

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 3: Діагностика



Всесвітня
організація
охорони
здоров'я

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 3: Діагностика



Всесвітня
організація
охорони
здоров'я

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу Модуль 3: діагностика

ISBN 978-92-4-011099-1 (електронна версія)

ISBN 978-92-4-011100-4 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2025

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. При будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути жодних натяків на те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте роботу, ви повинні ліцензувати свою роботу за тією ж або еквівалентною ліцензією Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, ви маєте додати наступне застереження разом із запропонованим посиланням: «Цей переклад не був створений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання на англійській мові є обов'язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Пропоноване цитування. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

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

Продаж, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням <https://www.who.int/publications/book-orders>. Щоб отримати інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, перейдіть за посиланням <https://www.who.int/copyright>.

Сторонні матеріали. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріал з цієї праці, авторські права на який належать третій стороні, наприклад таблиці, рисунки або зображення, ви несете відповідальність за те, щоб визначити, чи потрібний дозвіл на таке повторне використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

Загальні заяви про відмову 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. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

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 відрізняються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх необхідних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Однак опубліковані матеріали розповсюджуються без будь-яких гарантій, явних або прихованих. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу покладається на читача. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Розроблено компанією Inis Communication

Зміст

Подяка	v
Перелік скорочень	vi
1. Вступ	1
1.1 Загальна інформація	1
1.2 Досягнення в розробці, оцінці діагностичних тестів на ТБ та рекомендації ВООЗ	2
1.3 Сфера застосування цього операційного довідника	7
1.4 Цільова аудиторія	7
1.5 Що нового у цій версії: резюме змін	8
2. Тести на ТБ з рекомендаціями ВООЗ	11
2.1 Стандартні тести для діагностики ТБ	15
2.2 Початкові тести для діагностики ТБ з виявленням медикаментозної резистентності	18
2.3 Початкові тести для діагностики ТБ без виявлення медикаментозної резистентності	25
2.4 Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності	28
2.5 Методи фенотипового та генотипового тестування медикаментозної резистентності	41
2.6 Тести на виявлення туберкульозної інфекції	55
2.7 Тести, що ВООЗ рекомендує не застосовувати або рекомендує обмежити їхнє застосування	66
3. Стратегії та міркування щодо діагностичного тестування	67
3.1 Епідеміологічні міркування	67
3.2 Міркування щодо клінічної передбачуваності результатів та точності тесту	67
3.3 Планування та впровадження якісних послуг з тестування на виявлення ТБ	77
3.4 Супутнє тестування для покращення виявлення випадків у дітей та людей (будь-якого віку), які живуть з ВІЛ	77
3.5 Тестування на виявлення туберкульозної інфекції	80
3.6 Міркування щодо тестування на виявлення кількох захворювань	82
4. Роль діагностичних тестів у багаторівневій лабораторній мережі	85
4.1 Периферійний рівень	86
4.2 Проміжний рівень	87
4.3 Центральний рівень	88
4.4 Структура мережі та пакети тестів	89

5.	Етапи та процеси впровадження нового діагностичного тесту	91
5.1	Область 1 – Політики, бюджетування та планування	91
5.2	Область 2 – Питання нормативно-правового регулювання	94
5.3	Область 3 – Обладнання	95
5.4	Область 4 – Ланцюжок поставок	97
5.5	Область 5 – Процедури	98
5.6	Область 6 – Цифрові далі	99
5.7	Область 7 – Забезпечення, контроль та оцінка якості	100
5.8	Область 8 – Реєстрація та звітування	103
5.9	Область 9 – Підготовка та оцінка компетентності людських ресурсів	104
5.10	Область 10 – Моніторинг та оцінка	105
6.	Модельні алгоритми	107
6.1	Впровадження нового діагностичного алгоритму	108
6.2	Каскад чотирьох модельних алгоритмів	109
6.3	Алгоритм 1 – WRD як початкові діагностичні тести на ТБ	111
6.4	Алгоритм 2 – ТМЧ для препаратів другої лінії для осіб з МЛС/Риф-ТБ	132
6.5	Алгоритм 3 – Подальше тестування для осіб з рифампіцин-чутливим ТБ, у яких спостерігається ризик резистентності до інших лікарських засобів	142
6.6	Невідповідні результати	149
6.7	Алгоритм 4 – Тестування на виявлення туберкульозної інфекції	151
6.8	Ілюстративні комбінації алгоритмів	154
	Список літератури	159
	Додаток 1. Бюджетні міркування щодо впровадження нового діагностичного тесту	166
	Додаток 2. Методи тестування медикаментозної чутливості та критичні концентрації	169
	Додаток 3. Впровадження технологій секвенування наступного покоління	172
	Додаток 4. Шкірні тести на виявлення туберкульозної інфекції — докладний опис	175
	Вебдодатки	

Вебдодаток А. Інформаційні аркуші

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

Вебдодаток В. Критичні концентрації претоманіду та циклосерину: систематичний огляд та звіти технічної консультативної групи <https://doi.org/10.2471/B09403>

Вебдодаток С. Методологічне керівництво щодо культурального тестування медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів, що застосовуються при лікуванні туберкульозу <https://iris.who.int/handle/10665/376286>

Вебдодаток D. Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону для лікування туберкульозу ВООЗ та окремі рішення для секвенування наступного покоління: систематичний огляд та звіти технічної консультативної групи

НОВЕ

<https://doi.org/10.2471/B09404>

Подяка

Оперційне керівництво щодо туберкульозу (ТБ) було оновлено під керівництвом Nazir Ahmed Ismail, Patricia Hall-Eidson, Carl-Michael Nathanson та Олексія Коробіцина за підтримки Cecily Miller, Dennis Falzon, Avinash Kanchar та Matteo Zignol під загальним керівництвом Терези Касаєвої, директора Глобальної програми Всесвітньої організації охорони здоров'я з туберкульозу та ТБ легень (ВООЗ/GTB). Керівництво ВООЗ/GTB висловлює подяку Thomas Shinnick, незалежному раднику з м. Атланта (штат Джорджія), США, за роботу над частинами довідника, що охоплюють первинну діагностику ТБ, а також Richard (Dick) Menzies, Lika Arpani та Anete Trajman з Міжнародного центру з туберкульозу Університету МакГілла, Канада, за роботу над частинами довідника, що охоплюють тестування на виявлення туберкульозної інфекції, включеними до **Додатку 4**.

Керівництво було розроблено на основі результатів роботи групи з розробки керівництва (ГРК) та технічної консультативної групи (ТКГ); усі рекомендації, класифікація інструментів та віднесення інструментів до класів засновані на рішеннях попередніх зустрічей ГРК та ТКГ. Включення нових аналізів на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA) та рішень для цільового секвенування наступного покоління (СНП) засновано на результатах зустрічі ТКГ 20-23 січня 2025 року у м. Женева, Швейцарія. ВООЗ із вдячністю визнає внесок таких членів ТКГ у рецензію документа: Heidi Albert, Фонд інноваційної діагностики (FIND), Південна Африка; Khalide Azam, Проєкт підтримки системи охорони здоров'я щодо туберкульозу в Південній Африці: спільнота фахівців у сфері охорони здоров'я Східної, Центральної та Південної Африки, Об'єднана Республіка Танзанія; Daniela Maria Cirillo, Університет Сан-Рафаеле, Італія; Christopher Coulter, Референс-лабораторія культури мікобактерій у Квінсленді, Австралія; Valeriu Crudu, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Республіка Молдова; Claudia Denking, Гайдельберзький університет Рупрехта-Карла, Німеччина; Nguyen Van Hung, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, В'єтнам; Farzana Ismail, Національний інститут інфекційних захворювань Південної Африки/Національна служба лабораторій з охорони здоров'я, Південна Африка; Ірина Лядова, Інститут біології розвитку ім. М.К. Кольцова РАН, Російська Федерація; Sandeep Meharwal, FHI360, Таїланд; Mark Nicol, Університет Західної Австралії, Австралія; Shaheed V Omar, Національний інститут інфекційних захворювань та Національна служба лабораторій з охорони здоров'я, Південна Африка; Vithal Prasad Myneedu, Центр ТБ та ВІЛ/СНІД Асоціації регіонального співробітництва Південної Азії (SAARC); Elaine Umubyeyi Nyaruhirira, Management Sciences for Health, Південна Африка; Madhukar Pai, Університет МакГілла, Канада; Paulo Redner, Фонд Освальдо Круза, Бразилія; Sadia Shakoog, Університетська лікарня Ага Хана, Пакистан; Siva Kumar Shanmugam, Індійська рада з медичних досліджень, Індія; Xin Shen, Шанхайський муніципальний центр з контролю та профілактики захворювань, Китай; Thomas Shinnick, незалежний радник, США; Sabira Tahseen, Міністерство національних служб охорони здоров'я, що регламентує та координує їхню діяльність, Пакистан; та Yanlin Zhao, Центр з контролю та профілактики захворювань у Китаї, Китай.

Christopher Dobosz розробив усі рисунки.

Скорочення та аббревіатури

СНІД	синдром набутого імунodefіциту
АРТ	антиретровірусна терапія
БЦЖ	бацила Кальметта-Герена (вакцина)
КК	критична концентрація
CFP-10	білок культурального фільтрату 10
ДІ	довірчий інтервал
СІІА	імунохемілюмінесцентний аналіз
СМР	спинномозкова рідина
РОГК	рентгенографія органів грудної клітини
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз
ТМЧ	тестування медикаментозної чутливості
ELISA	імуноферментний аналіз
ELISPOT	модифікований імуноферментний аналіз
ЗОЯ	зовнішня оцінка якості
ESAT-6	рання секреторна антигенна мішень 6 кДа
FIND	Фонд інноваційної діагностики
FL-LPA	аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів першої лінії
ГРК	група з розробки керівництва
ГЛІ	Глобальна лабораторна ініціатива
HC-rNAAT	аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот на основі зворотної гібридизації високої складності
ГТВ	Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом та ТБ легень
ВІЛ	вірус імунodefіциту людини
Нрез-ТБ	чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз
IGRA	аналіз на вивільнення гамма-інтерферону
ІТ	інформаційні технології
LAM	ліпоарабіноманнан
LAMP	петльова ізотермічна ампліфікація
LC-aNAAT	автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності
LC-mNAAT	ручний аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності
LF-LAM	ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву
КНСД	країни з низьким та середнім рівнем доходу
LoD	межа виявлення
LPA	аналіз олігонуклеотидними зондами
MC-aNAAT	автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності

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
мРНК	матрична рибонуклеїнова кислота
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTBC	комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
mWRD	молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ
NAAT	аналіз методом ампліфікації НК
СНП	секвенування наступного покоління
NTM	нетуберкульозні мікобактерії
НПБТ	Національна програма з боротьби з туберкульозом
НТРЛ	Національна референс-лабораторія з діагностики туберкульозу
ЕА	експрес-аналіз
ОБП	очищений білковий продукт
ОБПС	очищений білковий продукт (стандартний)
ПЦПР	прогностична цінність позитивного результату
ЗЯ	забезпечення якості
КЯ	контроль якості
RRDR	ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний туберкульоз
SARS-CoV-2	тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2
SL-LPA	аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії
СОП	стандартна операційна процедура
НРЛ	наднаціональна референс-лабораторія
ТБ	туберкульоз
TBST	шкірний тест на антигени <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ПЛТ	профілактичне лікування туберкульозу
TST	туберкуліновий шкірний тест
ТРГ	технічна робоча група
ПГС	повногеномне секвенування
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ПК ВООЗ	попередня кваліфікація ВООЗ
WRD	експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ
ШЛС-ТБ	туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Скорочення протитуберкульозних препаратів та схем лікування

AMK	амікацин
BDLC	бедаквілін (B), деламанід (D), лінезолід (L) та клофазимін (C)
BDLLfxC	бедаквілін (B), деламанід (D), лінезолід (L), левофлоксацин (Lfx) та клофазимін (C)
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
MPM	меропенем
MFx	моксифлоксацин
Pa	претоманід
PZA	піразинамід
REZ	рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z)
RIF	рифампіцин
STR	стрептоміцин
TRD	теризидон

1. Вступ

1.1 Передумови

Туберкульоз (ТБ) продовжує залишатися гострим питанням охорони здоров'я в усьому світі. За оцінками, приблизно чверть населення заражена бактерією *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) (1). У 2023 році, за оцінками, у 10,8 мільйонів заражених осіб розвинувся ТБ, тоді як 8,2 мільйонів випадків було діагностовано та зафіксовано Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) (2). За оцінками, з цих 8,2 мільйонів, у 1 мільйона осіб розвинувся лікарсько-стійкий ТБ (ЛС-ТБ) – зокрема, форма ЛС-ТБ, резистентна до антибіотика першої лінії ізоніазиду (INH), але чутлива до рифампіцину (RIF) (тобто Нрез-ТБ) – а ще у 410 000 осіб розвинувся ТБ, резистентний як до INH, так і до RIF (тобто туберкульоз із множинною лікарською стійкістю [МЛС-ТБ]), або лише до RIF (тобто рифампіцин-резистентний туберкульоз [Риф-ТБ]) (3). Було діагностовано та розпочато лікування лише у 2 з 5 випадків з МЛС-ТБ або Риф-ТБ (МЛС/Риф-ТБ), та лише 55 % пацієнтів з Риф-ТБ пройшли подальше тестування на виявлення резистентності до фторхінолонів (FQ) для діагностики ТБ з пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ). Крім того, не дивлячись на зниження загального числа смертей від ТБ з 1,32 мільйонів у 2022 році до 1,25 мільйонів у 2023 році, захворювання все ще могло випередити коронавірусне захворювання (COVID-19) як основну причину смерті у світі від одного збудника інфекції (2).

Для усунення цих прогалин Глобальна стратегія ВООЗ щодо профілактики, догляду та контролю за ТБ на 2015-2035 рр. (відома як Стратегія боротьби з ТБ) (4) вимагає ранньої діагностики туберкульозної інфекції, діагностики ТБ та універсального доступу до тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ). Для досягнення цілей Стратегії боротьби з ТБ:

- особи з туберкульозною інфекцією та підвищеним ризиком прогресування до активної стадії ТБ повинні пройти тестування на виявлення туберкульозної інфекції, щоб визначити осіб, які отримують найбільшу користь від профілактичного лікування ТБ (ПЛТ);
- експрес-тести для діагностики ТБ (WRD), рекомендовані ВООЗ, повинні бути доступні всім особам з ознаками або симптомами ТБ, або особам з позитивним результатом тесту на ТБ;
- особи з бактеріологічно підтвердженим ТБ повинні пройти тестування на виявлення резистентності до RIF;
- особи з Риф-ТБ повинні пройти тестування на виявлення резистентності до FQ; та
- особи з пре-ШЛС-ТБ повинні пройти тестування на виявлення резистентності до бедаквіліну (BDQ) та лінезоліду (LZD), а також до всіх інших лікарських засобів, включених до схеми лікування (3).¹

¹ Вихідна Стратегія боротьби з ТБ передбачала тестування всіх людей з Риф-ТБ на чутливість до ін'єкційних препаратів другої лінії (канаміцин, капреоміцин та амікацин). Однак наразі ВООЗ рекомендує поступово виключити ін'єкційні препарати з усіх схем лікування та замінити їх на BDQ; це робить швидке ТМЧ амікацину непотрібним.

У **розділі 2** цього довідника узагальнено тести на ТБ з рекомендаціями ВООЗ для виявлення туберкульозної інфекції, ТБ та медикаментозної резистентності; у **розділі 3** узагальнено міркування щодо впровадження цих тестів.

Крім того, у 2023 році було опубліковано перший стандарт ВООЗ щодо універсального доступу до експрес-діагностики ТБ (3). У стандарті наголошено на необхідності комплексного підходу до діагностики з дотриманням принципів каскадної допомоги та заповнення усіх прогалин; наприклад, наявність та доступ до якісного тестування та ТМЧ, можливість тестування, швидкий час обробки результатів та моніторинг показників. Крім того, структура показників та цілей щодо зміцнення лабораторій відповідно до Стратегії боротьби з ТБ (4) демонструє, що всі національні програми боротьби з ТБ (НПБТ) повинні ставити у пріоритет розвиток мережі лабораторій діагностики ТБ, що застосовують сучасні методи діагностики (наприклад, молекулярні методи та рідкі культури), включають ефективні довідкові системи, використовують електронні дані та підключення до діагностики, застосовують стандартні операційні процедури (СОП) та відповідні процеси забезпечення якості (ЗЯ), дотримуються принципів біологічної безпеки для всіх тестів та мають достатньо людських ресурсів. Ці пріоритети мають бути всебічно представлені у національних стратегічних планах та належно фінансуватися. Практичні міркування щодо впровадження та зміцнення цих необхідних елементів програми тестування детально описано у **розділі 3** та **розділі 4** відповідно.

Крім універсального доступу до послуг з тестування на виявлення ТБ, як у стандарті ВООЗ, так і к нещодавніх керівних принципах щодо діагностики ТБ підкреслюється необхідність універсального ТМЧ, особливо для лікарських засобів, для яких доступні mWRD (в ідеалі, до початку лікування, без відкладання початку лікування в очікуванні результатів) (5). ВООЗ нещодавно затвердила застосування методу цільового секвенування наступного покоління (СНП) як перспективної технології для виявлення медикаментозної резистентності (**розділ 2**) (6). Цільові рішення в рамках СНП поєднують ампліфікацію обраних генів з технологією СНП та можуть виявляти резистентність до багатьох лікарських засобів за допомогою одного обробленого зразка мокротиння (6). Так як ці тести можуть досліджувати цілі гени для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних з резистентністю, метод цільового СНП може бути більш точним, ніж інші mWRD. Крім виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів першої лінії, поточні рекомендації підтримують застосування цієї технології для швидкого виявлення резистентності до трьох лікарських засобів в рамках схеми BPaLM (тобто BDQ, LZD та моксифлоксацин [MXF]); тому у цьому довіднику описані подальші міркування щодо впровадження та алгоритми застосування цієї технології. Слід відмітити, що для четвертого препарату в рамках схеми BPaL/M (претоманід (Pa)) нещодавно було встановлено критерії для ТМЧ, і ця інформація також описана у цьому документі (**Вебдодаток В**). Відповідно до поточних рекомендацій щодо лікування, країни, що розпочинають методи втручання для виявлення та лікування ЛС-ТБ, мають також створити лабораторний потенціал для проведення фенотипового культурального ТМЧ для лікарських засобів в рамках схем лікування МЛС-ТБ (7) та для яких існують надійні методи фенотипового ТМЧ (наприклад, BDQ, LZD, Pa, циклосерин [Cs], клофазимін [CFZ] та деляманід [DLM]). Таким чином, країнам необхідно розширити свої можливості щодо моніторингу конверсії посіву людей, які отримують лікування ЛС-ТБ.

1.2 Досягнення в розробці, оцінці діагностичних тестів на ТБ та рекомендації ВООЗ

Протягом останніх десятиліть було здійснено зусилля на розбудову лабораторного, клінічного та програмного потенціалу для профілактики, виявлення та лікування туберкульозної інфекції, ТБ та ЛС-ТБ. Було розроблено інструменти та вказівки, включаючи нещодавно зведені та оновлені керівні принципи щодо лікування ТБ (8); аналізи крові на виявлення туберкульозної інфекції, що включають хемілюмінесцентні методи для виявлення результатів; експрес-тести (ЕТ) сечі

на біомаркери для виявлення ТБ у людей, які живуть з ВІЛ; тести низької складності з використанням зразків калу дітей для виявлення ТБ та резистентності до RIF; тести низької складності, що лабораторії з основними виробничими потужностями можуть використовувати для виявлення резистентності до RIF, INH, FQ, етіонаміду (ЕТО) та амікацину (АМК); технології геномного секвенування, що включають аналізи тлумачення резистентності, що враховують покращення нашого розуміння механізмів медикаментозної резистентності; та зведені алгоритми модельного діагностичного тестування та вказівки щодо впровадження програм тестування, адаптованих до мети тестування та характеристик популяції пацієнтів (наприклад, віку, ВІЛ-статусу та ризику медикаментозної резистентності).

До 2024 року оперативні вказівки, що підтримували просування політики ВООЗ щодо тестування на виявлення туберкульозної інфекції, діагностики та медикаментозної резистентності, було представлено окремо (в оперативних довідниках щодо тестів на виявлення туберкульозної інфекції та тестів щодо діагностики ТБ та медикаментозної резистентності). У цьому довіднику вперше об'єднуються та оновлюються ці оперативні вказівки в єдиний довідковий документ. Крім того, для цілей вище може використовуватися все більше нових тестів на ТБ; тому Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом та ТБ легень (ВООЗ/ГТВ) прийняла «рекомендації на основі класів», що застосовуються до продуктів для тестування на виявлення ТБ з подібними характеристиками та технічними характеристиками. Крім того, було впроваджено попередню кваліфікацію ВООЗ (ПК) для оцінки відповідності кожного продукту для тестування класу, а процесу виробництва цього продукту стандартам технічних характеристик та якості (9). Такий підхід до оцінки, рекомендацій та ПК щодо тестування на виявлення ТБ підвищить конкурентоспроможність за ціною, якістю та послугами.

ВООЗ/ГТВ продовжує переглядати нові продукти для тестування на виявлення ТБ на предмет визначення класу шляхом порівняння їхніх характеристик з характеристиками існуючих діагностичних класів. Якщо характеристики нового класу суттєво відрізняються, продукт буде оцінено як «перший за класом» за допомогою стандартизованого процесу розробки керівництва ВООЗ/ГТВ за механізмом А, за підтримки групи з розробки керівництва (ГРК). Якщо характеристики досить схожі на існуючий клас, продукт знаходитиметься «у межах класу» та може бути передано на ПК. Якщо для конкретного класу ще не встановлено процес ПК ВООЗ, то ВООЗ/ГТВ контролюватиме проміжну оцінку доказів у межах класу за підтримки технічної консультативної групи (ТКГ) з діагностики ТБ та зміцнення лабораторій. Детальна інформація про визначення класу та оцінку продуктів представлена у публікації 2025 року «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 3: діагностика» (5).

У 2024 році та на початку 2025 року ВООЗ контролювала оцінки «перших за класом» продуктів та продуктів «у межах класу». Завдяки оцінці «першого за класом» продукту було створено два нові класи аналізів ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності. Обидва класи включають продукти для тестування, попередньо схвалені ВООЗ для виявлення ТБ з резистентністю до RIF та без неї (тобто Xpert® MTB/RIF Ultra, Molbio Truenat® MTB Plus та MTB-RIF Dx, а також TB-LAMP) (**розділ 2**). Також існують нові рекомендації щодо одночасного тестування на зразках з дихальних та інших шляхів у дорослих та підлітків із ВІЛ, дітей із ВІЛ та дітей з негативним або невідомим ВІЛ-статусом. Ці популяції спостерігають суттєвий тягар ТБ, підвищений ризик захворюваності та смертності від ТБ та проблеми з виробленням мокротиння; крім того, у них може вироблятися мокротиння з низьким та змінним числом бактерій. Отже, супутнє тестування може розширити доступ пацієнтів до послуг з тестування за допомогою легких для забору зразків сечі та калу з підвищенням точності виявлення ТБ за рахунок використання більше одного зразка та тесту.

Практичні міркування щодо впровадження рекомендацій щодо супутнього тестування представлено у **розділі 3** та відображено у переглянутих модельних діагностичних алгоритмах та методах прийняття рішень, наведених у **розділі 6**.

Крім того, в рамках оцінки продукту «у межах класу» 2025 року було проведено оцінку нових аналізів на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA) для виявлення туберкульозної інфекції, а також нових та оновлених рішень в рамках цільового СНП для виявлення ЛС-ТБ. Рекомендації BOOЗ щодо класу IGRA відтепер застосовуються до двох нових тестів (SD Biosensor STANDARD E TB-Feron ELISA та Diasorin/QIAGEN LIAISON QFT-PLUS CLIA), що розширюють перелік рекомендованих BOOЗ тестів на виявлення туберкульозної інфекції та вперше впроваджують метод хемілюмінесцентного детектування для тестування в рамках IGRA. Рекомендації щодо класу цільового СНП застосовуються до одного оновленого рішення (Oxford Nanopore Technologies AmPORE-TB), що відтепер можна застосовувати для виявлення резистентності до багатьох протитуберкульозних препаратів. Програмні заяви щодо ефективності нових технологій узагальнено у відповідних частинах **розділу 2**, нові продукти «у межах класу» виділено у повному переліку діагностичних класів щодо ТБ та технологій тестування у **Таблиці 2.1**, а звіти про зустрічі ТКГ та огляд доказів наведено у **Вебдодатку D**.

Повний перелік поточних рекомендацій щодо тестування на виявлення ТБ з детальною інформацією про політику представлено у публікації 2025 року «Консолідовані настанови BOOЗ з туберкульозу: модуль 3: діагностика» (5) та у **Таблиці 1.1**.

Таблиця 1.1. Зведений перелік рекомендацій щодо діагностики ТБ

	НОВЕ
1. Для дорослих та підлітків з ознаками або симптомами ТБ, або позитивним результатом скринінг-тесту на ТБ легень, ² початковими діагностичними тестами на ТБ мають бути автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів, а не мікроскопія мазка або посів. <i>(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)</i>	НОВЕ
2. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ ³ початковими тестами для виявлення резистентності до рифампіцину на зразках з дихальних шляхів мають бути автоматизовані NAAT низької складності, а не культуральне ТМЧ. <i>(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)</i>	НОВЕ
3. Для осіб з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту для первинної діагностики туберкульозного менінгіту необхідно застосовувати автоматизовані NAAT низької складності на спинномозкову рідину, а не мікроскопія мазка або посів. <i>(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)</i>	НОВЕ
² Позитивний результат тесту, обстеження або іншої процедури розрізняє осіб з високим ризиком ТБ від осіб з дуже низьким ризиком ТБ. Наразі BOOЗ рекомендує такі скринінг-тести: рентгенографію органів грудної клітини з системою комп'ютерного виявлення (СКВ) або без неї, С-реактивний білок у людей, які живуть з ВІЛ, та молекулярний експрес-тест на ТБ, рекомендований BOOЗ (mWRD).	
³ Випадком бактеріологічно підтвердженого ТБ є випадок, при якому біологічний зразок є позитивним після мікроскопії мазка, посіву або WRD (наприклад, Xpert MTB/RIF). Про такі випадки необхідно повідомляти, незалежно від наявності або відсутності лікування ТБ (10).	

4. Для осіб з ознаками та симптомами позалегенового ТБ для початкової діагностики ТБ необхідно застосовувати **автоматизовані** NAAT низької складності на матеріалі тканини лімфатичних вузлів, плевральній тканині, плевральній, синовіальній, перитонеальній або перикардальній рідині, а не мікроскопію мазка або посів.

(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів для синовіальної та перикардальної рідини; дуже низький рівень достовірності доказів для матеріалу тканини лімфатичних вузлів, плевральної тканини, плевральної рідини та перитонеальної рідини)

5. Для осіб з ознаками та симптомами позалегенового ТБ для виявлення ТБ легень та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду на зразках з дихальних проб необхідно застосовувати **автоматизовані** NAAT середньої складності, а не посіви та фенотипове ТМЧ.

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

6. Для дорослих та підлітків з ознаками або симптомами ТБ, або позитивним результатом тесту на ТБ легень, початковими діагностичними тестами на ТБ мають бути **ручні** NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів, а не мікроскопія мазка або посів.

(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)

7. Для дорослих та підлітків з ВІЛ, у яких спостерігаються ознаки або симптоми ТБ, позитивний результат тесту на ТБ, тяжка або запущена форма ВІЛ-інфекції, початковою діагностичною стратегією для діагностики ТБ мають бути одночасні автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів та LF-LAM на зразках сечі, а не лише автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів.

(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

8. Для дітей з негативним або невідомим ВІЛ-статусом, ознаками або симптомами, або позитивним результатом тесту на ТБ легень, початковою діагностичною стратегією для діагностики ТБ мають бути одночасні **автоматизовані** NAAT низької складності на дихальних пробах та зразках калу, а не лише **автоматизовані** NAAT низької складності на дихальних пробах або зразках калу.

(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

9. Для дітей з ВІЛ, у яких спостерігаються ознаки або симптоми ТБ, або позитивний результат тесту на ТБ легень, початковою діагностичною стратегією для діагностики ТБ мають бути одночасні **автоматизовані** NAAT низької складності на дихальних пробах та LF-LAM на зразках сечі, а не лише **автоматизовані** NAAT низької складності тільки на дихальних пробах або зразках калу.

(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

10. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень для початкового виявлення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів на мокротинні мають застосовуватись автоматизовані NAAT низької складності, а не культуральне фенотипове ТМЧ.

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

-
11. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для початкового виявлення резистентності до етіонаміду на мокротинні мають застосовуватись автоматизовані NAAT низької складності, а не секвенування ДНК промотора *inhA*.
(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)
12. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для початкового виявлення резистентності до амікацину на мокротинні мають застосовуватись автоматизовані NAAT низької складності, а не культуральне фенотипове ТМЧ.
(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)
-
13. Для осіб з позитивним мазком мокротиння або культивованим ізолятом МТВС початковими тестами замість фенотипового культурального ТМЧ для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду можуть бути доступні у продажу молекулярні LPA.
(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)
-
14. Для осіб з підтвердженням МЛС/Риф-ТБ початковим тестом замість фенотипового культурального ТМЧ для виявлення резистентності до фторхінолонів може бути SL-LPA.
(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)
-
15. Для осіб з підтвердженням МЛС/Риф-ТБ початковим тестом замість фенотипового культурального ТМЧ для виявлення резистентності до ІПДЛ.
(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)
-
16. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ для виявлення резистентності до піразинаміду на ізолятах культури *Mtb* можуть застосовуватись NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності, а не фенотипове культуральне ТМЧ.
(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)
-
17. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень для діагностики резистентності до рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів, піразинаміду та етамбутолу можуть застосовуватись технології цільового секвенування наступного покоління на зразках з дихальних шляхів, а не фенотипове культуральне ТМЧ.
(Умовна рекомендація, середній [ізоніазид та піразинамід] та низький [рифампіцин, фторхінолони та етамбутол] рівень достовірності доказів)
-
18. Для осіб з бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним ТБ легень для діагностики резистентності до ізоніазиду, фторхінолонів, бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, піразинаміду, етамбутолу, амікацину та стрептоміцину можуть застосовуватись технології цільового секвенування наступного покоління на зразках з дихальних шляхів, а не фенотипове культуральне ТМЧ.
(Умовна рекомендація, високий [ізоніазид, фторхінолони та піразинамід], середній [етамбутол], низький [бедаквілін, лінезолід, клофазимін та стрептоміцин] та дуже низький [амікацин] рівень достовірності доказів)
-
19. Шкірні тести на антигени *Mycobacterium tuberculosis* можуть застосовуватись для виявлення туберкульозної інфекції.
(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)
-
20. Для тесту на виявлення туберкульозної інфекції можна застосовувати туберкуліновий шкірний тест або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону.
(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)
-

21. Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA) та туберкулінові шкірні проби (TST) не слід застосовувати у країнах з низьким та середнім рівнем доходу для діагностики ТБ легень або позалегенового ТБ або для діагностики дорослих (включаючи людей, які живуть з ВІЛ) з підозрою на активну форму ТБ.

(Сильна рекомендація)

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; *Mtb*: *Mycobacterium tuberculosis*; МТВС: комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; ІПДЛ: ін'єкційний препарат другої лінії; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

1.3 Сфера застосування цього операційного керівництва

Цей посібник було розроблено з метою надання практичних вказівок щодо впровадження політик ВООЗ щодо рекомендованих діагностичних тестів та алгоритмів щодо; у ньому описано:

- тести для виявлення ТБ та ЛС-ТБ, рекомендовані ВООЗ (**розділ 2**), актуальні керівні принципи ВООЗ щодо їхнього застосування, а також міркування щодо впровадження діагностики (**розділ 3**) та її роль у мережі (**розділ 4**);
- тести на виявлення туберкульозної інфекції, рекомендовані ВООЗ, актуальні керівні принципи ВООЗ щодо їхнього застосування, а також міркування щодо популяції тестування, причини та способу тестування за програмних умов (**розділ 2 та розділ 3**);
- програмні етапи, що необхідно здійснити з метою впровадження та масштабування нового діагностичного інструменту (**розділ 5**); та
- діагностичні модельні алгоритми щодо ТБ, що враховують актуальні рекомендації ВООЗ щодо виявлення та лікування ТБ, ЛС-ТБ та туберкульозної інфекції, а також міркування щодо впровадження нового алгоритму (**розділ 6**).

Цей довідник не повинен бути вичерпним посібником або повторювати інформацію, вже надану іншими керівними документами. Для отримання додаткової інформації або перегляду діагностичної інформації щодо ТБ ВООЗ надає електронний курс дистанційної підготовки (11), що доповнить зміст оперативного довідника. Курс підготовки з вільним графіком проведення охоплює всі основні теми цього довідника та відео, що охоплюють різні тести (11). Вказівки щодо впровадження діагностичного тестування також доступні на веб-сайті Глобальної лабораторної ініціативи (ГЛІ) в рамках Партнерства «Зупинимо туберкульоз», секретаріатом якого є ВООЗ/ГТВ (12).

1.4 Цільова аудиторія

Цільовою аудиторією цього довідника є фахівці міністерств охорони здоров'я, донори, партнери з реалізації, керівники програм, керівники лабораторій, клініцисти, громадянське суспільство та громадські організації, а також інші ключові зацікавлені сторони, що беруть участь у зміцненні лабораторій з діагностики ТБ або підтримки програм.

Цей довідник використовується в рамках програмам боротьби з ТБ та ВІЛ, а також іншими фахівцями, які беруть участь у плануванні та впровадженні нових або розширених програм виявлення ТБ або тестування на виявлення інфекції. Він також призначений для осіб, які беруть участь у навчанні, моніторингу та нагляді, а

також для лікарів, які проводять ці тести. У додатках міститься додаткова інформація, ресурси та навчальні матеріали для лікарів та пацієнтів.

1.5 Що нового у цій версії: резюме змін

Цей оперативний довідник вперше об'єднує консолідовані настанови ВООЗ зі швидкої діагностики ТБ (6) тестів на виявлення туберкульозної інфекції (13). Також зміст було переглянуто на предмет відповідності актуальним та заснованим на доказах керівним принципам ВООЗ, описаним у публікації 2025 року «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 3: діагностика» (5). Високорівневе резюме змін, внесених у період між третьою та четвертою версіями цього довідника, представлено у **Таблиці 1.2**.

Таблиця 1.2. Резюме змін у цьому Операційному керівництві ВООЗ щодо туберкульозу Модуль 3: діагностика

Опис зміни

Четверта версія операційного довідника:

- вперше об'єднує оперативні довідники щодо тестів для діагностики ТБ та тестів на виявлення туберкульозної інфекції в єдиний документ з узгодженням змісту;
- включає нову зведену таблицю, у якій вказано всі чинні рекомендації ВООЗ щодо діагностики туберкульозної інфекції та ТБ, а також виявлення медикаментозної резистентності (**Таблиця 1.1**);
- містить додаткові таблиці для визначення кожного класу діагностики (**розділ 2**);
- включає два нові класи діагностичних тестів на ТБ, що застосовуються для первинного виявлення ТБ, з виявленням резистентності до RIF та без неї (автоматизовані NAAT низької складності [LC-aNAAT] та ручні NAAT низької складності [LC-mNAAT]), з узагальненням змісту для тестів продуктів «у межах класу» Xpert® MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat® MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx (LC-aNAAT), та для тестів TB-LAMP (LC-mNAAT) (**розділи 2-4**);
- включає нові та оновлені продукти для тестування в рамках IGRA та класах діагностики в рамках цільового СНП (**розділ 2**) на основі оцінки продуктів ВООЗ за січень 2025 року (результати якої узагальнено у звітах про зустріч у **Вебдодатку D**);
- включає робочі міркування щодо нових рекомендацій ВООЗ щодо супутнього тестування у людей (будь-якого віку), які живуть з ВІЛ, та у дітей з негативним або невідомим ВІЛ-статусом (**розділ 3, Алгоритм 1**);
- включає новий підрозділ щодо ЗЯ, що стосується тестування на виявлення ТБ (**розділ 3**);
- вносить зміни до модельних діагностичних алгоритмів (**розділ 6**):
 - Алгоритм 1 наразі представлено у двох частинах:
 - у першій частині описано способи збору зразків та початкового тестування для різних популяцій, залежно від їхнього ВІЛ-статусу та віку (що відображає нові рекомендації щодо супутнього тестування для людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, включаючи використання зразків з дихальних шляхів та зразків калу в аналізах ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності та сечі в ліпоарабіноманнановому тесті бокового зсуву [LF-LAM]);
 - у другій частині наведено способи тлумачення результатів тестів, включаючи результати молекулярних тестів, так і для тестів на біомаркери;
 - Алгоритм 2 враховує ТМЧ за наявності та відсутності доступу до цільового СНП;
 - Алгоритм 3 враховує подальше тестування на виявлення медикаментозної резистентності та тлумачення результатів для людей з рифампіцин-чутливим ТБ з ризиком резистентності до інших протитуберкульозних препаратів; та
 - Алгоритм 4 враховує тестування на виявлення туберкульозної інфекції та тлумачення результатів.
- Зміст **Додатку 5** перенесено до розділу «Список літератури» основного документа.

2. Тести на ТБ з рекомендаціями ВООЗ

У цьому розділі стисло описано технології, рекомендовані ВООЗ, для виявлення ТБ, ЛС-ТБ та туберкульозної інфекції. У ньому також узагальнено рекомендації ВООЗ щодо таких технологій; ці рекомендації більш детально описані в останніх версіях публікацій «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 3: діагностика» (5) та «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 1: профілактика» (14).

У 2020 році ВООЗ перейшла від рекомендацій щодо тестування на виявлення ТБ щодо конкретних продуктів до рекомендацій на основі класів, згрупувавши продукти у класи на основі таких аспектів:

- призначення (наприклад, виявлення *Mtb* або медикаментозної резистентності);
- принцип дії;
- вимоги до виробничих потужностей та людських ресурсів;
- складність (тобто процедури тестування та відповідне обладнання);
- спосіб звітування (автоматизоване або ручне); та
- цільове середовище (наприклад, референс-лабораторія, периферійна лабораторія або лабораторія низької складності; ЕТ або майже ЕТ).

