZD, INH, PZA, EMB, CFZ, AMK, STR і RIF.

d Фенотипічний ТМЧ слід проводити для кожного з препаратів, включених у схему лікування, щодо яких існують точні та відтворювані методи. Надійні фенотипічні методи ТМЧ доступні для RIF, INH, FQs, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK та DLM. Початок лікування не слід відкладати в очікуванні результатів фенотипічного ТМЧ.

e Для отримання додаткової інформації щодо модифікацій схеми лікування дивіться оновлену версію зведених настанов ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ від 2022 року (9). Препарати BPaL можна застосовувати для людей з МЛС-ТБ, стійким до фторхінолонів (9). Див. таблицю 4.3.1.

f Для пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ із стійкістю до FQ слід зібрати зразок і відправити його для проведення фенотипічного ТМЧ до препаратів групи А (BDQ, Pa і LZD) і групи В за класифікацією ВООЗ, якщо це ще не було зроблено, як описано в Примітці 4. Якщо доступні тести методом таргетного СНП, зразок слід направити дослідження стійкості до додаткових лікарських препаратів для визначених груп ризику відповідно до національних настанов. В умовах високої поширеності стійкості до FQs або для пацієнтів, які належать до груп високого ризику розвитку стійкості до FQ, зразок необхідно направити для проведення культуральне дослідження та фенотипічного ТМЧ на предмет виявлення стійкості до FQs.

g Якщо є підозра на стійкість до окремого препарату (наприклад, BDQ), а ТМЧ для цих препаратів в країні недоступний, лабораторії повинні створити механізми для зберігання ізоляту та відправити його до Супранаціональної референс-лабораторії ВООЗ для проведення ТМЧ.

1. Модельні алгоритми 111

Шлях прийняття рішення для Алгоритму 3b – тестування на стійкість до FQ

* 1. Слід негайно призначити пацієнту лікування МЛС-ТБ відповідно до національних настанов. Остання рекомендація ВООЗ полягає в тому, щоб застосовувати 6-місячну схему лікування виключно пероральними лікарськими засобами, яка включає такі препарати, як BDQ, Pa, LZD і MFX (BPaLM) (*9*). Застосування повністю пероральної схеми лікування, що містить BDQ, тривалістю 9-12 місяців тепер обмежено тими, кому не підходять схеми лікування препаратами BPaLM або BPaL (наприклад, для осіб віком до 14 років або для жінок у період вагітності чи годування грудьми) *(*[*9*](#_bookmark55)*).*
  2. Якщо молекулярне та фенотипічне дослідження виконують в одній лабораторії, достатньо відібрати один зразок. Якщо тестування виконують у двох лабораторіях, слід взяти два зразки і провести молекулярне та фенотипічне тестування паралельно. За необхідності транспортуйте зразки мокротиння або ізоляти до відповідної лабораторії.
  3. Провести автоматизований ТАНК або SL-LPA низької складності для виявлення мутацій, асоційованих із стійкістю до FQ. Зауважте, що з допомогою тестів методом таргетного СНП також можна виявити мутації, асоційовані зі стійкістю до FQ. Якщо доступний тест методом таргетного СНП, слід дотримуватись Алгоритму 3а для інтерпретації результатів та подальших дій.
  4. Якщо автоматизований ТАНК або SL-LPA низької складності виявляє одну або більше мутацій, пов’язаних зі стійкістю до FQ, та:
     1. пацієнт перебуває на схемі лікування препаратами BPaLM, слід припинити застосування MFX і продовжити лікування препаратами BPaL, очікуючи результатів фенотипічного ТМЧ;
     2. пацієнт отримує 9-місячну повністю пероральну схему лікування, слід перейти на індивідуальну більш тривалу схему терапії, розроблену з використанням класифікації ВООЗ щодо пріоритетних лікарських засобів *(*[*9*](#_bookmark55)*)*:
        + перший у своєму класі автоматизований ТАНК низької складності (Xpert MTB-XDR) надає результати для препаратів INH, FQ, ETO та AMK і може використовуватися для того, щоби підібрати індивідуальну схему лікування;
        + взяти зразок та надіслати для проведення фенотипічного ТМЧ до препаратів груп А, В та С ВООЗ (наприклад, для BDQ, Pa та LZD), якщо фенотипічний ТМЧ ще не було виконано, як описано в Кроці 6; та
        + виконати ТМЧ для MFX на клінічних контрольних точках тесту на чутливість, щоб визначити потенційне використання високої дози (800 мг) препарату MFX для лікування пацієнтів (9) (Веб-додаток C).
  5. Якщо автоматизований ТАНК або SL-LPA низької складності демонструє негативний результат стосовно мутацій, пов’язаних із стійкістю до FQ:
     1. Продовжити застосування повністю пероральної схеми лікування, що містить BDQ, для пацієнтів з МЛС-ТБ (тривалість терапії 6 або 9 місяців), очікуючи на результати ТМЧ за методом фенотипування (Крок 6).
     2. В умовах високої поширеності резистентності до ПЛР або у людей, які вважаються групою високого ризику розвитку стійкості, зразок слід направити для проведення культурального дослідження та фенотипічного ТМЧ, оскільки чутливість автоматизованого ТАНК низької складності та SL-LPA для виявлення мутацій, пов’язаних із стійкістю до FQ , становить приблизно 93% та 86% відповідно. ТМЧ за методом фенотипування повинен включати тестування на стійкість до фторхінолонів, які використовують у країні. ТМЧ за методом фенотипування також повинен включати тестування моксифлоксацину на клінічній контрольній точці визначення чутливості/стійкості до препарату, щоб інформувати про індивідуальний вибір лікарського засобу. За потреби скоригувати схему лікування, виходячи з результатів фенотипічного методу ТМЧ.

112 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. Виконати культуральне дослідження та ТМЧ методом фенотипування для кожного з препаратів, включених до схеми лікування, для яких існують точні та відтворювані методи. Для бажаних схем лікування доступні надійні фенотипічні методи ТМЧ, які виконуються в лабораторіях з гарантованою якістю, для BDQ, LZD, Pa, CS, FQs, CFZ, PZA та INH (Веб-додаток C). Доступний рекомендований ВООЗ молекулярний тест для виявлення стійкості до PZA (ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією), але наразі він обмежений для використання на культурних ізолятах.

1. Якщо ізолят чутливий до всіх лікарських засобів, слід продовжувати застосування оптимальної схеми лікування МР-TБ.

b. Якщо виявлено стійкість до лікарського засобу, зверніться до [Tаблиці 4.3.1,](#_bookmark48)  щоб керуватися під час модифікації лікування. Враховуючи, що отримання результатів фенотипічного ТМЧ є повільними процесом, слід провести повторну оцінку відповіді пацієнта на лікування, коли результати такого тесту стануть доступними. При прийнятті рішення про перехід від коротшої до більш тривалої схеми лікування МЛС-ТБ слід враховувати результат ТМЧ за методом фенотипування та клінічну відповідь. Важливе значення має щомісячне спостереження, і пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом.

* 1. Необхідно забезпечити моніторинг лікування, включаючи взяття зразків, для проведення культурального дослідження для усіх пацієнтів, як це описано у зведених настановах ВООЗ (9). При отриманні будь-якого позитивного результату культурального дослідження, що свідчить про невдале лікування, слід проводити ТМЧ за методом фенотипування. Скоригувати схему лікування, за потреби, виходячи з результатів ТМЧ за методом фенотипування.
     1. ВООЗ рекомендує здійснювати моніторинг відповіді на лікування для всіх пацієнтів, що проходять лікування МЛС-ТБ, з використанням культурального дослідження та мікроскопії мокротиння. Культуральне дослідження мокротиння бажано повторювати щомісяця.
     2. Хоча ризики невдалого лікування зростають із кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії, не було визначено дискретної точки відсікання, що могло б слугувати надійним маркером невдачі лікування. Вибір точки відсікання залежатиме від бажання клініциста звести до мінімуму ризики невдачі лікування, та, зокрема обмежити ризики продовження схеми лікування, яка виявилася неефективною.

### Алгоритм 4 – Подальше тестування для пацієнтів із чутливим до RIF туберкульозом із ризиком розвитку стійкості до інших препаратів

Алгоритм 4 є наступним алгоритмом, метою якого є виявлення стійкості до препаратів у пацієнтів із Риф-чутливим ТБ, які мають ризики розвитку ЛС-ТБ, та у пацієнтів з Нрез-ТБ. До групи високого ризику захворювання на ЛС-ТБ належать ті, хто раніше вживав наркотики; які проживають в умовах, де ймовірність стійкості до RIF, INH або FQ є високою (≥5%), або які належать до підгруп, де ймовірність такої стійкості є високою; або які мали історію контактування з людиною, хворою на ЛС-ТБ. Пацієнти, які не відповідають на лікування препаратами першого ряду, включають тих, у кого мазок або посів культури залишаються позитивними після 2 місяців лікування або після тривалішої терапії, а також тих, хто зазнав невдачі лікування.

Перевага надається децентралізованому молекулярному тестуванню, під час якого можна використовувати будь-який з існуючих рекомендованих ВООЗ тестів, що виявляють стійкість до INH та FQ. Однак здатність тестів методом таргетного СНП виявляти мутації, пов'язані зі стійкістю до багатьох протитуберкульозних препаратів, може бути особливо корисною для людей з високим ризиком захворювання на МР- ТБ (наприклад, людей, у яких терапія виявилася невдалою).

4. Модельні алгоритми 113

Тести

Рекомендується клас автоматизованих ТАНК помірної складності в якості первинного тесту для виявлення ТБ, під час якого можна одночасно виявляти стійкість до RIF та INH, та який має покращити швидку ідентифікацію Нрез-ТБ. Пацієнти з Алгоритму 1, де було використано цей клас тестів та ідентифіковано Нрез-ТБ, входили б до цього алгоритму для подальшого дослідження та лікування. Цей тест також можна використовувати для виявлення стійкості до ізоніазиду у пацієнтів, хто має лише результати щодо рифампіцину.