З тих пір було створено дев'ять класів тестів на ТБ, що охоплюють більше 25 рекомендованих продуктів.

Повний перелік класів та їхніх продуктів організовано за призначенням та представлено у **Таблиці 2.1** таким чином:

- початкові тести для діагностики ТБ:
 - з виявленням медикаментозної резистентності;
 - без виявлення медикаментозної резистентності;
- подальші тести на виявлення медикаментозної резистентності після бактеріологічного підтвердження ТБ; та
- тести на виявлення туберкульозної інфекції.

Таблиця 2.1. Класи технологій та продуктів для тестування на виявлення ТБ, включені до чинних керівних принципів

Мета класів	Клас технологій	Включені продукти ^a
Початкові тести для діагностики ТБ з виявленням медикаментозної резистентності	НОВЕ: Автоматизовані аналізи ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (LC-aNAAT) для виявлення ТБ та резистентності до RIF	Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid)
		Truenat® MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx (Molbio)
	Автоматизовані аналізи ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності (MC-aNAAT) для виявлення ТБ та резистентності до RIF та INH	RealTime® MTB та RealTime MTB RIF/INH (Abbott)
		BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson)
		cobas® MTB i cobas MTB-RIF/INH (Roche)
		FluoroType® MTB та FluoroType MTBDR (Bruker-Hain)
Початкові тести для діагностики ТБ без виявлення медикаментозної резистентності	НОВЕ: Ручні аналізи ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (LC-mNAAT) для виявлення ТБ	Loopamp™ MTBC Detection Kit (TB-LAMP) (Eiken Chemical)
	Виявлення антигену з боковим зсувом (виявлення на основі біомаркерів; LF-LAM) для виявлення ТБ	Determine™ TB LAM Ag (Alere/Abbott)
Подальші діагностичні тести для виявлення медикаментозної резистентності ТБ	Автоматизовані аналізи ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (LC-aNAAT) для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другої лінії	Xpert® MTB/XDR (Cepheid)
		GenoType® MTBDRplus v2 (Bruker-Hain)
	Аналізи олігонуклеотидними зондами (LPA) – для виявлення медикаментозної резистентності ТБ	GenoType MTBDRsl (Bruker-Hain)
		Genoscholar™ NTM+MDRTB II (Nipro)
	NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності (HC-rhNAAT)	Genoscholar PZA-TB II (Nipro)

Мета класів	Клас технологій	Включені продукти ^а
	Цільове секвенування наступного покоління (СНП) для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів першої та другої лінії ^б	Deeplex® Myc-TB (GenoScreen/Illumina)
		**ОНОВЛЕНО AmPORE-TB® (Oxford Nanopore Technologies)
		TBseq® (Shengting Medical Technology Co)
Тести на виявлення туберкульозної інфекції	Шкірні тести на антигени <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Mtb) (TBST)	Diaskintest® (Generium)
		SIILTIBCY® (Інститут сироватки крові Індії)
		C-TST (Anhui Zhifei Longcom)
	Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA)	QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN)
		T-SPOT®.TB (T-Spot) (Oxford Immunotec Revvity)
		TB-IGRA (Wantai BioPharm)
		**НОВЕ STANDARD E TB-Feron (ELISA) (SD Biosensor)
		**НОВЕ LIAISON® QFT-PLUS (CLIA) (QIAGEN/ Diasorin)
	Туберкулінові шкірні тести	Очищені білкові продукти (ОБП) туберкуліну

NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; ТБ: туберкульоз.

Лікарські засоби: INH: ізоніазид; RIF: рифампіцин.

^аПродукти, рекомендовані ВООЗ/GTB, також пройдуть ПК ВООЗ.

^бКожне рішення в рамках цільового СНП рекомендується для виявлення резистентності до певних протитуберкульозних препаратів; переліки представлені у розділі «Цільове СНП» нижче та у **Таблиці 2.8**.

2. Тести на ТБ з
рекомендаціями ВООЗ

ВООЗ переглянула кожен із цих тестів та рішень, та розробила рекомендації щодо їхнього застосування. ВООЗ рекомендує застосовувати діагностичні експрес-тести для первинної діагностики ТБ та виявлення резистентності до RIF, щоб зменшити час затримки у лікуванні. Початкові тести для діагностики ТБ є WRD; вони визначаються як діагностичні тести, що безпосередньо спрямовані на мікобактеріальну (молекулярну) ДНК або клітинні компоненти (біомаркери) для допомоги у діагностиці ТБ (5). Нові та чутливі молекулярні тести, рекомендовані для первинного виявлення комплексу *Mtb* (MTBC) – з первинним виявленням медикаментозної резистентності та без нього – є mWRD та діляться на три класи (5).

- автоматизовані NAAT низької складності (LC-aNAAT) для виявлення MTBC та резистентності до RIF;
- автоматизовані NAAT середньої складності (MC-aNAAT) для виявлення MTBC та резистентності до RIF та INH; та
- ручні NAAT низької складності (LC-mNAAT) для виявлення лише MTBC.

У **Таблиці 2.1** зазначені mWRD, що відповідають критеріями для відповідних класів; у **Таблиці 2.2** детально описано виробника кожного тесту, прилади, вимоги до виробничих потужностей, цілі, час та межі виявлення. Див. додаткову інформацію про конкретні продукти у посібнику з вибору mWRD в рамках ГЛІ (15). Слід зазначити, що нещодавно було оновлено керівні принципи щодо встановлення цих класів LC-mNAAT та LC-aNAAT, а також оновлення рекомендацій щодо застосування включених тестів; отже, **розділи 3 та 4** цього довідника було оновлено з урахуванням актуальних змін (5).

Крім mWRD, для діагностики ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, рекомендується один WRD LF-LAM на біомаркерах – Determine TB LAM Ag. Позитивний результат LF-LAM є бактеріологічним підтвердженням ТБ (10). Однак негативний результат не виключає ТБ; тому LF-LAM рекомендується застосовувати одночасно з mWRD у людей, які живуть з ВІЛ. Керівні принципи щодо тестування LF-LAM нещодавно було оновлено та детально описано у публікації «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 3: діагностика (5), тоді як робочі міркування наведено у **розділах 3 та 4** цього довідника. Після первинного виявлення ТБ рекомендуються три класи подальших тестів для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів першої або другої лінії (або обох): LC-aNAAT, аналізи олігонуклеотидними зондами (LPA) та комплексні рішення в рамках цільового СНП, див. **Таблицю 2.1** та **Таблицю 2.2**. Резюме аспектів тестів, віднесених до класів, наведено у **Таблиці 2.6**; інформаційні аркуші щодо рішень в рамках рішень СНП наведено у **Ведодатку А**.

Щоб виявити факт зараження *Mtb* та можливість найбільшої користі від ПЛТ, ВООЗ рекомендує три класи тестів на виявлення туберкульозної інфекції: TBST, IGRA та TST. Усі три класи включають тести, спрямовані на фактори, пов'язані з імунною відповіддю людини на інфекцію – вони не спрямовані безпосередньо на компоненти *Mtb*. Отже, тести на виявлення туберкульозної інфекції вимагають належної імунної відповіді для отримання достовірних результатів, не диференціюють туберкульозну інфекцію від ТБ та не дають прогнозів щодо прогресування від туберкульозної інфекції до ТБ. Див. додаткову інформацію щодо рекомендацій щодо застосування цих тестів у публікації «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 1: профілактика (14). Див. детальну інформацію щодо робочих міркувань щодо тестування на виявлення туберкульозної інфекції у **розділі 2.5** нижче.

2.1 Стандартні тести для діагностики ТБ

В умовах високого розповсюдження ТБ мікроскопія мазка мокротиння залишається основним діагностичним методом для дослідження осіб з ознаками та симптомами ТБ або позитивним результатом тесту на ТБ. Однак мікроскопія мазка мокротиння є нечутливим тестом з межею виявлення (LoD) 5000-10 000 бацил/мл мокротиння (16). Крім того, мікроскопія мазка мокротиння не диференціює штами як лікарсько-чутливі та лікарсько-стійкі. ВООЗ продовжує рекомендувати НПБТ замість мікроскопії як початковий діагностичний тест WRD, що безпосередньо виявляють MTBC.

Поточним золотим стандартом для бактеріологічного підтвердження ТБ є посів з використанням доступних у продажу рідких середовищ. Однак посів не є основним діагностичним тестом у багатьох країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ через вартість, вимоги до виробничих потужностей (рівень біологічної безпеки 3 [BSL-3] або герметична лабораторія з діагностики ТБ) та час, необхідний для отримання результатів (1-3 тижні для отримання позитивного результату та до 6 тижнів для отримання негативного результату). Тим не менш, посів є важливим для діагностики дитячого та позалегенового ТБ з олігобацилярних зразків, а також для диференціальної діагностики нетуберкульозних мікобактерій (НТМ). Крім того, як мікроскопія мазка мокротиння, так і посів необхідні для моніторингу відповіді на лікування.

Посів може призвести до росту різних видів роду *Mycobacterium*. Таким чином, лабораторне підтвердження ТБ вимагає тестування виділених мікобактерій за допомогою тесту на визначення видової приналежності (наприклад, Capilia™ TB-Neo, Tauns Laboratories, Нумадзу, Японія; Bioline™ TB Ag MPT64 Rapid Test, Abbott, Кьонгі, Республіка Корея; або TBcID, Becton Dickinson Microbiology Systems, Спаркс, США) для остаточного визначення MTBC. Визначення видової приналежності дуже важлива перед початком фенотипового ТМЧ.

Таблиця 2.2. Резюме початкових тестів для діагностики ТБ

Клас	Тест	Виробник	Прилад(и)	Ген(и)-мішень (i)	ТМЧ	Заявлена LoD	Рекомендований тип зразка	Час отримання результатів	Рекомендації ВООЗ	Основні вимоги до виробничих потужностей	Зберігання реактивів, термін придатності	Кількість тестів на 8-годинну зміну
Автоматизований НААТ низької складності	Truenat MTB Plus	Molbio	Truelab Uno, Duo, Quattro	<i>nrdZ</i> , IS6110	Hi	30 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал, бронхоальвеолярний лаваж, носоглотковий матеріал та вміст шлунку	60 хв	Початкове тестування та застосування для супутнього тестування людей, які живуть з ВІЛ	Живлення від акумулятора, потужність для заряджання, робоча температура 15-40 °C	2-30 °C, 2 роки	7-9 на реакційну камеру
	Truenat MTB-RIF Dx	Molbio	Truelab Uno, Duo та Quattro	<i>rpoB</i>	RIF	H/3	Мокротиння, трахеальний матеріал, бронхоальвеолярний лаваж, носоглотковий матеріал та вміст шлунку	60 хв	Контрольний аналіз на виявлення резистентності до RIF після тесту MTB Plus	Живлення від акумулятора, потужність для заряджання, робоча температура 15-40 °C	2-30 °C, 2 роки	7-9 на реакційну камеру
	Xpert MTB/RIF Ultra	Cepheid	GeneXpert I, II, IV, XVI та Infinity, вимагає 6- або 10-колірний модуль	IS6110, IS1081, <i>rpoB</i>	RIF	16 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал, бронхоальвеолярний лаваж, носоглотковий матеріал, вміст шлунку, кал, СМР, матеріали тканини лімфатичних вузлів, плевральна тканина, синовіальна, перитонеальна та перикардальна рідина	90 хв	Початкове виявлення ТБ та резистентності до RIF, а також застосування для супутнього тестування дітей та людей, які живуть з ВІЛ	Безперебійне живлення, робоча температура < 30 °C	2-28 °C, 9 місяців	3-4 на модуль
Автоматизований НААТ середньої складності	RealTime MTB	Abbott	m2000rt	IS6110, PAB	Hi	17 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	7 год	Початкове виявлення ТБ	Безперебійне живлення, підлоговий прилад, маса > 300 кг	Від -15 °C до -25 °C, 18 місяців	94
	RealTime MTB RIF/INH	Abbott	m2000rt	<i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i>	RIF, INH	60 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	7 год	Контрольний аналіз на виявлення резистентності до RIF та INH після тесту RealTime MTB	Безперебійне живлення, підлоговий прилад, маса > 300 кг	Від -15 °C до -25 °C, 12 місяців	94
	BD MAX МЛС-ТБ	Becton Dickinson	BD MAX	IS6110, IS1081, <i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i>	RIF, INH	20 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	< 4 год	Початкове виявлення МТБС та резистентності до RIF та INH	Безперебійне живлення	2-28 °C, 9 місяців	24

Операційний
довідник ВООЗ
щодо
туберкульозу.
Модуль 3:
діагностика

Клас	Тест	Виробник	Прилад(и)	Ген(и)-мішень (i)	ТМЧ	Заявлена LoD	Рекомендований тип зразка	Час отримання результатів	Рекомендації ВООЗ	Основні вимоги до виробничих потужностей	Зберігання реактивів, термін придатності	Кількість тестів на 8-годинну зміну
	FluoroType MTB	Bruker-Hain	FluoroCycler 12, FluoroCycler XT	IS6110	Hi	15 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	2,5 год	Початкова діагностика ТБ	Безперебійне живлення	Від -15 °С до -25 °С, за запитом	До 94
	FluoroType MTBDR	Bruker-Hain	FluoroCycler 12, FluoroCycler XT	<i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i>	RIF, INH	20 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	2,5 год	Подальше тестування на виявлення резистентності до RIF та INH після тесту FluoroType MTB	Безперебійне живлення	Від -15 °С до -25 °С, за запитом	До 94
	cobas MTB	Roche	cobas 5800, 6800, 8800	<i>16S rRNA</i> , <i>esx</i>	Hi	9 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	3,5 год	Початкова діагностика ТБ	Безперебійне живлення, підлоговий прилад, маса > 600 кг	2-8 °С, 18 місяців	94
	cobas MTB-RIF/INH	Roche	cobas 5800, 6800, 8800	<i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i>	рифампіцин, ізоніазид	180 КУО/мл	Мокротиння, трахеальний матеріал та бронхоальвеолярний лаваж	3,5 год	Подальше тестування на виявлення резистентності до RIF та INH після тесту cobas MTB	Безперебійне живлення, підлоговий прилад, маса > 600 кг	2-8 °С, 16 місяців	94
Ручний NAAT низької складності	TB-LAMP	Eiken Chemical	HumaLoop T	IS6110, <i>gyrB</i>	Hi	N/3	Мокротиння, трахеальний матеріал, бронхоальвеолярний лаваж та вміст шлунку	90 хв	Початкова діагностика ТБ	Живлення від акумулятора, потужність для заряджання, робоча температура 15-40 °С	2-30 °С, 14 місяців	70
Ліпоарабіно-маннаний тест бокового зсуву	Determine TB LAM Ag	Abbott	N/3	Виявлення антигену LF-LAM	Hi	N/3	Сеча	25 хв	Початкова діагностика ТБ у ЛЖВІЛ	Відсутність виробничих потужностей; приватні виробничі потужності для забору сечі	2-30 °С, 18 місяців	N/3

КУО: колонієутворюючі одиниці; СМР: спинномозкова рідина; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнаний тест бокового зсуву;

LoD: межа виявлення; MTBC: комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; N/3: не застосовується; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; ЛЖВІЛ: люди, які живуть з ВІЛ; ТБ: туберкульоз.

Лікарські засоби: INH: ізоніазид; RIF: рифампіцин.

2.2 Початкові тести для діагностики ТБ з виявленням медикаментозної резистентності

2.2.1 Автоматизований NAAT низької складності

Клас LC-aNAAT визначено у **Таблиці 2.3**. Очікується поступове збільшення кількості тестів, що відповідають критеріям цього класу; це підвищуватиме конкурентноспроможність середовища для кращого обслуговування та підтримки продуктів, збільшення кількості варіантів для різних умов та зниження цін. Нові продукти, що відповідають визначенню класу відповідно до експрес-оцінки ВООЗ/GTB, відправляють на ПК ВООЗ (17). Див. перелік продуктів, що наразі проходять оцінку, на веб-сайті ПК ВООЗ. Продукти, що успішно пройшли попередню кваліфікацію ВООЗ, вносять до *переліку попередньо кваліфікованих продуктів ВООЗ для діагностики in vitro* та включають як продукти «у межах класу» (18).

Таблиця 2.3. Визначення класу LC-aNAAT

Мета		Виявлення ТБ та резистентності до RIF
Принцип дії		Тестування на ампліфікацію нуклеїнових кислот
Складність	Реактиви	Більшість реактивів упаковано в одноразовий герметичний контейнер, до якого додається клінічний зразок; одноразовий герметичний контейнер не має особливих вимог до зберігання.
	Навички	Основні технічні навички (наприклад, основне піпетування, точність некритична)
	Піпетування	Або відсутній або лише один етап піпетування протягом процесу
	Тестування зразка	Може вимагати початкову процедуру ручної обробки перед перенесенням зразка в одноразовий герметичний контейнер для автоматизованої обробки Автоматизоване виділення ДНК Автоматизована ПЛР у режимі реального часу
Тип звітування про результати тесту		Автоматизоване
Умова використання		Звичайна лабораторія (без спеціальних виробничих потужностей)

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; LC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція; ТБ: туберкульоз.

Лікарський засіб: RIF: рифампіцин.

ВООЗ рекомендує використовувати клас LC-aNAAT для виявлення ТБ легень та позалегенового ТБ у дорослих, дітей (у віці < 10 років) та людей (будь-якого віку), які живуть з ВІЛ (**Вставка 2.1**). Для ТБ легень у дорослих зведена чутливість становила 90,4 % (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 88,0-92,4), а зведена специфічність – 94,9 % (95 % ДІ: 93,0-96,3). Два тести, що відповідають критеріям включення до класу – Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) та Truenat MTB Plus з MTB-RIF Dx – також демонструють резистентність до RIF. Для тесту Xpert Ultra це передбачає інтеграцію виявлення MTBC та мутацій у ділянці,

що визначає резистентність до RIF (RRDR), в одному картриджі. Для тесту Truenat контрольний аналіз з використанням MTB-RIF Dx необхідно проводити після отримання позитивного результату тесту MTB Plus. Зведена чутливість класу для виявлення резистентності до RIF становить 95,1 % (95 % ДІ: 83,1-98,7), а зведена специфічність – 98,1 % (95 % ДІ: 97,0-98,7).

Під час використання LC-aNAAT для діагностики ТБ у дітей рекомендується супутнє тестування однієї дихальної проби (тобто мокротиння, вмісту шлунку або назофарингеального матеріалу) та одного зразка калу. Якщо у дитини позитивний ВІЛ-статус, стратегія супутнього тестування також має включати тестування LF-LAM на зразку сечі (див. **розділ 3.4**). Супутнє тестування зразка з дихальних шляхів (за допомогою LC-aNAAT) та сечі (за допомогою LF-LAM) також рекомендується для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ (див. **розділ 3.4**).

LC-aNAAT також рекомендуються для виявлення туберкульозного менінгіту за допомогою спинномозкової рідини (СМР) та позалегенового ТБ за допомогою матеріалів лімфатичних вузлів, плевральної тканини, плевральної рідини, синовіального матеріалу, перитонеальної або перикардіальної рідини. Слід підкреслити, що бацилярне навантаження зразків з позалегенових ділянок зазвичай є низьким; тому зразки з достатнім об'ємом для тестування необхідно збирати та концентрувати, за можливості, з метою досягнення виявленого рівня бактеріальної ДНК.

Прилади, необхідні для проведення тестів, мають різні вимоги до виробничих потужностей лабораторії. Наприклад, прилад GeneXpert вимагає середовища без пилу, безперебійного живлення та максимальної температури 30 °C, тоді як прилади Truerger та Truelab можуть працювати від акумулятора та є менш чутливими до температури навколишнього середовища (див. **Таблицю 2.2**). Деякі прилади LC-aNAAT також можна застосовувати для тестування на виявлення інших захворювань (наприклад, тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2 [SARS-CoV-2], ВІЛ та гепатити В та С), що може гарантувати надання системних послуг та заходів розподілу витрат між програмами з профілактики захворювань.

Персонал, що відповідає за проведення тестів, повинен розуміти принципи молекулярного тестування та мати навички роботи з комп'ютером. Тести низької складності можуть мати різні вимоги до піпетування; наприклад, Xpert MTB/RIF Ultra не вимагає точного піпетування, тоді як Molbio Truenat MTB Plus вимагає точного піпетування невеликого об'єму рідини. Потрібне технічне обслуговування та щорічне калібрування; таким чином, виробники або представники з країн часто навчають «суперкористувачів» контролювати або проводити базове обслуговування та щорічне калібрування. Також доступні договори з виробниками на обслуговування, деякі з яких об'єднують витрати на обслуговування та технічне обслуговування приладів у прозору вартість одиниці тесту.

Вставка 2.1. Рекомендації ВООЗ щодо застосування LC-aNAAT
Box 2.1. WHO recommendations on the use of LC-aNAATs (o)

Для дорослих та підлітків з ознаками або симптомами ТБ, або позитивним результатом скринінг-тесту на ТБ легень, початковими діагностичними тестами на ТБ мають бути автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів, а не мікроскопія мазка або посів.

(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Зразки з дихальних шляхів включають мокротиння (відхаркувальне або індуковане), трахеальний матеріал або бронхоальвеолярний лаваж.
- Особа з позитивним результатом скринінг-тесту: особа, яка отримала позитивний результат скринінг-тесту.
- Див. рекомендацію для дітей нижче.
- Див. рекомендації щодо супутнього тестування для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, у **Вставці 2.4**.
- Див. розділ про супутнє застосування діагностичних тестів на ТБ для дітей з ВІЛ.

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ початковими тестами для виявлення резистентності до рифампіцину на зразках з дихальних шляхів мають бути автоматизовані NAAT низької складності, а не культуральне ТМЧ.

(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Ця рекомендація застосовується до усіх людей, які живуть з ВІЛ.
- Рекомендацію було екстрапольовано на дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих, та дуже обмежених даних, отриманих від дітей.
- Рекомендацію було екстрапольовано на позалегеневий ТБ на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих.

Для дітей з негативним або невідомим ВІЛ-статусом, ознаками або симптомами, або позитивним результатом тесту на ТБ легень, початковою діагностичною стратегією для діагностики ТБ мають бути одночасні автоматизовані NAAT низької складності на дихальних пробах та зразках калу, а не лише автоматизовані NAAT низької складності на дихальних пробах або зразках калу.

(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

Примітка:

- Ця рекомендація ставить у пріоритет супутнє тестування двох різних типів зразків, а не використання одного молекулярного тесту для діагностики ТБ у дітей.

Для осіб з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту для первинної діагностики туберкульозного менінгіту необхідно застосовувати автоматизовані NAAT низької складності на спинномозкову рідину, а не мікроскопія мазка або посів.

(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

Примітка:

- Ця рекомендація застосовується до всіх пацієнтів з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту, включаючи людей, які живуть з ВІЛ, та дітей.

Для осіб з ознаками та симптомами позалегенового ТБ для початкової діагностики ТБ необхідно застосовувати автоматизовані NAAT низької складності на матеріалі тканини лімфатичних вузлів, плевральній тканині, плевральній, синовіальній, перитонеальній або перикардальній рідині, а не мікроскопію мазка або посів.

(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів для синовіальної та перикардальної рідини; дуже низький рівень достовірності доказів для матеріалу тканини лімфатичних вузлів, плевральної тканини, плевральної рідини та перитонеальної рідини)

Примітки:

- Ця рекомендація застосовується до всіх пацієнтів з ознаками та симптомами відповідної форми позалегенового ТБ, включаючи людей, які живуть з ВІЛ, та дітей.
- Дані про ефективність LC-aNAAT на перикардальній рідині, сечі та крові були обмеженими або непослідовними.

2.2.2 Автоматизовані NAAT середньої складності

MC-aNAAT визначені у **Таблиці 2.4**.

Таблиця 2.4. Визначення класу MC-aNAAT

Мета		Виявлення ТБ та резистентності до RIF та INH
Принцип дії		Тестування на ампліфікацію нуклеїнових кислот
Складність	Реактиви	Реагенти представлені у стандартизованих наборах та можуть мати вимоги до температури зберігання; зразок додається в одноразовий герметичний контейнер для тестування автоматично або вручну.
	Навички	Середні технічні навички (наприклад, виконання кількох етапів обробки зразків або реактивів, може вимагатись точне піпетування, можуть вимагатись робочі процеси молекулярного тестування)
	Піпетування	Один або декілька етапів неточного або точного піпетування, що вимагаються в рамках процедури
	Процедура тестування	Може вимагатись кілька етапів обробки зразка перед його перенесенням у герметичний контейнер для тестування для автоматизованої обробки Автоматизоване або ручне виділення ДНК Автоматизована ПЛР у режимі реального часу
Тип звітування про результати тесту		Автоматизоване
Умова використання		Лабораторія (можуть бути вимоги до спеціальних виробничих потужностей)

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; MC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності; ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція; ТБ: туберкульоз.

Лікарські засоби: INH: ізоніазид; RIF: рифампіцин.

Клас MC-aNAAT включає експрес-тести та точні тести для виявлення ТБ легень зі зразків з дихальних шляхів (**Вставка 2.2**). Загальний об'єднаний показник чутливості щодо виявлення ТБ становив 93,0 % (95 % ДІ: 90,9-94,7 %), а специфічності – 97,7 % (95 % ДІ: 95,6-98,8 %) (**Таблиця 3.1, Таблиця 3.2 та Таблиця 3.3 у розділі 3**). MC-aNAAT можуть одночасно виявляти резистентність як до RIF, так і до INH, та є менш складними у виконанні, ніж фенотипове ТМЧ та LPA. Після етапу підготовки зразків тести стають автоматизованими. Загальний об'єднаний показник чутливості щодо виявлення резистентності до RIF становив 96,7 % (95 % ДІ: 93,1-98,4 %), а специфічності – 98,9 % (95 % ДІ: 97,5-99,5 %). На **рис. 2.1** описані процедури для кожного тесту. Загальний об'єднаний показник чутливості щодо виявлення резистентності до INH становив 86,4 % (95 % ДІ: 82,8-89,3 %), а специфічності – 99,2 % (95 % ДІ: 98,1-99,7 %).

Ці аналізи передбачають високу пропускну здатність та високе робоче навантаження, тому їх можна використовувати на територіях з високою густотою населення або поширеністю ТБ. Однак, цей клас підходить переважно для лабораторій та вимагатиме надійної та швидкої системи перенаправлення зразків та звітування про результати. MC-aNAAT можна застосовувати на програмному рівні для інших захворювань (наприклад, SARS-CoV-2, ВІЛ та гепатитів В та С), що може сприяти впровадженню тестування на виявлення ТБ на спільних платформах. Інформаційні аркуші, що узагальнюють окремі технології

цього класу, представлені у **Вебдодатку А**. Також представлено детальне порівняння різних продуктів (15).

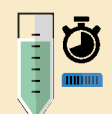
Вставка 2.2. Рекомендація ВООЗ щодо МС-аNAAT (6)

Для осіб з ознаками та симптомами позалегенового ТБ для виявлення ТБ легень та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду на зразках з дихальних шляхів необхідно застосовувати автоматизовані NAAT середньої складності, а не посіви та фенотипове ТМЧ. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

Примітки:

- Ця рекомендація заснована на доказах діагностичної точності зразків з дихальних шляхів дорослих з ознаками та симптомами ТБ легень.
- Рекомендація застосовується до людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких людей). Результати тестування зразків з негативним мазком були переглянуті, але вони були представлені лише для виявлення ТБ, а не для виявлення резистентності до RIF та INH. Не були представлені дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом.
- Рекомендація застосовується до підлітків та дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих. Підвищений рівень сумнівних результатів може спостерігатись при олігобацилярному ТБ у дітей.
- Екстраполяція для використання у осіб з позалегеновим ТБ та тестування зразків без мокротиння не розглядалась, оскільки дані про діагностичну точність технологій у цьому класі для зразків без мокротиння були обмежені.
- Рекомендація застосовується до підлітків та дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих. Підвищений рівень сумнівних результатів може спостерігатись при олігобацилярному ТБ у дітей.
- Екстраполяція для використання у осіб з позалегеновим ТБ та тестування зразків без мокротиння не розглядалась, оскільки дані про діагностичну точність технологій technologies in the class for non-sputum samples were limited.

Рис. 2.1. Резюме процедур тестування для Bruker Hain FluoroType MTB та MTBDR

	Abbott RealTime MTB та MTB RIF/INH	BD MAX MDR-TB	Bruker-Hain FluoroType MTB та MTBDR	Roche cobas MTB та MTB-RIF/INH
Максимальна кількість зразків на цикл	94	24	94	94
Від отримання зразка до отримання результатів, виміряно для 24 зразків	7,5 год MTB 3 год RIF/INH	4 год	3 год MTB 3 год MTBDR	3,5 год MTB 3,5 год RIF/INH
Інактивація 	3:1 IR ↓ Перевертають кілька разів ↓ Перемішують на вихровій мішалці протягом 20/30 с	2:1 BD Max STR ↓ Струшують 10 разів ↓ Попередньо інкубують протягом 5 хв ↓ Струшують 10 разів	2:1 Liquefaction ↓ Перемішують на вихровій мішалці	2:1 Cobas MIS ↓ Перемішують на вихровій мішалці протягом 30/60 с
Інкубація 	1 год ↓ Перемішують на вихровій мішалці протягом 20/30 с при 20 хв	25 хв	30 хв	1 год
Виділення ДНК, ампліфікація та виявлення 	Виділення ДНК 4 год 22 хв m2000 sp ↓ Герметизують пластину та переносять на прилад ↓ Ампліфікація та виявлення, 2 год 30 хв	3,5 год на цикл, час отримання результатів	Виділення ДНК 2 год GXT 96 ↓ Герметизують пластину та переносять на прилад ↓ Ампліфікація та виявлення, 1,5 год	Обробляють ультразвуком протягом 1 хв на зразок ↓ Центрифугують протягом 60 с ↓ 2 год 30 хв на цикл, час отримання результатів

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; MC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності Джерело: Sengstake & Rigouts (2020) (19).

2.3 Початкові тести для діагностики ТБ без виявлення медикаментозної резистентності

2.3.1 Ручні NAAT низької складності

Клас LC-mNAAT визначено у **Таблиці 2.5**. Лише один тест відповідав критеріям класу: MTBC Loopamp™ Detection Kit від компанії Eiken Chemical Company у м. Токіо, Японія. Тест виявляє MTBC, але не медикаментозну резистентність, та він застосовується у децентралізованих умовах з обмеженими лабораторними виробничими потужностями. Див. нові продукти, що успішно включено до класу ПК ВООЗ, у *переліку ВООЗ попередньо кваліфікованих продуктів для діагностики in vitro (18)*.

Таблиця 2.5. Визначення класу LC-mNAAT

Мета		Виявлення ТБ
Принцип дії		Тестування на ампліфікацію нуклеїнових кислот
Складність	Реактиви	Реактиви представлені у кількох одноразових герметичних контейнерах, що не вимагають спеціальних вимог до зберігання.
	Навички	Основні технічні навички (наприклад, основне піпетування, точність некритична)
	Піпетування	Кілька етапів піпетування (максимум 10) від обробки зразка до генерування результатів
	Процедура тестування	Принаймні чотири окремі етапи: Етап обробки зразка перед перенесенням зразка в одноразовий герметичний контейнер Виділення ДНК ПЛР-ампліфікація Візуалізація результатів
Тип звітування про результати тесту		Автоматизоване або ручне
Умова використання		Звичайна лабораторія (без спеціальних виробничих потужностей)

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; LC-mNAAT: ручний аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція; ТБ: туберкульоз.

LC-mNAAT точно виявляють ТБ легень на зразках з дихальних шляхів у дорослих, дітей та людей, які живуть з ВІЛ (**Вставка 2.3**). Наразі такі тести рекомендуються для використання лише з мокротинням (для осіб будь-якого віку) та вмістом шлунку (дітей), оскільки дані щодо інших типів зразків відсутні (див. розділ про подальші дослідження у консолідованих настановах (5)). Ручний аналіз TB-LAMP розроблено з метою виявлення MTBC безпосередньо у зразках мокротиння приблизно за 90 хв, не вимагає складних приладів та може застосовуватись на периферійному лабораторному рівні, при цьому вимоги до біологічної безпеки є аналогічними вимогам до мікроскопії мазка мокротиння. Для виявлення ТБ у дорослих з ознаками та симптомами ТБ легень LC-mNAAT продемонстрував чутливість 84 % (95 % достовірний інтервал [ДІ]): 78-89 %) та специфічність 96 % (95 % ДІ: 94-97 %) на мокротинні порівняно з мікробіологічним стандартним зразком.

Вставка 2.3. Рекомендація BOO3 щодо LC-mNAAT (6)

Для дорослих та підлітків з ознаками або симптомами ТБ, або позитивним результатом тесту на ТБ легень, початковими діагностичними тестами на ТБ мають бути ручні NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів, а не мікроскопія мазка або посів.

(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Ця рекомендація застосовується до усіх людей, які живуть з ВІЛ, із застереженням щодо низького або середнього рівня достовірності доказів. Знижена чутливість підвищиться при більш запущених формах ВІЛ-інфекції.
- Цю рекомендацію екстрапольовано для використання у дітей на основі зразків з дихальних шляхів (включаючи індуковане мокротиння та назогастральний матеріал) на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих, та дуже обмежених даних, отриманих від дітей, враховуючи труднощі збору зразків мокротиння у дітей.
- Використання тесту на дитячих зразках калу було дуже обмеженим, а для назогастрального матеріалу даних не спостерігалось. Група не екстрапольувала рекомендацію щодо використання на зразках калу або назогастральному матеріалі. Якщо це єдиний доступний тест, необхідно також здійснювати посів на відповідних типах зразків або направити їх на подальше обстеження.
- Через обмеженість даних рекомендацій щодо позалегеневого ТБ не спостерігалось.
- ➔ The test does not provide information on RIF resistance; hence, follow-up testing is required.

2.3.2 LF-LAM сечі

LF-LAM сечі є ліпоарабіноманновим тестом бокового зсуву, що передбачає виявлення LAM (ліпоарабіноманнану), що є компонентом оболонки клітини мікобактерій. Це ET для первинної діагностики ТБ у людей, які живуть з ВІЛ. Не дивлячись на відсутність чутливості в аналізі, він може вважатись експрес-тестом для діагностики ВІЛ-позитивних осіб, що можна використовувати в громаді, закладі охорони здоров'я або біля ліжка хворого, особливо у випадках, що вимагають невідкладної допомоги, коли швидка діагностика ТБ є критично важливою для виживання пацієнта. Аналіз Determine TB LAM Ag наразі є єдиним доступним у продажу аналізом LF-LAM сечі, схваленим BOO3. Наявність LAM у сечі вказує на наявність мікобактерій; тому BOO3 визначила позитивний результат LF-LAM як бактеріологічно підтверджений випадок ТБ. Однак виявлення антигену мікобактерій LAM у сечі не дає інформації про медикаментозну резистентність. Представлено документ щодо практичних міркувань щодо впровадження LF-LAM (20).

НОВЕ

Рекомендації було оновлено з метою включення дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, в усіх умовах (стаціонарних та амбулаторних, незалежно від числа клітин CD4), а також дітей з ВІЛ (5), як детально описано у **Вставці 2.4**.

Вставка 2.4. Рекомендації ВООЗ щодо супутнього застосування тестів у людей, які живуть з ВІЛ (5)

Для дорослих та підлітків з ВІЛ, у яких спостерігаються ознаки або симптоми ТБ, позитивний результат тесту на ТБ, тяжка або запущена форма ВІЛ-інфекції, початковою діагностичною стратегією для діагностики ТБ мають бути одночасні автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів та LF-LAM на зразках сечі, а не лише автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів.

(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Тяжке захворювання у людей, які живуть з ВІЛ, визначається на основі будь-якого з таких симптомів: частота дихання ≥ 30 вд/хв, температура ≥ 39 °C, частота серцевих скорочень ≥ 120 уд/хв або нездатність ходити без допомоги.
- Запущена стадія ВІЛ-інфекції визначається у людей, які живуть з ВІЛ, у яких число клітин CD4 < 200 клітин/мм³ або у яких спостерігається захворювання, що визначається як СНІД III-IV стадії за класифікацією ВООЗ.
- Ця рекомендація щодо супутнього тестування замінює попередні вказівки щодо використання LF-LAM для людей, які живуть з ВІЛ, та використання єдиного молекулярного тесту для діагностики ТБ у цій групі.

Для дітей з ВІЛ, у яких спостерігаються ознаки або симптоми ТБ, або позитивний результат тесту на ТБ легень, початковою діагностичною стратегією для діагностики ТБ мають бути одночасні автоматизовані NAAT низької складності на зразках з дихальних шляхів та LF-LAM на зразках сечі, а не лише автоматизовані NAAT низької складності тільки на дихальних пробах або зразках калу.

(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Ця рекомендація ставить у пріоритет супутнє тестування, а не використання молекулярного тестування та LF-LAM окремо для діагностики ТБ у дітей з ВІЛ.
- Використання LC-aNAAT на ізольованих зразках також оцінювалось. Результати підтвердили використання LC-aNAAT для первинного діагностичного тестування на виявлення ТБ у ВІЛ-позитивних дітей з ознаками або симптомами, або з позитивним результатом тесту на ТБ легень з використанням мокротиння, вмісту шлунку, калу або нозофарингеального матеріалу, а не мазка або посіву.

Примітки:

- Для первинного діагностичного тесту особам з ознаками та симптомами ТБ легень, у яких виділяють мокротиння, необхідно надати зразок мокротиння для супутнього тестування з LC-aNAAT. Це стосується дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ та здатні надати зразок мокротиння. Результати LF-LAM (час тесту 25 хв) можуть бути представлені раніше, ніж результати mWRD; тому рішення щодо лікування мають бути засновані на результаті LF-LAM, поки очікуються результати інших діагностичних тестів.
- LF-LAM можна використовувати для діагностики ТБ, але його не варто використовувати як скринінг-тест.

2.4 Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності

Наявність подальших тестів для виявлення додаткової резистентності до протитуберкульозних препаратів є важливою для прийняття обґрунтованих рішень щодо схем лікування. ВООЗ рекомендувала чотири класи: LC-aNAAT для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другої лінії, LPA, NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності (HC-rhNAAT) та цільове СНП. Див. резюме тестів, що входять до різних класів, у **Таблиці 2.6**.

Таблиця 2.6. Порівняння подальших тестів для виявлення медикаментозної резистентності

Клас тесту	Тест	Виробник	Платформа	Ген(и)-мішень (-i)	ТМЧ	Час отримання результатів	Рекомендації	Вимоги до виробничих потужностей	Розмір серії	Кількість тестів на 8-годинну зміну
LC-aNAAT	Xpert MTB/XDR	Cepheid	GeneXpert I, II, IV, XVI, вимагає 10-колірний модуль	<i>inhA</i> , <i>katG</i> , <i>fabG1</i> , <i>oxyR-aphC</i> , <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>Rrs</i> , <i>eis</i>	INH, ETO, FQ та AMK	90 хв	Подальше виявлення резистентності до INH, ETO, FQ та ін'єкційних препаратів другої лінії	Безперебійне живлення, температура навколишнього середовища не вище 25 °C	Один зразок на тест	3-4 на модуль
LPA	GenoType MTBDRplus	Bruker-Hain		<i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i> ,	RIF, INH	1-2 дні	Подальше виявлення резистентності до RIF та INH	Термоциклер, інкубаційний розчин, безперебійне живлення, температура навколишнього середовища, чисте приміщення для етапів ампліфікації ДНК	Один тест, 12 або 48	Залежить від лабораторного потенціалу
	GenoType MTBDRsl	Bruker-Hain		<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>rrs</i> , <i>eis</i>	FQ, AMK	1-2 дні	Подальше виявлення резистентності до FQ та AMK	Термоциклер, інкубаційний розчин, безперебійне живлення, температура навколишнього середовища, чисте приміщення для етапів ампліфікації ДНК	Один тест, 12 або 48	Залежить від лабораторного потенціалу
	Genoscholar NTM+MDRTB II	Nipro		<i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i>	RIF, INH	1-2 дні	Подальше виявлення резистентності до RIF та INH	Термоциклер, інкубаційний розчин, безперебійне живлення, температура навколишнього середовища, чисте приміщення для етапів ампліфікації ДНК	Один тест, 12 або 48	Залежить від лабораторного потенціалу
HC-rNAAT	Genoscholar PZA-TB	Nipro		<i>pncA</i>	PZA	1-2 дні	Подальше виявлення резистентності до PZA	Термоциклер, інкубаційний розчин, безперебійне живлення, температура навколишнього середовища, чисте приміщення для етапів ампліфікації ДНК	Один тест, 12 або 48	Залежить від лабораторного потенціалу

Клас тесту	Тест	Виробник	Платформа	Ген(и)-мішень (-і)	ТМЧ	Час отримання результату	Рекомендації	Вимоги до виробничих потужностей	Розмір серії	Кількість тестів на 8-годинну зміну
Цільове СНП	Deerplex Мус-TB	Genoscreen	Illumina iSeq, MiniSeq, MiSeq тощо	-	RIF, INH, PZA, EMB, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK та STR	більше 48 год	Подальше виявлення резистентності до INH, FQ, BDQ, LZD, CFZ, PZA, EMB, для аналізу даних, AMK та STR у пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ або МЛС/Риф-ТБ	Термоциклер, секвенсер, потужна комп'ютерна система, високошвидкісний інтернет	Від 13 до 1200 зразків залежно від приладу	Залежить від лабораторного потенціалу
	AmPORE-TB	Oxford Nanopore Technologies	MinION	**	RIF, INH, PZA, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK та STR	5 год	Подальше виявлення резистентності до RIF, INH, FQ, LZD, AMK та STR у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ	Термоциклер, секвенсер, потужний комп'ютер для аналізу даних, високошвидкісний інтернет	22 зразки без контролів на проточну комірку	Залежить від лабораторного потенціалу
	Tbseq	Shen Ting Biotech	Illumina iSeq, MiniSeq, MiSeq тощо	embB, embA	EMB	12 год	Подальше виявлення резистентності до EMB у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ	Термоциклер, секвенсер, потужний комп'ютер для аналізу даних, високошвидкісний інтернет	Від 13 до 1200 зразків залежно від приладу	Залежить від лабораторного потенціалу

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; HC-rNAAT: NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності; LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами; МЛС/Риф-ТБ: ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-резистентний ТБ; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; ТБ: туберкульоз.

* RIF (*rpoB*), INH (*inhA*, *fabG1*, *katG*, *ahpC*), PZA (*pncA*), EMB (*embB*), FQ (*gyrA*, *gyrB*), BDQ/CFZ (*rv0678*), LZD (*rrl*, *rplC*), AMK (*rrs*) та STR (*rrs*, *gidB*, *rpsL*).

**RIF (*rpoB*), INH (*fabG1*, *inhA*, *katG*), PZA (*pncA*), FQ (*gyrA*, *gyrB*), BDQ (*atpE*, *rv0678*, *atpE*), LZD (*rrl*, *rplC*), CFZ (*fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1*, *rv0678*), AMK (*rrs*) та STR (*gid*, *rpsL*, *rrs*).

Лікарські засоби: AMK: амікацин; BDQ: бедаквілін; CFZ: клофазимін; EMB: етамбутол; ETO: етіонамід; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; STR: стрептоміцин.

Операційний
довідник **ВООЗ**
щодо
туберкульозу.
Модуль 3:
діагностика

2.4.1 LC-aNAAT для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другої лінії

«Першим за класом» продуктом для LC-aNAAT для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другої лінії був аналіз Xpert MTB/XDR (Cepheid, м. Саннівейл, США); клас визначено у консолідованих настановах (5) та у **Таблиці 2.3**. Цей тест передбачає картридж, розроблений для приладів GeneXpert, для виявлення резистентності до INH, FQ, ETO та ін'єкційних препаратів другої лінії (наприклад, АМК). На відміну від аналізів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, що проводяться на приладі GeneXpert, що виявляє шість кольорів, для тесту XDR потрібен 10-кольоровий модуль GeneXpert. Можна поєднати 6- та 10-кольорові системи через один комп'ютер або замінити один 6-кольоровий модуль на приладі на 10-кольоровий модуль. Поточні рекомендації ВООЗ щодо картриджу Xpert Ultra на 6-колірних приладах GeneXpert також можна застосовувати до 10-колірних приладів GeneXpert (21) (**Вставка 2.5**).

Вставка 2.5. Рекомендації ВООЗ щодо LC-aNAAT для виявлення резистентності до INH та протитуберкульозних препаратів другої лінії

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень для початкового виявлення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів на мокротинні мають застосовуватись автоматизовані NAAT низької складності, а не культуральне фенотипове ТМЧ.

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для початкового виявлення резистентності до етіонаміду на мокротинні мають застосовуватись автоматизовані NAAT низької складності, а не секвенування ДНК промотора *inhA*.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для початкового виявлення резистентності до амікацину на мокротинні мають застосовуватись автоматизовані NAAT низької складності, а не культуральне фенотипове ТМЧ.

(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Ці рекомендації засновані на доказах діагностичної точності мокротиння дорослих з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, з резистентністю до RIF або без неї.
- Рекомендацію екстрапольовано на підлітків та дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих.

- Рекомендації застосовуються до людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); не були представлені дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом.
- Рекомендації екстрапольовано на осіб з позалегеновим ТБ, а тестування зразків без мокротиння впливало на достовірність доказів. Комісія не оцінила точність тестування безпосередньо у зразках, відмінних від мокротиння, зокрема у дітей; проте екстраполяція була визнана доцільною, оскільки ВООЗ має рекомендації щодо подібних технологій для використання на зразках, відмінних від мокротиння (наприклад, Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra).
- Рекомендації щодо виявлення резистентності до АМК та ЕТО застосовуються лише до осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до RIF.

LC-aNAAT є подальшим тестом, що проводиться на зразках, що є позитивними до MTBC; він дозволяє покращити доступ до швидкого ТМЧ у периферійних лабораторіях. Крім того, тест надає результати менш ніж за 90 хвилин, що означає, що результати отримуються швидше, ніж при LPA або культуральному фенотиповому ТМЧ. Цей NAAT вимагає таких же виробничих потужностей та рівня підготовки лаборантів, як і інші тести Xpert.

Загальний об'єднаний показник чутливості щодо виявлення резистентності до INH становив 94 % (95 % ДІ: 89-97 %), а специфічності – 98 % (95 % ДІ: 95-99 %) (**Таблиця 3.3**). Загальний об'єднаний показник чутливості щодо виявлення резистентності до FQ становив 93 % (95 % ДІ: 88-96 %), а специфічності – 98 % (95 % ДІ: 94-99 %) (**Таблиця 3.4**). Таким чином, Xpert MTB/XDR є контрольним аналізом на доповнення до існуючих технологій, що тестують лише на резистентність до RIF, та дозволяє швидко та точно виявляти резистентність до INH та FQ у разі рифампіцин-чутливого ТБ; а також резистентність до FQ, INH, ЕТО та АМК у разі Риф-ТБ. У листку-вкладишу міститься інформація про використання тесту на ізолятах культури. Однак основна мета цього тесту – швидко та своєчасно виявити резистентність, а рекомендації передбачають використання тесту безпосередньо на клінічних зразках. **Вебдодаток А** включає інформаційний аркуш з узагальненням процедури та містить робочі міркування та міркування щодо впровадження для цього тесту.

2.4.2 Аналіз олігонуклеотидними зондами

LPA є сімейством гібридаційних тестів на основі ДНК-смужок, що виявляють наявність або відсутність мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю. Аналізи роблять це безпосередньо, шляхом зв'язування продуктів ампліфікації ДНК (ампліконів) із зондами, що націлені на найпоширеніші мутації (МУТ-зонди), або опосередковано, шляхом визначення резистентності через зв'язування зонда дикого типу з послідовністю-мішенню дикого типу. Див. визначення класу у **Таблиці 2.7**.

Таблиця 2.7. Визначення критеріїв класу для LPA

Мета		Виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів першої та/другої лінії
Принцип дії		Аналізи зворотної гібридизації на основі ДНК або аналізи олігонуклеотидними зондами
Складність	Реактиви	Реактиви представлені у стандартизованих наборах та можуть мати вимоги до температури зберігання
	Навички	Високі технічні навички (наприклад, виконання кількох етапів обробки зразків або реактивів, може вимагатись точне піпетування та робочі процеси молекулярного тестування)
	Піпетування	Процедура вимагає кілька етапів точного піпетування
	Процедура тестування	Може вимагатись кілька етапів обробки зразка перед його перенесенням у герметичний контейнер для тестування у кілька етапів Ручне або автоматизоване виділення ДНК Ручна або автоматизована ПЛР у режимі реального часу Зворотна гібридизація на основі приладу
Тип звітування про результати тесту		Ручне
Умова використання		Молекулярна лабораторія (вимагаються спеціальні виробничі потужності та окремі області для різних частин процедури тестування)

LPA препаратів першої лінії

Аналізи олігонуклеотидними зондами для препаратів першої лінії (FL-LPA), такі як тест GenoType MTBDRplus та NTM+MDRTB Detection Kit, дозволяють виявляти резистентність до RIF та INH. ВООЗ рекомендує використовувати FL-LPA у випадках, описаних у **Вставці 2.6**.

Вставка 2.6. Рекомендація ВООЗ щодо FL-LPA (6)

Для осіб з позитивним мазком мокротиння або культивованим ізолятом MTBC початковими тестами замість фенотипового культурального ТМЧ для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду можуть бути доступні у продажу молекулярні LPA.

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Ця рекомендація застосовується до використання LPA для тестування зразків мокротиння з позитивним мазком (безпосереднє тестування) та культивованих ізолятів MTBC (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегевих ділянок.
- LPA не рекомендуються для безпосереднього тестування зразків мокротиння з негативним мазком.
- Ця рекомендація застосовується до виявлення MTBC та діагностики МЛС-ТБ, але визнає відмінності у точності виявлення резистентності до RIF та INH, а отже, знижену точність у діагностиці МЛС-ТБ.
- Ця рекомендація не виключає необхідності проведення стандартного культурального ТМЧ для визначення резистентності до інших протитуберкульозних препаратів та для контролю додаткової медикаментозної резистентності.
- Стандартне культуральне ТМЧ для INH все ще може використовуватись для дослідження пацієнтів, якщо результат LPA не демонструє резистентності до INH. Це особливо важливо для популяцій з високою клінічною передбачуваністю щодо резистентності до INH.
- Ці рекомендації застосовуються до використання LPA у дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих.

LPA препаратів другої лінії

Аналізи олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії (SL-LPA), такі як GenoType MTBDRs/, дозволяють виявити резистентність до FQ та АМК (**Вставка 2.7**).

Вставка 2.7. Рекомендація ВООЗ щодо SL-LPA (6)

Для осіб з підтвердженням МЛС/Риф-ТБ початковим тестом замість фенотипового культурального ТМЧ для виявлення резистентності до фторхінолонів може бути SL-LPA.

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

Для осіб з підтвердженням МЛС/Риф-ТБ початковим тестом замість фенотипового культурального ТМЧ для виявлення резистентності до ІПДЛ.

(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Ці рекомендації застосовуються до використання SL-LPA для тестування зразків мокротиння (безпосереднє тестування) та культивованих ізолятів *Mtb* (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегевених ділянок. Безпосереднє тестування на зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування.
- Ці рекомендації застосовуються до безпосереднього тестування зразків мокротиння МЛС/Риф-ТБ, незалежно від статусу мазка, що визнає, що рівень невизначеності є вищим при тестуванні зразків мокротиння з негативним мазком, ніж при тестуванні зразків мокротиння з позитивним мазком.
- Ці рекомендації не виключають необхідності проведення стандартного культурального ТМЧ для підтвердження резистентності до інших лікарських засобів та для контролю додаткової медикаментозної резистентності.
- Звичайне фенотипове ТМЧ все ще може використовуватись при дослідженні пацієнтів з негативними результатами SL-LPA, особливо у популяціях з високою клінічною передбачуваністю щодо резистентності до FQ або ін'єкційних препаратів другої лінії (або обидва випадки).
- Ці рекомендації застосовуються до використання SL-LPA у дітей з підтвердженням МЛС-Риф-ТБ на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих.
- Стійкість, що надає мутації, виявлені SL-LPA, сильно корелює з фенотиповою резистентністю до офлоксацину та левофлоксацину.
- Стійкість, що надає мутації, виявлені SL-LPA, сильно корелює з фенотиповою резистентністю до SLID.
- Враховуючи високу специфічність щодо виявлення резистентності до FQ та SLID, результати SL-LPA можуть бути використані для впровадження адекватних заходів контролю інфекції.

2.4.3 NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності

«Першим за класом» продуктом для класу HC-rNAAT є Genoscholar PZA-TB (Nipro, Осака, Японія) для виявлення резистентності до PZA. Тест Genoscholar PZA-TB дотримується того ж принципу, що й FL-LPA та SL-LPA, але вимагає використання багатьох гібридизаційних зондів для охоплення повного гена *rpsA* (> 700 пар основ). Зчитування результатів гібридизації на смужках з 48 зондами вимагає обережності; однак тест надає швидші результати, ніж фенотипове ТМЧ, та заснований на молекулярному виявленні. Загальний об'єднаний показник чутливості щодо виявлення резистентності до PZA становив 81,2 % (95 % ДІ: 75,4-85,8 %), а об'єднаний показник специфічності – 97,8 % (95 % ДІ: 96,5-98,6 %) (22). Гібридизація може здійснюватись на приладах TwinCubator (Bruker-Hain, Німеччина), що використовуються для LPA (19). Інформаційний аркуш з узагальненням HC-rNAAT представлено у **Вебдодатку А**. Рекомендація ВООЗ щодо HC-rNAAT наведена у **Вставці 2.8**.

Вставка 2.8. Рекомендація ВООЗ щодо HC-rNAAT (6)

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ для виявлення резистентності до піразинаміду на ізолятах культури *Mtb* можуть застосовуватись NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності, а не фенотипове культуральне ТМЧ.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Рекомендація застосовується лише до ізолятів культури; таким чином, цей тест доцільно використовувати лише у спеціальних умовах для посіву.

2.4.4 Комплексні рішення в рамках цільового СНП

Клас тестів в рамках цільового СНП було визначено як робочі процеси, що передбачають масове паралельне секвенування для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів, починаючи з обробленого клінічного зразка та завершуючи звітом кінцевого користувача, що пов'язує виявлені мутації *Mtb* з наявністю (або відсутністю) медикаментозної резистентності, на основі тлумачення каталогу мутацій ВООЗ (23). Рішення, що включають комплексні тести в рамках цільового СНП, поєднують виділення ДНК та ампліфікацію обраних генів за допомогою технології СНП для виявлення резистентності до багатьох препаратів за допомогою одного тесту, як показано на **рис. 2.2**. Оскільки тести в рамках цільового СНП можуть досліджувати цілі гени для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних з резистентністю, ці тести можуть бути більш точним, ніж інші mWRD. Крім того, тести в рамках цільового СНП можуть виявляти резистентність до нових та перепрофільованих препаратів, що наразі не включено до інших молекулярних аналізів. Таким чином, ці тести мають великий потенціал щодо забезпечення комплексного виявлення резистентності, що співвідноситься з сучасними схемами лікування (24).

Рис. 2.2. Процес тестування, від зразка до звіту про результати, для цільового СНП



ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; СНП: секвенування наступного покоління

У 2023 році ВООЗ рекомендувала клас рішень в рамках цільового СНП для виявлення медикаментозної резистентності для прийняття клінічних рішень та включила три рішення як «перші за класом» технології. У січні 2025 року ТКГ ВООЗ оцінила нові та оновлені рішення в рамках цільового СНП, що відповідали критеріям класу. На основі наявних доказів та результатів оцінки доказів до класу рішень в рамках цільового СНП не додавали нових технологій. Однак програмне забезпечення для тлумачення резистентності для рішення AmPORE-TB було оновлено, та було встановлено, що цей продукт відповідає критеріям ефективності на основі класу для виявлення резистентності до трьох додаткових препаратів (PZA, BDQ та CFZ). Поточний перелік рішень в рамках цільового СНП та лікарських засобів, застосування яких ВООЗ рекомендує для виявлення резистентності, наведено у **Таблиці 2.8**.

Таблиця 2.8. Перелік рішень в рамках СНП та лікарських засобів, застосування яких рекомендує ВООЗ

Комплексне рішення в рамках цільового СНП	Протитуберкульозні препарати, для яких рекомендується виявлення резистентності									
	RIF	INH	PZA	EMB	FQ	BDQ	LZD	CFZ	AMK	STR
Deeplex Myc-TB (GenoScreen)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AmPORE-TB (ONT)	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
TBSeq (Shengting Medical Technology Co Ltd)										

СНП: секвенування наступного покоління; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я. Лікарські засоби: AMK: амікацин; BDQ: бедаквілін; CFZ: клофазимін; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; STR: стрептоміцин.

Програмна заява ВООЗ щодо результатів зустрічі ТКГ узагальнена у **Вставці 2.9**. Подальші міркування щодо впровадження рішень в рамках СНП представлено у **Додатку 3**; ці міркування підтверджуються посібником ВООЗ щодо використання СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ (25).

Вставка 2.9. Програмна заява ВООЗ щодо рішень в рамках цільового СНП для виявлення ЛС-ТБ, 2025 рік

Нещодавно було розроблено нові та оновлені рішення в рамках цільового СНП для тестування на виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів. ВООЗ запросила інформацію про ці технології безпосередньо у виробників та зробила публічний запит на отримання інформації. Крім того, проводився систематичний огляд опублікованої та неопублікованої літератури. Усі наявні докази були оцінені ТКГ у січні 2025 року. Продуктами з достатніми незалежними доказами були AmPORE-TB (Oxford Nanopore Technologies) та DeepChek Assay 13-Plex KB Drug Susceptibility Testing (ABL Diagnostics SA).

Після огляду та рекомендацій ТКГ, ВООЗ зробила такі програмні заяви:

1. Ефективність комплексного рішення AmPORE-TB (ONT) є порівнянню з іншими рішеннями в рамках СНП, рекомендованими ВООЗ, для виявлення резистентності до RIF, INH, FQ та PZA у осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.
2. Ефективність комплексного рішення AmPORE-TB (ONT) є порівнянню з іншими рішеннями в рамках СНП, рекомендованими ВООЗ, для виявлення резистентності до INH, FQ, BDQ, LZD, CFZ, PZA, AMK та STR у осіб з Риф-ТБ.
3. Ефективність рішення DeepChek Assay 13-Plex KB Drug Susceptibility Testing (ABL Diagnostics SA) не можна належним чином порівняти з ефективністю рішень в рамках СНП, рекомендованих ВООЗ, для виявлення медикаментозної резистентності у осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, з резистентністю до RIF або без неї.
4. Поточні рекомендації ВООЗ щодо використання рішень в рамках СНП є дійсними для рішення AmPORE-TB (ONT), що наразі відповідає критеріям ефективності на основі класів для виявлення резистентності до трьох додаткових лікарських засобів (PZA, BDQ та CFZ).

Примітки:

- Ефективність AmPORE-TB не була порівнянню з результатами класу рішень в рамках цСНП для виявлення резистентності до етамбутолу, тому заяву щодо виявлення резистентності до цього лікарського засобу не було зроблено в жодній з популяцій.
- Рішення щодо AmPORE-TB з використанням стрептоміцину не було прийнято одноставно через занепокоєння щодо відносно нижчої чутливості порівняно з критеріями ефективності класу. Однак, враховуючи, що це крайній лікарський засіб, а на отримання результатів фТМЧ потрібно більше часу, його було визнано прийнятним для включення.
- Рішення щодо порівнянності DeepChek було засновано на високій частоті відмов при аналізі зразків та лікарських засобів в усьому діапазоні напівкількісних категорій

- Програмне забезпечення для аналізу комплексних рішень в рамках цСНП має бути оновлено на нові версії каталогу мутацій ВООЗ; ці оновлення з часом можуть покращити ефективність рішень для виявлення резистентності, але вони вимагатимуть оцінки.

Міркування щодо впровадження

При впровадженні цільового СНП програми мають враховувати такі фактори, як тягар захворювання, роль СНП, витрати, кваліфікація персоналу та діагностична мережа. Крім міркувань щодо впровадження, що ГРК висловило у 2024 році при рекомендації цільового СНП (5), ТКГ зазначила додаткові фактори під час зустрічі у січні 2025 року:

- Для безперервної роботи технологічного рішення, що підтримує аналіз та автоматизоване звітування, потрібен високошвидкісний інтернет.
- СНП генерує великі обсяги даних, що вимагають планування та наявності відповідної обсягу пам'яті.
- У країнах необхідно включити тестування цільового СНП до програми ЗОЯ для секвенування, що охоплює всі відповідні цілі.

У керівництві також зазначається, що необхідні **подальші дослідження** для усунення прогалин у знаннях щодо цільового СНП.

Якщо продукт ще не відповідає вимогам для конкретного лікарського засобу (тобто лікарський засіб наразі не вказаний у **Таблиці 2.8**), потребуються подальші вдосконалення продукту та перевірка доказів до використання результатів ТМЧ для конкретного лікарського засобу в клінічній практиці. Див. повний звіт про перевірку ТКГ у **Вебдодатку D**. Any, the full report on the TAG review is given in **Web Annex D**.

НОВЕ

У звіті ТКГ описані плани оновлення ефективності діагностичного класу в рамках цільового СНП після покращення ефективності окремого продукту з часом.

ВООЗ надає дві рекомендації щодо застосування цільового СНП (**Вставка 2.10**). У осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень результати тестування цільового СНП (**Таблиця 3.3, Таблиця 3.4 та Таблиця 3.5 у розділі 3**) були точними для всіх лікарських засобів, включених до оцінки, із об'єднаним показником чутливості принаймні 95 % для INH, MFX та EMB; понад 93 % для RIF та LFX; та 88 % для PZA.⁴ Об'єднаний показник специфічності становив принаймні 96 % для всіх лікарських засобів. Стандартом було фенотипове ТМЧ для INH, LFX та MFX, а також комбінація фенотипового ТМЧ та повногеномного секвенування (ПГС) для RIF, PZA та EMB. Рівень невизначеності коливалася від 7 % (АМК) до 18 % (PZA), але був найвищим у зразках з низьким або дуже низьким бацилярним навантаженням, що може впливати на впровадження; тому пріоритет слід віддавати зразкам з вищим бацилярним навантаженням. Загальна достовірність доказів коливалась від низької до середньої для точності тесту.

⁴ Об'єднану чутливість та специфічність щодо цільового СНП розраховували на основі «перших за класом» тестів після отримання рекомендації щодо класу; значення можна оновити у майбутньому у разі покращення ефективності. Див. міркування щодо оновлення значень ефективності для класу рішень в межах цільового СНП у звіті про зустріч ТКГ у **Вебдодатку D**.

У осіб з бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним ТБ легень результати тестів цільового СНП (Таблиця 3.6 у розділі 3) були точними для INH, LFX, MFX, STR та EMB (об'єднаний показник чутливості $\geq 95\%$), а також прийнятними для BDQ (68 %), LZD (69 %), CFZ (70 %), AMK (87 %) та PZA (90 %). Специфічність становила принаймні 95 % для всіх лікарських засобів, крім STR (75 %). Стандартом було фенотипове ТМЧ для всіх лікарських засобів, крім EMB та PZA, при застосуванні комбінації фенотипового ТМЧ та ПГС. Рівень невизначеності коливався від 9 % (LFX та MFX) до 21 % (EMB) та залежав від бактеріального навантаження. Для точності тесту загальна достовірність доказів коливалась від низької до високої.

Вставка 2.10. Рекомендації ВООЗ щодо цільового СНП (6)

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень для діагностики резистентності до рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів, піразинаміду та етамбутолу можуть застосовуватись технології цільового секвенування наступного покоління на зразках з дихальних шляхів, а не фенотипове культуральне тестування медикаментозної чутливості.

(Умовна рекомендація, середній [ізоніазид та піразинамід] та низький [рифампіцин, фторхінолони та етамбутол] рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Пріоритет необхідно віддавати особам з підвищеним ризиком резистентності до препаратів першої лінії, включаючи осіб, які:

мають позитивний результат мазку або посіву після 2 місяців лікування (або більше), або після неефективності лікування;

раніше отримували лікування ТБ;

контактують з особою з резистентністю до протитуберкульозних препаратів; або проживають в умовах або належать до підгруп з високим ризиком резистентності до RIF, INH або FQ (що застосовуються в рамках нових короткострокових схем), або з високою поширеністю штамів *Mtb* з мутаціями, не виявленими іншими молекулярними експрес-тестами.

- Ця рекомендація є умовною через відсутність даних про переваги для здоров'я, змінний рівень достовірності доказів щодо діагностичної та неоптимальної точності для певних лікарських засобів. Крім того, оскільки це нова та недостатньо розповсюджена технологія, все ще спостерігаються обмежені та змінні докази щодо витрат, ефективності витрат та доцільності впровадження.

Для осіб з бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним ТБ легень для діагностики резистентності до ізоніазиду, фторхінолонів, бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, піразинаміду, етамбутолу, амікацину та стрептоміцину можуть застосовуватись технології цільового секвенування наступного покоління на зразках з дихальних шляхів, а не фенотипове культуральне тестування медикаментозної чутливості.

(Умовна рекомендація, високий [ізоніазид, фторхінолони та піразинамід], середній [етамбутол], низький [бедаквілін, лінезолід, клофазимін та стрептоміцин] та дуже низький [амікацин] рівень достовірності доказів)

Примітки:

- Пріоритет необхідно віддавати особам з підвищеним ризиком резистентності до лікарських засобів для лікування Риф-ТБ, включаючи осіб, які:
 - мають позитивний результат мазку або посіву після 2 місяців лікування (або більше), або після неефективності лікування;
 - отримували лікування ТБ, включаючи нові та перепрофільовані препарати;
 - контактують з особою з резистентністю до протитуберкульозних препаратів, включаючи нові та перепрофільовані препарати; або
 - мають пре-ШЛС-ТБ з резистентністю до FQ.
- Відповідно до вищезазначеної інформації, ця рекомендація є умовною через відсутність даних про переваги для здоров'я, змінний рівень достовірності доказів щодо діагностичної та неоптимальної точності для певних лікарських засобів, та обмежені та змінні докази про витрати, ефективність витрат та доцільність впровадження – effectiveness and feasibility of implementation.

Усі продукти, рекомендовані ВООЗ, має бути автоматично включено до переліку основних діагностичних засобів ВООЗ. Рекомендації ВООЗ щодо діагностики засновані на результатах клінічних досліджень; вони не включають оцінку якості продуктів або процесу виробництва. Перед впровадженням будь-яких нових продуктів необхідно переконатись, що ці продукти відповідають місцевим або міжнародним регуляторним вимогам.

2.5 Методи фенотипового та генотипового тестування медикаментозної резистентності

2.5.1 Фенотипове ТМЧ

Лікування ТБ за останні роки суттєво змінилось, рекомендуються нові лікарські засоби та схеми лікування; тому визначення ЛС-ТБ були переглянуті належним чином. Оновлені визначення (26):

- пре-ШЛС-ТБ – це ТБ, спричинений штамами *M. tuberculosis*, що відповідають визначенню МЛС/Риф-ТБ та також є резистентними до FQ; та
- ШЛС-ТБ – це ТБ, спричинений штамами *M. tuberculosis*, що відповідають визначенню МЛС/Риф-ТБ та також є резистентними до FQ та принаймні до ще одного лікарського засобу групи А (тобто BDQ або LZD).

Ці зміни мають значення для держав-членів, зокрема для покращення виявлення резистентності до FQ та BDQ. Крім того, зростає попит на ТМЧ для інших нових та перепрофільованих препаратів.

Непряме фенотипове ТМЧ на твердих (СЛБ, агар 7Н10, агар 7Н11) та рідких середовищах (бульйон 7Н9, система BACTEC Mycobacterial Growth Indicator Tube [MGIT]) є надійним та відтворюваним стандартом для багатьох протитуберкульозних препаратів (27). У посібнику з ТМЧ у **Вебдодатку С** зібрано рекомендації ВООЗ щодо фенотипового та генотипового ТМЧ, а також критичні концентрації для Ра та Сs, що були встановлені у 2023 році (**Вставка 2.11**). Надійні методи фенотипового ТМЧ представлені для RIF, INH, FQ, PZA, BDQ, LZD, AMK, STR CFZ, DLM, Ра та Сs. Фенотипове ТМЧ наразі не рекомендовано для EMB, ETO, протіонаміду, пара-аміносаліцилової кислоти (ПАК), імipенем-циластатину та меропенему (МРМ). У посібнику також міститься інформація про джерела чистих порошків для фенотипового ТМЧ, детальна інформація про методи приготування середовищ, що містять лікарські засоби, тлумачення та звітування про результати, а також контроль якості (КЯ).

Вставка 2.11. Програмна заява ВООЗ щодо оцінки критичних концентрацій претоманіду та циклосерину, 2023 рік

Ра та Сs застосовуються для лікування осіб з ЛС-ТБ, але не було встановлено методу фенотипового ТМЧ або критеріїв тлумачення для визначення резистентності. Для усунення цієї прогалини на початку було встановлення КК для цих лікарських засобів, враховуючи епідеміологічні порогові значення та фармакокінетичні (ФК), фармакодинамічні (ФД) та клінічні дані, за можливості.

ВООЗ ініціювала систематичний пошук та аналіз наявних доказів, згодом оцінені ТКГ.

Після перевірки доказів та рекомендацій ТКГ, ВООЗ зробила такі програмні заяви:

1. Для ТМЧ претоманіду необхідно застосовувати дві тестові концентрації (0,5 та 2,0 мг/л) за методом MGIT з таким тлумаченням результатів:

- ☐ відсутність росту при 0,5 мг/л = чутливість;
- ☐ ріст при 0,5 мг/л та відсутність росту при 2,0 мг/л = чутливість (з додаванням коментаря до лабораторного звіту із зазначенням наявності невизначеного тлумачення цього результату та необхідності подальшого спостереження за пацієнтом); та
- ☐ ріст при 2,0 мг/л = резистентність.

2. Для ТМЧ Сs необхідно застосовувати критичну концентрацію 16 мг/л за методом MGIT.

Примітки:

- ☐ Ізоляти *Mtb* лінії 1 часто демонструють мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) у діапазоні 0,5-2,0 мг/л.
- ☐ Результати у цьому діапазоні важче тлумачити, а чутливість не є гарантованою
- ☐ Комбіновані схеми ВРaLM або ВРaL можуть зберігати клінічну ефективність, навіть якщо МІК для Ра знаходиться в діапазоні 0,5-2,0 мг/л (низька доступність клінічних даних).
- ☐ ВООЗ перегляне цю рекомендацію після появи додаткових клінічних доказів ефективності схем на основі Ра для ізолятів з МІК у діапазоні 0,5-2,0 мг/л.

Міркування щодо впровадження

Міркування щодо впровадження для Pa

- Дві концентрації бажано тестувати одночасно. Послідовне тестування одного ізоляту засновано на місцевій частоті ізолятів L1 або ізолятів з МІК 0,5 мг/л або вище.
- Рекомендації для ізолятів з МІК у діапазоні 0,5-2,0 мг/л:
 - продовжувати схему BPaL/M; та
 - продовжувати подальше спостереження – у разі поганої бактеріологічної або клінічної реакції, розглянути зміну схеми лікування (28).

Міркування щодо впровадження для Cs

- Критичну концентрацію для Cs можна застосовувати як сурогатний показник резистентності до теризидону (TRD).
- Враховуючи відому відсутність термостійкості Cs, вихідні розчини необхідно зберігати за температури від –80 °C до –60 °C (не за температури –20 °C) до 1 року, але їх не можна повторно заморожувати після використання.

Подальші дослідження

Подальші дослідження для Pa та Cs

Загальні теми подальших досліджень для Pa та Cs:

- подальші обстеження та характеристика нових та відомих молекулярних механізмів резистентності для Pa та Cs, а також вирішення невизначеності в анотації генів, пов'язаних з резистентністю;
- подальші обстеження та встановлення граничних значень для ТМЧ для Pa та Cs з використанням середовищ, відмінних від MGIT, включаючи мікророзведення у бульйоні;
- терапевтичні тести на контроль лікарських засобів для визначення підходів до коригування дози у пацієнтів, у яких спостерігається токсична дія; та
- тенденції МІК за часом шляхом рутинних спостережень.

Подальші дослідження для Pa

Спеціальні теми подальших досліджень для Pa:

- репрезентативна вибірка у популяції для розуміння географічного розподілу L1 за статусом RIF;
- операційні дослідження оцінки клінічних результатів у осіб з L1 та ізолятами з МІК 0,5 мг/л або більше у осіб, які отримували BPaL, BPaLM та інші схеми лікування;

Нове визначення ШЛС-ТБ вимагає результатів ТМЧ для FQ, BDQ та LZD; тому було віддано пріоритет тестуванню на виявлення резистентності до BDQ та LZD, особливо тестуванню на виявлення резистентності до BDQ. Фенотипове ТМЧ для BDQ та LZD можна проводити з використанням середовища MGIT або Міддлбрука 7H11. Ліофілізовані флакони з порошком BDQ для використання з MGIT виготовляються компанією Becton Dickinson та представлені у каталозі Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами (29). Крім того, чиста лікарська речовина BDQ для застосування в рамках фенотипового ТМЧ надається безкоштовно компанією BEI Resources Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) (30); однак, необхідно покрити вартість кур'єрської доставки. Також представлена інформаційна примітка, у якій описано процес запиту (31). Компанія BEI Resources також надає ТМЧ та Ра. Порошок LZD надає компанія Sigma (PZ0014–5MG) або Cayman Chemical (CAS 65800–03–3). У посібнику з ТМЧ у **Вебдодатку С** наведено конкретну інформацію про джерела порошоків лікарських засобів, що застосовуються для фенотипового ТМЧ.

Важливо контролювати нові серії розчинів лікарських засобів, щоб швидше виявляти проблеми якості або ефективності. Може бути недостатньо протестувати лише один еталонний штамп при КК через можливі зміни в ізолятах. Більш надійним способом контролю змін є включення кількох розведень вище та нижче КК, щоб переконатись, що використаний еталонний штамп діє належним чином.

Актуальні КК для всіх лікарських засобів наведено у **Таблиці 2.9** та **Таблиці 2.10**; вони були адаптовані з Таблиць 1 та 2 **Вебдодатку С**.

Таблиця 2.9. Критичні концентрації для препаратів першої лінії, рекомендованих для лікування лікарсько-чутливого ТБ

Лікарський засіб	Скорочення	КК (мкг/мл) для ТМЧ залежно від середовища ^a			
		Середовище Левенштайна-Єн сена	Середовище Міддлбрука 7H10	Середовище Міддлбрука 7H11	БАСТЕС Рідка культура MGIT
Рифампіцин	RIF	40,0	0,5	1,0	0,5 ^b
Ізоніазид ^c	INH	0,2	0,2	0,2	0,1
Етамбутол ^d	EMB	2,0	5,0	7,5	5,0
Піразинамід ^e	PZA	–	–	–	100
Моксифлоксацин	MXF (КК)	1,0	0,5	0,5	0,25

КК: критична концентрація; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами; MGIT: пробірка з індикатором росту мікобактерій; MTBC: комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; HC-rNAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот на основі зворотної гібридизації високої складності; ТБ: туберкульоз.

Лікарські засоби: EMB: етамбутол; INH: ізоніазид; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин.