* Автоматизований ТАНК низької складності (Xpert MTB-XDR) рекомендується в якості подальшого тесту, який одночасно виявляє стійкість до INH та FQ, підходить для периферійного рівня та доповнює існуючі ВРД-тести, які виявляють лише стійкість до RIF.
* Тести методом таргетного СНП, такі як тест Deeplex® Myc-TB (GenoScreen), який рекомендується для визначення стійкості до RIF, INH, PZA, EMB, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK і STR; і тест AmPORE TB (Oxford Nanopore Technologies), рекомендований для виявлення стійкості до RIF, INH, FQ, LZD, AMK і STR.
  + Використання тестів методом таргетного СНП для виявлення стійкості не усуває потреби у проведенні традиційного ТМЧ методом фенотипування, який буде необхідним для визначення стійкості до протитуберкульозних препаратів, що не оцінюється за допомогою тесту методом таргетного СНП (або субоптимально оцінюється цим тестом), а також для моніторингу виникнення додаткової лікарської стійкості.
  + Тести методом таргетного СНП придатні для використання на рівні центральної лабораторії або випробувальної лабораторії, визнаної на національному рівні. Їх також можна використовувати на регіональному рівні за наявності відповідної інфраструктури, людських ресурсів та систем забезпечення якості. Впровадження тестування методом таргетного СНП залежить від наявності надійної системи транспортування зразків та ефективного механізму звітування про результати.
* FL-LPA та SL-LPA є корисними альтернативами, якщо ці тести вже доступні та можуть виявити стійкість до INH і FQ відповідно.
* Використання молекулярних тестів для виявлення стійкості до INH не усуває потреби у традиційному фенотипічному ТМЧ на основі посіву культури, який буде необхідним для визначення стійкості до інших протитуберкульозних препаратів і моніторингу виникнення додаткової медикаментозної стійкості.
* Виявлення стійкості до FQ разом із стійкістю до PZA є важливим для пацієнтів із Нрез-ТБ для гарантування того, що запропоновано ефективне лікування, а також, щоб запобігти посиленню стійкості до RIF або FQ.
* ТМЧ за методом фенотипування до PZA є бажаним, якщо в країні встановлено надійний ТМЧ з гарантією якості. Альтернативою є новий ТАНК високої складності зворотної гібридизації, рекомендований до застосування на ізолятах культур для виявлення стійкості до PZA. Іншим варіантом є секвенування pncA, якщо це можливо.
  + 1. Загальні міркування
* У настановах ВООЗ підкреслюється важливість проведення ТМЧ перед початком лікування, особливо стосовно лікарських препаратів, для яких доступні мВРД.
* Для пацієнтів із ТБ, чутливим до RIF, чутливим до INH або з невідомою чутливістю, слід розпочинати лікування за схемою препаратів першого ряду від чутливого до ліків туберкульозу (55).
* Поширеність НрезТБ у світі становить 7,4% (95% ДІ: 6,5-8,4%) серед нових випадків та 11,4% (95% ДІ: 9,4-13,4%) серед пацієнтів, які раніше проходили лікування (56). Поширеність у деяких країнах може перевищувати 25%. Особи, як контактують з людиною, яка, як відомо, має захворювання на Нрез-ТБ, також знаходяться в групі підвищеного ризику. Поширеність будь-якої стійкості до INH є особливо високою в деяких частинах Європейського регіону ВООЗ та Західно-Тихоокеанського регіону.

114 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* Наразі Нрез-ТБ наразі не виявляється в багатьох країнах, але має важливе клінічне значення. Порівняно з пацієнтами з лікарсько-чутливим ТБ, пацієнти з Нрез-ТБ, яким призначено терапію за схемою, яка рекомендована для лікування лікарсько-чутливого ТБ, мають значно вищий ризик невдачі лікування (11% на противагу 2%), виникнення рецидиву (10% на противагу 5%) та набуття додаткової медикаментозної стійкості (8% у порівнянні з 1%) [*(56)*](#_bookmark58).
* Успішне лікування Нрез-ТБ, запобігання поширенню Нрез-ТБ і набуття додаткової стійкості до препаратів, наприклад, до RIF, залежать від швидкого виявлення людей з Нрез-ТБ і направлення їх на лікування із застосуванням ефективних схем. Автоматизований ТАНК низької складності для подальшого виявлення стійкості до INH може бути цінним інструментом завдяки простоті їхнього використання та можливості впровадження цих тестів на нижчих рівнях системи охорони здоров’я.
* Рекомендована схема лікування Нрез-ТБ: призначення препаратів RIF, EMB, PZA та LFX протягом 6 місяців [*(9,*](#_bookmark55) [*57*](#_bookmark58)*)*.
* Тести методом таргетного СНП дають результати для багатьох лікарських засобів, які не використовуються для лікування чутливого до лікарських засобів туберкульозу (наприклад, BDQ, LZD, CFZ, AMK та STR). Ці результати не слід оприлюднювати для людей із чутливим до RIF туберкульозом; однак, якщо це неможливо, результати повинні чітко вказувати на те, що ці препарати слід використовувати лише за індивідуальними схемами лікування за особливих обставин.
* Надійні ТМЧ методом фенотипування доступні для препаратів RIF, INH, FQs, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK і DLM. Алгоритми тестування, які ґрунтуються на культуральному дослідження та на ТМЧ методом фенотипування, описані в рамковій політиці ВООЗ (53) і технічному посібнику (веб-додаток C). Держави-члени повинні забезпечити наявність можливостей для проведення ТМЧ щодо препаратів, які використовуються для лікування та для яких доступні надійні методи тестування.
* Немає надійних методів фенотипічного ТМЧ для EMB, ETO/протіонаміду або іміпенемциластатину/меропенему; отже, результати не слід використовувати для прийняття клінічних рішень.
* Початок лікування не можна відкладати в очікуванні результатів ТМЧ.

4. Модельні алгоритми 115

Рис. 4.7. Новий алгоритм 4: Подальше тестування для пацієнтів із чутливим до RIF туберкульозом із ризиком розвитку стійкості до інших препаратів

**Опера**ційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

**Результати молекулярного ТМЧ**

**Результати фенотипічного ТМЧ**

**Посів ТБ культур і фенотипічний ТМЧ**

**Невизначений результат**

116

Будь-який **позитивний посів, виявлений**  під час моніторингу лікування, що **свідчить про невдачу повторного лікуванняg**



**Зберіть 1 або 2 зразкиb**

**Проведіть молекулярний ТМЧс**

**Проведіть посів і фенотипічний ТМЧd**

**A**

**B**

Перегляньте схему лікування за результатами ТМЧ і змініть схему, як описано в таблиці 4.3.2e

Проведіть додатковий ТМЧ відповідно до національних настанов f

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткового ТМЧ

Перегляньте схему лікування за результатами ТМЧ е

Проведіть додатковий ТМЧ відповідно до національних настанов f

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткового ТМЧ

Продовжити схему лікування

**Розгляньте можливість проведення повторного молекулярного ТМЧ**

Проведіть додатковий ТМЧ відповідно до національних настанов f

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткового ТМЧ

**Молекулярний ТМЧ для INH, FQ**

**Усі пацієнти з чутливим до RIF ТБ з ризиком розвитку ЛС-ТБа**

**(в тому числі усі пацієнти з Нрез-ТБ)**

**Лікувати відповідно до національних настанов**

**Проведіть додатковий ТМЧ за методом фенотипування чи генотипування, включаючи метод повногеномного секвенування (ПГС), за наявності, відповідно до національних настанов**

Перегляньте схему лікування на основі результатів додаткових ТМЧ

**4**



АМК: амікацин; BDQ: бедаквілін; CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; FL-LPA: лінійний зонд-аналіз для препаратів першого ряду; FQ: фторхінолон; Hрез-TB: резистентний до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину туберкульоз; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; MC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; МЛС-ТБ/Риф-ТБ: : туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або туберкульоз, стійкий до рифампіцину; мВРД: молекулярний швидкий тест для діагностики ТБ, рекомендований ВООЗ; СНП: секвенування нового покоління; Ра: претоманід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний ТБ; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для препаратів другого ряду; SRL: супранаціональна референс-лабораторія; STR: стрептоміцин; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

117

a Людям, у яких діагностовано ТБ, слід негайно розпочати курс лікування чутливого до ліків туберкульозу або Нрез-ТБ відповідно до національних настанов і рекомендацій ВООЗ (9, 55). До групи високого ризику захворювання на ЛС-ТБ належать ті, хто раніше вживав наркотики; які проживають в умовах, де ймовірність резистентності до RIF, INH або FQ є високою (≥5%), або належать до підгруп, у яких ймовірність такої стійкості є високою; або які мали історію контактування з особою з відомим стійким туберкульозом або не продемонстрували відповідь на лікування препаратами другого ряду, включно з тими, у кого дослідження мазка чи посів культури залишаються позитивними після 2 або більше місяців лікування або у кого лікування не дало бажаного результату.

b Якщо молекулярне та фенотипічне дослідження виконують в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, слід зібрати два зразки, а молекулярне та фенотипічне тестування проводити паралельно.

c ВООЗ рекомендує отримати результати швидких ТМЧ до початку лікування, хоча це тестування не повинно відкладати початок лікування. До переліку швидких мВРД-тестів входять такі тести як: Xpert MTB/XDR та SL-LPA - для виявлення стійкості до FQ; Xpert MTB/XDR, FL-LPA та MC-aNAAT - для виявлення стійкості до INH, та Genoscholar PZA-TB II тест - для виявлення стійкості до PZA . Тести методом таргетного СНП можуть надати результати стосовно стійкості до таких препаратів, як BDQ, FQ, LZD, INH, PZA, EMB, CFZ, AMK, STR та RIF.

d ТМЧ методом фенотипування слід проводити для кожного препарату, включеного до схеми лікування, для якого існують точні та відтворювані методи. Надійні фенотипічні методи ТМЧ доступні для препаратів RIF, INH, PZA, FQs, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK і DLM (веб-додаток C). Початок лікування не слід відкладати в очікуванні результатів фенотипічного ТМЧ.

e Для отримання додаткової інформації про модифіковані схеми лікування див. консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ (*9*) та медикаментозно чутливого ТБ (55).

f Для пацієнтів з ЛС-ТБ, слід відібрати зразок і направити його на фенотипічний ТМЧ, якщо це ще не було зроблено, як описано в Примітці 4. Якщо доступні тести методом таргетного СНП, зразок слід направити для тестування на стійкість до додаткових лікарських засобів для визначених груп ризику відповідно до національних настанов.

g Якщо є підозра щодо можливої стійкості до окремого лікарського засобу, а ТМЧ для цих препаратів в країні недоступний, лабораторії повинні створити механізми для зберігання ізоляту та відправити його до Супранаціональної референс-лабораторії ВООЗ для проведення ТМЧ.

4. Модельні алгоритми

Шлях прийняття рішення для Алгоритму 4 – Подальше дослідження для осіб із чутливим до RIF туберкульозом із ризиком розвитку стійкості до інших препаратів

1. Негайно призначити лікування чутливого до рифампіцину ТБ відповідно до національних настанов (*55*). Особи з Нрез-ТБ повинні розпочати лікування за схемою Нрез-ТБ [*(9,*](#_bookmark55) [*57*](#_bookmark58)*)*.
2. Якщо молекулярне та фенотипічне дослідження виконують в одній лабораторії, достатньо відібрати один зразок. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, слід взяти два зразки і провести молекулярне та фенотипічне тестування паралельно. За необхідності транспортуйте зразки або ізоляти мокротиння до відповідної випробувальної лабораторії.
3. Провести молекулярне тестування та виконати культуральне дослідження паралельно

a. Якщо використовуються тести методом таргетного СНП:

* + За необхідності слід змінити схему лікування та виконати фенотипічний ТМЧ, якщо культура є позитивною, відповідно до таблиці 4.3.2. Примітка: результати секвенування дають інформацію про декілька препаратів одночасно. Однак, для простоти, в таблиці 4.3.2 для інтерпретації результатів тесту методом таргетного СНП використано підхід, який ґрунтується на використанні одного препарату, хоча при розробці схеми лікування слід брати до уваги всі результати.

118 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Таблиця 4.3.2 Коригування лікування та наступні ТМЧ для Нрез-ТБ на основі результатів тесту методом таргетного СНП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Лікарський засіб** | **Тест методом таргетного СНП** | **Чи потрібно проводити ТМЧ для конкретного препарату?** | **Дія: коригування лікування** |
| RIF | Стійкий | Ні | Перейти на схему лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ, враховуючи будь-яку виявлену стійкість до інших лікарських засобів. Див. Алгоритм 3a |
|  | Чутливий | Ні | Продовжувати схему лікування препаратами першого ряду, включаючи RIF, якщо не виявлено стійкості до інших препаратів, в іншому випадку використовуйте індивідуальну схему терапії |
| INH | Стійкий | Ні | Перейти на схему лікування Нрез-ТБ, якщо не виявлено стійкості до інших препаратів  У разі виявлення стійкості до FQs або PZA - перейти на індивідуальну схему лікування |
|  | Чутливий | Так | Продовжувати схему лікування препаратами першого ряду, якщо не виявлено стійкості до інших препаратів; в іншому випадку - запровадити індивідуальну схему лікування |
| EMB | Стійкий | Ні | Якщо виявлено стійкість на етапі продовження лікування - продовжити лікування RH  Якщо виявлено стійкість під час етапу інтенсивного лікування - провести клінічну оцінку (враховуючи інші результати) та здійснювати ретельний моніторинг |
|  | Чутливий | Ні | Продовжувати схему лікування препаратами першого ряду, якщо не виявлено іншої резистентності; в іншому випадку – перейти на індивідуальну схему терапії |
| PZA | Стійкий | Ні | Якщо виявлено стійкість на етапі продовження лікування - продовжити лікування RH  Якщо виявлено стійкість під час етапу інтенсивного лікування - провести клінічну оцінку (враховуючи інші результати) та здійснювати ретельний моніторинг |
|  | Чутливий | Ні | Продовжувати схему лікування препаратами першого ряду, якщо не виявлено іншої резистентності; в іншому випадку – перейти на індивідуальну схему терапії |
| FQ | Стійкий | Ні | Якщо особа перебуває на 4-місячній схемі лікування, що містить FQ (напр., HPMZ), перейти на схему лікування препаратами HRZE, якщо не виявлено іншої резистентності; в іншому випадку - запровадити індивідуальну схему терапії  Якщо пацієнт перебуває на схемі лікування Нрез-ТБ - слід припинити прийом FQ та перейти на індивідуальну схему лікування на основі клінічної оцінки |
|  | Чутливий | Ні | FQs слід використовувати лише тоді, коли це доцільно  (4-місячна схема лікування препаратами першого ряду або схема лікування Нрез-TB) |

ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; HPMZ: ізоніазид (H), рифапентин (P), моксифлоксацин (M) і піразинамід (Z); Нрез-TB: резистентний до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину туберкульоз; HRZE: ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z) та етамбутол (E); INH: ізоніазид; МЛС-ТБ/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або туберкульоз, стійкий до рифампіцину; СНП: секвенування нового покоління; PZA: піразинамід; RH: рифампіцин (R) та ізоніазид (H); RIF: рифампіцин; ТБ: туберкульоз.

1. Модельні алгоритми 119

* Якщо результат тесту методом таргетного СНП є невизначеним, слід повторити тест методом таргетного СНП зі свіжим зразком, а рішення щодо лікування приймати на основі клінічної оцінки, епідеміологічної ситуації та результатів фенотипічного ТМЧ.

b. Якщо в подальшому використовується рекомендований ВООЗ молекулярний тест, відмінний від тестів методом таргетного СНП:

* Якщо у пацієнта з Риф-ТБ, виявленого за допомогою молекулярного (наприклад, Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra або Truenat) або фенотипічного ТМЧ, але немає результатів щодо стійкості до INH, і пацієнт має високий ризик розвитку Нрез-ТБ, почніть із Кроку 1, наведеного нижче.
* Для особи, у якої первинний тест на ТБ включав результати щодо RIF та INH (наприклад, використовувався автоматизований ТАНК помірної складності) відповідно до Алгоритму 1, перейдіть до Кроку 4, наведеного нижче.

1. Взяти зразок належної якості та транспортувати його до випробувальної лабораторії для проведення молекулярного або фенотипічного методу тестування на стійкість до INH:
   1. Тестування може проходити в два етапи: виявлення стійкості до INH з подальшим виявленням стійкості до FQ. Двоетапний процес застосовується, коли для виявлення Нрез-ТБ використовується автоматизований ТАНК помірної складності або FL-LPA, а потім - автоматизований ТАНК низької складності або SL-LPA для виявлення стійкості до FQ. Тепер у доступі є одноетапний варіант із використанням першого в своєму класі автоматизованого ТАНК низької складності, який одночасно виявляє стійкість до INH і FQ.
   2. Тестування медикаментозної чутливості за методом фенотипування може знадобитися для визначення стійкості до INH через чутливість. Залежно від використовуваного тесту, існує можливість пропустити ~15% стійких зразків (Таблиця 3.3 у Розділі 3). Актуальним буде тестування медикаментозної чутливості за методом фенотипування, коли пацієнт знаходиться у групі високого ризику розвитку Нрез-ТБ. Якщо проводяться як молекулярні, так і тести за методом фенотипування, починайте тести паралельно; не чекайте результатів одного тесту, перш ніж почати виконувати інший тест.
   3. Для отримання результату фенотипічного ТМЧ для INH на основі посіву культури потрібно 3-8 тижнів. Може бути корисним застосування фенотипічного ТМЧ для оцінки пацієнтів, у яких результат мВРД показав чутливість до INH, особливо в популяціях з високою ймовірністю стійкості до INH до проведення тесту.
2. Якщо стійкість до INH не виявлено, слід продовжити схему лікування препаратами першого ярду відповідно до національних настанов:
   1. Провести додатковий ТМЧ відповідно до національних настанов.
   2. Розглянути можливість запиту на проведення додаткового молекулярного або фенотипічного ТМЧ на стійкість до INH, якщо вважається, що пацієнт має ризик розвитку Нрез-ТБ, незважаючи на результат мВРД.
3. Якщо виявлено стійкість до INH:
   1. Використання автоматизованого ТАНК низької складності забезпечить одночасне виявлення стійкості до INH і FQ. Якщо стійкість до FQ не виявлено, виконайте Кроки 3b та 5. Якщо виявлено стійкість до FQ, виконайте Кроки 3d (ii) та 5. Якщо результат FQ невідомий або невдалий - виконайте Крок 3c.
   2. Розпочати лікування за схемою лікування Нрез-TБ *(*[*9*](#_bookmark55)*)*:
      1. Немає чітких доказових даних, які свідчать про те, що додавання до схеми лікування INH у звичайних дозах приносить користь або шкоду пацієнтам. При лікуванні за схемою Нрез-ТБ для зручності пацієнта та простоти введення, разом із LFX можна застосовувати комбіновані таблетки чотирьох препаратів INH/RIF/EMB/PZA (HREZ) з фіксованою дозою.

120 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

іі. За новими даними, пацієнти, інфіковані штамами, що мають лише мутації промотору inhA та незначне підвищення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), можуть отримати користь від терапії із застосуванням ізоніазиду у високих дозах. Таким чином, для таких ізолятів можна розглянути можливість використання додаткової дози INH (максимальна доза становить 15 мг/кг/добу) при лікуванні пацієнтів за схемою Нрез-ТБ. Додаткова ефективність ізоніазиду у схемі лікування, навіть при застосуванні в більш високих дозах, знижується в міру подальшого зростання МІК.

* 1. Слід направити зразок кожного пацієнта з лабораторно підтвердженим Hрез-TБ для проведення молекулярного (наприклад, автоматизованого ТАНК низької складності або SL-LPA) або фенотипічного ТМЧ до FQ та PZA. Зверніть увагу, якщо використовували тест Xpert MTB/XDR на Кроці 1, результат FQ вже буде доступний, тому перейдіть до Кроку 3d.).
     1. Оптимальним є проведення молекулярного тестування для визначення стійкості до FQ. При використанні для безпосереднього тестування зразків мокротиння пацієнтів, автоматизований ТАНК низької складності та SL-LPA виявляє 93% та 86% пацієнтів із стійкістю до FQ відповідно (Таблиця 3.4 у Розділі 3).
        + Автоматизовані ТАНК низької складності забезпечують швидкі результати та підходять для використання на периферійному рівні. Перший у своєму класі тест Xpert MTB/XDR повідомляє про низький рівень стійкості до FQ, коли мутації gyrA A90V, gyrA S91P та gyrA D94A виявляються за температурою плавлення зонда (49). Для підтвердження потенційного значення лікування високими дозами моксифлоксацину для таких пацієнтів слід провести ТМЧ за методом фенотипування на межі класифікації стійкості для моксифлоксацину.
        + Діагностична точність аналізу SL-LPA є подібною, коли його виконують як безпосередньо на зразках мокротиння, так і на культуральних ізолятах. Аналіз SL-LPA можна використовувати для дослідження позитивних або негативних зразків мазка, хоча при тестуванні негативних мазків відзначають більшу частоту виникнення невизначених результатів.
        + Незважаючи на достатній рівень специфічності та чутливості автоматизованого ТАНК низької складності та аналізу SL-LPA для виявлення стійкості до FQ, для повного виключення стійкості до окремих препаратів класу FQs необхідно провести фенотипічний ТМЧ. Зокрема, фенотипічний ТМЧ може знадобитися в умовах із високою ймовірністю попереднього тестування на стійкість до FQ, щоб виключити стійкість, коли аналіз SL-LPA не виявляє мутацій, пов'язаних із стійкістю.
  2. Проаналізувати результати стійкості до FQ:
     1. Якщо не виявлено стійкості до FQ, продовжуйте лікування за схемою Hрез-TБ, що містить LFX.
     2. Якщо виявлено стійкість до FQ:
        + Слід припинити використання LFX та перейти на 6-місячну схему лікування (препарати INH)/RIF/EMB/PZA (тобто, 6(H)REZ, де «(H)» означає, що застосування ізоніазиду є необов’язковим) або на індивідуалізовану схему лікування Hрез-TБ.
        + Направити зразок для проведення ТМЧ до PZA, якщо в країні доступний надійний тест для визначення медикаментозної чутливості до PZA. Можливі варіанти включають: ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією, фенотипічний ТМЧ з використанням системи MGIT та секвенування pncA. Для більш детальної інформації див. Технічний посібник ВООЗ з тестування медикаментозної чутливості лікарських засобів, що застосовуються для лікування туберкульозу (Веб-додаток С).