- ^a Рекомендується використовувати метод непрямої пропорції. Інші методи з посівом на тверде поживне середовище (такі як коефіцієнт стійкості або абсолютна концентрація) не були адекватно підтверджені для протитуберкульозних препаратів.
- ^b Виявлення резистентності до RIF за допомогою системи BASTEC MGIT 960 має обмеження і не може виявити клінічно значущу стійкість у певних ізолятах. Виявлення стійкості, що надає мутації у всьому гені *groB* за допомогою секвенування ДНК, може бути найбільш надійним методом виявлення резистентності до RIF.
- ^c Пацієнти з ізолятами MTBC, стійкі до КК, можуть ефективно лікуватися INH з високою дозою. Раніше для визначення штамів, що можна ефективно лікувати з використанням вищої дози, застосовувалась вища концентрація INH (0,4 мкг/мл у MGIT); однак молекулярні моделі резистентності до INH можуть бути надійнішими для прогнозування результатів пацієнтів, ніж фенотипове ТМЧ.
- ^d Усі методи фенотипового ТМЧ EMB дають непослідовні результати. Genoscholar PZA-TB LPA є єдиним HC-rNAAT, рекомендованим для PZA.
- ^e Виявлення стійкості, що надає мутації в гені *rpsA*, за допомогою секвенування ДНК, може бути найнадійнішим методом виявлення резистентності до PZA, хоча є нові свідчення про мутаційну резистентність не-*rpsA* до PZA.⁸

Таблиця 2.10. Критичні концентрації та клінічні критичні точки для лікарських засобів, рекомендованих для лікування МЛС/Риф-ТБ

Група	Лікарський засіб	Скорочення	КК (мкг/мл) для ТМЧ залежно від середовища			
			Середовище Левенштайна-Єнсена	Середовище Міддлбрука 7Н10	Середовище Міддлбрука 7Н11	Рідка культура ВАСТЕС MGIT
Група А	Левофлоксацин (КК)	LFX ^a	2,0	1,0	–	1,0
	Моксифлоксацин (КК)	MXF ^a	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 В	Клофазимін	CFZ	–	–	–	1,0
	Циклосерин/теризидон	CS/TRD	–	–	–	16,0
Група С	Етамбутол ^d	EMB	2,0	5,0	7,5	5,0
	Делапанід ^e	DLM	–	–	0,016	0,06
	Піразинамід ^f	PZA	–	–	–	100,0
	Імпіненем-циластатин	IMP/CLN	–	–	–	–
	Меропенем	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	–	5,0
	Протіонамід	PTO	40,0	–	–	2,5

Операційний
довідник ВООЗ
щодо
туберкульозу.
Модуль 3:
діагностика

Група	Лікарський засіб	Скорочення	КК (мкг/мл) для ТМЧ залежно від середовища			
			Середовище Левенштайна-Єнсена	Середовище Міддлбрука 7Н10	Середовище Міддлбрука 7Н11	Рідка культура ВАСТЕС MGIT
	Пара-аміносаліцилова кислота	ПАСК	–	–	–	–
Інше	Претоманід	Ра	–	–	–	0,5 ^h 2,0 ^h

ККТ: клінічна критична точка; КК: критична концентрація; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; СЛЄ: середовище Левенштайна-Єнсена; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; MGIT: пробірка з індикатором росту мікобактерій.

Лікарські засоби: АМК: амікацин; СС: циклосерин; ДЛМ: деламанід; ЛФХ: левофлоксацин; МФХ: моксифлоксацин; РЗА: піразинамід; СТР: стрептоміцин; ТРД: теризидон.

^aКК ЛФХ та МФХ для СЛЄ встановлені, незважаючи на дуже обмежені дані.

^bКонцентрація ККТ для 7Н10 та MGIT застосовується до МФХ з високою дозою (тобто 800 мг щодня).

^cКК для СС можна застосовувати як сурогатний показник резистентності до ТРД.

^dТМЧ не є надійним та відтворюваним, і воно не рекомендується.

^eДЛМ необхідно зберігати подалі від джерел світла та тепла відповідно до паспорту безпеки матеріалів виробника.

^fРЗА вважається ефективним лікарським засобом лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість в лабораторії забезпечення якості.

^gАМК та СТР розглядаються лише у разі крайніх схем або індивідуалізованого лікування, та лише якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість.

^hВідсутність росту при 0,5 = чутливість; ріст при 0,5 та відсутність росту при 2,0 = чутливість, але з коментарем щодо невизначеності; ріст при 2,0 = резистентність. *Джерело:* адаптовано з Таблиці 3 у **Ведодатку С**.

2. Тести на ТБ
3
рекомендаціям
и ВООЗ

2.5.2 Повногеномне секвенування

Фенотипове ТМЧ залишається стандартом для більшості протитуберкульозних препаратів; однак цей метод є повільним та вимагає спеціалізованих виробничих потужностей та висококваліфікованого персоналу. Генотипове ТМЧ (або молекулярне ТМЧ) може подолати деякі недоліки фенотипового ТМЧ та доповнює фенотипове ТМЧ як стандарт при тестуванні на виявлення резистентності до RIF, EMB та PZA. Наразі доступні mWRD для ТМЧ можуть застосовуватись для виявлення специфічних мутацій що демонструють фенотипову резистентність. Молекулярні експрес-тести на виявлення резистентності до RIF, INH та FQ можуть бути впроваджені у децентралізованих умовах; такі тести можуть швидко давати результати для повідомлення про вибір початкової схеми лікування в очікуванні на подальше ТМЧ для інших протитуберкульозних препаратів.

Секвенування ДНК за допомогою технологій СНП є методом виявлення мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю до багатьох протитуберкульозних препаратів (32). ТМЧ на основі СНП може зменшити потребу у фенотиповому ТМЧ при прийнятті рішень щодо лікування пацієнтів; це може бути особливо важливим для лікарських засобів, для яких фенотипове ТМЧ є ненадійним, або за неможливості проведення фенотипового ТМЧ.

СНП включає методи, які засновані на секвенуванні кількох фрагментів ДНК паралельно з подальшим біоінформаційним аналізом для складання послідовностей. Технології можна використовувати для визначення нуклеотидної послідовності цілого геному (тобто ПГС) або частини геному (тобто, цільового СНП) за один цикл секвенування. ПГС та цільове СНП рекомендуються для використання в рамках епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ та для ТМЧ.

ПГС є потужним інструментом для виявлення мутацій та є еталонним тестом для підтвердження мутацій; однак він залежить від наявності ізоляту культури та затримок у вирощуванні мікроорганізму (33). Каталог мутацій ВООЗ (23) забезпечує стандартизовану методологію для асортименту аналітичних засобів для аналізу результатів СНП та тлумачення мутацій. Інструменти можна використовувати як для ПГС, так і для цільового СНП.

Фенотипове ТМЧ застосовується для класифікації резистентності, особливо для нових лікарських засобів, де резистентність не є повністю встановленою. Якщо все більше даних фенотипового ТМЧ зіставлятимуться з даними ПГС у каталозі, ефективність каталогу та користь ПГС для нових лікарських засобів покращуватимуться. Авторам рекомендується завантажувати дані на портал щодо секвенування ТБ (34).

Застосування ПГС та фенотипового ТМЧ наразі є стандартом для RIF та PZA через обмеження фенотипового ТМЧ лише для цих лікарських засобів.

У **розділі 2.4.4** описано тести цільового СНП 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 та STR.

У **Таблиці 2.11** представлено огляд діагностичних підходів, рекомендованих ВООЗ, еталонних методів та клінічного тлумачення для протитуберкульозних препаратів.

Таблиця 2.11. Діагностичні підходи, рекомендовані ВООЗ, еталонні методи та клінічне тлумачення для протитуберкульозних препаратів

Лікарський засіб		Генотипове ТМЧ	Фенотипове ТМЧ	Еталонний метод	Коментар
Протитуберкульозні препарати першої лінії	Рифампіцин	WRD LPA Цільове СНП	MGIT може бути ненадійним аналізом для ізолятів з мутаціями граничної резистентності	MGIT та секвенування ДНК всього гена <i>rpoB</i>	Будь-які мутації (за виключенням мовчазних мутацій), що спостерігаються у гіперваріабельній ділянці 81bp RRDR ^a гена <i>rpoB</i> , пов'язані з резистентністю до RIF. У деяких випадках мутації у гені <i>rpoB</i> за межами RRDR пов'язані з резистентністю до RIF, що вимагатиме лікування ЛС-ТБ. Секвенування необхідно розглядати у разі високої підозри на резистентність.
		Автоматизовані NAAT середньої складності Автоматизовані NAAT низької складності LPA Цільове СНП	Надійний та відтворюваний під час тестування КК у всіх середовищах	MGIT	У разі виявлення специфічних мутацій промотора <i>inhA</i> за відсутності будь-яких мутацій <i>katG</i> ефективним є підвищення дози INH. Для вибору пацієнтів в рамках схеми (H)RZE-LFX перевагу віддають NAAT та LPA низької та середньої складності для виявлення RIF та INH. Резистентність до RIF слід виключити до розглядання схеми Hr-TB, а резистентність до FQ слід виключити якнайшвидше Цільове СНП (для швидшого отримання результатів) або фенотипове ТМЧ необхідно розглядати у разі високої підозри на резистентність та чутливості початкового експрес-тесту.

2.
Тести
на ТБ з
рекоме
ндація
ми
ВООЗ

9 4

Лікарський засіб		Генотипове ТМЧ	Фенотипове ТМЧ	Еталонний метод	Коментар
Протитуберкульозні препарати другої лінії групи А	Левовфлоксацин	Автоматизовані NAAT низької складності LPA Цільове СНП	Надійне та відтворюване під час тестування КК у СЛЄ, середовищах 7H10 та MGIT ^a	MGIT	Штами з відомими або припущеними мутаціями резистентності слід вважати стійкими. Більшість штамів без мутацій необхідно класифікувати як чутливі; однак штам без мутацій, виявлених за допомогою NAAT або LPA, все ще може бути стійким. Цільове СНП (для швидшого отримання результатів) або фенотипове ТМЧ необхідно розглядати у разі високої підозри на резистентність.
	Моксифлоксацин (КК)	Автоматизовані NAAT низької складності LPA Цільове СНП	Надійне та відтворюване під час тестування КК у СЛЄ, середовищах 7H10, 7H11 та MGIT ^a	MGIT	Штам ТБ без мутацій, виявлених за допомогою LPA або Xpert MTB/XDR, все ще може бути стійким. Для підтвердження концентрацій КК та ККТ необхідно застосовувати цільове СНП (для швидшого отримання результатів) або фенотипове ТМЧ.
	Моксифлоксацин (ККТ)	Автоматизовані NAAT низької складності LPA Цільове СНП	ККТ для 7H10 та MGIT застосовується до моксифлоксацину з високою дозою (тобто 800 мг щодня)	MGIT	MFХ, навіть при високій дозі, навряд чи буде ефективним при стійкості до ККТ концентрації або якщо будуть виявлені певні мутації високого довірчого інтервалу, пов'язані з високими МІК.

Операц
ійний
довідни
к **ВООЗ**
щодо
туберк
ульозу.
Модуль
3:
діагнос
тика

Лікарський засіб		Генотипове ТМЧ	Фенотипове ТМЧ	Еталонний метод	Коментар
Протитуберкульозні препарати другої лінії групи А	Бедаквілін	Цільове СНП	КК встановлено для тестування в середовищах 7H11 та MGIT	MGIT	В ідеалі, цільове СНП (для швидшого отримання результатів) або фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування. Якщо ТМЧ на вихідному рівні не проводиться, ТМЧ необхідно проводити з першим штамом, ізольованим зі зразка пацієнта під час контролю лікування. ^b
	Лінезолід	Цільове СНП	КК, встановлені для тестування в середовищах 7H10, 7H11 та MGIT	MGIT	В ідеалі, цільове СНП (для швидшого отримання результатів) або фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування. Якщо ТМЧ на вихідному рівні не проводиться, ТМЧ необхідно проводити з першим штамом, ізольованим зі зразка пацієнта під час контролю лікування. ^b
Протитуберкульозні препарати другої лінії групи В	Клофазимін	Цільове СНП	КК, встановлені лише для тестування середовища MGIT	MGIT	В ідеалі, цільове СНП (для швидшого отримання результатів) або фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування. Якщо ТМЧ на вихідному рівні не проводиться, ТМЧ необхідно проводити з першим штамом, ізольованим зі зразка пацієнта під час контролю лікування. ^b
	Циклосерин	Наразі немає швидкого методу виявлення резистентності	КК було встановлено лише для CS у середовищі MGIT	MGIT	В ідеалі, фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування. Якщо ТМЧ на вихідному рівні не проводиться, ТМЧ необхідно проводити з першим штамом, ізольованим зі зразка пацієнта під час контролю лікування. ^b
	Теризидон				

2. Тести
на ТБ з
рекоменд
аціями
ВООЗ

Лікарський засіб		Генотипове ТМЧ	Фенотипове ТМЧ	Еталонний метод	Коментар
Протитуберкульозні препарати другої лінії групи С	Етамбутол	Наразі немає швидкого методу виявлення резистентності до ЕМВ	ТМЧ не є надійним та відтворюваним	MGIT та секвенування ДНК всього гена <i>embB</i>	Як генотипове, так і фенотипове ТМЧ не є надійними. Якщо ЕМВ застосовується в рамках схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, його не можна вважати ефективним лікарським засобом цієї схеми. Фенотипове ТМЧ може призвести до поганої відтворюваності специфічних мутацій; тому перевагу віддають тестуванню у комбінації з фенотиповим ТМЧ та секвенуванням ДНК.
	Деламанід	Наразі не існує швидкого методу для виявлення резистентності.	КК встановлено для тестування в середовищах 7H11 та MGIT	MGIT	В ідеалі, фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування. Якщо ТМЧ на вихідному рівні не проводиться, ТМЧ необхідно проводити з першим штамом, ізольованим зі зразка пацієнта під час контролю лікування. ^a
	Піразинамід	Цільове СНП LPA	Метод ТМЧ стандартизований в MGIT Помилково стійкі результати можна виявити, якщо інокулят ТМЧ неправильно підготовлено	MGIT та секвенування ДНК гена <i>rpsA</i>	У лабораторії із забезпеченням якості чутливий результат ТМЧ для PZA може бути використаний для керівництва включенням PZA до схеми лікування ЛС-ТБ. У разі виявлення резистентності не слід включати PZA; однак його не слід вважати ефективним лікарським засобом.

Операц
ійний
довідни
к **ВООЗ**
щодо
туберк
ульозу.
Модуль
3:
діагнос
тика

Лікарський засіб		Генотипове ТМЧ	Фенотипове ТМЧ	Еталонний метод	Коментар
Проти туберкульозі препарати другої лінії групи С	Амікацин (або стрептоміцин)	Автоматизовані NAAT низької складності Цільове СНП (для АМК та STR) LPA ^b (для АМК)	КК було встановлено для тестування у СЛЄ, середовищах Міддлбрука та MGIT	MGIT	Ін'єкційні препарати більше не входять до схеми лікування ЛС-ТБ. Однак, тестування необхідно здійснювати, якщо планується застосування АМК або STR в індивідуалізованій схемі лікування ЛС-ТБ. Штам без мутацій у генах <i>rrs</i> та <i>eis</i> , виявлених за допомогою генотипових аналізів, все ще може бути стійким до АМК; це необхідно підтвердити за допомогою фенотипового ТМЧ ^c . При застосуванні STR фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування, за можливості.
	Іміпенем-циластатин Меропенем	Наразі немає швидкого методу виявлення резистентності	КК не було встановлено для жодного середовища ТМЧ	Н/З	ТМЧ не рекомендується, оскільки як IMP, так і MPM є дуже нестабільними у рідких середовищах.
	Етіонамід	Автоматизовані NAAT низької складності Автоматизовані NAAT середньої складності LPA Цільове СНП	ТМЧ не є надійним і відтворюваним	Секвенування ДНК промоторної області <i>inhA</i> та генів <i>etA</i> та <i>ethR</i>	Тіоаміди (ЕТО та РТО) не слід включати у разі виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю.
	Пара-аміносаліцилова кислота	Наразі немає швидкого методу виявлення резистентності	КК не було встановлено для жодного середовища ТМЧ	Н/З	ТМЧ наразі не рекомендується.

2.
Тести
на ТБ з
рекоме
ндація
ми
ВООЗ

Лікарський засіб		Генотипове ТМЧ	Фенотипове ТМЧ	Еталонний метод	Коментар
Інше	Претоманід	Наразі немає швидкого методу виявлення резистентності	КК було встановлено лише для середовищ MGIT	MGIT	В ідеалі, фенотипове ТМЧ необхідно проводити на початку лікування. Якщо ТМЧ на вихідному рівні не проводиться, ТМЧ необхідно проводити з першим штамом, ізольованим зі зразка пацієнта під час контролю лікування. ^c

ККТ: клінічна критична точка; КК: критична концентрація; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий ТБ; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; Нрез-ТБ: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; СЛЄ: середовище Левенштайна-Єнсена; LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; MGIT: пробірка з індикатором росту мікобактерій; МІК: мінімальна інгібуюча концентрація; Н/З: не застосовується; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; RRDR: ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину; SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; ТБ: туберкульоз; ПГС: повногеномне секвенування; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

Лікарські засоби: AMK: амікацин; CS: циклосерин; EMB: етамбутол; ETO: етіонамід; FQ: фторхінолон; HREZ: ізоніазид (H), рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z); IMP: імipенем; INH: ізоніазид; LFX: левофлоксацин; MPM: меропенем; MFX: моксифлоксацин; PTO: протіонамід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; STR: стрептоміцин.

^aКК LFX та MFX для СЛЄ встановлені, незважаючи на обмежені дані.

^bФенотипове ТМЧ необхідно здійснювати для штамів, виділених у осіб під час контролю лікування. У разі виявлення резистентності штами необхідно зберігати, а також, за можливості, проводити ПГС для збору даних про мутації, пов'язані з резистентністю.

^cSL-LPA не охоплюють відповідну область гена *rrs* або інших генів, пов'язаних з резистентністю до STR.

Джерело: адаптовано з Таблиці 3 у **Ведодатку С**.

Операц
ійний
довідни
к **ВООЗ**
щодо
туберк
ульозу.
Модуль
3:
діагнос
тика

2.6 Тести на виявлення туберкульозної інфекції

Туберкульозна інфекція – це стан стійкої імунної відповіді на антигени *Mtb*, що не має ознак клінічно виявленого ТБ (35). У осіб з туберкульозною інфекцією відсутні ознаки або симптоми ТБ, інфекції, спостерігаються нормальні або стабільні рентгенограми органів грудної клітини (РОГК) та негативні результати мікробіологічних тестів (за наявності таких тестів). За оцінками, прибл. 25 % людей у світі заражені *Mtb* (1), з яких у 5-10 % ТБ розвинеться протягом усього життя (36). Цей ризик набагато вищий у осіб з певними епідеміологічними факторами (наприклад, нещодавній контакт з особою з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень), соціальні характеристики (низький соціально-економічний статус або недоїдання) та демографічні характеристики (наприклад, дуже маленькі діти або люди похилого віку) або клінічні стани, що послаблюють імунну систему (наприклад, ВІЛ-інфекція, цукровий діабет або імуносупресорні препарати) (37–39).

У осіб з такими факторами ризику ПЛТ може бути ефективною для здоров'я населення. Однак, впровадження ПЛТ передбачає проблеми з точки зору пріоритетності програм, небажання фахівців у сфері охорони здоров'я лікувати осіб без симптомів, дотримання схеми лікування, наявності відповідних лікарських засобів та форм, витрат, вимог до систем охорони здоров'я та відповідних осіб, а також доступу до безкоштовного скринінгу та тестування на виявлення туберкульозної інфекції. ПЛТ може спричиняти побічні реакції на лікарські засоби (хоча вони рідко бувають серйозними) у осіб, які зазвичай здорові. Отже, ПЛТ рекомендується лише для груп високого ризику ТБ, де переваги ПЛТ суттєво переважають ризики.

Ризик ТБ є вищим у осіб з позитивним результатом тесту на виявлення туберкульозної інфекції, ніж у осіб з тими ж факторами ризику, але з негативним результатом тесту на виявлення туберкульозної інфекції. Крім того, важливо проводити тестування на виявлення туберкульозної інфекції, оскільки у осіб з позитивним результатом тесту більше шансів отримати користь від ПЛТ, ніж у осіб з негативним результатом; тому ПЛТ буде найбільш ефективною для здоров'я населення, якщо передбачатиме оцінку ризику разом з результатами тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Отже, розширення ПЛТ створює необхідність у розширенні можливостей у сфері тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Однак відсутність тестування на виявлення туберкульозної інфекції не має перешкоджати ПЛТ, особливо для контактів пацієнтів з ТБ у віці до 5 років та людей, які живуть з ВІЛ (41).

ВООЗ рекомендує три класи тестів на виявлення туберкульозної інфекції: TST, TBST та IGRA (**Вставка 2.12**). Про ці тести детально описано у підрозділі нижче.

Вставка 2.12. Рекомендації ВООЗ щодо тестів на виявлення туберкульозної інфекції (6)

Шкірні тести на антигени *Mycobacterium tuberculosis* можуть застосовуватись для виявлення туберкульозної інфекції.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

Для тесту на виявлення туберкульозної інфекції можна застосовувати туберкуліновий шкірний тест або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону.

(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

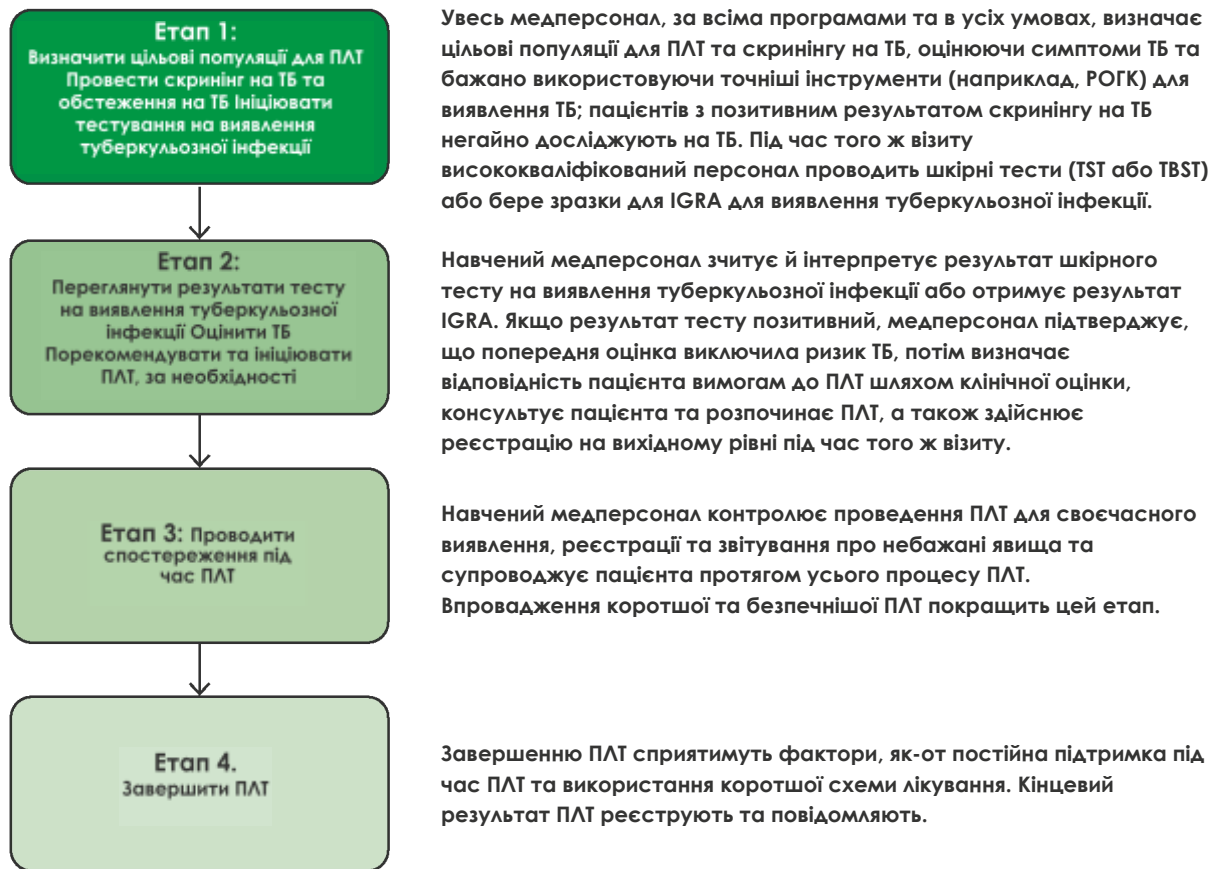
Примітка:

- Тестування на виявлення туберкульозної інфекції не є обов'язковою умовою для початку ПЛТ у дітей у віці до 5 років, які є побутовими контактами осіб з активною формою ТБ. Проте тестування на виявлення туберкульозної інфекції підвищує впевненість у тому, що люди отримають користь від ПЛТ.

2.6.1 Каскадна допомога проти туберкульозної інфекції

Визначення, тестування, оцінка та лікування осіб з туберкульозною інфекцією є багатоетапним процесом, що має назву «каскадна допомога проти туберкульозної інфекції» (40). Систематичний огляд продемонстрував, курс лікування завершило менше 20 % осіб, які брали участь у ПЛТ, внаслідок втрат (40). У польових умовах 70-80 % втрат спостерігалось до початку ПЛТ. Різні практичні та програмні проблеми обмежують доступ до тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Необхідно враховувати вплив цих проблем на каскадну допомогу на місцевому рівні, а також вживати заходів для вирішення визначених проблем. Спрощений чотириетапний процес представлено на **рис. 2.3**.

Рис. 2.3. Спрощена чотириетапна людиноцентрична каскадна допомога проти туберкульозної інфекції



РОГК: рентгенограма органів грудної клітини; IGRA: аналіз на вивільнення гамма-інтерферону; ТБ: туберкульоз; TBST: шкірний тест на антигени *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛТ: профілактичне лікування ТБ; ТШП: туберкулінова шкірна проба.

Кого необхідно тестувати на наявність туберкульозної інфекції?

Рішення про тестування на виявлення туберкульозної інфекції передбачає варіант ПЛТ. Тому тестування на виявлення туберкульозної інфекції необхідно проводити лише для популяцій з високим ризиком ТБ та осіб, які отримають найбільшу користь від ПЛТ. При прийнятті рішення про початок ПЛТ завжди необхідно враховувати ризик небажаних явищ, крім симптомів ТБ та результатів тесту на виявлення туберкульозної інфекції. У **Вставці 2.13** узагальнено групи, яким ВООЗ рекомендує ПЛТ, при цьому тестування не є обов'язковим для груп 1-5. Див. детальну інформацію у Модулі 1 оперативного довідника ВООЗ з туберкульозу (41).

Вставка 2.13. Групи, яким ВООЗ рекомендує ПЛТ (6)

Люди, які живуть з ВІЛ

1. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами повинні проходити ПЛТ у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям. Лікування також слід надавати тим, хто проходить антиретровірусну терапію, вагітним жінкам та тим, хто раніше проходив лікування туберкульозу, незалежно від ступеня імунодепресії та навіть якщо тестування на виявлення ТБ недоступне.
2. Немовлята у віці до 12 місяців, які живуть із ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та які навряд чи мають ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, повинні отримувати ПЛТ.
3. Дітям у віці від 12 місяців, які живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід пропонувати ПЛТ як частину комплексного пакету профілактики та допомоги ВІЛ-інфікованим людям, якщо вони живуть в умовах високої передачі ТБ, незалежно від контакту з особою із ТБ.
4. Усі діти, які живуть із ВІЛ, які успішно пройшли лікування ТБ, можуть проходити ПЛТ.

Побутові контакти хворих на ТБ (незалежно від ВІЛ-статусу)

5. Дітям у віці до 5 років, які є побутовими контактами осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід проводити ПЛТ, навіть якщо тест на виявлення ТБ недоступний.
6. Дітям у віці від 5 років, підліткам та дорослим, які є побутовими контактами осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, можна проводити ПЛТ.

Інші групи ризику ТБ

7. Особи, які починають антитілами до інгібіторів ФНП (анти-ФНП), або отримують діаліз, або готуються до трансплантації органів чи переливання крові, або мають силікоз, слід систематично перевіряти та лікувати туберкульозну інфекцію.
8. Систематичне тестування та лікування туберкульозної інфекції може розглядатися для ув'язнених, фахівців у сфері охорони здоров'я, іммігрантів з країн з великим поширенням ТБ, осіб, які вживають наркотичні засоби.

2.6.2 Туберкуліновий шкірний тест на виявлення туберкульозної інфекції

Стандартизований препарат туберкуліну з *Mtb*, що має назву «очищений білковий продукт (стандартний)» (ОБПС), у 1941 році вперше розробив Florence Seibert (42); з того часу туберкуліновий матеріал розроблявся за допомогою тих же методів та тестування відповідно до цього стандарту. Весь доступний у продажу туберкуліновий матеріал, крім шкірного тесту «наступного покоління», описаного нижче, виготовляється для отримання матеріалу ОБП, біоеквівалентного цьому стандартному ОБПС.

ОБПС містить суміш антигенів, зокрема деякі антигени, специфічні для *Mtb*, а також інші антигени, що містяться в НТМ та БЦЖ. Отже, хибнопозитивні реакції на ОБПС були описані у осіб із захворюванням, спричиненим НТМ, або з сенсibiлізацією до антигенів НТМ (43), а також у осіб, які пройшли вакцинацію БЦЖ, особливо якщо вони отримали БЦЖ більше одного разу або після дитячого віку (44).

Тестування за допомогою ОБПС є безпечним. Попри те, що важкі місцеві реакції з пухирями можна спостерігати у 2-3 % осіб, це істинно позитивні реакції, які є самообмеженими й самостійно загоюються. Алергічні реакції з генералізованим висипом спостерігаються менш ніж у 1 % осіб (45), а анафілаксія – лише у однієї на мільйон осіб (46). Відповідно до багаторічного досвіду, TST з використанням ОБПС є безпечним для вагітних та годуючих жінок (47). Див. детальний поетапний опис TST у **Додатку 4**.

2.6.3 Шкірні тести на виявлення туберкульозної інфекції з використанням *Mtb*-специфічних антигенів

Щоб зробити шкірний тест *in vivo* більш специфічним, деякі шкірні тести було розроблено з рекомбінантними антигенами *Mtb*. *Mtb*-специфічні тести ESAT-6 та CFP-10 застосовувались або як окремі білки, або в одному білку злиття, що поєднує два антигени. ВООЗ оцінила три тести, що продемонстрували прийнятну ефективність та можуть бути рекомендовані. Усі тести засновані на тому ж принципі, що й TST; тобто вводиться підшкірна ін'єкція рекомбінантних антигенів, а ущільнення оцінюється через 48-72 години. Див. резюме різних тестів, рекомендованих ВООЗ, у **Таблиці 2.12**. Слід зазначити, що станом на початок 2025 року доступ до тесту Су-TB TBST надавався в рамках Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами «Зупинимо туберкульоз» лише за 1,50 дол. США за тест; це сприяло впровадженню програм тестування на виявлення туберкульозної інфекції за низькою вартістю. Див. додаткову інформацію про тести, процедури та тлумачення результатів тестування на виявлення ТБ та трьох TBST у **Додатку 4**.

Таблиця 2.12. Порівняння шкірних тестів на виявлення інфекції, пов'язаної з *Mtb*

	Су-Тб (48)	Diaskintest (49)	C-TST (50)
Виробник	Інститут сироватки крові Індії	Generium	Anhui Zhifei Longcom
Рекомбінантний антиген та мікроорганізм, що використовуються для виробництва	Окремий рекомбінантний ESAT-6 та CFP-10 <i>Lactobacillus lactis</i>	Рекомбінантний білок злиття ESAT-6 та CFP-10 <i>Escherichia coli</i>	Рекомбінантний білок злиття ESAT-6 та CFP-10 <i>Escherichia coli</i>
Кількість антигену в одній дозі	0,05 мкг кожного рекомбінантного білка	0,2 мкг білка злиття	5 О
Додаткові компоненти	Динатрію гідрофосфату дигідрат, калію дигідрофосфату ортофосфат, калію хлорид, натрію хлорид, полісорбат 20 та фенол	Динатрію фосфату дигідрат, натрію хлорид, калію дигідрофосфат, полісорбат 80 та фенол	Динатрію гідрофосфат, калію дигідрофосфат, натрію хлорид, фенол та полісорбат 80
Вагітність і період лактації	Відсутність доказів небажаних явищ у вагітних або годуючих жінок та їхніх дітей в обмеженій когорті (< 500 жінок).	Дані відсутні	Дані відсутні
Протипоказання	Алергія на продукти з <i>Lactobacillus lactis</i>	- Гострі та хронічні (у стадії загострення) інфекції, відмінні від ТБ (можливого або ймовірного) - Соматичні та інші захворювання у стадії загострення - Поширені захворювання шкіри - Алергії - Епілепсія - Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу	- Діти у віці до 6 місяців або від 65 років, відносні протипоказання через відсутні дані щодо безпеки або точності для цих вікових груп - Пацієнти з гострими інфекційними захворюваннями (наприклад, кір, кашлюк, грип або пневмонія), гострим менінгітом з ураженням очей, гострим отитом середнього вуха та поширеними захворюваннями шкіри

CFP-10: білок культурального фільтрату 10; ESAT-6: рання секреторна антигенна мішень 6 кДа; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; ТБ: туберкульоз.

60

Операційний довідник ВООЗ щодо
туберкульозу. Модуль 3: діагностика

2.6.4 Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону

IGRA – це аналізи крові *in vitro*, що вимірюють інтерферон-гамма, що вивільняється циркулюючими лімфоцитами в цільній крові під час інкубації протягом ночі з впливом *Mtb*-специфічних антигенів (на основі імуноферментного аналізу [ELISA]) або кількість Т-лімфоцитів, що виробляють інтерферон-гамма (на основі модифікованого імуноферментного аналізу [ELISPOT]). У 2011 році BOOЗ опублікувала перші рекомендації щодо застосування IGRA для діагностики туберкульозної інфекції; до цього класу було включено три тести. Після рекомендації ТКГ, отриманих у січні 2025 року, BOOЗ оновила перелік тестів, що відповідають критеріям класу, підкріплений програмними заявами щодо їхнього застосування (**Вставка 2.14**). Тести, включені до класу, до яких застосовуються рекомендації BOOЗ:

- Qiagen's QuantiFERON-TB Gold Plus;
 - Oxford Immunotec T-SPOT®.TB;
 - Beijing Wantai's TB-IGRA;
- НОВЕ**
- SD Biosensor's STANDARD E TB-Feron ELISA; та
 - Diasorin's LIAISON QFT-Plus (CLIA).

До цього BOOЗ рекомендувала QuantiFERON Gold та QuantiFERON Gold In-Tube; однак виробник припинив їхнє виробництво.

Вставка 2.14. Програмна заява BOO щодо IGRA, 2025 рік

Нещодавно було розроблено нові та оновлені рішення в рамках IGRA для тестування на виявлення туберкульозної інфекції. BOOЗ запросила інформацію про ці технології безпосередньо у виробників та зробила публічний запит на отримання інформації у 2024 році. Вказані нижче IGRA мають достатньо незалежних доказів:

- STANDARD E TB-Feron (ELISA) – SD Biosensor;
- ASACIR.TB (ELISA) – Біологічний інститут у Хайкоу;
- ichroma IGRA-TB (FIA) – Boditech Med Inc.;
- LIAISON QuantiFERON Gold PLUS (QFT-Plus; CLIA) – Diasorin;
- Wantai TB-IGRA CLIA – Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co; та
- AdvanSure i3 TB-IGRA (CLIA) – Invitros (попередній власник LG Chem Ltd.).

Щоб оцінити ці тести та визначити можливість включення одного або декількох з них до чинних рекомендацій BOOЗ щодо IGRA, BOOЗ скликала зустріч ТКГ з діагностики ТБ та зміцнення лабораторій, що відбулась 20-24 січня 2025 року у м. Женева, Швейцарія.

Після перевірки наявних доказів та надання рекомендацій ТКГ, BOOЗ робить такі програмні заяви:

1. Ефективність STANDARD E TB-Feron ELISA та LIAISON QFT-PLUS (CLIA) є порівнянною з ефективністю IGRA, рекомендованих BOOЗ, для виявлення туберкульозної інфекції. Поточні рекомендації BOOЗ щодо застосування IGRA також дійсні для TB-IGRA (ELISA) від компанії Beijing Wantai та Qiagen QuantiFERON-TB Gold Plus.

2. Ефективність ASACIR.TB, ichroma IGRA-TB (FIA), Wantai TB-IGRA (CLIA) та AdvanSure i3 TB-IGRA (CLIA) не можна належним чином порівняти з ефективністю IGRA, рекомендованих BOOЗ, для виявлення туберкульозної інфекції.
3. Поточні рекомендації BOOЗ щодо застосування IGRA також дійсні для ELISA STANDARD E TB-Feron від компанії SD Biosensor та LIAISON QFT-PLUS (CLIA) від компанії DiaSorin.

Крім міркувань щодо впровадження, що ГПК висловило у 2011 році при рекомендації IGRA (5), ТКГ зазначила додаткові фактори під час зустрічі у січні 2025 року, як описано нижче.

Примітки:

- Через відсутність достатньої кількості даних для чотирьох тестів: Щодо ASACIR.TB (ELISA), ichroma IGRA-TB (FIA), AdvanSure i3 TB-IGRA (CLIA) та Wantai TB-IGRA (CLIA), ТКГ не змогла належним чином порівняти їхню ефективність з поточними IGRA, рекомендованими BOOЗ; це не передбачає занепокоєнь щодо самих тестів, а враховує відсутність достатньої кількості незалежних даних для надання рекомендацій. BOOЗ очікуватиме від виробників подання додаткових незалежних даних.
- В рамках первинного аналізу порівнювались парні результати досліджуваного діагностичного тесту з еталонним тестом; він включав відмінність у чутливості та специфічності, що вважалась ефективною для цієї порівняльної оцінки, особливо коли поширеність туберкульозної інфекції варіювалась залежно від досліджуваної популяції.
- В рамках порівняльних оцінок не оцінювалась ефективність тестування в підгрупах (наприклад, люди, які живуть з ВІЛ, діти та інші популяції з ослабленим імунітетом); однак дані з цих груп було включено, за можливості.
- Дослідження для LIAISON QFT-PLUS проводились у країнах з низьким тягарем епідемії ТБ; дані порівняльної оцінки у країнах з високим тягарем епідемії було включено як бажані для урізноманітнення доказів щодо ефективності тесту та повідомлення про впровадження нових технологій тестування.
- Дослідження для Wantai TB-IGRA (CLIA) проводилось в одній країні з високим тягарем епідемії (Китай).
- Дані щодо прогностичної точності розвитку активної форми ТБ для жодного з тестів не були представлені, що свідчить про тривалу прогалину в дослідженнях.
- Високий ризик систематичної помилки спостерігався в усіх дослідженнях, незалежно від досліджуваного діагностичного тесту.
- Порівняти та оцінити IGRA на основі окремих порівнянь з іншими тестами не

- Процедура тестування LIAISON є більш автоматизованою, ніж інші IGRA, та передбачає застосування того ж аналізатора для тестування на виявлення інших захворювань; однак програми мають враховувати витрати, пов'язані з приладами, обладнанням та реагентами. Витрати, зазначені виробником, можуть залежати від тесту та умов. Для стандартизованого ціноутворення та каталожного переліку для кожного досліджуваного діагностичного тесту необхідні рекомендації в рамках Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами.
- Рекомендації BOOЗ щодо діагностики засновані на результатах клінічних досліджень; вони не включають оцінку якості продуктів, коливання між серіями або процесу виробництва. До попередньої кваліфікації BOOЗ для IGRA необхідно забезпечити відповідність нових продуктів місцевим або міжнародно визнаним регуляторним вимогам перед впровадженням, таким як вимоги Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США.
- Застосовуються процеси впровадження нових тестів – нижче наведено приклади областей, що необхідно враховувати у процесі оновлення: реєстрація, ланцюжок поставок, лабораторна та клінічна підготовка, діагностичні алгоритми, СОП, програми ЗЯ, програми обслуговування та технічного обслуговування, моніторинг та оцінка, звітування про результати та інформаційні системи.
- Для всіх тестів на виявлення туберкульозної інфекції, включаючи IGRA, програми повинні контролювати вплив на ПЛТ.