4. Модельні алгоритми 121

* + - * + Якщо стійкість до PZA не виявлено або якщо ТМЧ недоступний, слід продовжувати лікування за схемою, розробленою на основі результатів попереднього ТМЧ.
        + Якщо виявлено стійкість до PZA, можливо, виникне необхідність розробити відповідну індивідуалізовану схему лікування, особливо якщо виявлено стійкість як до FQ, так і до PZA.

1. Якщо результат тестування на стійкість до INH неможливо інтерпретувати або він є недійсним, слід повторити автоматизований ТАНК низької/помірної складності або аналіз FL-LPA з використанням свіжого зразку. Якщо пацієнт належить до групи ризику розвитку Нрез-ТБ, слід розглянути можливість проведення культурального дослідження та молекулярного ТМЧ або ТМЧ за методом фенотипування до INH з використанням ізоляту.
2. Для всіх пацієнтів з ТБ, моніторинг лікування повинен включати взяття зразків для культурального дослідження, як зазначено у настановах ВООЗ. При отриманні будь-якого позитивного результату культурального дослідження, що свідчить про неефективне лікування, необхідно провести ТМЧ за методом фенотипування, якщо він доступний. Щонайменше, ТМЧ має включати проведення тесту на стійкість до INH та RIF для пацієнтів, що проходять лікування за схемою із застосуванням лікарських препаратів першого ряду, а також тестування на стійкість до RIF, FQ та PZA (за наявності) для пацієнтів, які проходять схеми лікування Нрез-ТБ. За необхідності, схему лікування слід модифікувати, виходячи з результатів ТМЧ.

###### Суперечливі результати

Інтерпретація суперечливих результатів

Цей алгоритм випливає з Алгоритму 1 з мВРД, який виявив комплекс МТБ і був чутливий до RIF. У сценарії, коли використовували автоматизований ТАНК помірної складності, результат INH уже був би доступний. У цьому алгоритмі подальше тестування може мати другий результат RIF, коли використовується аналіз FL-LPA як подальший результат, або другий результат INH, коли за автоматизованим ТАНК помірної складності слідує автоматизований ТАНК низької складності. Іноді результати можуть бути суперечливими. Кожен суперечливий результат потребує проведення подальшого дослідження в кожному окремому випадку. Загальні міркування щодо цього питання викладено нижче.

1. Якщо результат мВРД (наприклад, Xpert Ultra) має значення «комплекс МТБ виявлено», а наступний результат аналізу FL-LPA має значення «МТБ не виявлено» або «неможливо інтерпретувати»:
   1. мВРД-тести, рекомендовані для виявлення ТБ, мають нижчу межу виявлення (LoD), ніж FL-LPA; таким чином, FL-LPA може не виявити ТБ у мВРД-позитивних зразках, які містять мало бактерій. Наприклад, за оцінками, лише приблизно 80% зразків, які мали значення «виявлено комплекс MTБ» за допомогою тесту Xpert MTB/RIF, при проведенні аналізу FL-LPA дадуть результат, який можна інтерпретувати.
   2. Результат первинного мВРД слід використовувати для прийняття рішення щодо лікування до проведення додаткового тестування.
   3. Подальші дії можуть включати надання зразку для проведення культурального дослідження та молекулярного тестування чи для тестування за методом фенотипування відновленого ізоляту, враховуючи можливість виникнення лабораторної помилки чи помилки через співробітника.
2. Якщо первинний мВРД має результат «комплекс МТБ виявлено, стійкість до рифампіцину не виявлено», а дослідження за допомогою FL-LPA має результат «зразок є стійким до рифампіцину»:

122 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

* 1. Рішення щодо призначення лікування мають ґрунтуватися на результатах FL-LPA (тобто лікування на основі найгіршого сценарію).
  2. Очікується, що такий результат буде рідкісним, оскільки обидва аналізи досліджують одну й ту саму ділянку гена rpoB. Існують повідомлення про отримання суперечливих результатів, коли за результатом мВРД виявлено чутливість до RIF, а за результатом FL-LPA виявлено стійкість до RIF, проте даних занадто мало, щоб оцінити, як часто це відбувається.
  3. Аналіз FL-LPA є більш чутливим для виявлення стійкості до RIF, ніж більшість мВРД-тестів у гетерорезистентних популяціях (тобто суміші чутливих та стійких бактерій). Тест включає гібридизаційні зонди, специфічні як для звичайних мутованих, так і для послідовностей дикого типу в бактеріальному геномі. Якщо використовувався Xpert Ultra, огляд кривих температури плавлення зонда може бути корисним для визначення гетерорезистентних популяцій (наприклад, подвійний пік).
  4. Подальші дії можуть включати проведення секвенування ДНК, ТМЧ за методом фенотипування та оцінку можливості виникнення лабораторної чи службової помилки.

1. Коли результат автоматизованого ТАНК помірної складності - «комплекс МТБ виявлено, стійкість до RIF не виявлено, стійкість до INH виявлено»; але «чутливий до INH» за результатами автоматизованого ТАНК низької складності:
   1. Очікується, що цей результат буде рідкісним, оскільки обидва аналізи досліджують одну і ту ж область генів *katG* та *inhA*.
   2. Існування гетерорезистентних популяцій (тобто суміші чутливих і стійких бактерій) є більш вірогідною причиною, особливо в умовах високого навантаження, де сила інфекції висока. Огляд температур плавлення зонда автоматизованого ТАНК низької складності (52) може виявити таку можливість (наприклад, подвійний пік).
   3. Подальші дії можуть включати проведення секвенування ДНК, ТМЧ за методом фенотипування та оцінку можливості виникнення лабораторної чи технічної/службової помилки.
   4. Повторно оцінити ризики розвитку Нрез-ТБ, і якщо високий ризик Нрез-ТБ або помилки застосування (наприклад, неправильне маркування) не є причиною, рішення щодо лікування повинні охоплювати найгірший сценарій і ґрунтуватися на результатах автоматизованого ТАНК помірної складності.
2. Коли результат автоматизованого ТАНК помірної складності - «виявлено комплекс МТБ, стійкість до RIF не виявлено, стійкість до INH не виявлено»; а результат автоматизованого ТАНК низької складності - «зразок стійкий до INH»:
   1. Рішення щодо призначення лікування мають базуватися на результатах автоматизованого ТАНК низької складності (тобто лікування на основі найгіршого сценарію).
   2. Очікується, що цей результат буде рідкісним, оскільки обидва аналізи досліджують одну і ту ж область генів *katG* та *inhA*. Проте автоматизований ТАНК низької складності є більш чутливим для виявлення стійкості до INH, оскільки включає додаткові генні мішені (міжгенні області fabG1 та oxyR-ahpC).
   3. Існування гетерорезистентних популяцій (тобто суміші чутливих і стійких бактерій) є ще однією можливою причиною, особливо в умовах високої передачі. Огляд температур плавлення зонда автоматизованого ТАНК низької складності може виявити таку можливість (наприклад, подвійний пік).
   4. Подальші дії можуть включати проведення секвенування ДНК, ТМЧ за методом фенотипування та оцінювання можливості лабораторної чи технічної/службової помилки.
3. Тест методом таргетного СНП виявляє стійкість, а інші молекулярні тести показують чутливість або навпаки:

4. Модельні алгоритми 123

* 1. Перевірте, чи мутація, виявлена за допомогою тесту методом таргетного СНП, знаходиться в області, яка не охоплена іншим молекулярним тестом. Якщо це так, тоді в якості остаточного результату слід використовувати результат таргетного СНП.
  2. Перевірте, чи не є мутація синонімічною при дослідженні методом таргетного СНП. Якщо це так, це вказує на те, що результат іншого молекулярного тесту є невірним.
  3. Перевірте, чи було виявлено гетерорезистентність методом таргетного СНП. Якщо це так, для клінічного лікування слід використовувати найбільш стійкий профіль. Тест методом таргетного СНП краще виявляє гетерорезистентність, ніж інші молекулярні тести.

### Ілюстративні комбінації алгоритмів

Щоб допомогти зрозуміти, як різні алгоритми взаємодіють між собою для встановлення остаточного діагнозу пацієнту, на рис. 4.8 – 4.10 представлено ілюстративні сценарії. Надано три сценарії з двома змодельованими шляхами в кожному. Сценарії базуються на трьох епідеміологічних параметрах: високий рівень ТБ/ВІЛ, високий рівень Нрез-ТБ і високий рівень МР/РифР-ТБ. Ці приклади наведено лише з метою ілюстрації – вони не є конкретною рекомендацією. Може бути багато альтернативних комбінацій, які могли б досягти того самого результату; вибір використання одного тесту замість іншого залежатиме від таких факторів, як доступність, простота використання, підтримка продукту в країні та вартість.

###### Впровадження нового діагностичного алгоритму

Модифікації діагностичних алгоритмів слід впроваджувати тільки після офіційного оцінювання, аналізу та затвердження посадовими особами МОЗ, НТП та НРЛДТ. Часто призначені на національному рівні тематичні робочі групи використовують для оцінки нових технологій та розробки планів впровадження, які зазвичай включають перегляд поточних алгоритмів. До складу цих груп входять посадові особи місцевого міністерства, партнери-виконавці, представники громади та фахівці (лабораторії та медичної сфери), які вирішуватимуть параметри оптимального використання і впровадження нової технології в рамках поточної структури мережі. Під час розробки чи перегляду алгоритмів тестування на різних рівнях мережі лабораторій слід враховувати наступні моменти:

* перелік специфічних діагностичних тестів, які використовують або планують до використання;
* чи рекомендувала ВООЗ застосування тестів і, якщо так, то для яких цілей;
* можливість взяття зразків, необхідних для тестування;
* яке додаткове тестування рекомендовано для відстеження результатів нових тестів;
* визначення поточного і запланованого потенціалу лабораторій країни, лабораторної інфраструктури та наявності компетентного персоналу для проведення випробувань;
* наявність відповідної системи збору та транспортування зразків;
* компетентність медичних служб пропонувати діагностику та лікування;
* визначення переліку лікарських препаратів для лікування ТБ та ЛС-ТБ, які застосовують у країні; та
* визначення характерних особливостей населення (тобто груп ризику), якому надаються послуги, за результатами популяційних досліджень (за наявності), включаючи частку людей з ЛС-ТБ, ЛЖВ та людей з позалегеневим ТБ, а також частку випадків ТБ серед дітей.