Подальші дослідження

Дизайн дослідження має передбачати обмеження ризику систематичної помилки та занепокоєнь щодо застосування, відповідно до QUADAS-2, переглянутого інструменту для оцінки якості діагностичних тестів (51). Існує необхідність такого:

- оцінка рекомендованих тестів у різних географічних та епідеміологічних умовах, включаючи регіони з високим тягарем епідемії;
- оцінка рекомендованих тестів у субпопуляціях, куди їх спочатку не було включено (наприклад, люди, які живуть з ВІЛ, діти та інші особи з ослабленим імунітетом);
- оцінка відтворюваності тестування на виявлення туберкульозної інфекції;
- більш точна кількісна оцінка прямих та непрямих витрат для всіх досліджуваних діагностичних тестів, в ідеалі за допомогою аналізів часових затрат та трудових рухів;
- оцінка витрат та ефективності витрат для всіх досліджуваних діагностичних тестів; та
- оцінка доцільності, застосування, рівності, а також цінностей та уподобань

НОВЕ

У звіті ТКГ міститься оновлена інформація щодо генерування доказів для подальших оцінок ТКГ IGRA «у межах класу».

П'ять тестів можна згрупувати у три типи методів виявлення IGRA:

- ELISA (QFT-Plus, Wantai TB-IGRA, STANDARD E TB-Feron)
- ELISPOT (T-SPOT.TB) (52)
- CLIA (LIAISON QFT-PLUS)

На відміну від TST та TBST, IGRA, рекомендовані ВООЗ, вимагають добре обладнаної лабораторії та кваліфікованих лаборантів. Подібно до рекомендованих TBST, IGRA засновані на реакції лімфоцитів на *Mtb*-специфічні антигени (ESAT-6 та CFP-10), що вказує на те, що результати не залежать від попередньої вакцинації БЦЖ. Однак флеботомія у маленьких дітей обмежує застосування IGRA, а альтернативою є шкірні тести. Порівняння різних тестів IGRA узагальнено у **Таблиці 2.13** (що охоплює всі тести) та у **Вебдодатку D** (що охоплює лише нові продукти «у межах класу»). Надані вказівки сприяють процесу закупівлі та впровадження рекомендованих технологій та покращують догляд за пацієнтами.

Усі продукти, рекомендовані ВООЗ, має бути автоматично включено до переліку основних діагностичних засобів ВООЗ. Рекомендації ВООЗ щодо діагностики засновані на результатах клінічних досліджень; вони не включають оцінку якості продуктів або процесу виробництва. Перед впровадженням будь-яких нових продуктів необхідно переконатись, що ці продукти відповідають місцевим або міжнародним регуляторним вимогам.

Таблиця 2.13. Порівняння тестів IGRA

	Виробник	Антиген	Ключове робоче міркування	Інкубаційний період	Необхідне обладнання	Вимоги до персоналу
QuantiFERON® -TB Gold Plus (ELISA)	QIAGEN	ESAT-6 та CFP-10, що моделюють пептиди	Сторонній Потрібен зчитувач ELISA	16-24 години	Термостат Центрифуга Промивач і перемішувач планшетів Зчитувач ELISA	Флеботоміст, технік, який має досвід роботи з ELISA
Wantai TB-IGRA (ELISA)	Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co Ltd	Рекомбінантний білок злиття CFP-10 та ESAT-6	Сторонній Потрібен зчитувач ELISA	20-24 години	Термостат Центрифуга Промивач і перемішувач планшетів Зчитувач ELISA	Флеботоміст, технік, який має досвід роботи з ELISA
T-SPOT.TB (ELISPOT)	Oxford Immunotec	ESAT-6 та CFP-10, що моделюють пептиди	Клітини крові необхідно відділяти у боксі бокс біологічної безпеки II рівня	16-20 години	Лімфоцитарний лічильник Волога камера з 5 % CO ₂ Центрифуга Промивач і перемішувач планшетів Зчитувач ELISPOT	Флеботоміст, технік, який має досвід роботи з ELISPOT
STANDARD E TB-Feron (ELISA)	SD Biosensor	Рекомбінантні білки ESAT-6, CFP-10 та TB7.7	Сторонній Потрібен зчитувач ELISA	16-20 години	Термостат Центрифуга Промивач і перемішувач планшетів Зчитувач ELISA	Флеботоміст, технік, який має досвід роботи з ELISA
LIAISON QFT-PLUS (CLIA)	Diasorin та Qiagen	Суміш пептидів ESAT-6 та CFP-10	Аналізатор LIAISON CLIA можна використовувати і при інших захворюваннях	16-20 години	Термостат Центрифуга Аналізатор LIAISON CLIA	Флеботоміст, технік, який має досвід роботи з CLIA

CFP-10: білок культурального фільтрату 10; CLIA: імунохемілюмінесцентний аналіз; ELISA: імуноферментний аналіз; ELISPOT: модифікований імуноферментний аналіз; ESAT-6: рання секреторна антигенна мішень 6 кДа; IGRA: аналіз на вивільнення гамма-інтерферону.

2. Тести на ТБ з
рекомендаціями ВООЗ

65

2.7 Тести, що ВООЗ рекомендує не застосовувати або рекомендує обмежити їхнє застосування

Відповідно до перевірки наявних даних, ВООЗ рекомендувала не застосовувати тести, що не надають надійної інформації для діагностики ТБ. У 2011 році ВООЗ рекомендувала не застосовувати доступні у продажу серологічні тести для діагностики ТБ легень та позалегеневого ТБ, оскільки наразі доступні у продажу серодіагностичні тести давали суперечливі та неточні результати, не спостерігалось доказів того, що ці доступні у продажу серологічні аналізи покращують результати пацієнтів, а тести давали високу частку хибнопозитивних та хибнонегативних результатів, що можуть мати негативний вплив на здоров'я людей (53).

Рекомендації ВООЗ стосуються лише цільового призначення; іноді навіть рекомендований тест не рекомендується застосовувати для конкретної мети. Наприклад, різні класи NAAT (LC-aNAAT, LC-mNAAT та MC-aNAAT) не рекомендуються для контролю відповіді на лікування.

Рекомендація ВООЗ передбачає, що тести на виявлення туберкульозної інфекції можна застосовувати у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (КНСД) для виявлення туберкульозної інфекції. Однак такі тести не потрібно застосовувати для діагностики ТБ легень або позалегеневого ТБ (**Вставка 2.15**) або для діагностики⁵ дорослих (включаючи ВІЛ-позитивних осіб) з підозрою на активну форму ТБ.

Вставка 2.15. Рекомендації ВООЗ щодо застосування TST та IGRA для діагностики ТБ (6)

Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA) та туберкулінові шкірні проби (TST) не слід застосовувати у країнах з низьким та середнім рівнем доходу для діагностики ТБ легень або позалегеневого ТБ або для діагностики дорослих (включаючи людей, які живуть з ВІЛ) з підозрою на активну форму ТБ.

(Сильна рекомендація)

⁵ Діагностика передбачає збір інформації про здоров'я людини, проведення тестів та встановлення діагнозу.

3. Стратегії та міркування щодо діагностичного тестування

3.1 Епідеміологічні міркування

Обираючи діагностичний тест, слід враховувати характеристики (тобто фактори ризику) досліджуваної популяції. Ці характеристики необхідно отримати з популяційних досліджень та мають включати частку таких осіб:

- особи з ТБ з резистентністю до RIF, INH та FQ;
- люди, які живуть з ВІЛ;
- люди з позалегеновим ТБ;
- діти з ТБ;
- особи з гострим захворюванням, які вимагають ранньої діагностики; та
- госпіталізовані та амбулаторні пацієнти.

Розуміння частки захворювань, стійкої до нещодавно введеного препарату (наприклад, BDQ), є особливо важливим на початкових етапах використання препарату, коли здатність до лікування може розширюватися швидше, ніж кількість ТМЧ.

3.2 Міркування щодо клінічної передбачуваності результатів та точності тесту

Прогностична цінність тесту залежить від поширеності ТБ у досліджуваній популяції. Поширеність ТБ у країні ефективно оцінюється в рамках національного дослідження поширеності ТБ. Дослідження поширеності необхідно проводити принаймні раз на 10 років. Якщо нещодавно не проводилось дослідження, ВООЗ вказує показники поширеності у річному глобальному звіті про ТБ (2). Ці показники засновані на кількості випадків ТБ, що щороку реєструються у державах-членах. Однак кількість зареєстрованих випадків не є надійним показником фактичної кількості осіб з ТБ. Як недостатнє звітування про діагностований ТБ (особливо у приватному секторі), так і недостатня діагностика (особливо у країнах з географічними або фінансовими перешкодами в отриманні доступу до медичних послуг) впливатимуть на зареєстровані випадки та на показники. Крім того, дані, надані ВООЗ, є національними, а регіональні відхилення у поширеності можуть вимагати застосування різних тестів у різних регіонах.

У **Таблиці 3.1** надано приклади орієнтованих результатів тестування на рівні популяції з автоматизованими NAAТ (низької та середньої складності) та ручними NAAТ (низької складності) в умовах з різним рівнем поширеності ТБ, на основі об'єднаних показників чутливості та специфічності, отриманих з публікації «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу»:

модуль 3: діагностика» (5). У Таблицях 3.2, 3.3 та 3.4 вказано ті ж параметри для виявлення резистентності до RIF, INH та FQ відповідно. У Таблицях 3.5 та 3.6 вказано параметри для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів першої та другої лінії з використанням комплексних рішень та тестів в рамках цільового СНП. Чутливість тесту може бути нижчою для активного епідеміологічного обстеження в контексті скринінгу популяції, оскільки у таких осіб захворюваність та бацилярне навантаження нижче. Обираючи тест, необхідно враховувати можливі компроміси між вищою або нижчою чутливістю та вищою або нижчою специфічністю, залежно від поширеності ТБ у конкретній країні (**Вставка 3.1**). Хибнонегативні результати можуть затримати лікування ТБ, тоді як хибнопозитивні результати можуть призвести до надмірного лікування осіб 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.

Крім географічної мінливості, відмінності у підходах до скринінгу на ТБ також можуть впливати на прогностичну цінність тестування на виявлення ТБ. Як правило, рішення про діагностику пацієнта з ТБ приймається відповідно до результатів оцінки симптомів та ознак ТБ. Однак у багатьох осіб з позитивним результатом посіву мокротиння на ТБ може не спостерігатись симптомів або спостерігатись надто незначні симптоми для того, щоб повідомляти про них, що призводить до затримки діагностики. Для покращення процесу виявлення випадків ТБ та виявлення осіб, які мають право на ПЛТ, ВООЗ оновила керівні принципи щодо скринінгу на ТБ (54). Для скринінгу на ТБ рекомендується кілька методів, включаючи скринінг за чотирма симптомами, РОГК (**Вставка 3.2**) та mWRD; для скринінгу людей, які живуть з ВІЛ, можна розглянути додаткове тестування у разі позитивного результату аналізу на С-реактивний білок (> 5 мг/л).

		Результат еталонного тесту		
		Позитивний	Негативний	
Результат досліджуваного діагностичного тесту	Позитивний	Істинно позитивний (ІП)	Хибнопозитивний (ХП)	Прогностична цінність позитивного результату = $IP/(IP + XP)$
	Негативний	Хибнонегативний (ХН)	Істинно негативний (ІН)	Прогностична цінність негативного результату = $IN/(XN + IN)$
		Чутливість = $IP/(IP + IN)$	Специфічність = $IN/(XP + IN)$	

Вставка 3.1. Вибір тестів на основі поширеності, чутливості та специфічності

На основі поширеності, чутливості та специфічності тесту можна скласти чотириклітинну таблицю (див. нижче). На прикладі когорти (наприклад, 1000 осіб) можна розрахувати кількість істинно позитивних, хибнонегативних та хибнопозитивних результатів тесту.

		Reference test		
		Positive	Negative	
Index test	Positive	True positive (TP)	False positive (FP)	Positive predictive value = $TP / (TP + FP)$
	Negative	False negative (FN)	True negative (TN)	Negative predictive value = $TN / (FN + TN)$
		Sensitivity = $TP / (TP + FN)$	Specificity = $TN / (FP + TN)$	

Приклад 1

У цьому прикладі поширеність оцінюється у 2,5 % в амбулаторних умовах у країні з високим тягарем епідемії. У когорті 1000 осіб буде 25 осіб з ТБ та 975 осіб без ТБ. Тест у цьому прикладі демонструє чутливість 90 % та специфічність 96 %. З 25 осіб з позитивним результатом тесту на ТБ, буде виявлено 22 особи з ТБ (тобто $25 \times 0,90 = 22$). Це істинно позитивні (ІП) результати. У трьох осіб з позитивним результатом тесту на ТБ, але без виявленого ТБ, спостерігаються хибнонегативні (ХН) результати. Таким чином, у цій когорті у 975 осіб немає ТБ (тобто $1000 - 25 = 975$). Специфічність 96 % призводить до того, що у 936 осіб будуть істинно негативні (ІН) результати (тобто $975 \times 0,96 = 936$). Результати для інших 39 осіб (тобто $975 - 936 = 39$) будуть хибнопозитивними (ХП). Таким чином, з 62 осіб з ТБ лише у 23 буде ІП результати (тобто $23 \text{ [ІП]} + 39 \text{ [ХП]} = 62$), що забезпечує прогностичну цінність позитивного результату (ПЦПР) 37 %.

Приклад 2

У цьому прикладі поширеність звернення пацієнтів до туберкульозної лікарні із симптомами ТБ становить 20 %. У когорті 1000 осіб у 200 осіб спостерігатиметься ТБ. Тест демонструє чутливість 73 % та специфічність 98 %. З 200 осіб з ТБ буде виявлено 146 (ІП) та не виявлено 54 (ХН). З 800 осіб без ТБ у 784 будуть негативні результати (ІН), а у 16 – позитивні результати (ХП).

Залежно від контексту тестування (наприклад, тестування осіб з симптомами, які звертаються до лікарні, або масштабне тестування осіб у громадах), поширеність ТБ у популяції змінюватиметься та призведе до різної кількості істинно позитивних та хибнонегативних результатів тесту.

Вставка 3.2. Вплив скринінгу з РОГК

РОГК як інструмент скринінгу може визначати осіб, які мають пройти початковий молекулярний тест. Таким чином, вона може зменшити кількість протестованих осіб та пов'язані витрати (але лише якщо вартість рентгенографії нижча за вартість тесту). Цей підхід може покращити клінічну передбачуваність щодо ТБ; отже, він має покращити прогностичну цінність молекулярного тесту та зменшити кількість ХП результатів, особливо у популяціях з низькою поширеністю ТБ. Наприклад, у популяції з поширеністю ТБ 1 % додавання РОГК як інструменту скринінгу до алгоритму, в якому всі особи з аномальним результатом РОГК отримують mWRD, збільшить ПЦПР mWRD з 56,8 % до 78,5 %, а поширеність виявлених випадків – з 69 % до 80 % порівняно з тестуванням з використанням mWRD, незалежно від симптомів.

Таблиця 3.1. Ефективність mWRD для виявлення ТБ у дорослих з ознаками та симптомами, яких тестують на ТБ легень, порівняно з мікробіологічним стандартним зразком (абсолютна кількість ІП, ХП, ІН або ХН результатів за заданої поширеності на 1000 осіб)

Втручання	Точність тесту % (95 % ДІ) ^a	Дослідження (учасники)	Достовір-ність доказів	Поширеність 2,5 %	Поширеність 10 %	Поширеність 30 %
LC-aNAAT^b	Se: 90,4 (88,0-92,4)	34 (3636)	Висока	ІП: 23/ХН: 2	ІП: 90/ХН: 10	ІП: 271/ХН: 29
	Sp: 94,9 (93,0-96,3)	34 (11 204)	Висока	ІН: 925 / ХП: 50	ІН: 854 / ХП: 46	ІН: 664 / ХП: 36
MC-aNAAT	Se: 93,0 (90,9-94,7)	29 (4767)	Помірна	ІП: 23/ХН: 2	ІП: 93/ХН: 7	ІП: 279/ХН: 21
	Sp: 97,7 (95,6-98,8)	29 (9085)	Висока	ІН: 953 / ХП: 22	ІН: 879 / ХП: 21	ІН: 684 / ХП: 16
LC-mNAAT	Se: 84 (78-89)	26 (4108)	Висока	ІП: 21/ХН: 4	ІП: 84/ХН: 16	ІП: 252/ХН: 48
	Sp: 96 (94-97)	26 (14 189)	Висока	ІН: 936 / ХП: 39	ІН: 864 / ХП: 36	ІН: 672 / ХП: 28

ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; MC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

^a Точність тесту з консолідованої настанови ВООЗ з діагностики ТБ (5).

^b При використанні у лабораторії мікроскопії. Під час тестування у референс-лабораторіях чутливість тестів Truenat MTB та Truenat MTB Plus становила 84 та 87 відповідно, а специфічність – 97 та 95 відповідно.

Операційний
довідник **ВООЗ** щодо
туберкульозу.
Модуль 3:
діагностика

Таблиця 3.2. Ефективність молекулярних тестів для виявлення резистентності до RIF у дорослих з ознаками та симптомами, яких тестують на ТБ легень^а, порівняно з мікробіологічним стандартним зразком (абсолютна кількість ІП, ХП, ІН або ХН результатів за заданої поширеності резистентності до RIF на 1000 осіб)

Втручання	Точність тесту % (95 % ДІ)	Дослідження (учасники)	Достовір-ність доказів	Поширеність 2 %	Поширеність 10 %	Поширеність 15 %
LC-aNAAT	Se: 95,1 (83,1-98,7)	11 (487)	Висока	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 95/ХН: 5	ІП: 143/ХН: 7
	Sp: 98,1 (97,0-98,7)	11 (2053)	Висока	ІН: 961 / ХП: 19	ІН: 883 / ХП: 17	ІН: 834/ХП: 16
MC-aNAAT	Se: 96,7 (93,1-98,4)	18 (702)	Помірна	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 97/ХН: 3	ІП: 146/ХН: 4
	Sp: 98,9 (97,5-99,5)	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 аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Лікарський засіб: RIF: рифампіцин.

^а Резистентність до RIF за допомогою Xpert Ultra, Truenat MTB-RIF Dx та MC-aNAAT виявляється лише у разі виявлення ТБ; отже, запропонована поширеність відображає резистентність до RIF у осіб, у яких нещодавно було виявлено ТБ.

3. Стратегії та
міркування щодо
діагностичного
тестування

Таблиця 3.3. Ефективність молекулярних тестів для виявлення резистентності до INH у дорослих з виявленим ТБ легень^а порівняно з мікробіологічним стандартним зразком (абсолютна кількість ІП, ХП, ІН або ХН результатів за заданої поширеності резистентності до INH на 1000 осіб)

Втручання	Точність тесту % (95 % ДІ)	Дослідження (учасники)	Достовір-ність доказів	Поширеність 2 %	Поширеність 10 %	Поширеність 15 %
MC-aNAAT	Se: 86,4 (82,8-89,3)	18 (854)	Помірна	ІП: 17/ХН: 3	ІП: 86/ХН: 14	ІП: 129/ХН: 21
	Sp: 99,2 (98,1-99,7)	18 (1904)	Висока	ІН: 970 / ХП: 10	ІН: 891 / ХП: 9	ІН: 842 / ХП: 8
LC-aNAAT	Se: 94,2 (89,3-97,0)	3 (994)	Помірна	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 94/ХН: 6	ІП: 141/ХН: 9
	Sp: 98,0 (95,2-99,2)	3 (611)	Помірна	ІН: 960 / ХП: 20	ІН: 882 / ХП: 18	ІН: 833 / ХП: 17
Цільове СНП	Se: 96 (93-99)	12 (1440)	Помірна	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 96/ХН: 4	ІП: 144/ХН: 6
	Sp: 97 (95-99)	12 (517)	Помірна	ІН: 951 / ХП: 29	ІН: 873 / ХП: 27	ІН: 825 / ХП: 25
FL-LPA за допомогою безпосереднього тестування зразків MM+	Se: 89 (86-92)	46 (3576)	Помірна	ІП: 18/ХН: 2	ІП: 89/ХН: 11	ІП: 134/ХН: 16
	Sp: 98 (97-99)	46 (6896)	Помірна	ІН: 960 / ХП: 20	ІН: 882 / ХП: 18	ІН: 833 / ХП: 17

ДІ: довірчий інтервал; FL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів першої лінії; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; INH: ізоніазид; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності; MC-aNAAT: автоматизований NAAT середньої складності; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; Se: чутливість; Sp: специфічність; MM+: позитивний результат мазка мокротиння; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. Лікарський засіб: INH: ізоніазид.

^а Резистентність до INH з використанням MC-aNAAT виявляється лише у разі виявлення ТБ; отже, запропонована поширеність, що відображає резистентність до INH у осіб, у яких нещодавно було виявлено ТБ, також застосовується до цього класу технологій.

Операційний довідник
ВООЗ щодо
туберкульозу. Модуль
3: діагностика

Таблиця 3.4. Ефективність молекулярних тестів для виявлення резистентності до FQ у дорослих з виявленим ТБ легень порівняно з мікробіологічним стандартним зразком (абсолютна кількість ІП, ХП, ІН або ХН результатів за заданої поширеності резистентності до FQ на 1000 осіб)

Втручання	Точність тесту % (95 % ДІ)	Дослідження (учасники)	Достовір-ність доказів	Поширеність 1 %	Поширеність 5 %	Поширеність 10 %
LC-aNAAT	Se: 93 (88-96)	3 (384)	Висока	ІП: 9/ХН: 1	ІП: 47/ХН: 3	ІП: 93/ХН: 7
	Sp: 98 (94-99)	3 (953)	Помірна	ІН: 973 / ХП: 17	ІН: 934 / ХП: 16	ІН: 885 / ХП: 15
Цільове СНП (MFX)	Se: 96 (92-99)	6 (652)	Помірна	ІП: 10/ХН: 0	ІП: 48/ХН: 2	ІП: 96/ХН: 4
	Sp: 96 (93-99)	8 (921)	Помірна	ІН: 950 / ХП: 40	ІН: 912 / ХП: 38	ІН: 864 / ХП: 36
Цільове СНП (LFX)	Se: 94 (88-99)	6 (654)	Низька	ІП: 9/ХН: 1	ІП: 47/ХН: 3	ІП: 94/ХН: 6
	Sp: 96 (93-99)	7 (913)	Помірна	ІН: 950 / ХП: 40	ІН: 912 / ХП: 38	ІН: 864 / ХП: 36
SL-LPA за допомогою безпосеред-нього о	Se: 86 (75-93)	9 (519)	Помірна	ІП: 9/ХН: 1	ІП: 43/ХН: 7	ІП: 86/ХН: 14
тестування зразків MM+	Sp: 99 (97-99)	9 (1252)	Висока	ІН: 980 / ХП: 10	ІН: 937 / ХП: 13	ІН: 887 / ХП: 13

ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; LC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; СНП: секвенування наступного покоління; Se: чутливість;

SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; MM+: позитивний результат мазка мокротиння; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Лікарські засоби: FQ: фторхінолон; LFX: левофлоксацин; MFX: моксифлоксацин.

3. Стратегії та
міркування щодо
діагностичного
тестування

Таблиця 3.5. Ефективність молекулярних тестів для виявлення резистентності до інших протитуберкульозних препаратів першої лінії у дорослих з виявленим ТБ легень порівняно з мікробіологічним стандартним зразком (абсолютна кількість ІП, ХП, ІН або ХН результатів за заданої поширеності резистентності на 1000 осіб)

Втручання	Лікарський засіб	Поширеність резистентності	Точність тесту % (95 % ДІ)	Дослідження (учасники)	Достовірність доказів	Нижня межа поширеності	Середня межа поширеності	Вища межа поширеності
NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності	Піразинамід	8, 50, 90 %	Se: 81,2 (75,4-85,8)	7 (214)	Дуже низька	ІП: 65/ХН: 15	ІП: 406/ХН: 94	ІП: 731/ХН: 169
			Sp: 97,8 (96,5-98,6)	7 (750)	Низька	ІН: 900 / ХП: 20	ІН: 489 / ХП: 11	ІН: 98 / ХП: 2
Цільове СНП	Піразинамід	1, 3, 10 %	Se: 88,4 (85,2-91,7)	3 (346)	Помірна	ІП: 9/ХН: 1	ІП: 26/ХН: 4	ІП: 88/ХН: 12
			Sp: 98,5 (97,1-100)	3 (269)	Помірна	ІН: 980 / ХП: 10	ІН: 960 / ХП: 10	ІН: 891 / ХП: 91
Цільове СНП	Етамбутол	1, 3, 10 %	Se: 95,8 (94,0-97,6)	4 (432)	Низька	ІП: 10/ХН: 0	ІП: 29/ХН: 1	ІП: 96/ХН: 4
			Sp: 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: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Операційний довідник
ВООЗ щодо
туберкульозу. Модуль
3: діагностика

Таблиця 3.6. Ефективність цільового СНП для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів для лікування МЛС-Риф-ТБ у дорослих з бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним ТБ легень порівняно з мікробіологічним стандартним зразком (абсолютна кількість ІП, ХП, ІН або ХН результатів за заданої поширеності резистентності на 1000 осіб)

Лікарський засіб	Поширеність резистент-ності	Точність тесту % (95 % ДІ) ^a	Дослідження (учасники)	Достовірність доказів	Нижня межа поширеності	Середня межа поширеності	Вища межа поширеності
Ізоніазид	60, 75, 90 %	Se: 96,5 (93,8-99,2)	12 (1440)	Висока	ІП: 576/ХН: 24	ІП: 720/ХН: 30	ІП: 864/ХН: 36
		Sp: 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 %	Se: 95,8 (90,4-100)	6 (654)	Помірна	ІП: 96/ХН: 4	ІП: 288/ХН: 12	ІП: 480/ХН: 20
		Sp: 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 %	Se: 96,5 (93,6-99,5)	6 (652)	Висока	ІП: 97/ХН: 3	ІП: 291/ХН: 9	ІП: 485/ХН: 15
		Sp: 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 %	Se: 90,0 (86,8-93,2)	3 (346)	Висока	ІП: 270/ХН: 30	ІП: 450/ХН: 50	ІП: 810/ХН: 90
		Sp: 98,6 (96,8-100)	3 (269)	Висока	ІН: 693 / ХП: 7	ІН: 495 / ХП: 5	ІН: 99 / ХП: 1
Бедаквілін	1, 3, 5 %	Se: 67,9 (42,6-93,2)	3 (31)	Низька	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 20/ХН: 10	ІП: 34/ХН: 16
		Sp: 97,0 (94,3-99,7)	4 (519)	Висока	ІН: 960 / ХП: 30	ІН: 941 / ХП: 29	ІН: 922 / ХП: 28

Лікарський засіб	Поширеність резистент-ності	Точність тесту % (95 % ДІ) ^a	Дослідження (учасники)	Достовірність доказів	Нижня межа поширеності	Середня межа поширеності	Вища межа поширеності
Лінезолід	1, 3, 5 %	Se: 68,9 (38,7-99,1)	4 (31)	Низька	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 21/ХН: 9	ІП: 34/ХН: 16
		Sp: 99,8 (99,6-100)	6 (1093)	Висока	ІН: 990 / ХП: 0	ІН: 970 / ХП: 0	ІН: 950 / ХП: 0
Клофазимін	1, 3, 5 %	Se: 70,4 (34,6-100)	4 (36)	Низька	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 21/ХН: 9	ІП: 35/ХН: 15
		Sp: 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 %	Se: 87,4 (74,5-100)	5 (115)	Дуже низька	ІП: 44/ХН: 6	ІП: 87/ХН: 13	ІП: 131/ХН: 19
		Sp: 99,0 (98,4-99,6)	8 (1003)	Помірна	ІН: 941 / ХП: 9	ІН: 891 / ХП: 9	ІН: 842 / ХП: 8
Етамбутол	10, 30, 50 %	Se: 96,7 (95,0-98,4)	4 (431)	Помірна	ІП: 97/ХН: 3	ІП: 291/ХН: 9	ІП: 485/ХН: 15
		Sp: 98,4 (96,1-100)	4 (123)	Помірна	ІН: 882 / ХП: 18	ІН: 686 / ХП: 14	ІН: 490 / ХП: 10
Стрептоміцин	10, 30, 50 %	Se: 98,1 (96,1-100)	5 (493)	Висока	ІП: 98/ХН: 2	ІП: 294/ХН: 6	ІП: 490/ХН: 10
		Sp: 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; ГРК: група з розробки керівництва; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; СНП: секвенування наступного покоління; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Лікарський засіб: RIF: рифампіцин.

^a Чутливість та специфічність є об'єднаними показниками, розрахованими для рекомендацій класу рішень в рамках цільового СНП, проведених для ГРК у 2024 році. У наступному виданні цього довідника об'єднані показники чутливості та специфічності буде оновлено для включення значень для додаткових рекомендованих рішень.

76

3.3 Планування та впровадження якісних послуг з тестування на виявлення ТБ

В рамках ширшої системи управління якістю (СУЯ) для послуг з тестування, забезпечення якості (ЗЯ) визначається як набір планових та систематичних заходів для забезпечення дотримання організаційних вимог до якості; це дозволяє лабораторіям підтримувати точність, надійність та відтворюваність результатів. Основні заходи ЗЯ включають підготовку та оцінку компетентності персоналу, перевірку та технічне обслуговування обладнання, валідацію методів, тестування партій реактивів, рутинні процедури КЯ, ЗОЯ, наприклад, кваліфікаційні випробування, контроль показників якості та дії з безперервного покращення якості. Циклічний зворотний зв'язок та коригуючі дії мають важливе значення для підтримки та зміцнення процесів ЗЯ. Ці важливі заходи підвищують довіру клініцистів та пацієнтів, які користуються діагностичними послугами для прийняття рішень щодо догляду та лікування, що може підвищити попит на клінічні тести та їхній вплив на лікування пацієнтів.

Ключові поточні проблеми ЗЯ у разі обмежених ресурсів включають неузгоджену практику, відсутність систематичного збору або контролю лабораторних показників, недостатнє виділення ресурсів для КЯ та ЗОЯ, а також мінливість у якості та своєчасності підготовки та оцінки компетенцій персоналу з тестування та клінічного персоналу.

Для вирішення цих проблем в рамках програм необхідно переглядати та передбачати бюджет на потреби у ЗЯ на ранніх етапах процесів перегляду, вибору та визначення тестів. У **Додатку 1** описані бюджетні міркування щодо тестів на ТБ, та інструмент планування та бюджетування в рамках ГЛІ (55) для прогнозування витрат, пов'язаних з тестуванням, включаючи необхідні та рекомендовані міркування щодо вартості конкретного тесту. Крім того, в рамках ГЛІ було створено інформаційні панелі ЗОЯ та програми для тестів на ТБ (з детальною та контактною інформацією для лікарів), щоб допомогти у виборі та плануванні бюджету на надання послуг із ЗОЯ (56). Нарешті, під час впровадження тестування вимагається тісна співпраця між програмами тестування та клінічними програмами, а також між програмами боротьби з ТБ та іншими захворюваннями, щоб допомогти у повідомленні про діяльність із ЗЯ, пов'язану з вибором, визначенням, підготовкою, використанням та вимірюванням показників тесту. Див. подальші практичні міркування щодо ЗЯ конкретних тестів на веб-сайті ГЛІ в рамках Партнерства «Зупинимо туберкульоз» (12), секретаріатом якого є ВООЗ.

3.4 Супутнє тестування для покращення виявлення випадків у дітей та людей (будь-якого віку), які живуть з ВІЛ

Застосування mWRD як початкового тесту для діагностики ТБ суттєво підвищує чутливість процесу діагностики порівняно із застосуванням мікроскопії мазка мокротиння (57). Однак певні субпопуляції можуть не отримати безпосередньої користі від високої чутливості молекулярних тестів. Наприклад, людям, які живуть з ВІЛ (особливо з активною формою), важко виділити мокротиння; аналогічним чином, діти, особливо у віці до 5 років, часто не можуть виділяти мокротиння належним чином. Крім того, якщо людина, яка живе з ВІЛ, або маленька дитина може виділяти мокротиння, у ньому часто міститься низька або змінна кількість мікобактерій. Це означає, що може бути важко підтвердити ТБ бактеріологічно; включення альтернативних типів зразків, що можна зібрати неінвазивним способом, може вирішити деякі з цих проблем, покращити процес бактеріологічного підтвердження захворювання та пришвидшити встановлення діагнозу.

Щоб оцінити, чи підвищує тестування кількох типів зразків («супутнє тестування») точність діагностики. Тому ВООЗ ініціювала систематичний огляд у 2024 році, в якому ГРК оцінила докази для трьох груп ризику: дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, діти у віці до 10 років з негативним або невідомим ВІЛ-статусом, та діти, які живуть з ВІЛ. Тести, для яких були доступні дані, включали LC-aNAAT (застосовувався для дихальних проб та зразків калу) та LF-LAM сечі для ВІЛ-позитивних осіб. ГРК оцінила такі комбінації:

- дорослі та підлітки з ВІЛ – LC-aNAAT на одному зразку з дихальних шляхів та LF-LAM сечі;
- діти – LC-aNAAT на одній дихальній пробі та одному зразку калу; та
- діти, які живуть з ВІЛ – LC-aNAAT на одній дихальній пробі та одному зразку калу, а також LF-LAM сечі.

Щодо всіх трьох комбінацій ГРК зробила висновок, що супутнє тестування покращує точність тестування порівняно із застосуванням одного тесту, має помірні вимоги до витрат та може збільшити робоче навантаження на тестування. Враховуючи докази, ГРК видала сильну рекомендацію щодо супутнього тестування LF-LAM сечі та LC-aNAAT на зразках з дихальних шляхів для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ; а також для LC-aNAAT на дихальних пробах та зразках калу для дітей з негативним або з невідомим ВІЛ-статусом. Однак, для дітей, які живуть з ВІЛ, рекомендація щодо супутнього тестування з LF-LAM сечі та LC-aNAAT на дихальній пробі та зразку калу є умовною через низький рівень достовірності доказів та збільшення кількості хибнопозитивних результатів. Рекомендація щодо застосування LC-aNAAT на зразках з дихальних шляхів у стратегіях супутнього тестування застосовується як до Xpert MTB/RIF Ultra, так і до Truenat MTB Plus та MTB-Rif Dx, тоді як супутнє тестування зразків калу обмежується застосуванням Xpert MTB/RIF Ultra, враховуючи недостатню кількість доказів щодо застосування тестів Truenat з цим типом зразків на момент оцінки доказів (5).

Нещодавнє оновлення консолідованих керівних принципів включає ці нові рекомендації щодо супутнього тестування для дітей та осіб (будь-якого віку), які живуть з ВІЛ (див. **Таблицю 1.1** у керівних принципах (5)). Супутнє тестування передбачає те, що усі тести проводяться якомога швидше. Особам, які мають право на тестування, необхідно надати інформацію, що допоможе їм зрозуміти цей підхід, включаючи потребу в більш ніж одному типі зразків та у подальшому спостереженні. За можливості, всі типи зразків, необхідні для стратегії супутнього тестування, необхідно зібрати під час першого візиту та негайно протестувати або передати на аналіз. Необхідно оцінити потреби у персоналі, щоб переконатись у їхній належності для забору якісних зразків, перенаправлення зразків та будь-яких змін або збільшення об'єму, пов'язаних з експрес-тестуванням. Аналогічним чином, центри забору сечі повинні передбачати приватні зони збору, що оснащені засобами для миття рук, стерильними контейнерами та передбачають чіткі процедури санітарного забору зразків середньої порції сечі, щоб мінімізувати забруднення.

Позитивний результат тесту є загалом позитивним результатом; цього достатньо для підтвердження ТБ та прийняття рішення щодо лікування з метою уникнення затримки. Не дивлячись на те, що кілька тестів можуть підвищити чутливість процесу діагностики у осіб, які відповідають вимогам, цей підхід має бути узгодженим зі зниженою специфічністю та програмними наслідками (наприклад, вища вартість тестів та доступ до кількох типів зразків та тестів). Важливо контролювати та запобігати втраті зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження в очікуванні другого діагностичного тесту або тесту медикаментозної чутливості, або результатів тестів.

LF-LAM є ET, що може проводитись на місці без затримки та давати результати протягом 30 хвилин, тоді як результати LC-aNAAT отримуються пізніше (через ≥ 90 хвилин) при експрес-тестуванні (або ще пізніше, якщо зразки необхідно направити на тестування до іншого центру). Наприклад, супутнє тестування в одному дослідницькому центрі передбачає тестування дорослої людини, яка живе з ВІЛ, на місці за допомогою LF-LAM, тоді як зразок мокротиння передається до дослідницького центру, де проводиться LC-aNAAT. Якщо результат LF-LAM на місці є позитивним, лікування можна розпочати негайно, а пізніше його можна скоригувати на основі результатів статусу резистентності до RIF за допомогою LC-aNAAT. За відсутності LF-LAM, рішення щодо лікування необхідно прийняти лише відповідно до результатів LC-aNAAT; однак, необхідно докласти зусиль для проведення тестування LF-LAM.