Алгоритми необхідно розробити таким чином, щоби була можливість використовувати існуючі лабораторні служби та мережі, а отже була можливість направляти зразки до лабораторій вищого рівня, якщо у лабораторіях периферійного рівня відсутня можливість проведення певного тестування. Така передача зразків є особливо важливою під час обстеження осіб щодо наявності ЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, діагностики дітей на ТБ або обстеження осіб на наявність позалегеневого ТБ.

1. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |  |
| --- | --- |
| **Рис. 4.8. Сценарій 1: Умови з високим ризиком передачі ВІЛ/ТБ** |  |
| Було негайно проведено LF LAM (алгоритм 2), результат якого був позитивним. Зразок відправили в лабораторію для тестування MC-aNAAT (алгоритми 1). Результат тесту був позитивним на МТБ, показав чутливість ТБ до RIF, але стійкість ТБ до INH.  Лікування розпочали після отримання позитивного результату тесту LF-LAM.  Приклад ілюструє значення можливості виявляти стійкість до INH за допомогою тесту MC-aNAAT.  **20 хв.**  Було розпочато лікування лікарськими засобами першого ряду  Клініка для амбулаторних пацієнтів з ВІЛ  **20 хв.**  Виявлена стійкість до INH потребувала подальшого дослідження згідно алгоритму 4. Було проведено ТМЧ за методом генотипування, лінійний зонд-аналіз (LPA) для лікарських засобів другого ряду, також доступний в лабораторії. На жаль, виявлено стійкість до FQ. Лікування було скориговано відповідно до схеми індивідуальної терапії. Здійснено забір додаткового зразка, який було відправлено до національної референс-лабораторії для виконання ТМЧ за методом фенотипування.  Тест LF LAM доступний в клініці. Аналіз MC-aNAAT доступний в лабораторії в приміщенні установи.  Було негайно проведено LF LAM (алгоритм 2), але результат виявився негативним. Зразок відправили в лабораторію для дослідження з допомогою системи Xpert Ultra (алгоритм 1). Результат тесту виявився позитивним на МТБ і показав чутливість до RIF.  Тест LF LAM доступний в клініці. Xpert Ultra доступний в лабораторії в приміщенні установи.  Приклад ілюструє важливість комбінованого тестування в цій популяції та додаткову цінність Xpert Ultra для забезпечення результатів щодо стійкості до RIF.  Районна лікарня  **СИМУЛЯЦІЯ 2**  **СИМУЛЯЦІЯ 1** | |
| ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FQ: фторхінолон; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; INH: ізоніазид; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; MC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності; Mtb: мікобактерії туберкульозу; НРЛДТ: національна референс-лабораторія з діагностики ТБ; RIF: рифампіцин; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для лікарських препаратів другого ряду. | |

4. Модельні алгоритми 125

|  |  |
| --- | --- |
| **Рис. 4.9. Сценарій 2: Умови з високим ризиком передачі Нрез-ТБ** |  |
| У пацієнта було діагностовано Нрез-ТБ.  Пацієнту було розпочато лікування Нрез-ТБ, що містить левофлоксацин.  Високий рівень Нрез-ТБ вимагав тестування на стійкості до INH (алгоритм 4).  Периферійна клініка  Здійснено збір другого зразка, який досліджували за допомогою LC-aNAAT. Стійкість до FQ не виявлено.  Було досліджено ймовірного пацієнта з ТБ за допомогою MC-aNAAT (алгоритм 1).  MC-aNAAT доступний у клінічній лабораторії в лікарні.  Обласна лікарня  Приклад ілюструє ефективність MC-aNAAT, який одночасно виявляє стійкість до INH та RIF під час первинної діагностики туберкульозу.  Процес терапії було модифіковано на схему лікування Нрез-ТБ з додаванням левофлоксацину.  Здійснено відбір другого зразка, який було досліджено з допомогою LC-aNAAT. Виявлено стійкість до INH. Також за результатами тесту було виявлено чутливість до FQ.  Виявлено чутливий до RIF туберкульоз. Розпочато лікування туберкульозу лікарськими засобами першого ряду  Було проведено тестування ймовірного пацієнта з ТБ за допомогою тестів Xpert MTB/RIF (алгоритм 1).  У клініці в доступі є тести Xpert MTB/RIF та LC-aNAAT.  Приклад ілюструє необхідність враховувати місцевий контекст. У цьому випадку висока поширеність Нрез стала причиною тестування на стійкість до INH для всіх пацієнтів, чутливих до RIF. Він демонструє подальше тестування Нрез-ТБ після мВРД.  **СИМУЛЯЦІЯ 1**  **СИМУЛЯЦІЯ 2** | |
| FQ: фторхінолон; Нрез-TБ: резистентний до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину туберкульоз; INH: ізоніазид; LC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; LFX: левофлоксацин; MC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності; мВРД: молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров’я; RIF: рифампіцин; ТБ: туберкульоз. | |

126 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |  |
| --- | --- |
| **Рис. 4.10. Сценарій 3: Умови з високим ризиком передачі МЛС/Риф-ТБ** |  |
| Міська клініка  Приклад ілюструє централізовану модель, що передбачає мережу установ для направлення зразків для задоволення потреб пацієнтів.  **СИМУЯЦІЯ 2**  Лікування було скориговано відповідно до моделі стійкості ТБ у пацієнта.  Взято другий зразок і виявлено стійкість до INH та FQ за допомогою LC-aNAAT.  Виявлено стійкий до RIF туберкульоз.  Ймовірний пацієнт з ТБ надав зразок мокротиння та був протестований за допомогою Xpert Ultra (алгоритм 1).  Тест Xpert MTB/RIF доступний у клініці.    MC-aNAAT доступний у клінічній референс-лабораторії міста. У цій лабораторії також доступний аналіз SL-LPA.  Виявлено стійкість до PZA за допомогою HC-rNAAT.  Пацієнта направлено до спеціалізованого центру для індивідуального лікування. Здійснено відбір додаткового зразка для проведення подальшого ТМЧ за методом генотипування та фенотипування.  Периферійна клініка  Стійкість до PZA виявляли за допомогою HC-rNAAT  Було виконано SL-LPA.  Пацієнту встановили діагноз МЛС-ТБ.  Імовірний пацієнт з ТБ надав зразок мокротиння і був направлений для проведення тестування за допомогою MC-aNAAT (алгоритм 1).  **СИМУЛЯЦІЯ 1**  Приклад ілюструє децентралізовану модель, адаптовану до багаторівневої лабораторної мережі для задоволення потреб пацієнтів.  **RIF**  **FQ**  **INH** | |
|  | |
| BDQ: бедаквілін; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; FQ: фторхінолон; HC-rNAAT: тест ампліфікації нуклеїнових кислот високої складності на основі зворотної гібридизації; INH: ізоніазид; LC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MC-aNAAT: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності; МЛС-ТБ: ТБ з множинною лікарською стійкістю; СНП: секвенування нового покоління; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; Риф-ТБ: рифампіцин-стійкий ТБ; ТБ: туберкульоз. | |

4. Модельні алгоритми 127

# Список літератури

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851) [publications/i/item/9789240083851](https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851)).
2. Impact of the COVID-19 pandemic on TB detection and mortality in 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/publications/m/item/impact-of-the-covid-19-](https://www.who.int/publications/m/item/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020) [pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020](https://www.who.int/publications/m/item/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020)).
3. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131) [publications/i/item/9789240013131](https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131)).
4. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition. Geneva: World Health Organization; 2023 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410) [publications/i/item/9789240082410](https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410)).
5. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 ([https://www.who.int/publications/i/](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19) [item/WHO-HTM-TB-2015.19](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19)).
6. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240071315>).
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.](https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415) [int/publications/i/item/9789240029415](https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415)).
8. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy (WHO/ HTM/TB/2016.18). Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://www.who.int/publications/i/](https://www.who.int/publications/i/item/9789241511438) [item/9789241511438](https://www.who.int/publications/i/item/9789241511438)).
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 ([https://www.who.int/publications/i/item/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129) [9789240063129](https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129)).
10. Public announcement to TB in vitro diagnostics manufacturers. Geneva: World Health Organization; 2021 (([https://www.who.int/publications/m/item/public-announcement-to-tb-in-vitro-diagnostics-](https://www.who.int/publications/m/item/public-announcement-to-tb-in-vitro-diagnostics-manufacturers) [manufacturers](https://www.who.int/publications/m/item/public-announcement-to-tb-in-vitro-diagnostics-manufacturers)).
11. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589) [publications/i/item/9789240030589](https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589)).
12. World Health Organization G. TB Knowledge Sharing – Training Catalogue [online training course] [website]. 2021 (<https://tbksp.org/en/node/1722>).
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024 ([https://iris.who.](https://iris.who.int/handle/10665/376221) [int/handle/10665/376221](https://iris.who.int/handle/10665/376221)).
14. Global Laboratory Initiative [website]. Global Laboratory Initiative; 2023 ([https://www.stoptb.org/](https://www.stoptb.org/stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli) [stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli](https://www.stoptb.org/stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli)).
15. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020) (WHO/HTM/TB/2013.2). Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.](https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345) [who.int/publications/i/item/9789241505345](https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345)).

128 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

1. Practical guide to implementation of Truenat tests for the detection of TB and rifampicin resistance (Version 2). Geneva: Stop TB Partnership, United States Agency for International Development and Global Laboratory Initiative; 2021 ([https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-guide-to-implementation-of-truenat-tests) [practical-guide-to-implementation-of-truenat-tests](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-guide-to-implementation-of-truenat-tests)).
2. Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 ([https://](https://www.who.int/publications/i/item/9789240042575) [www.who.int/publications/i/item/9789240042575](https://www.who.int/publications/i/item/9789240042575)).
3. Sengstake S, Rigouts L. A multicenter evaluation of the Genoscholar PZA-TB II line probe assay to detect pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: study report. Antwerp.: Institute of Tropical Medicine; 2020.
4. Practical implementation of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for detection of active tuberculosis in people living with HIV. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2021 ([https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-implementation-of-lf-lam-detection-](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-implementation-of-lf-lam-detection-of-active-tb-people-living-with) [of-active-tb-people-living-with](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-implementation-of-lf-lam-detection-of-active-tb-people-living-with)).
5. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments: WHO policy statement. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/publications/i/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240040090) [item/9789240040090](https://www.who.int/publications/i/item/9789240040090)).
6. Beviere M, Reissier S, Penven M, Dejoies L, Guerin F, Cattoir V, Piau C. The Role of Next-Generation Sequencing (NGS) in the Management of Tuberculosis: Practical Review for Implementation in Routine. Pathogens. 2023;12(8).
7. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241502054>).
8. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/](https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis) [meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-](https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis) [tuberculosis](https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis)).
9. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://www.](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5) [who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5)).
10. HIV Reagent Program [website]. National Institutes of Health HIV Reagent Program; 2023 ([https://](https://www.beiresources.org/) [www.beiresources.org/](https://www.beiresources.org/)).
11. Info note: Access to pure drug substances for DST: bedaquiline and delamanid. Geneva: Stop TB Partnership; 2021 ([https://www.stoptb.org/info-note-access-to-pure-drug-substances-dst-](https://www.stoptb.org/info-note-access-to-pure-drug-substances-dst-bedaquiline-and-delamanid) [bedaquiline-and-delamanid](https://www.stoptb.org/info-note-access-to-pure-drug-substances-dst-bedaquiline-and-delamanid)).
12. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://](https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283) [www.who.int/publications/i/item/9789240017283](https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283)).
13. Target product profile for next-generation drug-susceptibility testing at peripheral centres. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240032361>).
14. World Health Organization, Foundation for Innovative New Diagnostics. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.19>).
15. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240078079) [publications/i/item/9789240078079](https://www.who.int/publications/i/item/9789240078079)).

Список літератури 129

1. GLI guide to TB specimen referral systems and integrated networks. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2017 (<https://www.stoptb.org/file/9737/download>).
2. GLI specimen referral toolkit. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2017 ([https://www.stoptb.org/](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit) [gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit)).
3. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/publications/i/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614) [item/9789240022614](https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614)).
4. Considerations for adoption and use of multi-disease testing devices in integrated laboratory networks (WHO/HTM/TB/2017.05. Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://www.who.](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06) [int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06)).
5. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://www.](https://www.who.int/publications/i/item/9789241504638) [who.int/publications/i/item/9789241504638](https://www.who.int/publications/i/item/9789241504638)).
6. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240061507>).
7. ISO 15189: 2022 Medical laboratories – requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2022 (<https://www.iso.org/standard/76677.html>).
8. Gargis AS, Kalman L, Berry MW, Bick DP, Dimmock DP, Hambuch T et al. Assuring the quality of next- generation sequencing in clinical laboratory practice. Nat Biotechnol. 2012;30(11):1033–6 ([https://](https://doi.org/10.1038/nbt.2403) [doi.org/10.1038/nbt.2403](https://doi.org/10.1038/nbt.2403)).
9. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solution. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2016 ([https://](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-quick-guide-to-tb-diagnostics-connectivity-solutions) [www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-quick-guide-to-tb-diagnostics-connectivity-solutions](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-quick-guide-to-tb-diagnostics-connectivity-solutions)).
10. Tornheim JA, Starks AM, Rodwell TC, Gardy JL, Walker TM, Cirillo DM et al. Building the framework for standardized clinical laboratory reporting of next-generation sequencing data for resistance- associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex. Clin Infect Dis. 2019;69(9):1631–3 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciz219>).
11. Van Deun A, Aung KJ, Bola V, Lebeke R, Hossain MA, de Rijk WB et al. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. J Clin Microbiol. 2013;51(8):2633–40 ([https://doi.](https://doi.org/10.1128/JCM.00553-13) [org/10.1128/JCM.00553-13](https://doi.org/10.1128/JCM.00553-13)).
12. Berhanu RH, Schnippel K, Kularatne R, Firnhaber C, Jacobson KR, Horsburgh CR, Lippincott CK. Discordant rifampicin susceptibility results are associated with Xpert((R)) MTB/RIF probe B and probe binding delay. Int J Tuberc Lung Dis. 2019;23(3):358–62 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0837>).
13. Beylis N, Ghebrekristos Y, Nicol M. Management of false-positive rifampicin resistant Xpert MTB/ RIF. Lancet Microbe. 2020;1(6):e238 (<https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30123-3>).
14. Ngabonziza JCS, Decroo T, Migambi P, Habimana YM, Van Deun A, Meehan CJ et al. Prevalence and drivers of false-positive rifampicin-resistant Xpert MTB/RIF results: a prospective observational study in Rwanda. Lancet Microbe. 2020;1(2):e74-e83 (<https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30007-0>).
15. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki 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) (<https://doi.org/10.1128/mbio.00812-17>).
16. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf) [eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf)).

130 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

1. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, 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(1):76–84 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30691-6) [(17)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30691-6)).
2. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(1):CD009593 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3>).
3. Cao Y, Parmar H, Gaur RL, Lieu D, Raghunath S, Via N et al. Xpert MTB/XDR: A 10-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. 2021;59(3) (<https://doi.org/10.1128/JCM.02314-20>).
4. Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P et al. Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. N Engl J Med. 2015;372(12):1181–2 ([https://doi.](https://doi.org/10.1056/NEJMc1413930) [org/10.1056/NEJMc1413930](https://doi.org/10.1056/NEJMc1413930)).
5. Ismail NA, McCarthy K, Conradie F, Stevens W, Ndjeka N. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in South Africa. Lancet Infect Dis. 2019;19(2):134–5 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30715-1) [(18)30715-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30715-1)).
6. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV, 2019 Update. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2019 ([https://www.who.](https://www.who.int/publications/i/item/9789241550604) [int/publications/i/item/9789241550604](https://www.who.int/publications/i/item/9789241550604)).
7. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework (WHO/HTM/TB/2015.11 Geneva: World Health Organization; 2015 ((<https://www.who.int/publications/i/item/9789241508612>).
8. Ismail NA, Aono A, Borroni E, Cirillo DM, Desmaretz C, Hasan R et al. A multimethod, multicountry evaluation of breakpoints for bedaquiline resistance determination. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(9) (<https://doi.org/10.1128/AAC.00479-20>).
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 ([https://www.who.int/publications/i/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126) [item/9789240048126](https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126)).
10. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: a multicountry analysis of cross-sectional data. PLoS Med. 2020;17(1):e1003008 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>).
11. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>).

Список літератури 131



**Додаток 1: Бюджетні аспекти впровадження нового діагностичного тесту**

Успішна реалізація плану потребуватиме фінансових та кадрових зобов'язань з боку Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) або національної програми боротьби з туберкульозом (НПТ) за можливої підтримки з боку партнерів-виконавців. Слід розглянути можливість інтеграції тестування для діагностики ТБ до вже існуючих платформ, що охоплюють різні захворювання, у тих місцях, де це можливо, з метою розподілу витрат між програмами боротьби із захворюваннями. Необхідно розробити бюджет для реалізації заходів у співпраці з ключовими партнерами, використовуючи міркування, викладені нижче. Може виникнути необхідність надання технічної допомоги.

|  |
| --- |
| Бюджетні аспекти |
| Стратегії та планування |
| Нарада щодо залучення зацікавлених сторін та планування.  Витрати для проведення зустрічей ТРГ.  Технічна робоча нарада для оновлення рекомендацій та алгоритмів.  Витрати на проведення аналізу поточного становища (кадрові ресурси, відрядження та написання звітів).  Витрати на друк і розповсюдження рецензованих настанов та алгоритмів.  Розробка плану дій з оцінкою витрат.  Витрати для надання зовнішньої технічної підтримки, за потреби. |
| Нормативно-правовий аспект |
| Витрати, пов'язані з поданням нормативної документації. за потреби.  Транспортні витрати для відвідання регуляторного органу  Витрати, пов'язані зі схемами імпортування  Верифікаційне дослідження, за потреби (зразки, реагенти та кадрові ресурси) |

132 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |
| --- |
| Обладнання |
| Витрати для проведення оцінювання готовності сайту (відрадження та кардові ресурси).  Витрати на модернізацію лабораторних приміщень та інфраструктури (наприклад, витрати на електроенергію, систему кондиціонування) для забезпечення умов безпечної та функціональної роботи лабораторії  Витрати, повязані з дотриманням вимог біологічного захисту та вимог щодо утилізації біологічних та хімічних відходів.  Витрати, по’вязані з вибором, закупівлями та встановленням обладнання:   * закупівля (або оренда) обладнання та будь-якого необхідного допоміжного обладнання; * витрати на доставку та імпорт; * встановлення виробником або уповноваженим провайдером послуг (наприклад, добові, транспортні витрати); * інструктаж; * перевірка обладнання; * надання розширеної гарантії чи контракти на обслуговування.   Витрати на поточне профілактичне обслуговування.  Витрати на щорічне обслуговування або калібрування |
| Ланцюг постачання |
| Нарада з питань зміцнення ланцюга постачання. для зацікавлених сторін, залучених до закупівель.  Витрати на обслуговування централізованих складів та дистрибуцію.  Вартість матеріалів для кожного тесту (наприклад, реагенти для проведення тесту, витратні матеріали, предмети для забору зразків, папір для друку), а також витрати на додаткове обладнання, наприклад, за необхідності придбання додаткового обладнання (наприклад, принтера, комп’ютера, картриджів для принтерів), витрати на доставку та кур’єрські послуги.  Витрати на нову партію реагентів для тестування. |
| Процедури |
| Наради та кадрові ресурси для розробки СОП.  Друк та розповсюдження рецензованих СОП.  Розробка, друк і розповсюдження рецензованих клінічних протоколів та настанов щодо відбору пацієнтів для тестування, замовлення тестів, інтерпретації результатів дослідження та прийняття рішень щодо догляду за пацієнтами. |
| Цифрові дані |
| Придбання та впровадження лабораторної системи управління даними, за умови її використання.  Придбання та встановлення інструменту щодо рішення для підключення діагностики, за можливості.  Кадрові ресурси та професійна підготовка.  Витрати на передачу даних (наприклад, послуги швидкісного Інтернету).  Витрати, пов’язані із забезпеченням системи віддаленого моніторингу в країні та її підтримкою. |

Додаток 1.Бюджетні аспекти щодо впровадження нового діагностичного тесту 133

|  |
| --- |
| Забезпечення якості (ЗЯ), контроль та оцінювання |
| Підготовка та регулярний перегляд усіх документів стосовно тестування та забезпечення якості (напр., СОП і контрольних списків), відповідно до національних вимог  Витрати на проведення заходів з контролю якості (наприклад, перевірка відомих позитивних або негативних результатів тесту)  Витрати на проведення виїзних інспекцій (напр., відрядження, кадрові ресурси та підготовка контрольних списків і звітів)  Витрати, пов’язані із забезпеченням сайтом виїзних інспекцій та підготовкою документів  Витрати, пов’язані з формуванням комісій для перевірки кваліфікації персоналу та нагляду, із звітуванням про результати та коригувальними діями, а також витрати, пов’язані з проведенням цими комісіями тестувань на місцях  Витрати, пов’язані з повторним тестуванням зразків у лабораторії вищого рівня (напр., відправка зразків, тестування, звітність), за потреби |
| Реєстрація та звітування |
| Нарада та кадрові ресурси для оновлення форм обліку та звітності, реєстрів тощо  Підготовка, друк та розповсюдження стандартизованих форм (напр., запит на проведення тесту та надання звіту про результати) та реєстраційних журналів |
| Підвищення кваліфікації та оцінка компетентності |
| Нарада та кадрові ресурси для оновлення пакетів навчальних програм для лабораторного та клінічного персоналу  Семінари з підготовки тренерів, відрядження учасників та інструкторів, тренінги за місцем роботи та зустрічі з питань обізнаності працівників  Друк та розповсюдження оновлених навчальних посібників та забезпечення інформаційними матеріалами  Витрати, пов’язані з проведенням тренінгів на базі лабораторій та навчальних закладів (напр., витрати на відрядження, проживання, друковані матеріали, оренду приміщень і харчування)  Витрати, пов’язані із щорічною перевіркою кваліфікації персоналу |
| Моніторинг та оцінювання |
| Зустрічі для оновлення системи моніторингу та оцінювання, а також регулярні зустрічі з метою перегляду впливу переходу та перепланування  Моніторинг та оцінювання підвищення професійної підготовки персоналу  Операційне дослідження для визначення клінічного впливу |
| Щорічні поточні витрати |
| Витратні матеріали та реагенти для проведення діагностичного дослідження  Витрати, пов’язані з повторним тестуванням і перевіркою кваліфікації проведення дослідження  Направлення зразків та надання звіту щодо результатів  Кадрові ресурси  Калібрування та сервісне обслуговування обладнання  Взаємодія з діагностичними інструментами.  Забезпечення якості |

HR: людські ресурси; PT: перевірка кваліфікації; ЗЯ: забезпечення якості; СОП: стандартна операційна процедура; ТРГ: технічна робоча група.