За відсутності тесту, включеного до стратегії супутнього тестування, на місці, не слід виключати застосування існуючих діагностичних інструментів. Наприклад, за наявності LC-mNAAT (тобто TB-LAMP) на місці (тесту, не включеного до цієї рекомендації) та LF-LAM необхідно якнайшвидше провести обидва тести. Отримання позитивного результату тесту вимагає початку лікування. Додатковий зразок необхідно направити на тестування LC-aNAAT, щоб визначити статус резистентності до RIF у пацієнта; це також необхідно у разі негативного результату обох тестів.

У дітей з негативним або невідомим ВІЛ-статусом один зразок калу та зразок з дихальних шляхів необхідно протестувати за допомогою LC-aNAAT відповідно до стратегії супутнього тестування. Зразки калу можна збирати в периферійних центрах, а за можливості забору зразків з дихальних шляхів у дітей, зразки можна супутньо тестувати за допомогою LC-aNAAT. За неможливості тестування на місці зразки необхідно направити до центру, де проводиться LC-aNAAT. Для дітей, які живуть з ВІЛ, крім дихальних проб та зразків калу необхідно забрати зразок сечі. Тестування LF-LAM необхідно проводити на місці, якщо тест представлено, незалежно від доступності LC-aNAAT, а позитивний результат може призводити до лікування в очікуванні результатів LC-aNAAT.

За неможливості забору якісних зразків з дихальних шляхів дитину можна направити до центру, де проводяться спеціалізовані процедури забору зразків з дихальних шляхів у дітей. За відсутності зразка калу та за наявності негативного результату LC-aNAAT необхідно провести додатковий забір дихальних проб (наприклад, індуковане мокротиння, назофарингеальний матеріал або вміст шлунку) для тестування LC-aNAAT у закладі вищого рівня, щоб підвищити ймовірність бактеріологічного підтвердження захворювання та визначити статус резистентності до RIF. За наявності зразка калу та позитивного результату, а також за наявності резистентності до RIF, необхідно розпочати лікування; у такому разі забір зразка з дихальних шляхів не є необхідним.

Через обмежену чутливість доступних діагностичних аналізів у дітей клінічний діагноз має вирішальну роль у діагностиці ТБ. Мета стратегії супутнього тестування у цій популяції – підвищити чутливість тестування, але не можна відкладати діагностику через відсутність типу зразка або тесту, або виключно через негативні результати тесту. Затримка діагностики призводить до підвищення частоти втрати зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження та додаткового навантаження на пацієнтів. Тому лабораторні дослідження у дітей не повинні проводитись окремо, а мають бути частиною процесу клінічної оцінки. Клінічні діагнози, як правило, засновані на ознаках та симптомах, а також на наявності в анамнезі контакту з пацієнтом з ТБ, з рентгенографією органів грудної клітини або без неї. У публікації *«Операційний довідник ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 5: лікування туберкульозу у дітей та підлітків»* містяться приклади комплексних алгоритмів прийняття рішень щодо лікування, спрямованих на заохочення фахівців первинної медичної допомоги до прийняття рішення на основі доказів щодо початку лікування ТБ у дітей у віці до 10 років (58).

3.5 Тест на виявлення туберкульозної інфекції

3.5.1 Якими є переваги та недоліки тестування на виявлення туберкульозної інфекції?

Тестування на виявлення туберкульозної інфекції буде ефективним як для окремих осіб, так і в рамках програм, якщо воно визначить осіб, які отримають найбільшу користь від ПЛТ. Для програм інвестиції у тестування на виявлення туберкульозної інфекції будуть виправданими у разі більшої ефективності використання ресурсів для надання ПЛТ, підвищення рівня прийняття та розширення охоплення. Необхідно покрити не лише вартість лікарських засобів, а й людських ресурсів для медичного обстеження, початку ПЛТ та подальшого спостереження. Тестування на виявлення туберкульозної інфекції також знизить непотрібні витрати на лікарські засоби або небажані явища у осіб, які отримують непотрібне лікування. Отже, тестування на виявлення туберкульозної інфекції перед ПЛТ є ефективним способом збільшення співвідношення користь/ризик ПЛТ.

ПЛТ знижує ризик ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, особливо у осіб з позитивним результатом ТМЧ. Оновлений систематичний огляд, проведений під час розробки керівних принципів ВООЗ щодо програмного впровадження ПЛТ у 2018 році, чітко продемонстрував переваги систематичного тестування та лікування туберкульозної інфекції у людей, які живуть з ВІЛ, з точки зору поширеності туберкульозної інфекції, ризику прогресування до ТБ та захворюваності на ТБ порівняно із загальною популяцією.

У побутових контактів значно вищий ризик прогресування до ТБ, ніж у загальній популяції. Найвищий ризик прогресування до активної форми ТБ спостерігався у контактів у віці до 5 років; тому було опубліковано сильно рекомендацію щодо ПЛТ – незалежно від наявності тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Крім того, рекомендація щодо ПЛТ була умовною для побутових контактів інших вікових груп після оцінки співвідношення користь/ризик. У побутових контактів у віці від 5 років тестування на виявлення туберкульозної інфекції перед ПЛТ може бути ефективним, хоча лікування було обґрунтованим навіть без тестування (59).

В інших групах ризику докази користі систематичного тестування на виявлення туберкульозної інфекції та ПЛТ відрізнялись. Користь суттєво перевищувала ризики у осіб, які починають лікування анти-ФНП, знаходяться на діалізі, готуються до трансплантації органів або переливання крові, або мають силікоз. В інших групах ризику співвідношення користь/ризик було менш чітким. Тому пріоритетність цільових груп для систематичного тестування та ПЛТ на основі індивідуального ризику та місцевого та національного контексту була прийнятною для осіб з туберкульозною інфекцією та ключових зацікавлених сторін, включаючи клініцистів, медсестер та керівників програм.

Тому, ПЛТ матиме найбільшу індивідуальну користь для здоров'я, якщо її вводити для осіб з клінічними або епідеміологічними характеристиками, що підвищують ризик ТБ, та з позитивним результатом тесту на виявлення туберкульозної інфекції (не враховуючи контакти пацієнтів з ТБ у віці до 5 років та людей, які живуть з ВІЛ, для яких тестування не є обов'язковою умовою для ПЛТ).

Найбільшим недоліком тестування на виявлення туберкульозної інфекції є можлива суттєва затримка між початковим виявленням особи з ризиком ТБ та початком ПЛТ. У контактів, особливо у маленьких дітей (59) та людей, які живуть з ВІЛ, ТБ може розвиватись швидко після контакту та зараження ТБ. В усіх контактів найвищий ризик

прогресування до ТБ спостерігається протягом перших 6 місяців після контакту (38,39). Отже, швидкий початок ПЛТ має вирішальне значення для запобігання захворюванню на ТБ. Тестування на виявлення туберкульозної інфекції може призвести до суттєвих затримок через відсутність кваліфікованого персоналу для проведення тесту або зчитування результатів шкірного тесту, або через затримки в лабораторній обробці та передачі результатів IGRA. Результати тестування IGRA повинні бути отримані протягом 24-36 годин (не дивлячись на можливі додаткові затримки через перевезення зразків та тестування серій) та протягом 72 годин для TST або TBST; таким чином, тестування на виявлення туберкульозної інфекції не повинно затримувати початок ПЛТ більш ніж на 3 дні після первинної діагностики.

Другою можливою проблемою тестування є більший тягар для пацієнтів, включаючи дискомфорт, страх перед ін'єкціями або забором крові, а також необхідність більшої кількості візитів перед початком ПЛТ (з можливими витратами для пацієнтів, часом, затримками та втратами внаслідок каскадної допомоги). Однак ефективна організація послуг охорони здоров'я може мінімізувати втрату каскадної допомоги, пов'язану з тестуванням (42, 60), як у країнах з високим рівнем доходу, так і в країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

Хибнонегативні та невизначені результати тестів на виявлення туберкульозної інфекції є третьою можливою проблемою (61). Такі результати тестів частіше зустрічаються у осіб з ослабленим імунітетом. Однак, високий відносний ризик розвитку ТБ у осіб з позитивними результатами тестів на виявлення туберкульозної інфекції порівняно з особами з негативними результатами тестів вказує на те, що хибнонегативні результати не є основними детермінантами, важливими для пацієнтів. Крім того, у деяких осіб з групи ризику (наприклад, контактів похилого віку) може бути негативний результат тесту, але зараження відбудеться пізніше або інфекцію буде виявлено невдовзі після тесту; у такому разі відмова від ПЛТ буде втраченою можливістю захисту від захворювання.

3.5.2 Коли не рекомендується тестування на виявлення туберкульозної інфекції?

У цьому розділі описано різні ситуації, при яких не рекомендується проводити тестування на виявлення туберкульозної інфекції.

Попередні позитивні результати тестів на виявлення туберкульозної інфекції

Якщо зареєстровано попередній позитивний результат тесту на виявлення туберкульозної інфекції або лікування ТБ, то повторне тестування на виявлення туберкульозної інфекції не буде ефективним та його не слід проводити. Залежно від обставин, особу може бути направлено на подальше медичне обстеження. Однак, якщо попередній позитивний результат було повідомлено самостійно та не зареєстровано, рекомендується повторити тест, оскільки у дослідженнях було задокументовано дуже неточні самостійні повідомлення про попередні результати шкірних тестів (62).

Супутні або нещодавні вакцинації або вірусні захворювання

Тестування на виявлення туберкульозної інфекції може призвести до хибнонегативних результатів у осіб з певними вірусними захворюваннями (наприклад, кір) або після вакцинації живим вірусом (наприклад, кір або паротит) протягом попередніх 30 днів (63). Це було описано для TST, але подібний ефект з усіма тестами на виявлення туберкульозної інфекції є біологічно прийнятним. Отже, доцільно відкласти тест на виявлення туберкульозної інфекції на 30 днів після зараження або вакцинації. Також тест на виявлення туберкульозної інфекції з негативним результатом можна повторити через 30 днів.

Поширеним питанням протягом останніх років був вплив COVID-19 або вакцинації на тестування на виявлення туберкульозної інфекції. На сьогодні не опубліковано ніяких досліджень результатів TST або IGRA після вакцинації проти COVID-19. З огляду на імунологічну відповідь на вакцинацію мРНК проти COVID-19, така вакцинація не вплине на результати TST або IGRA (64). Однак, враховуючи, що на результати тестів може (принаймні теоретично) вплинути вакцинація,

доцільно провести тест перед вакцинацією або відкласти тестування на кілька тижнів після вакцинації, за можливості (65).

Клінічне обстеження дорослих з метою діагностики ТБ або контролю відповіді на лікування

Тести на виявлення туберкульозної інфекції не слід застосовувати для діагностики ТБ легень або позалегеневого ТБ, а також для діагностики дорослих (включаючи людей, які живуть з ВІЛ) з підозрою на ТБ. Тести на виявлення туберкульозної інфекції не слід застосовувати для скринінгу або для контролю відповіді на лікування ТБ або туберкульозної інфекції.

Наявність в анамнезі алергічних реакцій на TST або TBST (але можуть застосовуватись IGRA)

Шкірні тести не рекомендовані людям з алергічною реакцією на TST або TBST в анамнезі. Алергічні реакції на TST (ОБП або аналог), наприклад, генералізований висип, що розвиваються протягом перших 24 годин, спостерігаються менш ніж у 1 % реципієнтів (46). Якщо це було задокументовано в минулому, то краще уникати повторного тесту з тим же туберкуліновим матеріалом. Наразі неясно, чи буде безпечним використання альтернативного туберкулінового матеріалу. Анафілаксія у відповідь на туберкуліновий шкірний тест спостерігається дуже рідко (1 на мільйон) (47); однак, у разі задокументованої анафілаксії у відповідь на TST, не слід проводити шкірний тест на виявлення туберкульозної інфекції, навіть за допомогою туберкулінового шкірного тесту, до отримання додаткової інформації про безпеку.

Утрата свідомості після введення TST через вазовагальну реакцію (проста втрата свідомості) зустрічається набагато частіше, ніж анафілаксія.

Труднощі при заборі крові у маленьких дітей при застосуванні IGRA (але можна застосовувати TBST)

IGRA не слід застосовувати для тестування на виявлення туберкульозної інфекції у дітей у віці від 6 місяців до 2 років через недостатню кількість даних та флеботомію у цій віковій групі. Натомість можна застосовувати TST або TBST. Тестування побутових контактів у віці до 5 років не є передумовою для ПЛТ.

3.6 Міркування щодо тестування на виявлення кількох захворювань

Потреби у медичній допомозі є різними, а у майбутньому в рамках програм надаватимуться діагностичні послуги, щоб допомогти фахівцям у сфері охорони здоров'я максимально ефективно лікувати пацієнтів. Діагностика ТБ часто починається з оцінки симптомів; вона не є специфічною для ТБ, враховуючи, що кашель та лихоманка перетинаються з COVID-19 та іншими респіраторними інфекціями. Крім того, у осіб з ТБ також може бути ВІЛ, а послуги з лікування обох захворювань, як правило, надаються на однакових рівнях медичної допомоги. Відносні обсяги діагностичних послуг є також досить неоднорідними, та вони можуть бути низькими для конкретного захворювання або надаватись у периферійних центрах охорони здоров'я. Тестування на виявлення кількох захворювань може підвищити рівень використання обмежених інструментів для тестування та інших ресурсів; доступна інформаційна примітка, у якій описані міркування щодо тестування на виявлення кількох захворювань (59).

Усі наразі рекомендовані методи молекулярної діагностики для первинної діагностики ТБ враховують тест на SARS-CoV-2, що проводиться на тому ж приладі, що й тест на ТБ, хоча деякі з них можуть не бути схвалені до використання регуляторними органами. Деякі платформи також широко використовуються для діагностики та лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, тоді як інші використовуються для діагностики інших вірусних патогенів (наприклад, вірусу гепатиту С та вірусу папіломи людини) або виявлення резистентності до протимікробних

препаратів серед бактеріальних патогенів. Крім того, один з рекомендованих IGRA також функціонує на платформі, що дозволяє проводити тестування на виявлення інших захворювань; платформи СНП також можуть використовуватись для секвенування будь-яких нуклеїнових кислот, що спостерігаються у зразку. Реакція на пандемію COVID-19 була передумовою для забезпечення потенціалу СНП у багатьох країнах, включаючи КНСД, для проведення епідеміологічного нагляду. Такий потенціал та кваліфікація можуть бути доступні та використовуватись для швидкого впровадження цільового ТМЧ на основі СНП для виявлення ТБ. Якщо планується проведення тестування на виявлення кількох захворювань на одному приладі, рекомендуються платформи з довільним доступом (наприклад, GeneXpert або Truenat), що проводять різні типи тестів в одній серії або одночасно (наприклад, BD MAX або цільове СНП), щоб не допускати затримки результатів пацієнтів.

4. Роль діагностичних тестів у багаторівневій лабораторній мережі

Діагностичні тести повинні:

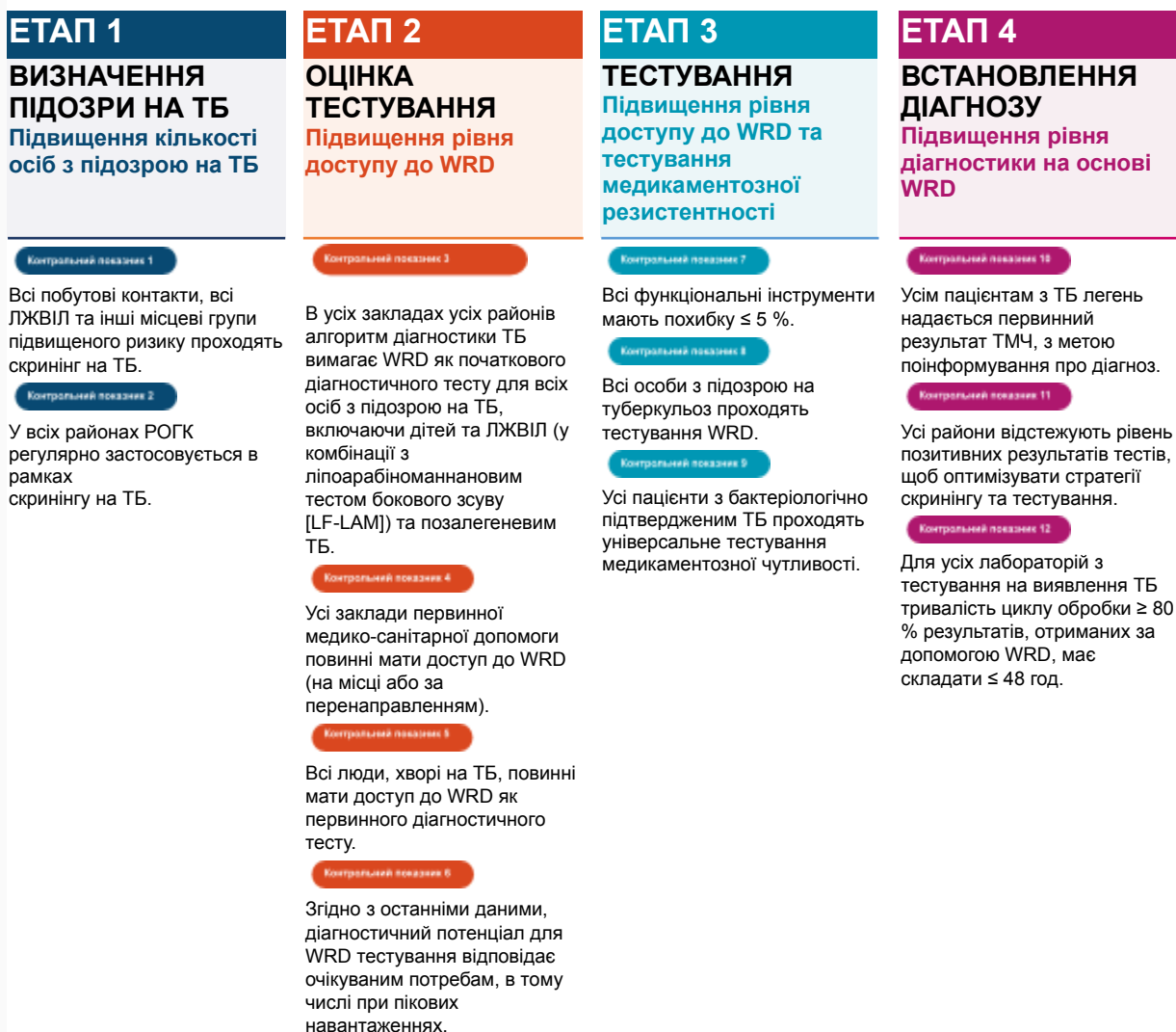
- давати точні результати;
- давати своєчасні результати, що впливають на прийняття клінічних рішень;
- враховувати потребу; та
- бути якісними, надійними та відтворюваними.

Важливо приймати рішення про місце проведення конкретного тесту, оскільки воно може призвести або не призвести до бажаних результатів. Крім того, діагностичний тест не варто розглядати окремо від інших тестів (на ТБ та інші захворювання), що застосовуються для отримання результатів клінічного лікування пацієнтів. Для підтримки цих рішень ВООЗ та ГЛІ опублікували посібник з вибору mWRD (15).

Публікація «*Стандарт ВООЗ: універсальний доступ до швидкої діагностики туберкульозу*» (3) може бути керівництвом щодо впровадження та контролю покращень у тестуванні на виявлення ТБ та діагностичних мережах для досягнення універсального доступу. Стандарт складається з 12 контрольних показників у 4 етапах (**рис. 4.1**), що вимагає цілісного підходу до діагностики, що охоплює лабораторії, заклади охорони здоров'я та окремих пацієнтів.

У багатьох країнах з обмеженими ресурсами або високим тягарем епідемії мережі лабораторій з діагностики ТБ мають пірамідальну структуру, як показано на **рис. 4.2**. У цій структурі найбільша кількість лабораторій на периферійному рівні (рівень I); помірна кількість проміжних лабораторій (рівень II), розташованих у середніх за площею населених пунктах та закладах охорони здоров'я; та одна центральна лабораторія (рівень III) – або більше однієї у великих країнах – на провінційному, державному або національному рівні. Кожен рівень або ранг має конкретні вимоги до виробничої потужності та біологічної безпеки, визначені за оцінкою ризиків, як зазначено в посібнику ВООЗ з біологічної безпеки для лабораторій з діагностики ТБ (60).

Рис. 4.1. 12 контрольних показників, що становлять стандарт ВООЗ, поділені на чотири етапи у діагностичному каскаді



LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; ЛЖВІЛ: люди, які живуть з вірусом імунодефіциту людини; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

4.1 Периферійний рівень

На периферійному рівні (рівень I) лабораторії надають основні діагностичні тести, зосереджуючись на початковому тестуванні для швидкого виявлення ТБ (та резистентності до RIF):

- LF-LAM є єдиним тестом (ЕТ) з боковим зсувом, що не передбачає приладів, що дає результати протягом 25-30 хвилин в умовах клініки. Таким чином, дослідницькі центри, де проводиться антиретровірусна терапія, або аналогічні центри догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, є прикладами відповідних дослідницьких центрів. Тест рекомендується у комбінації з LC-aNAAT у дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ. Тому також необхідно проводити забір зразків мокротиння та калу, а зразки перенаправляти на тестування LC-aNAAT.
- LC-aNAAT підходять для децентралізованих лабораторій та є ефективними у чутливому виявленні ТБ з супутнім або контрольним тестуванням медикаментозної резистентності в тому ж дослідницькому центрі. Попередні або існуючі центри мікроскопії мазка забезпечують LC-aNAAT, оскільки популяція є однаковою, а вимоги до виробничих потужностей є подібними.
 - LC-aNAAT, що функціонують від акумулятора (наприклад, аналізи Truenat), можуть бути ефективними у

дослідницьких центрах з перебоями у живленні (61).

86 Операційний довідник ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: діагностика

- LC-aNAAT для подальшого тестування зразків від пацієнтів з підтвердженим ТБ та резистентністю до RIF також можуть проводитись на місці для швидшого отримання результатів резистентності для INH, FQ, ETO та АМК без перенаправлення зразків. Однак, поточний тест «у межах класу» Xpert MTB/XDR вимагає іншого типу модуля GeneXpert (10-коліорового), ніж тест Xpert Ultra (6-колірний). Враховуючи, що кількість тестів, що вимагаються протягом певного періоду, буде значно меншою, ніж кількість тестів для початкової діагностики ТБ, програми можуть замінити один або декілька 6-колірних модулів на один або декілька 10-колірних модулів на існуючих приладах GeneXpert, щоб уникнути заміни повністю функціональних приладів. Крім того, оскільки тест допомагає швидко отримати результати для лікування МЛС/Риф-ТБ, дослідницьким центрам, де медикаментозна резистентність є більш поширеною або де проводиться лікування, можуть віддавати пріоритет у тестуванні за допомогою Xpert MTB/XDR.
- LC-mNAAT (TB-LAMP) також надаються на периферійному лабораторному рівні. Цей клас є менш автоматизованим та передбачає більше етапів тестування, ніж LC-aNAAT, але є також дешевшим за LC-aNAAT та надає результати там, де блоки живлення можуть відрізнятись або їх можна зараджати за допомогою сонячних панелей (62). Однак, оскільки він не демонструє резистентність до RIF, необхідно розглянути альтернативний тест або механізм перенаправлення зразків у популяціях з високим ризиком МЛС-ТБ та у разі помірної або високої клінічної передбачуваності ЛС-ТБ, особливо там, де подальше тестування на виявлення резистентності до RIF неможливе.
- Шкірні тести на виявлення туберкульозної інфекції можна застосовувати у периферійних умовах завдяки простоті застосування. Враховуючи інкубаційний період та необхідність візиту подальшого спостереження, необхідно зробити доступ до тесту наближеним до місця перебування цільової популяції. Важливо забезпечити умови зберігання (2-8 °C) для проведення TST або TBST, а також належну підготовку персоналу щодо проведення тесту та зчитування результатів.

4.2 Проміжний рівень

На проміжному рівні (рівень II) пропонуються технології, що потребують складніших виробничих потужностей, кваліфікації або запобіжних заходів з біологічної безпеки. Важливим аспектом лабораторій цього рівня є необхідність надійних та швидких мереж перевезення для передачі зразків з периферійних лабораторій до проміжної лабораторії та з проміжної лабораторії до центральної лабораторії. Комбінація ефективної системи перенаправлення зразків з централізованим тестуванням може бути економічно ефективною, коли навантаження є низьким; вона також може бути більш сталою при нестачі кваліфікованого персоналу для розширення та підтримки великої, якісної мережі на периферійному рівні:

- Нові MC-aNAAT застосовуються на цьому рівні. Ці тести вимагають лабораторних виробничих потужностей, що передбачає прилади розміром від менше 1 м завширшки (94 × 75,4 × 72,4 см) до понад 4 м завширшки (429 × 216 × 129 см). Пропускна здатність цього класу технологій залежить від опрацювання до 24 зразків (кілька захворювань) за один цикл до 96 зразків (одне захворювання) за цикл. Таким чином, залежно від конкретного продукту та умов, ці тести можна віднести до рівня II або рівня III.
- На цьому рівні також можливий посів на рідких або твердих середовищах, або FL-LPA або SL-LPA (або обидва) з використанням зразків мокротиння, але такі тести поступово замінюють на більш автоматизовані та швидкі альтернативи.

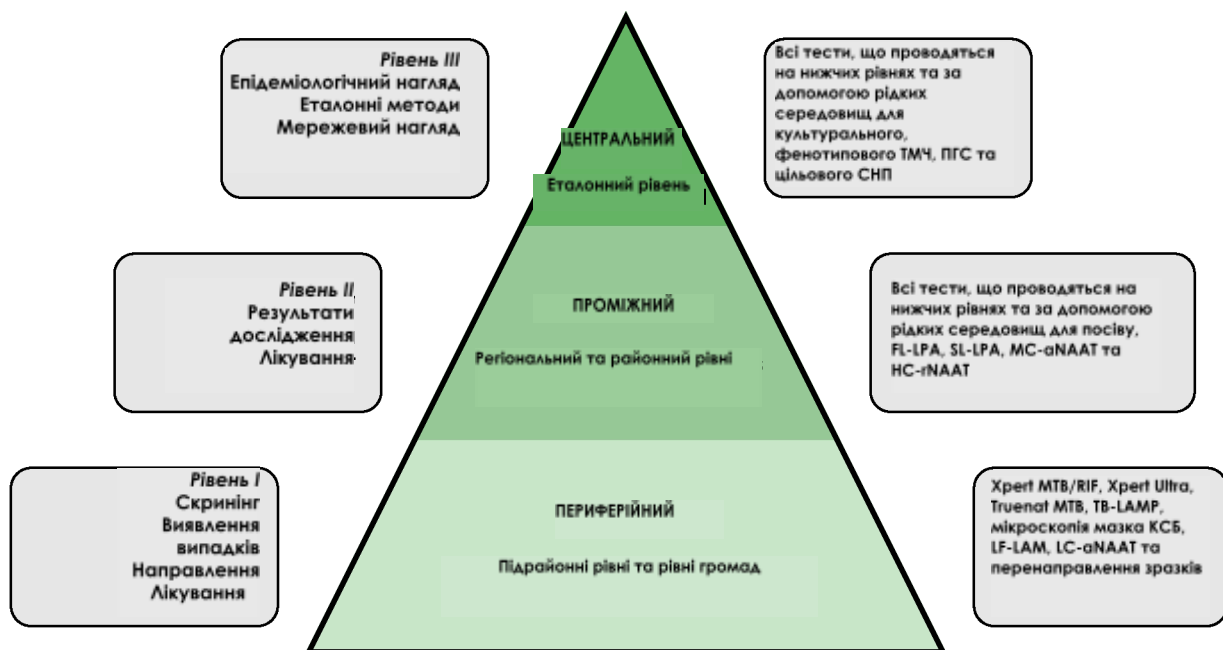
- IGRA також застосовуються на цьому рівні системи охорони здоров'я. Процедура тестування передбачає кілька етапів; для отримання результатів потрібен зчитувач ELISA або аналізатор CLIA, що проходить технічне обслуговування та калібрування.

4.3 Центральний рівень

Центральний рівень (рівень III) передбачає тестування, що вимагає передових навичок, виробничих потужностей та запобіжних заходів з біологічної безпеки. На цьому рівні можливе тестування для усунення невідповідних результатів, виявлення та усунення несправностей, підготовки для інших рівнів, ЗЯ та моніторинг, а також епідеміологічний нагляд.

- На цьому рівні застосовуються HC-rNAAT, включаючи тести FL-LPA, SL-LPA та PZA-LPA (**Таблиця 2.1**). MC-aNAAT з високою пропускнуою здатністю також застосовуються на цьому рівні, особливо у міських умовах з високим робочим навантаженням.
- На цьому рівні має забезпечуватись культуральне та фенотипове ТМЧ за допомогою твердих або рідких середовищ. Як мінімум, необхідно забезпечити фенотипове ТМЧ для нових та перепрофільованих препаратів.
- Можливості для секвенування (цільового або ПГС) стають дуже важливими. Тести в рамках цільового СНП є тестами високої складності; вони найбільше підходять для централізованих лабораторій з кваліфікованим персоналом та спеціальними виробничими потужностями, включаючи інформаційні технології (IT) та пристрої для зберігання даних.

Рис. 4.2. Організація мережі діагностичного тестування на виявлення ТБ



КСБ: кислотостійкі бацили; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; FL: перша лінія; HC-rNAAT: NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності; LC-mNAAT: ручний NAAT низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнанний тест бокового зсуву; LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами; MC-aNAAT: автоматизований NAAT середньої складності; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; SL: друга лінія; ТБ: туберкульоз; ПГС: повногеномне секвенування.

4.4 Структура мережі та пакети тестів

Структуру мережі та пакети тестів, представлені на кожному рівні, необхідно адаптувати до потреб громади та епідеміології ТБ на місцевому рівні. Розглядаючи питання про розміщення діагностичного тесту, цілі повинні бути засновані на попиті, а не на популяції, та повинні включати:

- асортимент тестів у лабораторії, що може варіюватись між густонаселеними містами та малонаселеними сільськими громадами;
- стратегію забезпечення оптимального доступу до якісного тестування, або шляхом збільшення кількості дослідницьких центрів, де проводиться тест, або шляхом перевезення зразків до центрів тестування за допомогою ефективної системи перенаправлення зразків – обрана стратегія визначатиметься за регіоном, виробничими потужностями для перевезення зразків та звітування про результати, а також епідеміологічною ситуацією; та
- взаємозв'язок між різними рівнями; наприклад, результати початкового тесту (наприклад, виявлена резистентність до RIF) можуть призводити до подальшого тесту (наприклад, тестування на виявлення резистентності до FQ), що може не представлятись на тому ж рівні системи охорони здоров'я.

Не дивлячись на концептуальну користь описаних рівнів, на практиці вони можуть суттєво перетинатися, а ретельна розробка програми поставок шляхом картування поточної мережі закладів охорони здоров'я, щільності популяції, навантаження на тестування в різних закладах, транспортної системи та наявної лабораторної мережі сприятиме розміщенню (наприклад, первинне тестування на виявлення ТБ у осіб з підозрою на ТБ буде актуальним у всіх закладах охорони здоров'я, де особи проходять скринінг на ТБ, тоді як особи з Риф-ТБ можуть отримувати лікування в обраних місцях, а тестування на виявлення резистентності до FQ та BDQ може вимагатись лише в обраних лабораторіях у цих дослідницьких центрах).

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

- очікуване робоче навантаження з точки зору:
 - очікуваних обсягів тестування;
 - наявності кваліфікованого персоналу;
- можливість інтеграції із системами тестування, перенаправлення зразків та звітування щодо інших захворювань; та
- наявні ресурси, таких як:
 - вимоги до виробничих потужностей (лабораторні та складські приміщення, блок живлення та регулювання температури);
 - вимоги до біологічної безпеки;
 - типи зразків та процедури забору;
 - вимога до швидкої діагностики у тяжкохворих осіб;
 - мінімальна кількість тестів для підтримки кваліфікації та оптимального використання приладів;
 - поточні та заплановані алгоритми тестування;
 - зв'язки з іншими лабораторіями для подальшого тестування;
 - систем перенаправлення зразків та звітування про результати; та

Встановлені системи перенаправлення зразків є основою потужної діагностичної мережі. Такі системи можуть:

- оптимізувати доступ до послуг та покращити оперативність тестування, використання приладів, біологічну безпеку та біологічний захист, підтримку кваліфікації та ЗЯ;
- сприяти доступу до медичних послуг;
- надавати рішення, адаптовані до регіону та епідеміології; та
- забезпечувати інтеграцію перевезення зразків з тестуванням на виявлення інших захворювань, надаючи послуги з тестування у разі недостатнього обслуговування.

Керівництво ГПІ з систем перенаправлення зразків для діагностики туберкульозу і інтегрованих мереж» (63) та GII набір з перенаправлення зразків (64) є корисними джерелами інформації для розробки, впровадження та контролю систем перенаправлення зразків та звітування про результати.

5. Етапи та процеси впровадження нового діагностичного тесту

Ключові етапи впровадження нового діагностичного тесту мають 10 основних областей. Див. детальну інформацію щодо кожної області у цій главі.

- Область 1 – Політики, бюджетування та планування (розділ 5.1)
- Область 2 – Питання нормативно-правового регулювання (розділ 5.2)
- Область 3 – Обладнання (розділ 5.3)
- Область 4 – Ланцюжок поставок (розділ 5.4)
- Область 5 – Процедури (розділ 5.5)
- Область 6 – Цифрові дані (розділ 5.6)
- Область 7 – Забезпечення, контроль та оцінка якості (розділ 5.7)
- Область 8 – Реєстрація та звітування (розділ 5.8)
- Область 9 – Підготовка та оцінка компетентності людських ресурсів (розділ 5.9)
- Область 10 – Моніторинг та оцінка (розділ 5.10).

5.1 Область 1 – Політики, бюджетування та планування

Етап 1.1 – Створити технічну робочу групу (ТРГ) з визначеними ролями та обов'язками

Етап 1.2 – Переглянути політики ВООЗ та доступні технічні посібники та посібники з впровадження

Етап 1.3 – Визначити безпосередні та подальші цілі тестування

Етап 1.4 – Оновити національний діагностичний алгоритм та керівні принципи

Етап 1.5 – Провести ситуаційний аналіз з урахуванням біологічної безпеки

Етап 1.6 – Розробити план дій для поетапної реалізації

Етап 1.1 – Створити ТРГ з визначеними ролями та обов'язками

Для управління процесом впровадження необхідно створити ТРГ, до складу якої увійдуть представники всіх ключових зацікавлених сторін. Важливо включити представників інших програм боротьби з захворюваннями або національного лабораторного директорату, особливо у разі планування тестування на кілька захворювань. ТРГ необхідно створити під керівництвом міністерства охорони здоров'я, НПБП та

Національної референс-лабораторії з діагностики туберкульозу (НТРЛ). ТРГ уповноважена консультувати міністерство охорони здоров'я, НПБТ та НТРЛ щодо національної політики та впровадження тестів; розробляти плани дій та інструменти впровадження (наприклад, алгоритми тестування, СОП та протоколи); та контролювати впровадження тесту. ТРГ також контролює якість впровадження; пропонує етапи усунення прогалин у впровадженні в рамках каскадної допомоги; та оцінювати вплив та ефективність впровадження тесту. Також може бути запрошено представників таких ключових зацікавлених сторін:

- міністерство охорони здоров'я, НПБТ, національні програми (наприклад, програми боротьби з ВІЛ/СНІДом та програми боротьби з неінфекційними захворюваннями), НТРЛ та регіональні лабораторії;
- представники різних галузей для впровадження тестів на виявлення туберкульозної інфекції (наприклад, виправні служби та шахти);
- науково-дослідницькі інститути або інші організації з досвідом використання нового діагностичного тесту;
- партнери з реалізації, включаючи партнерів, не залучених у програми боротьби з ТБ;
- периферійні лабораторії та дослідницькі центри, що братимуть участь у тестуванні;
- регуляторні органи;
- фахівці з управління даними або ІТ-фахівці та керівники, які можуть забезпечити сумісність електронних систем;
- логісти у сфері систем перевезення зразків для централізованого або регіонального тестування (на ТБ та інші захворювання);
- інші технічні партнери та партнери з реалізації (крім представників програм боротьби з ТБ та ВІЛ) та інші агенції ООН;
- представники громади та громадянського суспільства; та
- персонал закладу охорони здоров'я.

Команду повинна очолювати відповідна кваліфікована особа, наприклад, співробітник національної лабораторії з діагностики туберкульозу або координатор лабораторії з НПБТ або НТРЛ. Невід'ємною частиною процесу планування є визначення ролей та обов'язків членів групи з впровадження, а також зовнішніх партнерів та донорів.

Етап 1.2 – Переглянути політики ВООЗ та доступні технічні посібники та посібники з впровадження

Члени ТРГ мають ознайомитись зі змістом відповідних політик, вказівок, довідників та звітів ВООЗ, а також будь-яких доступних посібників з впровадження від ВООЗ, ГЛІ, Фонду інноваційної діагностики (FIND) та партнерів з реалізації. Увагу необхідно приділити політикам та рекомендаціям ВООЗ щодо використання тесту для діагностики ТБ або виявлення медикаментозної резистентності, популяції тестування, способу проведення тесту, обмеженням тесту та тлумачення результатів тесту.

Етап 1.3 – Визначити безпосередні та подальші цілі тестування

В рамках програм необхідно чітко визначати мету, сферу застосування та призначення нового діагностичного тесту, оскільки це впливає на план впровадження, включаючи ресурси. Наприклад, лабораторна система або мережа для своєчасного надання результатів з метою прийняття рішень щодо лікування пацієнтів суттєво відрізняється від лабораторної системи або мережі для проведення щорічного дослідження медикаментозної резистентності.

Етап 1.4 – Оновити національний діагностичний алгоритм та керівні принципи

ТРГ має переглянути існуючі національні діагностичні алгоритми, враховуючи потреби осіб з ТБ, клінічні потреби, національну епідеміологічну ситуацію, існуючі алгоритми тестування, системи перенаправлення зразків та інші робочі міркування; вона також має надати рекомендації міністерству охорони здоров'я та НПБТ. У **розділі 6** представлено детальну інформацію про модельні алгоритми застосування тестів, рекомендованих ВООЗ.