134 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання



# Додаток 2. Методи визначення медикаментозної чутливості та критичні концентрації

Методи ТМЧ на основі посіву для певних протитуберкульозних (проти-ТБ) препаратів є надійними та відтворюваними, але ці методи займають багато часу та потребують спеціальної лабораторної інфраструктури, кваліфікованого персоналу та дотримання контролю якості. Представлений у Веб-додатку С Посібник (*Технічний посібник ВООЗ для тестування медикаментозної чутливості на основі посіву, що використовуються при лікуванні туберкульозу*) описує методи, середовища, джерела лікарських порошків і критичні концентрації для проведення тесту медикаментозної чутливість (ТМЧ) комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (ізоляти комплексу MTБ). У цьому документі надано опис лише непрямих фенотипічних процедур ТМЧ для протитуберкульозних препаратів; вони включають метод Левенштейна-Йенсена (LJ), агар 7H10, агар 7H11 та бульйон 7H9 (прилад BACTEC Mycobacterial Growth Indicator Tube [MGIT]). Посібник включає останні зміни стосовно критичних концентрацій для рифампіцину (1), а також нещодавно розроблені критичні концентрації для претонаміду та циклосерину (*Веб-додаток В*).

Посібник містить такі ключові теми:

* біологічна безпека;
* доказова база для визначення критичних концентрацій для ТМЧ;
* рекомендації щодо ТМЧ для протитуберкульозних препаратів першого ряду;
* рекомендації щодо ТМЧ для протитуберкульозних препаратів другого ряду;
* визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів методом пропорцій на твердих живильних середовищах (живильне середовище LJ або живильне середовище Міддлбрука 7H10 або 7H11 на основі агару):
* протитуберкульозні препарати та критичні концентрації для тестування;
* рекомендовані лікарські порошки та способи приготування розчинів протитуберкульозних препаратів;
* приготування мікобактеріальної суспензії;
* розведення суспензії та посіву на/в живильному середовищі;
* інтерпретація та представлення результатів;
* контроль якості;
* визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів з використанням рідких живильних середовищ (MGIT):
* протитуберкульозні препарати та критичні концентрації для тестування;
  + рекомендовані лікарські порошки та способи приготування розчинів протитуберкульозних препаратів;
  + приготування мікобактеріального матеріалу для посіву;
  + розведення суспензії та посіву в рідкому живильному середовищі;
* інтерпретація та представлення результатів; та
  + контроль якості.

Рекомендовані критичні концентрації для тестування протитуберкульозних препаратів представлені в таблицях 2.2 та 2.3 розділу 2.6 основного тексту. У таблиці A2.1 наведено доступні чисті порошки та їх джерела.

135

136

Таблиця A2.1. Наявність чистих порошків від компанії GDF та інших виробників

**Опера**ційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лікарський засіб** | **Опис та інгредієнти** | | **Виробник (номер за каталогом)** | **Кількість** | **Номер GDF за каталогом** | **Кількість GDF** | **Збберігання (температура)** |
| Левофлоксацин | | >98% HPLC (Високоефективна рідинна хроматографія) | Компанія «Sigma- Aldrich»  (28266-IG-F) | 1 г | 106560 | 1 г | Кімнатна температура |
| Моксифлоксацин | | Моксифлоксацину гідрохлорид  249 мг/флакон | Номер посилання BD: 215404 | 6 флаконів  249 мкг кожен | Будь ласка, зверніться до каталогу GDF або зв'яжіться з GDF, або виробником для отримання додаткової інформації | 6 флаконів по 249 мкг кожен | 2–8°C |
| Бедаквілін | | Бедаквіліну фумарат 12 мкг фумаратної солі бедаквіліну еквівалентно 10 мг основи бедаквіліну | Доступно (безкоштовно) через: репозиторій ресурсів BEI Resources  [https://www.](http://www/) beiresources.org | 20 мг | Не застосовується | Не застосовується | Кімнатна температура |
| Бедаквілін | | Бедаквіліну фумарат 170 мкл (активний) Фіколл (неактивний). Вміст флакона розчиняється у 2 мл ДМСО (Диметилсульфоксид) | Номер посилання BD: 215449 | 170 мкг (2 флакони) | Будь ласка, зверніться до каталогу GDF або зв'яжіться з GDF або виробником для отримання додаткової інформації | 2 флакони по 170 мкг | 2–8°C |
| Етіонамід | | 830 мкл (активний); Фіколл (неактивний). Вміст флакона розчиняється у 4 мл стерильної дистильованої води | Номер посилання BD: 215355 | 830 мкг (6 флаконів) | Будь ласка, зверніться до каталогу GDF або зв'яжіться з GDF або виробником для отримання додаткової інформації | Слід звернутися до GDF або BD | 2–8°C |
|  | | Чиста речовина | Компанія «Sigma Aldrich» (E6005) | 5 г | 106316 | 5 г | 2–8°C |

137

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лікарський засіб**  Додаток 2, Методи визначення лікарської чутливості та критичних концентрацій | **Опис та інгредієнти** | **Виробник (номер за каталогом)** | **Кількість** | **Номер GDF за каталогом** | **Кількість GDF** | **Зберігання (температура)** |
| Лінезолід | Чиста речовина ≥ 98% активності | 1. компанія «Sigma» (PZ0014–5MG); (PZ0014–25MG) 2. Компанія «Cayman Chemical» (CAS *165800–03–3)* | 5 мг /  25 мг 25мг | 106653 | 25 мг | Кімнатна температура |
| Клофазимін | Чиста речовина | Компанія «Sigma-Aldrich» (C8895–1G) | 1 г | 106654 | 1 г | Кімнатна температура |
| Деламанід | Чиста речовина | Доступно через: BEI Resourcesb |  | Не застосовується | Не застосовується | Кімнатна температура (забезпечити захист від світла та тепла) |
|  |  | 10 мг |  |  |
| Амікацин | Питома активність солі амікацину дисульфату: 674-786 мкг на мг (як основа амікацину) | Компанія «Sigma-Aldrich» (A1774–250MG) | 250 мг | 106318 | 5 g | 2–8°C |
|  |  | Номер посилання для BD: 215350 | 6 флаконів по 332 мкг кожен | 106586 | 6 флаконів по 332 мкг кожен | 2–8°C |
| Стрептоміцин | Стрептоміцину сульфат. Питома активність ≥720 мкг на мг (як основа стрептоміцину) | Компанія «Sigma-Aldrich» (D7253–5G) | 5 г | 106311 | 5 g | 2–8°C |
| Претоманід | Чиста речовина | ТБ Альянс | 10 або 50 мг | Зверніться до ТБ Альянсу | Зверніться до ТБ Альянсу | КТ |
|  |  | Компанія «Sigma-Aldrich» (SML1290) | 10 або 50 мг | Для отримання додаткової інформації зверніться до каталогу GDF або зв’яжіться з GDF або виробником | Для отримання додаткової інформації зверніться до каталогу GDF або зв’яжіться з GDF або виробником | -20°C |
| Циклосерин | Чиста речовина  ≥ 98% | Компанія «Sigma-Aldrich» (C6880) | 1 мг або 5 мг | Недоступний | Недоступний | Див. примітку нижчеc |

a Безкоштовна доставка при зазначенні перевізника як ТОВ »Джонсон і Джонсон»

b За отримання в найближчого аеропорту та митне оформлення вантажу відповідає лабораторія-одержувач

c Враховуючи відому термічну нестабільність D-Циклосерину (DCS), порошок D-Циклосерину слід зберігати відповідно до інструкцій виробника, а вихідні розчини - в стерильній дистильованій/деіонізованій воді при температурі -70°С ± 10°С не більше шести місяців (тобто не можна використовувати більш низькі температури, а флакони ніколи не заморожувати повторно)

RТ – кімната температура

Список літератури до Додатку 2

1. Технічний звіт про критичні концентрації для тестування медикаментозної чутливості ізоніазиду та рифаміцинів (рифампіцину, рифабутину та рифапентину). Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 рік ([https://](https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283) [www.who.int/publications/i/item/ 9789240017283](http://www.who.int/publications/i/item/%209789240017283)).

138 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання



# Додаток 3. Впровадження технологій секвенування нового покоління

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) нещодавно опублікувала документ *«Використання секвенування наступного покоління для епіднагляду за лікарсько-стійким туберкульозом: посібник із впровадження»* (1), який містить практичне керівництво щодо планування та впровадження технології секвенування нового покоління (СНП) для визначення характеристик комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (комплекс МТБ). У цьому посібнику основну увагу приділено виявленню мутацій, пов’язаних з медикаментозною стійкістю, для епіднагляду за медикаментозною стійкістю при туберкульозі (ТБ). Рекомендації із впровадження також підходять для проведення тестів методом таргетного СНП для виявлення мутацій, пов’язаних із лікарською стійкістю, з метою прийняття клінічних рішень щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ).

Цей посібник із впровадження доповнює дві інші публікації щодо туберкульозу:

* *Використання технологій секвенування нового покоління для виявлення мутацій, пов’язаних із медикаментозною стійкістю комплексу мікобактерій туберкульозу: технічний посібник (2*), який містить огляд методів та робочих процесів СНП, а також комплексний огляд наукових даних щодо характеристики генетичних основ фенотипічної медикаментозної стійкості до основних протитуберкульозних препаратів; та
* *Каталог мутацій комплексу Mycobacterium tuberculosis та їх зв'язок із стійкістю до ліків (3).*

Технічний посібник (2) пропонує загальні принципи для прийняття рішень щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі СНП, дорожню карту впровадження та практичні рекомендації щодо планування та проведення ТМЧ на основі СНП у країні. Основні кроки для реалізації таргетного СНП для виявлення мутацій, асоційованих з медикаментозною резистентністю ТБ, аналогічні тим, що описані в Розділі 3.5 основного тексту, з акцентом на нюанси технологій СНП (наприклад, обладнання для проведення СНП, потреби в біоінформатиці та форми звітності). Основні кроки полягають у наступному:

1. Визначити передбачуване та майбутнє використання тестів методом СНП у країні відповідно до цілей національного стратегічного плану (НСП) боротьби з ТБ. Це матиме важливі наслідки для вибору технологій та обладнання для використання, вибору сайту чи сайтів для проведення тестування, системи направлення зразків та цільового часу між отриманням зразків і отриманням результатів.
2. Створити технічну робочу групу, яка керуватиме плануванням, включаючи проведення оцінки готовності, розробку кошторису витрат на операційний план із зазначенням термінів і етапів, а також здійснення нагляду за дотриманням відповідних регуляторних процесів і процедур.

139

1. Виходячи з передбачуваного використання СНП у країні, вибрати, закупити та встановити обладнання на безпечному, захищеному та функціональному випробувальному сайті чи сайтах.
2. Встановити процедури прогнозування, замовлення та розподілу для забезпечення надійного та своєчасного постачання реагентів та витратних матеріалів гарантованої якості.
3. Розробити та впровадити чітко визначений набір стандартних операційних процедур (СОП) для вирішення всіх аспектів процесу лабораторного тестування - від збору зразків до підготовки звіту про результати. Забезпечити чіткі настанови щодо прийняття рішень стосовно відбору осіб для проведення ТМЧ на основі СНП.
4. Забезпечити достатні потенційні можливості для зберігання даних та процесів резервного копіювання даних, а також пошуку великих обсягів даних, згенерованих СНП; вибрати і впровадити відповідні біоінформатичні інструменти для аналізу та інтерпретації даних СНП; розробити СОП для захисту даних, обміну ними та забезпечення їхньої конфіденційності.
5. Впровадити комплексну програму забезпечення якості (ЗЯ), яка включає контроль якості (КЯ), моніторинг індикаторів ефективності, перевірку кваліфікації, повторну перевірку або міжлабораторні порівняння, регулярну підтримуючу супервізію на сайті із забезпеченням своєчасного зворотного зв'язку, коригувальні та подальші дії на кожному етапі процесу.
6. Оновити форми та реєстри епіднагляду, щоб фіксувати відповідні дані про особу, яка отримує лікування, та про результати тесту методом СНП , в ідеалі - за допомогою електронної системи реєстрації та звітності, що базується на конкретному випадку. Стандартизувати запис результатів СНП у зручному для читання форматі, щоби полегшити їхню інтерпретацію.
7. Розробити та впровадити програми навчання, наставництва та оцінки компетентності з метою забезпечити належну підготовку персоналу, який володіє знаннями, навичками та вміннями, необхідними для реалізації СНП.
8. Встановити та здійснювати моніторинг набору індикаторів або проміжних результатів для оцінки процесу реалізації. Впровадити систему моніторингу і оцінки (МіО) для аналізу впливу СНП.

Посібник також містить 17 додатків, які допоможуть, з інформаційної точки зору, в процесі реалізації

Додаток 1: Шаблон діаграми Ганта для дорожньої карти впровадження

Додаток 2: Контрольний список впровадження СНП високого рівня

Додаток 3: Контрольні списки для ситуаційного аналізу

Додаток 4: Приклад ситуаційного аналізу СНП - досвід Південної Африки

Додаток 5: Бюджетні міркування щодо впровадження СНП

Додаток 6: Список інструментів СНП, які є у доступі на ринку

Додаток 7: Контрольний список та ресурси для встановлення

Додаток 8: Список основного обладнання та реагентів, необхідних для проведення СНП

Додаток 9: Орієнтовні потреби щодо збереження даних на основі очікуваного робочого навантаження при проведенні СНП

140 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання

Додаток 10: Ключові показники якості та міркування щодо контролю якості для робочих процесів СНП

Додаток 11: Програма перевірки кваліфікації ERLTB-NET (Європейської мережі референс-лабораторій з діагностики ТБ) щодо проведення СНП для діагностики ТБ

Додаток 12: Дані та індикатори якості для ТМЧ на основі СНП

Додаток 13: Приклади звітних форм щодо ТМЧ на основі СНП

Додаток 14: Приклад ТЗ для старшого наукового співробітника з проведення тесту методом СНП, спеціаліста з молекулярної біології та фахівця з біоінформатики

Додаток 15: Пропонований порядок денний навчальних програм щодо проведення СНП

Додаток 16: Оцінка компетентності

Додаток 17: Заходи впливу.

###### Список літератури до Додатку 3

1. Використання секвенування нового покоління для епіднагляду за лікарсько-стійким туберкульозом: посібник із впровадження. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2023 рік. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240078079>).

2. Використання технологій секвенування нового покоління для виявлення мутацій, пов’язаних із лікарською стійкістю на комплекс Mycobacterium tuberculosis: технічний посібник. (WHO/CDS/TB/2018.19). Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 рік (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>).

3. Каталог мутацій в комплексі Mycobacterium tuberculosis та їх асоціація з лікарською стійкістю, друге видання. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2023 рік ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410) [publications/i/item/9789240082410](https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410)).

Додаток 3. Впровадження технологій секвенування нового покоління 141



# Додаток 4: Оцінка конфлікту інтересів

Форми декларування інтересів (DOI), подані експертами, які рецензували цей посібник, та інформація, отримана з Інтернету, були вивчені співробітниками ВООЗ Назіром Ісмаїлом та Карлом-Майклом Натансоном з тим, щоб оцінити, чи існують або можуть існувати фактичні або передбачувані конфлікти інтересів, і, якщо так, чи потрібен план управління ними. Цей процес оцінки та розроблені в результаті плани управління ґрунтувалися на Керівництві з декларування інтересів (експерти ВООЗ) та Посібнику ВООЗ з розробки настанов (2-е видання). До уваги брали як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Суттєвий» конфлікт інтересів включав би:

* «інтелектуальна упередженість»,, коли особа могла неодноразово та публічно займати певну позицію з питання, яке розглядається, що може вплинути на його/її об'єктивність та незалежність у процесі розробки глобальної політики;
* участь у дослідженнях або публікації матеріалів, пов'язаних з питаннями, що розглядаються; та
* фінансовий інтерес, що становить понад 5000 доларів США.

Розробники будь-якого аналізу ніколи не беруть участі в процесі розробки політики - така участь автоматично вважається конфліктом інтересів. Під час проведення критичного аналізу не було виявлено жодного значного конфлікту інтересів. Результати аналізу узагальнено в Tаблиці A2.1.

Таблиця A2.1. Декларації інтересів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Експерт | Задекларований інтерес | Висновок |
| David Branigan | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Andrea Cabibbe | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Patricia Hall | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Rumina Hasan | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Brian Kaiser | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Shaheed V Omar | Дослідницький грант від компанії Janssen Pharmaceuticals для оцінки поширеності стійкості до BDQ за допомогою повногеномного секвенування (ПГС) | Конфлікт інтересів - незначний |
| Mark Nicol | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Thomas Shinnick | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |
| Wayne Van Gemert | Не задекларовано | Відсутність конфлікту інтересів |

142 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання



Додаток 5. Додаткові ресурси

Основні керівні настанови ВООЗ щодо діагностики туберкульозу та зміцнення матеріально-технічної бази лабораторії

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; In press.WHO End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 ([https://www.who.int/publications/i/item/](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19) [WHO-HTM-TB-2015.19](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19)).

Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2016.18). Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789241511438) [publications/i/item/9789241511438](https://www.who.int/publications/i/item/9789241511438)).

Considerations for adoption and use of multi-disease testing devices in integrated laboratory networks (WHO/HTM/TB/2017.06). Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://www.](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06) [who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06)).

###### Основні керівні настанови ВООЗ щодо скринінгу та лікування туберкульозу

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2 – Screening: systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676) [publications/i/item/9789240022676](https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676)).

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 – Treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129) [item/9789240063129](https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129)).

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 – Treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126) [publications/i/item/9789240048126](https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126)).

###### Керівництво з проведення діагностичних тестів

Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240061507>).

The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/publications/i/item/9789240078079) [publications/i/item/9789240078079](https://www.who.int/publications/i/item/9789240078079)).

143

Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2023 ([https://iris.who.int/handle/](https://iris.who.int/handle/10665/374061) [10665/374061](https://iris.who.int/handle/10665/374061)).

Manual for selection of molecular WHO recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2022 ([https://](https://www.stoptb.org/manual-selection-of-molecular-who-recommended-rapid-diagnostic-tests-detection-of-tuberculosis-and-0) [www.stoptb.org/manual-selection-of-molecular-who-recommended-rapid-diagnostic-tests-](https://www.stoptb.org/manual-selection-of-molecular-who-recommended-rapid-diagnostic-tests-detection-of-tuberculosis-and-0) [detection-of-tuberculosis-and-0](https://www.stoptb.org/manual-selection-of-molecular-who-recommended-rapid-diagnostic-tests-detection-of-tuberculosis-and-0)).

GLI specimen referral toolkit. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2017 ([https://www.stoptb.](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit) [org/gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit)).

GLI practical guide to implementation of Truenat™ Tests for the detection of TB and Rifampicin resistance. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2021 ([https://www.stoptb.org/](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-guide-to-implementation-of-truenat-tests) [gli-guidance-and-tools/practical-guide-to-implementation-of-truenat-tests](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-guide-to-implementation-of-truenat-tests)).

GLI practical implementation of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for detection of active tuberculosis in people living with HIV. Global Laboratory Initiative; 2021 ([https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-implementation-of-lf-](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-implementation-of-lf-lam-detection-of-active-tb-people-living-with) [lam-detection-of-active-tb-people-living-with](https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/practical-implementation-of-lf-lam-detection-of-active-tb-people-living-with)).

GLI practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing. Global Laboratory Initiative; 2021 ([https://www.stoptb.org/working-group-pages/practical-](https://www.stoptb.org/working-group-pages/practical-guide-to-implementing-quality-assurance-system-xpert-mtbrif-testing) [guide-to-implementing-quality-assurance-system-xpert-mtbrif-testing](https://www.stoptb.org/working-group-pages/practical-guide-to-implementing-quality-assurance-system-xpert-mtbrif-testing)).

Practical considerations for implementation of the loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) test. Global Laboratory Initiative; 2021 (<https://www.stoptb.org/file/10485/download>).

144 Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу: швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання



Для отримання додаткової інформації, просимо звернутись:

Глобальна програма боротьби з туберкульозом Всесвітня організація охорони здоров'я

20, Avenue Appia CH-1211 Женева 27 Швейцарія Веб-сайт: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)