ТРГ також повинна переглянути керівні принципи щодо використання результатів нових діагностичних тестів при прийнятті рішень щодо догляду за пацієнтами. У клінічних керівних принципах мають бути описані чіткі вказівки для клініцистів, медсестер та фахівців у сфері охорони здоров'я щодо призначення нового діагностичного тесту; цільові популяції; спосіб замовлення тесту; та пояснення щодо тлумачення, використання та повідомлення результатів тестів.

Етап 1.5 – Провести ситуаційний аналіз з урахуванням біологічної безпеки

Для складання планів впровадження нового діагностичного тесту слід провести ситуаційний аналіз існуючої лабораторної мережі та потужностей. Для більшості тестів ключовими елементами для оцінки є регуляторні вимоги; лабораторні та мережеві виробничі потужності; існуюча система перевезення зразків; навички, знання та досвід персоналу; можливості та виробничі потужності ІТ; підключення до діагностики; наявність та належність СОП; ланцюжок поставок; фінансові ресурси; та системи та ресурси ЗЯ. Під час оцінки необхідно враховувати вибір центрів тестування, потреби у перегляді форм підготовки, реєстрації та звітності, а також інструменти для моніторингу та оцінки. Важливу роль відіграє система перенаправлення зразків; див. контрольний перелік щодо оцінки такої системи у відповідній публікації ГЛП (63), а контрольний перелік щодо впровадження тестів в рамках цільового СНП у технічному посібнику з СНП (33).

Етап 1.6 – Розробити план дій для поетапної реалізації

Останнім етапом у цій області є розробка детального плану дій (з розрахунком вартості та пріоритетів) для поетапного впровадження, з (охопленими) цілями та часовими рамками. Часто впровадження нового тесту передбачає початкові витрати, пов'язані із закупівлею та встановленням приладів, допоміжного обладнання та витратних матеріалів; вимоги до покращення або створення необхідних лабораторних та мережевих виробничих потужностей (наприклад, системи перевезення зразків); кваліфікований персонал; експертну технічну допомогу; підтримання конфіденційності інформації про пацієнтів; та створення системи ЗЯ.

Ефективна реалізація плану вимагатиме фінансових та людських ресурсів від міністерства охорони здоров'я або НПБТ, з можливою підтримкою від партнерів з реалізації. Слід розробити бюджет для вирішення заходів у співпраці з ключовими партнерами. Бюджетні міркування узагальнено у **Додатку 1**.

Наприклад, через високу вартість цільового ТМЧ на основі СНП (тобто початкового обладнання та виробничих витрат) потрібен ретельний план, що охоплює всі витрати на впровадження та експлуатацію. Обсяги тестування та розміри серій впливають на вартість та час циклу ТМЧ на основі СНП; вони детально описані в іншому розділі (33).

5.2 Область 2 – Питання нормативно-правового регулювання

Етап 2.1 – Завершити національну діяльність з регулювання

Етап 2.2 – Визначити вимоги до імпорту

Етап 2.3 – Проводити національні дослідження валідації та верифікації, за необхідності

Етап 2.1 – Завершити національну діяльність з регулювання

Для нових технологій міністерство охорони здоров'я має тісно співпрацювати з відповідними державними органами, виробниками та уповноваженими постачальниками послуг, щоб відповідати вимогам національного регулювального органу. На перегляд заявки та будь-яких додаткових доказів необхідно виділити достатньо часу. Офіційний дозвіл, як правило, надається для конкретного тесту від конкретного виробника, а не для класу тесту. Затвердження кількох тестів може покращити доступ до тестів та створити асортимент на основі їхньої ефективності, а також ефективності витрат, доцільності та інших функціональних аспектів.

Наприклад, схема реєстрації для схвалення TBST може відповідати схемі реєстрації для матеріалів TST. При ін'єкційному введенні матеріалу для шкірних тестів на виявлення туберкульозної інфекції його вважають лікарським засобом або вакциною; отже, час схвалення може бути довшим та мати більше вимог до даних (особливо щодо безпеки), а процедури офіційного дозволу необхідно розпочати заздалегідь.

Етап 2.2 – Визначити вимоги до імпорту

Слід проконсультуватися з національними органами влади, щоб визначити відповідні процеси, яких слід дотримуватися для імпорту обладнання та матеріалів для нових тестів. На ранніх етапах процесу впровадження країни мають тісно співпрацювати з виробниками та уповноваженими постачальниками обладнання та витратних матеріалів, щоб визначити вимоги до імпорту та реєстрації, а також перевезення та зберігання, а також, за необхідності, ініціювати національні верифікації.

Етап 2.3 – Проводити національні дослідження валідації та верифікації, за необхідності

Дослідження валідації, як правило, включають великі оцінки ефективності тесту для визначення належного функціонування тесту в певних умовах, суттєвого впливу факторів, специфічних для країни (наприклад, поширеність різних мутацій або штамів мікроорганізмів), на результати виробника або необхідності інших оцінок. Дослідження валідації є невід'ємною частиною процесу перевірки ВООЗ та розробки рекомендацій щодо застосування нового тесту. Після публікації результатів великих досліджень валідації та встановлення цільових характеристик ефективності тесту у країнах, де впроваджується метод, не потрібно повторювати такі великі дослідження. Валідацію слід повторювати лише тоді, коли цього вимагають правила реєстрації або імпорту, оскільки це може призвести до використання цінних обмежених ресурсів для тестування та затримки впровадження тесту.

Натомість, у лабораторіях необхідно проводити невеликі дослідження верифікації, щоб продемонструвати досягнення тих самих характеристик ефективності, що були отримані

під час досліджень валідації за допомогою тесту, як описано у цих дослідженнях валідації, та встановити, що метод підходить для популяції, що проходить тестування. Як правило, сюди входить тестування охарактеризованої панелі відомих позитивних та негативних зразків (у сліпому режимі) відповідно до вимог національних або міжнародних схем акредитації. Крім того, ці дослідження можуть включати паралельне проспективне тестування поточного золотого стандарту та нового тесту на клінічних зразках. Верифікація також проводиться перед тестуванням клінічних зразків, коли лабораторії застосовують нестандартні або модифіковані методи, тести не за призначенням (наприклад, на зразках, для яких тест не був валідований) або власні методи. Ці дослідження, крім тестування охарактеризованої панелі відомих позитивних та негативних зразків, можуть включати паралельне проспективне тестування поточного золотого стандарту та нового тесту на клінічних зразках (65) або тестування у разі зміни методу порівняно з попередньо завершеною валідацією (наприклад, нові версії (66)).

Необхідно визначати конкретну необхідність досліджень валідації та верифікації на основі національних регуляторних політик, керівних принципів та вимог до акредитації.

5.3 Область 3 – Обладнання

Етап 3.1 – Обрати, придбати, встановити та налаштувати обладнання

Етап 3.2 – Перевірити та провести технічне обслуговування приладів

Етап 3.3 – Оцінити готовність дослідницького тесту та забезпечити безпеку та функціональність центру тестування

Етап 3.1 – Обрати, придбати, встановити та налаштувати обладнання

Важливим етапом у процесі впровадження є вибір відповідних приладів, що відповідають потребам клінічної або мікробіологічної лабораторії та можуть застосовуватись для проведення нового діагностичного тесту. Ефективність приладу залежить від призначення та попиту на діагностичний тест. Важливо обрати прилад, що широко доступний та має належний розподіл поставок та підтримку з боку виробника. Крім самого приладу для тестування, деякі тести вимагатимуть спеціалізованих допоміжних приладів.

Щоб забезпечити ефективність витрат щодо послуг з тестування, пріоритет необхідно віддати інтеграції тестування на виявлення ТБ з існуючими платформами у центрах з інтегрованим тестуванням (59). В умовах, де послуги діагностики ТБ є автономними та існує необхідність у проведенні великої кількості тестувань на ТБ, перевага може віддаватися спеціальним інструментам.

Для будь-якого приладу, як правило, потрібне професійне налаштування, що здійснюють інженери виробника або уповноважені постачальники послуг. Деякі MC-aNAAT можуть вимагати зміни виробничих потужностей для розміщення приладів. Налаштування може передбачати різні варіанти живлення та резервного копіювання, електричні та мережеві підключення, умови навколишнього середовища для лабораторії (наприклад, максимальна температура), вимоги до біологічної безпеки та вентиляції, обчислювальну техніку та програмне забезпечення, план технічного обслуговування (наприклад, тижневі, місячні або попередні перевірки), гарантію на обладнання та необхідну підготовку.

Керівництво щодо вибору mWRD для впровадження опубліковано у *Посібнику з вибору молекулярних експрес-тестів для діагностики туберкульозу, рекомендованих ВООЗ, для виявлення туберкульозу та лікарсько-стійкого туберкульозу (15)*. Керівництво щодо вибору обладнання для СНП представлено в інших джерелах (33).

Для шкірних тестів на виявлення туберкульозної інфекції потрібен окремий холодильник або холодильник фармацевтичного ступеня чистоти для зберігання витратних матеріалів (туберкуліну або туберкульозних антигенів), вакцин та лікарських засобів, а також резервні генератори або система живлення. Флакони з туберкуліном слід зберігати за температури 2-8 °C (35-46 °F), захищеними від світла, в оригінальному пакуванні й відокремленими від інших аналогічних флаконів (щоб уникнути плутанини). Для IGRA потрібен матеріал для забору зразків крові.

Етап 3.2 – Перевірити та провести технічне обслуговування приладів

Усі прилади повинні бути задокументовані як «придатні для використання» після верифікації з відомими позитивними та негативними матеріалами перед тестуванням клінічних зразків. Верифікація приладів проводиться під час встановлення, після обслуговування або калібрування, або після переміщення приладів.

Для забезпечення якості, відтворюваності й надійності необхідно регулярно проводити технічне обслуговування та калібрування. Частота калібрування та його інтервали варіюють для кожного приладу. Щоб визначити частоту калібрування, необхідно дотримуватись рекомендацій виробника. Однак у разі підозри на зниження рівня точності обладнання відповідальні особи мають вміти розпізнавати проблему та ініціювати калібрування.

Калібрування лабораторного обладнання вимагає зв'язку між вимірюваннями шкали або точності, що були виконані або встановлені за допомогою обладнання, та аналогічними вимірюваннями, що були виконані за допомогою стандарту (тобто обладнання з відомою або заданою точністю). Стандарти залежать від країни та типу галузі. Виробники визначають свій критерій вимірювання; вони також рекомендують частоту та рівень калібрування залежно від частоти застосування пристрою та від конкретного застосування.

Багато тестів виконуються на прецизійній апаратурі, яка вимагає регулярного профілактичного обслуговування, а також спеціального технічного і сервісного обслуговування. Кінцевий користувач має регулярно проводити профілактичне технічне обслуговування для підтримки належного функціонування приладу. Постачальники або авторизовані постачальники послуг повинні за потреби виконувати технічне обслуговування на замовлення. Для підтримки безперервного функціонування приладів необхідно враховувати переваги всеохоплюючих та прозорих договорів на технічне обслуговування; у цих договорах мають бути вказані чіткі умови обслуговування та технічного обслуговування, а також пов'язані витрати.

Етап 3.3 – Оцінити готовність дослідницького тесту та забезпечити безпеку та функціональність центру тестування

НПБТ або НТРЛ, як правило, визначає, які центри проводитимуть діагностичне тестування, на основі таких факторів, як епідеміологія ТБ, географічні міркування, робоче навантаження на тестування, наявність кваліфікованого персоналу, ефективність мереж перенаправлення та доступ до послуг для осіб, які проходять тестування. Кожен центр тестування повинен бути оцінений на готовність за допомогою стандартизованого контрольного переліку до початку тестування клінічних зразків на місці. Крім того, центри тестування необхідно регулярно оцінювати на предмет безпеки та експлуатаційних можливостей.

Для функціонального центру тестування прилади, що використовуються для тестування, повинні бути знаходитись у чистому, безпечному та придатному місці. Більшість приладів вимагають безперебійного живлення

та належних умов функціонування та зберігання (наприклад, контролю вологості та температури). Безпечне середовище вимагає дотримання рекомендацій ВООЗ щодо біологічної безпеки для діагностичного тесту у відповідних приміщеннях з належною вентиляцією; воно також вимагає відповідних засобів індивідуального захисту та безпечної утилізації біологічних відходів. Відсутність функціонального та безпечного робочого середовища може вплинути на здоров'я та безпеку виконавців, а також на якість та надійність тестування.

5.4 Область 4 – Ланцюжок поставок

Етап 4.1 – Переглянути процедури прогнозування, замовлення та розповсюдження

Етап 4.2 – Розробити процедури для контролю якості реактивів та терміну придатності

Етап 4.1 – Переглянути процедури прогнозування, замовлення та розповсюдження

Постійний доступ до реактивів та витратних матеріалів у центрі тестування створює технічний потенціал на ранніх етапах впровадження (уникнення тривалих затримок між підготовкою та доступністю реактивів та витратних матеріалів), а також для забезпечення стабільного обслуговування під час використання. Для забезпечення безперебійного постачання реактивів та одноразових матеріалів будуть потрібні наступні заходи:

- участь кваліфікованого персоналу у визначенні специфікацій реактивів, витратних матеріалів та обладнання;
- оптимізація процедур імпорту та розподілу у країні для встановлення достатнього терміну придатності реактивів та витратних матеріалів після їхнього потрапляння до центрів тестування;
- ретельний моніторинг темпів споживання, відстеження термінів придатності конкретних реактивів та прогнозування з метою уникнення завершення терміну придатності або недостачі;
- ретельне планування з метою проходження підготовки на місцях та встановлення обладнання перед відвантаженням реактивів;
- поточний моніторинг усіх етапів закупівель та ланцюжка поставок, щоб мінімізувати затримки та отримувати належні реактиви відповідно до запланованого графіка; та
- регулярна переоцінка стратегій закупівель та розподілу, щоб забезпечити їхню відповідність потребам та поточній ситуації.

Наразі спостерігається дефіцит туберкуліну в усьому світі, що безпосередньо впливає на скринінг на туберкульозну інфекцію у країнах, що застосовують TST (67). Туберкулін не включено до переліку поставок в рамках Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами; це може перешкоджати придбанню та розподілу попередньо кваліфікованих матеріалів. Ця ситуація стосується і витратних матеріалів для TBST; підвищення рівня доступності TBST може допомогти у подоланні цих проблем у майбутньому.

Етап 4.2 – Розробити процедури для контролю якості реактивів та терміну придатності

Під час проєктування системи закупівлі й розподілу слід урахувати строк придатності реактивів і необхідні умови їх зберігання. Керівники лабораторій повинні регулярно контролювати якість реактивів і строк їх зберігання, щоб забезпечити отримання високоякісних результатів тестів. Також лабораторія має встановити СОП для роботи з реактивами та хімікатами для

забезпечення якості та безпеки. Наприклад, термін придатності реактивів для СНП, як правило, короткий; отже, потрібне ретельне планування для уникнення завершення терміну придатності наборів, що призводить до високих витрат на тестування. Після відкриття флакона туберкулін необхідно використати протягом 30 днів; таким чином, дата відкриття має бути чітко зазначена на етикетці флакона. Флакон необхідно поміщати на зберігання наприкінці робочого дня за заданої температури. Будь-який туберкулін, що залишився після 30 днів, необхідно утилізувати. Тривалість відрізняється для TBST; отже, необхідно дотримуватись специфікацій виробника.

Тестування нової партії, також відоме як верифікація партій, необхідно проводити на нових серіях реактивів або наборів тестів. Таке тестування, як правило, передбачає тестування зразка нових матеріалів та порівняння результатів з існуючою партією матеріалів з відомими характеристиками. За можливості, тестування нових партій доступних у продажу наборів тестів необхідно проводити на центральному (наприклад, НТРЛ) або регіональному рівні, гарантуючи, що набори з неефективними тестами не розповсюджуються. У центрі тестування необхідно проводити тестування нових партій реактивів, виготовлених у цьому центрі; це також може знадобитися для контролю умов під час перевезення та зберігання наборів тестів у країні. Для контролю якості при випробуванні нових партій реактивів ВООЗ рекомендує використовувати позитивний та негативний контроль.

5.5 Область 5 – Процедури

Етап 5.1 – Розробити СОП

Етап 5.2 – Оновити клінічні процедури та зміцнити взаємодію між клінічною практикою і лабораторіями

Етап 5.1 – Розробити СОП

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

- визначення осіб, які потребують тесту;
- забору, обробки, зберігання та перевезення зразків до дослідницької лабораторії;
- тестування;
- ін'єкція туберкуліну та зчитування ущільнення для шкірних тестів на виявлення туберкульозної інфекції (Додаток 4);
- аналіз, безпека та конфіденційність даних (див. Область 6);
- контроль процесу (внутрішній КЯ) та ЗОЯ (див. Область 7);
- реєстрація та звітування результатів (див. Область 8); та
- утилізація відходів.

Важливо мати чітко визначений, вичерпний перелік СОП, що охоплює всі аспекти процесів лабораторного тестування, від забору зразків до звітування про результати; частково тому, що помилки на будь-якому етапі можуть суттєво вплинути на якість тестування. Деякі СОП підготовлено на основі протоколів виробника, що додаються до доступних у продажу наборів, тоді як інші знаходяться на стадії розробки. Необхідно надати швидкий доступ до СОП персоналу та регулярно оновлювати їх.

Етап 5.2 – Оновити клінічні процедури та зміцнити взаємодію між клінічною практикою і лабораторіями

Комплексний план впровадження нового діагностичного тесту повинен охоплювати всі відповідні частини діагностичного каскаду, а не лише того, що відбувається в лабораторії. Крім СОП, пов'язаних з лабораторією, потрібні чіткі клінічні протоколи та вказівки щодо відбору осіб для тестування, замовлення тестів, тлумачення результатів тестів, звітування та прийняття рішень щодо догляду за пацієнтами. Перед впровадженням нового діагностичного тесту або будь-яких змін до існуючого тесту, весь клінічний персонал, що бере участь у діагностиці та лікуванні пацієнтів, повинен бути проінформований про заплановані зміни, а також необхідно провести підготовку. Також необхідно проінформувати клінічний персонал всіх центрів перенаправлення шляхом підготовки персоналу та використання стандартизованих навчальних матеріалів, розроблених в рамках НПБТ. Необхідно розглянути посилену клінічну підготовку, якщо нові тести або стратегії тестування відрізняються від доступних аналізів з точки зору ефективності або частоти невідповідних результатів (наприклад, LF-LAM та тестування в рамках цільового СНП порівняно з LC-aNAAT та аналізами в рамках фенотипового ТМЧ).

Необхідно контролювати частоту замовлення нового тесту для використання тесту клінічним персоналом усіх центрів, що проводять тест. Клінічний персонал у центрах з неочікувано низьким або високим рівнем тестування може потребувати додаткової підготовки та сенсibilізації.

5.6 Область 6 – Цифрові дані

Етап 6.1 – Розвивати використання цифрових даних та підключення до діагностики

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

Етап 6.3 – Розробити вимоги до даних для цільового СНП

Етап 6.1 – Розвивати використання цифрових даних та підключення до діагностики

Багато найновіших приладів для тестування гарантують використання цифрових даних. План впровадження має враховувати вимоги до програмного та апаратного забезпечення, з урахуванням переваг цифрових даних. «Схема діагностики» передбачає підключення діагностичних тестових пристроїв, що дають результати в цифровому форматі, щоб надійно передавати дані різним користувачам (68). Ключовими функціями систем є можливість віддаленого моніторингу ефективності, проведення контролю якості та управління запасами. За допомогою віддаленого моніторингу уповноважені особи можуть використовувати будь-який комп'ютер з доступом до Інтернету для доступу до програмного забезпечення, і таким чином отримувати огляд об'єктів, пристроїв і товарів в мережі. За допомогою програмного забезпечення можна відстежувати споживання і запаси, щоб уникнути дефіциту і закінчення терміну придатності. Воно також може визначати партії товарів або конкретні прилади з низькою ефективністю або аномальною частотою похибок для ЗЯ та гарантувати превентивне обслуговування, щоб уникнути несправності приладів. Такий підхід є економічно ефективним для належного функціонування мережі діагностичних пристроїв; він також підходить для звітування та зв'язку з закладами охорони здоров'я.

Дані, результати та оновлена інформація також можуть автоматично передаватись:

- клініцистам та пацієнтам, що гарантує швидше подальше спостереження за пацієнтами;

- системам управління лабораторною інформацією або електронним реєстрам, що скорочує час персоналу та ймовірність помилок транскрипції, а також суттєво спрощує процеси моніторингу та оцінки; та
- НПБТ, допомагаючи в епідеміологічному нагляді за тенденціями при захворюваннях або моделями та рівнями резистентності, а також підвищуючи здатність НПБТ генерувати дані, необхідні для показників ефективності відповідно до Стратегії боротьби з ТБ.

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

У роботі з будь-якою електронною системою даних існує ризик втрати даних тестування. СОП для регулярного резервного копіювання даних (наприклад, на зовнішній диск) є важливою, як і СОП для пошуку даних. Також необхідні політики та процедури для забезпечення безпеки лабораторних даних та конфіденційності даних пацієнтів відповідно до національних та міжнародних правил. Необхідно встановити та оновити антивірусне та антипіратське програмне забезпечення. Необхідно запровадити механізми запобігання доступу до системи хакерам, а також обмеження доступу для захисту конфіденційності, захисту персональних даних та запобігання витокам даних неавторизованими користувачами. Необхідно розробити та впровадити доступу до даних та принципами управління даними.

Етап 6.3 – Вимоги до даних для цільового СНП

Вимоги до зберігання даних, інструменти аналізу даних та протоколи обміну даними в рамках цільового СНП є складнішими та вимагають комплексної стратегії за можливої технічної допомоги ІТ-фахівця або ІТ-відділу. Контрольний перелік для оцінки готовності ІТ-систем та даних включено до контрольного переліку для забезпечення готовності центру в **Додатку 3** до посібника ВООЗ щодо впровадження (33).

5.7 Область 7 – Забезпечення якості, контроль та оцінка

Етап 7.1 – Впровадити комплексу систему ЗЯ

Етап 7.2 – Встановити та здійснювати КЯ

Етап 7.3 – Розробка програми ЗОЯ

Етап 7.4 – Моніторити та аналізувати показники якості

Етап 7.1 – Впровадити комплексу систему ЗЯ

Для забезпечення точності, надійності та відтворюваності результатів тестів потрібна комплексна СУЯ. Основними елементами системи забезпечення якості є:

- СОП, підготовка та оцінка компетентності (Область 9);
- верифікація та технічне обслуговування приладів (Область 3);
- валідація або верифікація методу (Область 2);
- тестування партій (Область 4);
- внутрішній КЯ;
- ЗОЯ; та

- моніторинг показників якості та постійне покращення якості.

Див. комплексне обговорення важливих елементів системи ЗЯ у публікації *«Практичний посібник зі зміцнення лабораторій з діагностики ТБ, оновлення 2022 року» (65)*. У цьому розділі представлено інформацію стосовно КЯ, ЗОЯ та показників моніторингу якості. Крім того, представлено кілька посібників із ЗЯ для кількох тестів, рекомендованих ВООЗ, в рамках ГЛІ (12).

Етап 7.2 – Встановити та здійснювати КЯ

Внутрішній КЯ передбачає контроль діяльності, пов'язаної з аналітичною фазою тестування, з метою виявлення небажаних явищ (наприклад, похибок через неефективність тесту, умови навколишнього середовища або роботу оператора) до звітування про результати. Внутрішній КЯ, як правило, включає дослідження контрольних матеріалів або відомих речовин, що є частиною аналізу, одночасно зі зразками пацієнтів, для контролю якості всіх етапів тестування, від підготовки зразків до повідомлення про результати. Якщо результати КЯ є неприйнятними (наприклад, позитивні результати отримуються за допомогою негативних контролів), результати пацієнтів не слід повідомляти, а для вирішення проблеми необхідно ініціювати та контролювати розслідування першопричини та план коригуючих дій.

КЯ є важливим для всіх тестів, незалежно від їхньої ролі або складності. В рамках програм необхідно забезпечити КЯ на всіх рівнях мережі тестування. Через складність робочого процесу в рамках цільового СНП та використання кількох наборів реактивів та процесів важливо проводити перевірки якості після кожного основного етапу процесу. Див. додаткову інформацію у публікації *«Застосування секвенування наступного покоління для епідеміологічного нагляду за лікарсько-резистентним туберкульозом: посібник з впровадження» (33)*.

Етап 7.3 – Розробка програми ЗОЯ

Програма ЗОЯ передбачає моніторинг показників якості та ефективності, зовнішній КЯ або перевірку кваліфікації, повторну перевірку або порівняння між лабораторіями, регулярний підтримуючий контрольний нагляд та своєчасний зворотний зв'язок, коригуючі дії та подальше спостереження. Контрольному нагляду необхідно віддати пріоритет у неефективних центрах, виявлених за допомогою перевірки кваліфікації, місячного моніторингу показників ефективності або оцінки центрів. Неефективність комплексної програми ЗОЯ є втраченою можливістю виявлення та виправлення проблем, що впливають на якість тестування. За наявності програм ЗОЯ слід враховувати їхнє застосування у процесі вибору тестів, планування та бюджетування до їхнього впровадження.

В рамках ГЛІ було розроблено інформаційну панель ЗОЯ, що включає перелік доступних панелей та лікарів в рамках програми ЗОЯ (56). Ці продукти не затверджені ГЛІ; однак інформаційна панель є ресурсом, на якій можна знайти відповідні панелі або програми (56).

Перевірка кваліфікації

Для багатьох лабораторних тестів програма ЗОЯ включає перевірку кваліфікації для визначення якості результатів, згенерованих у центрі тестування. Під час перевірки кваліфікації порівнюються результати центрів тестування з еталонними результатами з метою порівняння. Мета такого тестування – визначити центри із серйозними дефектами тестування, підтримати найменш ефективні центри та оцінити кваліфікацію користувачів після підготовки.

Повторна перевірка зразків

Порівняння між лабораторіями може також використовуватися як зовнішня оцінка якості. Як правило, сюди входить повторне тестування зразків у лабораторії вищого рівня. Багато лабораторій з діагностики ТБ знають про цей підхід, оскільки повторна перевірка у сліпому режимі є рутинним методом ЗОЯ для мікроскопії мазка кислотостійких бацил (КСБ).

Виїзні контрольні відвідування

Виїзні контрольні відвідування є особливо важливими на ранніх етапах впровадження нового тесту, оскільки вони мотивують та підтримують персонал. Контрольні відвідування також є хорошою можливістю для підвищення кваліфікації, наставництва, консультацій щодо усунення неполадок і технічних оновлень. Результати контрольних оцінок необхідно реєструвати за допомогою стандартизованих контрольних переліків, щоб забезпечити узгодженість та повноту інформації, забезпечити контроль тенденцій та подальшу діяльність щодо рекомендацій та коригуючих дій. Програма виїзної контрольної оцінки вимагає значного планування та ресурсів (як фінансових, так і людських).

Не дивлячись на відсутність шкірних тестів на виявлення туберкульозної інфекції у лабораторіях, вони вимагають безперервного внутрішнього КЯ та ЗОЯ. У багатьох країнах атестація таких тестів вимагається після комплексної підготовки та контролю, але подальша оцінка якості не здійснюється. Було розроблено технології мобільної охорони здоров'я (mHealth), що передбачають оцінку якості та КЯ роботи медичного персоналу навіть у віддалених районах (69).

Для TST та TBST ресурси включають посібник для фахівців, які здійснюють кількісну оцінку шкірного тесту на виявлення туберкульозної інфекції (70) та інструкції для медичного персоналу щодо здійснення зображень mTST (71) (**Додаток 4**).

Етап 7.4 – Моніторити та аналізувати показники якості

Рутинний моніторинг показників якості, також відомих як показники ефективності, є важливим елементом забезпечення якості для будь-якого діагностичного тестування. Крім загальних показників якості лабораторій, рекомендованих в оновленому практичному посібнику зі зміцнення лабораторій з діагностики ТБ від 2022 року (65), показники якості, що є специфічними для нового діагностичного тесту, необхідно адаптувати з міжнародних керівних принципів або встановити нові. Показники якості для ТМЧ на основі СНП було розроблено та описано в посібнику з впровадження ВООЗ (33). Показники необхідно збирати у стандартизованому форматі та аналізувати щомісяця або щокварталу за типом тесту.

Програми повинні встановлювати базові показники для всіх показників. Для всіх контрольованих показників необхідно встановити цілі, а будь-яку незрозумілу зміну показників якості (наприклад, підвищення частоти похибок або зміна позитивних результатів МТВС) необхідно зареєструвати та дослідити. Стандартний набір показників якості повинен використовуватися для всіх лабораторій, які проводять певний тест, для порівняння між цими лабораторіями.

Безперервне поліпшення якості — це циклічний, безперервний, заснований на даних підхід до підвищення якості діагностичного тестування. Процес ґрунтується на циклі моніторингу показників якості, плануванні втручань для корекції чи поліпшення результатів діяльності та впровадженні втручань. Керівник лабораторії має переглядати показники якості та пов'язувати з коригуючими діями у разі будь-яких неочікуваних результатів або тенденцій. У процесі

важливо реєструвати коригуючі дії, а також подальше покращення та нормалізацію лабораторних показників після вжиття коригуючих дій.

5.8 Область 8 – Реєстрація та звітування

Етап 8.1 – Переглянути та відредагувати запит на форми експертизи та звітності

Етап 8.2 – Переглянути та відредагувати лабораторні та клінічні реєстри

Етап 8.1 – Переглянути та відредагувати запит на форми експертизи та звітності

Необхідно переглянути чинні форми заявок на тестування в країні (тобто форми запитів на тестування зразків), щоб врахувати новий діагностичний тест. Необхідно оцінити необхідність оновлення форм обстеження, враховуючи вартість та час такого перегляду. Якщо система ще не впроваджена, необхідно встановити систему нумерації для виявлення повторних зразків від однієї особи, щоб контролювати частку та ефективність повторних тестів.

Враховуючи, що дані пацієнта (наприклад, про статус лікування) є критично важливими для належного тлумачення результатів тестів, в рамках програми у формі запиту на тестування необхідно вказати таку інформацію. У багатьох країнах у формах запитів вже є поля для таких даних; однак іноді дані можуть або не вводиться, або вводиться непослідовно. Необхідне підвищення кваліфікації для клінічного та лабораторного персоналу щодо правильного та належного заповнення форм.

Форми, що використовуються для звітування про результати тестів, мають збалансувати необхідність передачі даних про тест, а також передачу важливої інформації, щоб клініцист міг тлумачити результати та своєчасно вживати необхідних заходів. Важливим є легкий для читання формат, оскільки, швидше за все, клініцисти, що тлумачать результати тестів, мають широку обізнаність. Щоб уникнути плутанини, результати необхідно повідомляти лише для лікарських засобів, що застосовуються у країні та відповідно до національних керівних принципів. Наприклад, ВООЗ рекомендує не застосовувати АМК, за винятком осіб з ШЛС-ТБ; отже, результати АМК необхідно повідомляти лише для прийняття необхідних клінічних рішень.

Зручний для читання формат відіграє важливу роль для рішень в рамках цільового СНП, оскільки вони генерують великий обсяг даних. У формі звітності необхідно вказати унікальний ідентифікатор пацієнта; також, для кожного досліджуваного препарату форма звітування та база даних повинні включати інформацію про проаналізовані гени, будь-які виявлені мутації та відповідну оцінку надійності та профіль резистентності для кожного лікарського засобу. Звітування про результати має залежати від дотримання критеріїв якості (наприклад, принаймні 20 успішних зчитувань на основу по всьому гену (72).

На глобальному консорціумі раніше впроваджувався процес досягнення консенсусу для стандартизації мови для звітування про результати ТМЧ на основі СНП та створення загальної форми звітності для МТВС на основі результатів ТМЧ в рамках СНП (73). Форми консенсусу використовуються для звітування про результати ТМЧ на основі СНП клініцистам з метою прийняття рішень щодо догляду за пацієнтами, але вони також можуть бути корисними посібниками для розробки форм для звітування про інформацію для системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

Звітування про результати тестів на виявлення туберкульозної інфекції, медичного обстеження, РОГК та інших тестувань також має бути спрощено, а в ідеалі його необхідно оцифрувати для швидкого перенаправлення та аналізу. Мобільний додаток та цифрова платформа Prevent TB сприятимуть систематичній реєстрації та звітуванню, а також моніторингу даних в рамках каскадної допомоги проти туберкульозної інфекції (74). Якщо використовуються паперові форми, пропонується, щоб пацієнти завжди отримували копію результатів.

Етап 8.2 – Переглянути та відредагувати лабораторні та клінічні реєстри

Поточні лабораторні та клінічні реєстри, що засновані на системі звітування ВООЗ (10), можуть вимагати змін для запису результатів діагностичного тесту, що впроваджується. Форми для лабораторного журналу також можуть вимагати змін. Необхідно запровадити стандартизований підхід до реєстрації результатів тестів у лабораторних та клінічних реєстрах та застосовувати цей підхід послідовно у всіх центрах тестування та клінічних центрах. У країнах з електронними лабораторними системами управління інформацією можуть знадобитись нові тести до програмного пакету.

5.9 Область 9 – Підготовка та оцінка компетентності людських ресурсів

Етап 9.1 – Створити коло повноважень та посадові інструкції

Етап 9.2 – Розробити та впровадити навчальний курс та стратегію

Етап 9.3 – Оцінити та задокументувати компетентність персоналу

Етап 9.4 – Забезпечити наставництво та підтримку після підготовки

Етап 9.1 – Створити коло повноважень та посадові інструкції

На успішність впровадження діагностичного тесту впливатиме кваліфікація, рівень підготовки та досвіду лабораторного персоналу, залученого до тестування. Це важливо і для технічно складніших методів тестування, таких як тести в рамках цільового СНП. Для персоналу, що проводить діагностичне тестування, потрібні посадові інструкції з чітко визначеними ролями та обов'язками, а також компетенціями та навичками.

Етап 9.2 – Розробити та впровадити навчальний курс та стратегію

Підготовка та оцінка компетенцій відіграють важливу роль в отриманні результатів якісного тестування; їх необхідно пропонувати персоналу різних рівнів (наприклад, керівників, старших технологів, техніків та лаборантів). Впровадження діагностичного тесту вимагає підготовки, що виходить за рамки етапів, необхідних для проведення тесту, а тестування на місці, що здійснюється виробниками після встановлення, часто не охоплює заходи із ЗЯ. Керівник центру тестування повинен гарантувати, щоб користувачі тесту пройшли підготовку щодо експлуатації та технічного обслуговування тестового приладу, належного проведення тесту та пов'язаних заходів із ЗЯ.

Підготовка або сенсibilізація клініцистів повинні проводитись паралельно з підготовкою лабораторного персоналу, щоб гарантувати, що всі клініцисти, які беруть участь у скринінгу та догляду за пацієнтами з ТБ, розуміють переваги та обмеження нового тесту та ознайомились з новим алгоритмом тестування, процесом

замовлення тесту, вимогами до зразків, процедурами перенаправлення зразків та тлумаченням результатів.

Клінічний персонал, відповідальний за впровадження ПЛТ, має пройти підготовку щодо проведення та тлумачення результатів тестів на виявлення туберкульозної інфекції, за наявності. Крім того, необхідно також провести підготовку для медсестер щодо ін'єкцій та оцінки ущільнення. Прості протоколи підготовки (75), а також мобільні технології для підготовки та КЯ шкірних тестів (69), можуть полегшувати застосування цих тестів, навіть у віддалених районах. Практичні навчальні матеріали представлені кількома мовами; наприклад, для ін'єкцій (76) та зчитування результатів (77).

Корисними є навчальні матеріали, підготовлені місцевою мовою для медичного персоналу та пацієнтів (78); приклади представлені на веб-сайтах (79, 80).

Етап 9.3 – Оцінити та задокументувати компетентність персоналу

Оцінку компетентності необхідно проводити за стандартизованим шаблоном після підготовки та періодично (наприклад, щорічно) після цього. Вона має включати перевірку знань та навичок для виконання завдань в рамках діагностичного тесту. Оцінку має проводити досвідчений користувач тесту або інструктор, а також вона повинна передбачати спостереження за особою, яка проходить оцінку, оскільки ця особа самостійно виконує кожне завдання. Для оцінки компетентності можна звертатися до групи експертів з оцінки кваліфікації. Результати перевірки компетентності слід записувати в особові справи.

Етап 9.4 – Забезпечити наставництво та підтримку після підготовки

Корисними є наставництво та підтримка після підготовки, що засновані на початковій підготовці. Це допоможе успішно впровадити діагностичний тест та враховувати інновації. Програма підтримки також полегшить процес виявлення та усунення несправностей під час впровадження будь-якої нової технології.

5.10 Область 10 – Моніторинг та оцінка

Етап 10.1 – Моніторити впровадження діагностичного тесту

Етап 10.2 – Моніторити та оцінювати вплив діагностичного тесту

Етап 10.1 – Моніторити впровадження діагностичного тесту

Під час початкового етапу планування країни повинні встановити набір ключових показників та етапів, які можуть використовуватися для моніторингу процесу впровадження. Після запуску послуг з тестування слід відстежувати їх використання. Необхідно контролювати кількість та якість тестування та звітування, включаючи, наприклад, кількість проведених тестів, кількість невизначених результатів та кількість тестів з позитивними результатами. Додаткова підготовка та сенсibilізація є корисними для персоналу центрів з неочікувано низьким або високим рівнем тестування або невизначеності, або дуже високою частотою позитивних або негативних результатів тесту.

Етап 10.2 – Моніторити та оцінювати вплив діагностичного тесту

Структура моніторингу та оцінки впливу діагностичного тесту є важливою для прийняття рішень. Часто метою нових або вдосконалених діагностичних тестів на ТБ є поліпшення лабораторного підтвердження туберкульозу або виявлення медикаментозної резистентності. Необхідно розробити показники для оцінки впливу цілей тесту. Для кожного такого показника в рамках програми необхідно визначати мету, ціль, елементи даних та джерела даних; також необхідно враховувати розрахунок показника, показники процесу та відповідні елементи даних, що сприяють основному показнику.

Поглиблений аналіз показників процесу може допомогти у подальших дослідженнях для розуміння впливу тесту на результати пацієнтів та визначення варіантів втручання, спрямованих на посилення впливу.

6. Модельні алгоритми

Ефективні діагностичні алгоритми щодо ТБ є ключовими компонентами діагностичного каскаду, розробленого з метою точної та швидкої діагностики осіб з ТБ або туберкульозною інфекцією, а також своєчасного призначення терапії. Ця терапія має покращити результати пацієнтів, знизити рівень поширеності та уникнути медикаментозної резистентності. У цьому розділі представлено набір із чотирьох модельних алгоритмів, що включають цілі Стратегії боротьби з ТБ та актуальні рекомендації ВООЗ щодо діагностики та лікування ТБ, ЛС-ТБ та туберкульозної інфекції. Модельні алгоритми необхідно адаптувати до місцевої ситуації.

Під час адаптації діагностичного алгоритму до місцевої ситуації важливо враховувати характеристики досліджуваної популяції. Нижче наведено чотири алгоритми:

- **Алгоритм 1** – це загальний алгоритм, заснований на WRD, таких як NAAT, як початкові діагностичні тести, що застосовується при всіх умовах, хоча вибір mWRD може відрізнитись у регіонах високої поширеності МЛС/Риф-ТБ (наприклад, може знадобитись тест, що виявляє MTBC та RIF з резистентністю до INH або без неї), ВІЛ (наприклад, може знадобитись більш чутливий тест) або Нрез-ТБ (наприклад, знадобиться тест, що одночасно виявляє MTBC, резистентність до RIF та INH). Алгоритм враховує нові рекомендації щодо супутнього тестування (включаючи LF-LAM) для певних груп ризику як перший етап перед тлумаченням та обробкою результатів.
- **Алгоритм 2** та **Алгоритм 3** призначені для подальшого тестування після діагностування ТБ, для виявлення додаткової медикаментозної резистентності.
 - **Алгоритми 2a** та **2b** застосовуються для виявлення резистентності до препаратів другої лінії у осіб з Риф-ТБ; на вибір впливає доступність цільового СНП.
 - **Алгоритм 3** застосовується для виявлення резистентності у осіб з рифампіцин-чутливим ТБ з ризиком ЛС-ТБ та з Нрез-ТБ. Переважним є молекулярне тестування, але підходить і будь-який існуючий WRD. Цільовий СНП доповнює алгоритми 2 та 3, оскільки ці тести можуть виявляти мутації, пов'язані з резистентністю до багатьох протитуберкульозних препаратів; також ці молекулярні тести застосовуються до осіб з високим ризиком ЛС-ТБ (наприклад, після неефективного лікування).
- **Алгоритм 4** є модельним алгоритмом для діагностики туберкульозної інфекції на основі рекомендацій у публікації *«Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 2: скринінг» (81). Тестування на виявлення туберкульозної інфекції рекомендується лише після виключення ТБ.*

Алгоритми 2 та 3 підходять для всіх умов; однак вимоги до ресурсів для подальшого тестування можуть залежати від високого або низького рівня поширеності ЛС-ТБ.

Кожен алгоритм супроводжується пояснювальними примітками та схемою прийняття рішень, що передбачає детальний опис міркувань щодо використання результатів тестів для управління доглядом за пацієнтами.

Загалом, алгоритми не обов'язково є специфічними для конкретного тесту; вони можуть представляти класи тестів, що мають спільні категорії очікуваних результатів (наприклад, «ТБ виявлено») та їхні подальші дії.

Стратегії скринінгу на ТБ

На початку діагностики ТБ у особи визначається підозра на ТБ шляхом оцінки ознак та симптомів або скринінгу за допомогою іншого підходу. ВООЗ опублікувала оновлені рекомендації щодо скринінгу на ТБ, з якими необхідно ознайомитись (54, 81). У осіб з підозрою на ТБ не завжди спостерігаються симптоми, що відповідають нещодавнім рекомендаціям щодо скринінгу, але у них все ще спостерігається підвищений ризик ТБ, що вимагає діагностичного тестування. Методи скринінгу, крім скринінгу за чотирма симптомами, наразі включають РОГК, mWRD як інструмент скринінгу або С-реактивний білок у людей, які живуть з ВІЛ. Додавання mWRD для скринінгу окремих груп ризику виходить за рамки його призначення як початкового діагностичного інструменту; способи використання детально описані в іншому розділі (54). Однак, пріоритет слід віддати забезпеченню загального доступу до mWRD як діагностичного тесту на виявлення ТБ та ЛС-ТБ, перш ніж розширювати його використання на скринінг. Крім того, необхідно розглянути mWRD як скринінг-тесту, оскільки це суттєво впливатиме на вирішення фінансових та операційних питань (наприклад, чи достатньо тестів та потужностей тестування для застосування mWRD для скринінгу, крім необхідності проведення всіх тестів для початкової діагностики та виявлення резистентності до RIF). Див. детальний опис методів скринінгу на ТБ в актуальному операційному довіднику зі скринінгу (54). Важливо враховувати поширеність та клінічну передбачуваність при виборі стратегії скринінгу, особливо при застосуванні mWRD у контексті скринінгу, а не для діагностичного тестування.

6.1 Впровадження нового діагностичного алгоритму

Діагностичні алгоритми необхідно змінювати лише після формальної оцінки, перегляду та схвалення посадовими особами під керівництвом міністерства охорони здоров'я та в рамках НПБТ та НТРЛ. Часто національні тематичні робочі групи використовуються для оцінки нових технологій та розробки планів впровадження, які зазвичай включають перегляд поточних алгоритмів. Ці робочі групи складаються з посадових осіб місцевих міністерств, партнерів з реалізації, громадянського суспільства та фахівців (лабораторних та медичних), які визначатимуть оптимальне застосування та роль нової технології в рамках поточної мережевої структури. При розробці або перегляді алгоритмів тестування на різних рівнях мережі лабораторій слід враховувати такі моменти:

- конкретні діагностичні тести, що застосовуються або розглядаються;
- чи рекомендовані тести ВООЗ та для яких цілей;
- можливість забрати зразки, необхідні для тесту;
- яке додаткове тестування рекомендується для подальшого контролю за результатами нових тестів;
- поточна та запланована потужність лабораторій країни, лабораторні виробничі потужності та наявність компетентного персоналу для проведення тестів;
- належність систем забору та перевезення зразків;
- можливість клінічних служб пропонувати діагностику та лікування;
- лікарські засоби для лікування ТБ та ЛС-ТБ у країні; та
- характеристики досліджуваної популяції (тобто груп ризику), що отримуються з популяційних досліджень (за наявності), включаючи частку осіб

з ЛС-ТБ, пов'язаним з ВІЛ, та позалегеновим ТБ, а також частку ТБ у дітей.

Алгоритми повинні бути розроблені з урахуванням існуючих лабораторних служб та мереж з можливістю перенаправлення зразків у лабораторію відповідного рівня для тестів, що недоступні в лабораторіях периферійного рівня. Такі перенаправлення особливо важливі при оцінці осіб на ЛС-ТБ або ВІЛ-асоційований ТБ, оцінці дітей на ТБ або оцінці осіб на позалегенове захворювання.

6.2 Каскад чотирьох модельних алгоритмів

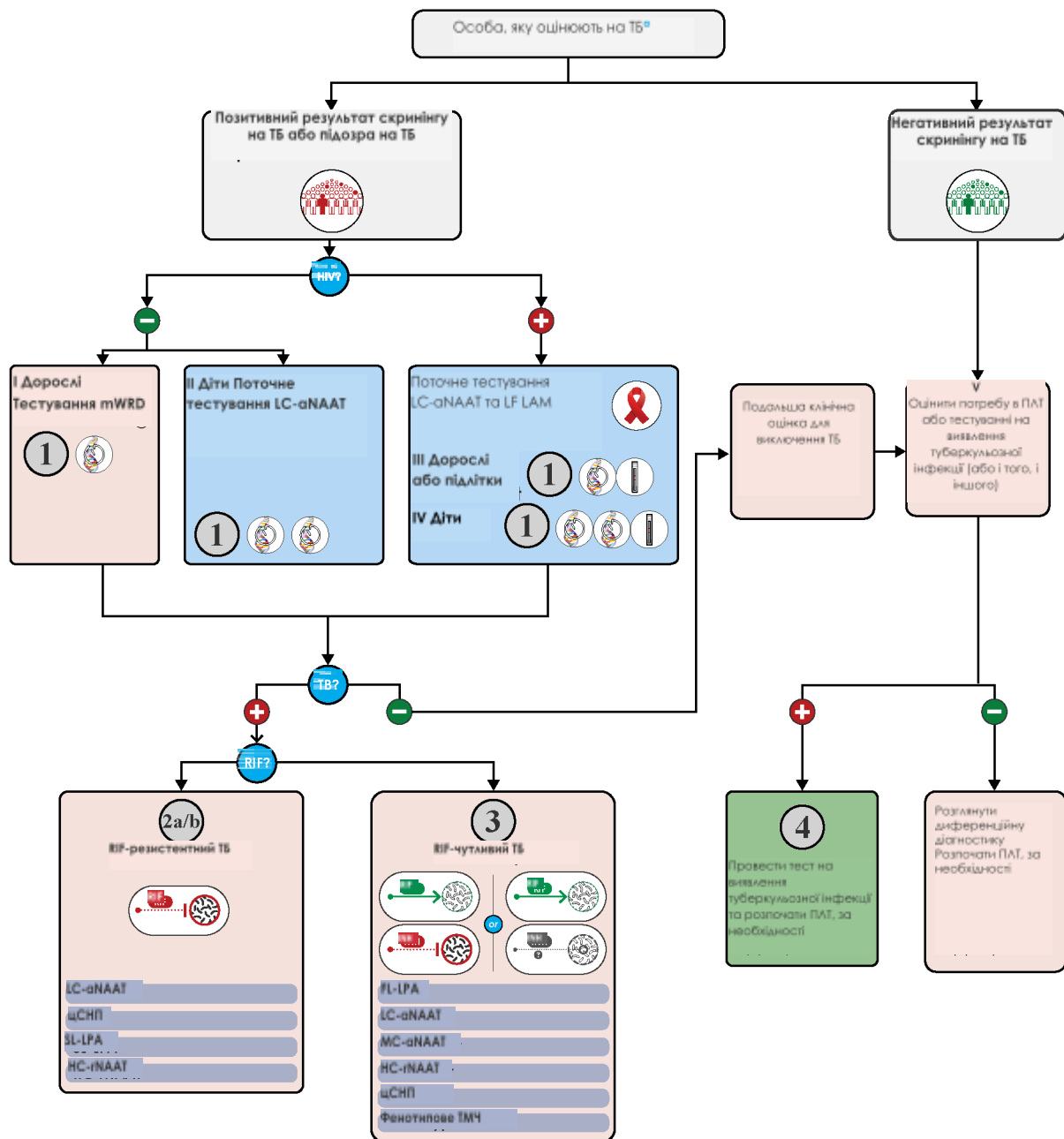
Не дивлячись на те, що алгоритми представлені окремо, вони взаємопов'язані в рамках одного каскаду. Це узагальнено на **рис. 6.1**, де описано, як різні алгоритми взаємопов'язані в рамках одного каскаду з початку обстеження особи на ТБ. Якщо у особи позитивний результат скринінгу або є підозра на ТБ, зразки забирають для діагностики та тестування на виявлення резистентності до RIF відповідно до Алгоритму 1. Кількість та тип рекомендованих зразків та тестів залежить від віку та ВІЛ-статусу особи (як показано на **рис. 6.1: I-IV**). Результат початкового тесту або тестів визначатиме подальші дії (**рис. 6.1**).

Особи з позитивним результатом тесту на ТБ та виявленою резистентністю до RIF потребують діагностики. Алгоритми 2a та 2b надають вказівки щодо додаткового тестування для виявлення резистентності до FQ та інших препаратів другої лінії. Особи з RIF-чутливим ТБ можуть вимагати подальшого тестування на виявлення резистентності до INH та препарати другої лінії; Алгоритм 3 надає вказівки щодо відповідних тестів.

Особи з негативним результатом скринінгу на ТБ або з виключенням ТБ шляхом тестування повинні пройти клінічну оцінку. Клінічне обстеження є важливою для дітей з нижчим рівнем бактеріологічного підтвердження ТБ через низьку та змінну кількість мікобактерій у їхніх зразках. Див. подальші практичні вказівки щодо клінічного лікування ТБ у дітей та приклади алгоритмів прийняття рішень щодо лікування у публікації «Операційний довідник ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 5: лікування ТБ у дітей та підлітків» (58).

Потім осіб з виключеним ТБ оцінюють на предмет необхідності ПЛТ або тестування на виявлення туберкульозної інфекції (або і того, і іншого) (**рис. 6.1: V**). В Алгоритмі 4 представлені етапи тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Відповідно до **розділу 2.5.1**, виявлення, тестування, оцінка та лікування осіб з туберкульозною інфекцією є багатоетапним процесом в рамках каскадної допомоги проти туберкульозної інфекції (40). Особи, які потребують ПЛТ або тестування на виявлення туберкульозної інфекції, проходять обстеження в рамках диференціальної діагностики.

Рис. 6.1. Каскад чотирьох діагностичних алгоритмів



ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; FL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів першої лінії; HC-rNAAT: NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності; LC-aNAAT: автоматизований NAAT на основі зворотної гібридизації низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; MC-aNAAT: автоматизований NAAT середньої складності; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; ЧП: секвенування наступного покоління; SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; ТБ: туберкульоз; ПЛТ: профілактичне лікування туберкульозу; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Лікарські засоби: INH: ізоніазид; RIF: рифампіцин.

^a Див. визначення щодо того, хто підлягає скринінгу на ТБ у публікації: «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 2: скринінгу: систематичний скринінг на туберкульоз» (81).

6.3 Алгоритм 1 – WRD як початкові діагностичні тести на ТБ

Алгоритм 1 є початковою діагностичною схемою, і в цьому контексті рекомендовані класи WRD включають як молекулярні тести (LC-mNAAT, LC-aNAAT та MC-aNAAT), так і тест на біомаркери (LF-LAM) (рис. 6.2). У державах-членах можна обрати mWRD, який найкраще відповідає умовам, задовольняє потреби пацієнтів та забезпечує загальний доступ до діагностичного тестування та тестування на виявлення резистентності до RIF. Класи mWRD дають різні типи результатів:

- тільки діагностика ТБ за допомогою LC-mNAAT;
- діагностика ТБ та виявлення резистентності до RIF (одночасно або в рамках двоетапного процесу) за допомогою LC-aNAAT; або
- діагностика ТБ та виявлення резистентності до RIF та INH (одночасно або в рамках двоетапного процесу) за допомогою MC-aNAAT.

При застосуванні LC-mNAAT може знадобитись подальше тестування на виявлення резистентності до RIF.

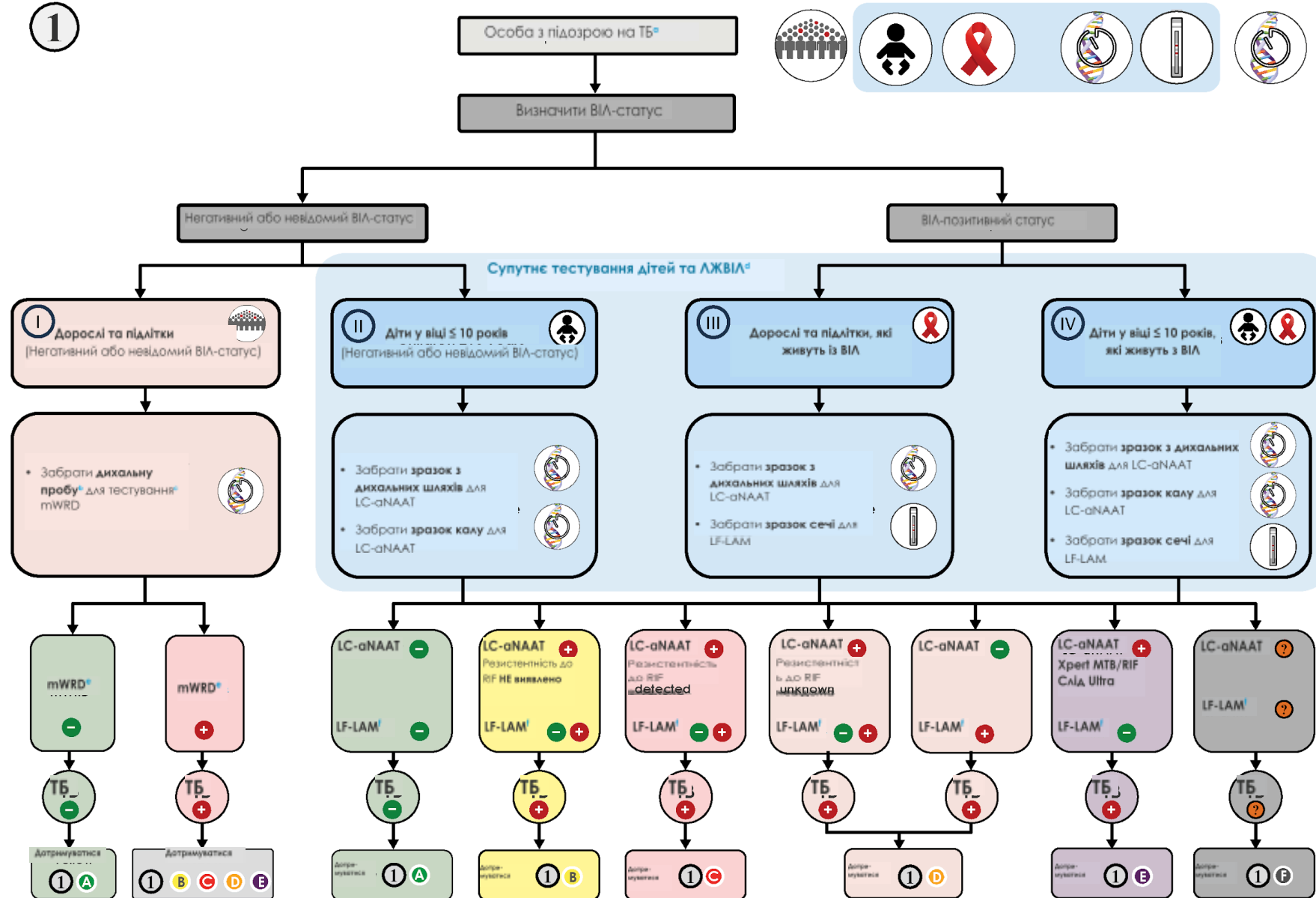
LF-LAM надає результат лише для діагностики ТБ (без резистентності до RIF). Рекомендації щодо LF-LAM сечі були розширені для включення всіх осіб з ВІЛ, незалежно від умов та числа CD4; також тест разом з LC-aNAAT було включено у нещодавно рекомендовану стратегію супутнього тестування для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ. Рекомендації щодо супутнього тестування не включають LC-mNAAT або MC-aNAAT.

Варіанти тестування в рамках Алгоритму 1 мають різну складність. LF-LAM є єдиним ЕТ для початкового виявлення ТБ, що не вимагає спеціальних навичок для тестування або лабораторних виробничих потужностей. LC-aNAAT вимагають основних навичок піпетування та їх легко децентралізувати до основних лабораторій; однак у них обмежена пропускна здатність із поширеними приладами. Для порівняння деякі MC-aNAAT вимагають більше часу активної участі та передбачають суттєві вимоги до виробничих потужностей; більшість із них мають високу пропускну здатність та підходять для відомих лабораторій з надійними мережами перенаправлення зразків. На практиці потреби в тестах та пов'язаний вибір може залежати від країни або регіону. Необхідно звернути увагу на гібридні моделі, що передбачають комбінацію тестів від різних виробників; це має додаткову перевагу, забезпечуючи механізм безпеки у разі очікуваної проблеми з постачальником.

Доцільно впровадити Алгоритм 1, якщо тестування mWRD можна провести на місці або доступне через надійну систему перенаправлення з коротким часом обробки.

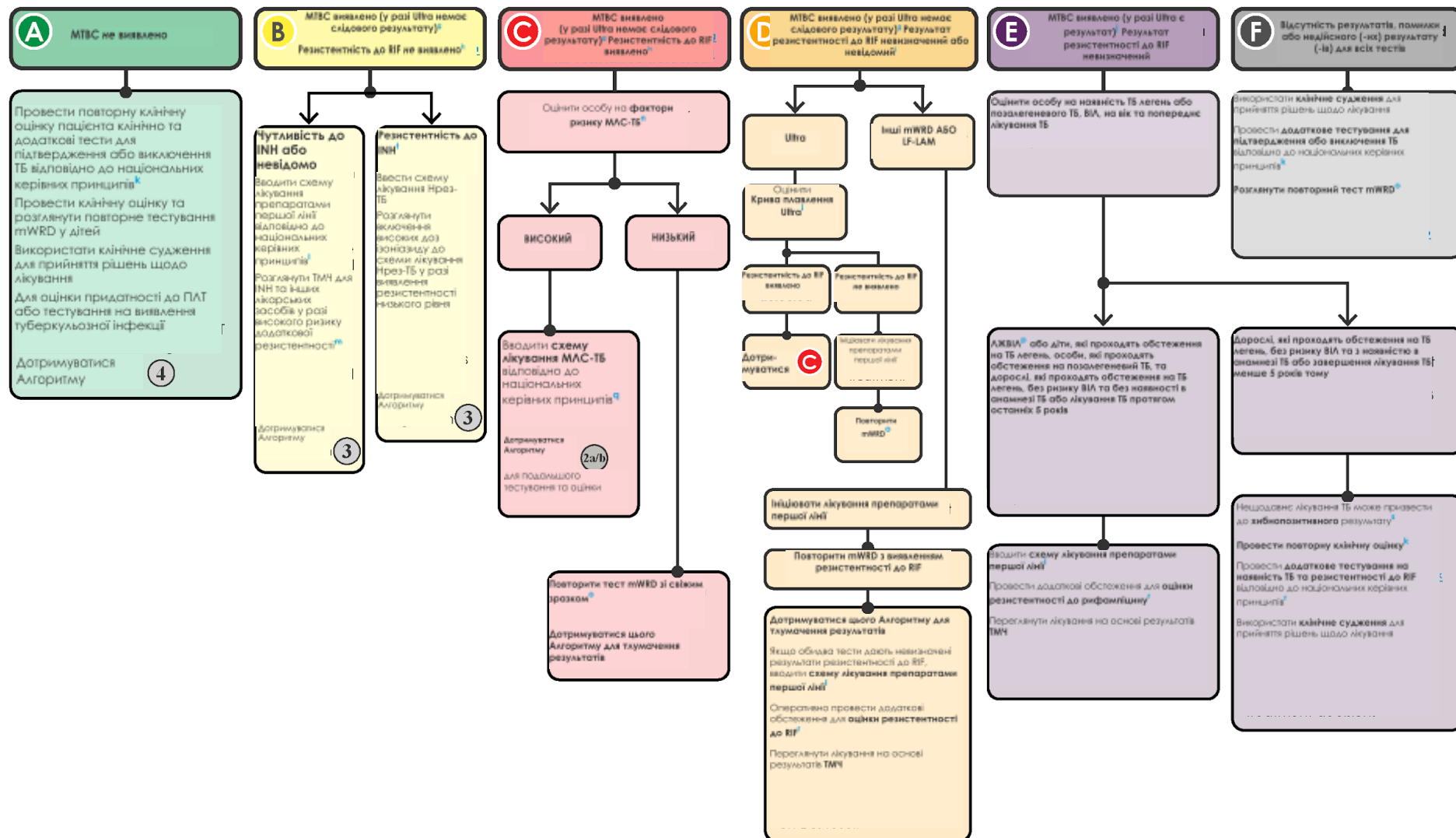
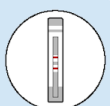
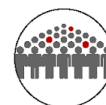
Рис. 6.2. Алгоритм 1: mWRD як початковий діагностичний тест на ТБ Виноски є інтерактивними

1



6.
М
од
ел
ьн
і
ал
го
ри
тм
и
11
3

1



СМР: спинномозкова рідина; РОГК: рентгенографія органів грудної клітини; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; Нрез-ТБ: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; LAMP: петлеподібна ізотермічна ампліфікація; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності; LC-mNAAT: ручний NAAT низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами; MC-aNAAT: автоматизований NAAT середньої складності; MC-mNAAT: ручний NAAT середньої складності; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; MTBC: комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; ЛЖВІЛ: люди, які живуть з ВІЛ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний ТБ; ТБ: туберкульоз; ПЛТ: профілактичне лікування туберкульозу; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Лікарські засоби та схеми: INH: ізоніазид; HREZ: ізоніазид (H), рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z); REZ: рифампіцин (R), етамбутол (E) та піразинамід (Z); RIF: рифампіцин.

- ^a У осіб з підозрою на ТБ є ознаки та симптоми ТБ, а також позитивний результат скринінгу на ТБ. До них належать дорослі та діти з ознаками або симптомами ТБ, з аномальними результатами РОГК, що вказують на ТБ, з позитивним результатом mWRD, що використовується як інструмент скринінгу, або з позитивним результатом тесту на С-реактивний білок (> 5 мг/л) у людей, які живуть з ВІЛ. Особа з позитивним результатом mWRD, що використовується як інструмент скринінгу, та низькою клінічною передбачуваністю повинна пройти клінічну оцінку, та у разі підозри на ТБ, вона має пройти повторний mWRD та дотримуватися Алгоритму 1. У разі високої клінічної передбачуваності та підтвердженого ТБ цей тест можна вважати діагностичним, а особі необхідно призначити лікування на основі результату тесту та, за необхідності, дотримуватися Алгоритму 2 або 3. Цього алгоритму можна також дотримуватися для діагностування позалегенового ТБ за допомогою СМР, аспірату лімфатичних вузлів та інших зразків тканин у осіб, які оцінюються на позалегеновий туберкульоз. Однак, mWRD, рекомендовані для діагностики позалегенового ТБ, наразі обмежені Xpert Ultra.
- ^b Програми можуть передбачати попередній забір двох зразків. Перший зразок необхідно негайно протестувати за допомогою mWRD. Другий зразок можна використовувати для додаткового тестування, описаного в цьому алгоритмі. Для осіб, яких обстежують на ТБ легень, мокротиння є переважним зразком. Зразки біопсії тканин важко або неможливо отримати повторно; тому їх необхідно протестувати за допомогою якомога більшої кількості методів (наприклад, mWRD, посів, ТМЧ або гістологічне дослідження).
- ^c mWRD включає LC-aNAAT, LC-mNAAT та MC-aNAAT для загальної популяції.
- ^d Стратегію супутнього тестування оцінювали лише для LC-aNAAT у комбінації з LF-LAM через відсутність доказів для LC-mNAAT та MC-aNAAT. Лабораторія, що проводить лише LC-mNAAT або MC-aNAAT, також може використовувати ці інструменти для діагностики як ЛЖВІЛ, так і дітей, оскільки обидва класи рекомендуються для первинної діагностики ТБ у цих групах. У разі LC-mNAAT застосовується додаткове тестування для виявлення резистентності до RIF. Ця стратегія не охоплюється рекомендаціями щодо супутнього тестування, але є способом підвищення чутливості в діагностичному каскаді без зайвих затримок. Початковий позитивний результат будь-якого з цих тестів, LC-mNAAT, MC-aNAAT або LF-LAM, має призвести до початку лікування.
- ^e Для цієї групи доступний результат лише з одного mWRD.
- ^f LF-LAM необхідно застосовувати для ВІЛ-негативних осіб.
- ^g «MTBC виявлено (у разі Ultra немає слідових результатів)» включає MTBC як високий, середній, низький або дуже низький. Ці категорії застосовуються до тестів Xpert Ultra. Результати тестів Truenat MTB та MTB Plus, MC-aNAAT та TB LAMP також відносяться до категорії «MTBC виявлено (у разі Ultra немає слідових результатів)». MC-aNAAT забезпечує додаткове виявлення резистентності до INH та призводить до додаткових міркувань у схемі В.
- ^h Резистентність до RIF визначається одночасно у тесті Xpert Ultra та MC-aNAAT. Для визначення резистентності до RIF для тестування Truenat потрібен контрольний аналіз за допомогою тієї ж ДНК, що й для тесту Truenat MTB. Тест TB-LAMP вимагає забору свіжого зразка та молекулярного або фенотипового ТМЧ. У разі MC-aNAAT резистентність до INH також виявляється одночасно з виявленням резистентності до RIF.
- ⁱ Тлумачення результатів та подальше тестування для виявленого MTBC та невизначених або невідомих результатів резистентності до RIF для тесту Xpert Ultra відрізняється від тлумачення результатів для інших mWRD. MTBC, виявлений з невизначеними результатами резистентності до RIF, отриманими за допомогою тесту Xpert Ultra (особливо з високими та середніми напівкількісними результатами), може бути зумовлений великими делеціями або множинними мутаціями, що надають резистентності до RIF. Аналіз кривих плавлення Xpert Ultra може виявити такі мутації, що надають стійкості. У деяких випадках для підтвердження або виключення резистентності до RIF знадобиться посів та ТМЧ, секвенування або альтернативний mWRD. Невизначені результати для інших mWRD, як правило, пов'язані з дуже низьким числом бацил у зразку. При застосуванні mWRD без виявлення резистентності до RIF (наприклад, TB-LAMP) потрібне подальше тестування на виявлення резистентності до RIF, бажано за допомогою mWRD, здатного виявляти резистентність.
- ^j «Виявлено сліди MTBC» використовується лише до тесту Xpert Ultra.
- ^k Подальші обстеження на ТБ можуть включати РОГК, додаткові клінічні оцінки, повторне тестування mWRD, посів або клінічну відповідь після лікування антимікробними препаратами широкого спектру дії.
- ^l Особам необхідно призначити схему лікування препаратами першої лінії відповідно до національних керівних принципів, крім дуже високого ризику МЛС-ТБ. Таких осіб необхідно додатково обстежити та ініціювати лікування МЛС-ТБ, за необхідності. Якщо результати резистентності до INH доступні (наприклад, MC-aNAAT), а резистентність до INH не виявлено, ризик МЛС-ТБ буде нижчим.

- ^m Зразок можна передати на молекулярне або фенотипове ТМЧ у разі високої поширеності резистентності до INH або інших лікарських засобів та чутливості до RIF (тобто моно- або полірезистентності до INH). Якщо результат резистентності до INH «не виявлено» (наприклад, MC-aNAAT), а клінічна передбачуваність Нрез-ТБ висока, вимагається фенотипове ТМЧ для INH.
- ⁿ До осіб з високим ризиком МЛС-ТБ належать особи, які отримували попереднє лікування, включаючи осіб, з якими було втрачено контакт для подальшого спостереження, мали рецидив або неефективне лікування; ті, у кого не розвинувся ТБ (позитивний мазок наприкінці інтенсивної фази); контакти з особами з МЛС-ТБ; та будь-які інші групи ризику МЛС-ТБ, виявлені в країні.
- ^o mWRD з тестуванням на виявлення резистентності до RIF необхідно проводити в тому ж центрі тестування зі свіжим зразком, а результат другого тесту необхідно тлумачити, як показано в цьому алгоритмі. Результат для RIF другого тесту необхідно використовувати для прийняття клінічних рішень.
- ^p До ЛЖВІЛ належать особи з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, але з суттєвими клінічними ознаками ВІЛ-інфекції, які проживають у регіонах високої поширеності ВІЛ або знаходяться у групі ризику ВІЛ. Для всіх осіб з невідомим ВІЛ-статусом тестування на ВІЛ слід проводити відповідно до національних керівних принципів.
- ^q Особам необхідно негайно призначати схему лікування МЛС-ТБ відповідно до національних керівних принципів. Для додаткового тестування осіб з Риф-ТБ необхідно дотримуватись Алгоритму 2.
- ^r Для оцінки медикаментозної резистентності доступні фенотипові (посів та ТМЧ) та молекулярні (наприклад, альтернативні mWRD, LPA та цільове СНП) методи. Перевагу віддають зазвичай швидким молекулярним методам.
- ^s У осіб з наявністю в анамнезі ТБ протягом останніх 5 років або у тих, хто завершив лікування ТБ менше 5 років тому, слідові результати Xpert Ultra (а іноді й «виявлено низький або дуже низький рівень МТВС») можуть бути хибнопозитивними не через активну форму ТБ, а через наявність нежиттєздатних бактерій. Клінічні рішення повинні прийматись на основі всієї доступної інформації та клінічної оцінки.
- ^t Особи, яким діагноз встановлено за допомогою MC-aNAAT, та у яких не виявлено резистентності до RIF, а також виявлена резистентність до INH, мають отримувати лікування Нрез-ТБ за допомогою REZ та левофлоксацину. З практичних міркувань замість REZ можна застосовувати фіксовану комбінацію HREZ у таблетках. Розгляньте включення високої дози INH до схеми Нрез-ТБ у разі низького рівня резистентності (лише мутація *inhA*). Дотримуватись Алгоритму 3.

6.3.1 Схема прийняття рішень для Алгоритму 1 – WRD як початковий діагностичний тест на ТБ

Загальні міркування

ВООЗ рекомендує mWRD з одного з класів LC-mNAAT, LC-aNAAT та MC-aNAAT як початковий діагностичний тест на ТБ (а не мікроскопію або посів) для всіх ВІЛ-негативних дорослих та підлітків з ознаками та симптомами ТБ. ВООЗ також рекомендує супутнє застосування LF-LAM сечі та LC-aNAAT для діагностики ТБ у дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ (див. **розділ 3.4**). Див. детальну інформацію про різні тести, що входять до різних класів, у **розділі 2**. Цільова популяція:

- особи, у яких нещодавно розвинулись симптоми ТБ (кашель будь-якої тривалості, лихоманка, кровохаркання, нічна пітливість та втрата ваги);
- особи з позитивним результатом скринінгу на ТБ за допомогою альтернативного методу (наприклад, РОГК або С-реактивний білок) та діагноз яких вимагає підтвердження; та
- особи, які отримують поточне або попереднє лікування, або особи, які проходять обстеження на можливий Риф-ТБ або Нрез-ТБ (наприклад, ті, у кого не розвинувся ТБ наприкінці інтенсивної фази лікування, незважаючи на дотримання лікування) або на новий або триваючий епізод ТБ (наприклад, випадки рецидиву або особи, які отримували попереднє лікування, включаючи тих, з якими було втрачено контакт для подальшого спостереження).

Програми боротьби з ТБ повинні перейти від мікроскопії як початкового діагностичного тесту до mWRD. Тести mWRD демонструють вищу чутливість для діагностики ТБ; також вони можуть одночасно виявляти резистентність до RIF, а у разі MC-aNAAT, резистентність до INH.

Для контролю лікування mWRD не рекомендуються, оскільки тести не розрізняють живі та мертві бацили та можуть давати хибнопозитивні результати. Натомість для контролю лікування вимагається мікроскопія та посів відповідно до національних керівних принципів та рекомендацій ВООЗ. Див. детальну інформацію про необхідність розробки більш швидких та чутливих інструментів для контролю лікування ТБ у *цільових профілях продуктів ВООЗ для тестів для контролю та оптимізації лікування ТБ 2023 року* (82).

В Алгоритмі 1 описано забір одного або кількох якісних початкових зразків для тестування mWRD та забір додаткових зразків за необхідності (див. інформацію про використання зразків для WRD розділі 2 вище в окремих рекомендаціях політики ВООЗ):

- для дорослих та підлітків можна використовувати такі зразки: індуковане або відхаркуване мокротиння (бажано), трахеальний матеріал або бронхоальвеолярний лаваж; крім того, для тестування LF-LAM у ВІЛ-позитивних осіб необхідно використовувати сечу;
- для дітей додаткові зразки включають вміст шлунку, назофарингеальний матеріал та кал; крім того, для тестування на LF-LAM у ВІЛ-позитивних осіб можна використовувати сечу; та
- для осіб, які проходять обстеження на позалегеновий ТБ, можна використовувати такі зразки: спинномозкова рідина, матеріал тканини лімфатичних вузлів, плевральна тканина, плевральна, синовіальна, перитонеальна або перикардальна рідина.

Для LF-LAM середню порцію сечі необхідно забирати у стерильний стандартний стаканчик для зразків сечі в закладі з приватними зонами для забору сечі та миття рук. За можливості, необхідно тестувати свіжі зразки, в ідеалі одразу після забору. Якщо негайне тестування неможливе, сечу необхідно зберігати відповідно до інструкцій виробника LF-LAM (24). Тестування LF-LAM підходить для всіх людей, які живуть з ВІЛ, проходять обстеження на ТБ легень або позалегеневий ТБ, незалежно від загальної поширеності ВІЛ у цьому випадку. Результат тесту LF-LAM (< 30 хвилин) можна отримати до результату mWRD, а якщо він позитивний, він вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ. Не дивлячись на те, що LF-LAM не розрізняє різні види роду *Mycobacterium*, у регіонах високої поширеності ТБ антиген LAM, виявлений у клінічному зразку, може бути пов'язаним з MTBC.

Для вирішення операційних питань в рамках програм можна розглядати рутинний забір двох зразків (наприклад, разових та ранкових зразків мокротиння, або двох разових зразків) від кожної ВІЛ-негативної особи або дитини, замість того, щоб забирати лише другий зразок за необхідності додаткового тестування. У разі забору двох зразків перший необхідно негайно протестувати за допомогою першого доступного mWRD. Другий зразок можна використовувати для додаткового тестування, описаного в алгоритмі (наприклад, повторне тестування mWRD для неефективних тестів або подальшого тестування на виявлення резистентності, або для мікроскопії мазка або посіву для контролю лікування на вихідному рівні).

Якщо можна забрати лише один зразок (наприклад, якщо важко або неможливо отримати зразки біопсії тканин), алгоритм діагностики ТБ необхідно змінити, щоб віддати пріоритет тестуванню mWRD. Якщо додаткове тестування на виявлення ТБ є виправданим, можна використовувати будь-яку частину зразка, що залишився після mWRD, для інших тестів (наприклад, посів, гістологічне дослідження, LPA та ТМЧ). Крім того, зразок можна обробити для посіву у лабораторії з відповідним оснащенням, а той самий осад можна використовувати для mWRD, посіву та інших тестів. Клінічні рішення повинні прийматися на основі клінічного судження та результатів наявних лабораторних досліджень.

Щодо виявлення MTBC, результати mWRD, як правило, позначаються як «MTBC не виявлено», «MTBC виявлено», «без результату», «помилка» або «недійсний». У групі результатів «MTBC виявлено» деякі mWRD дають напівкількісні результати (високий, середній, низький або дуже низький). Тест Xpert Ultra входить до додаткової напівкількісної категорії під назвою «слід».

- Якщо «сліди» Xpert Ultra використовуються для людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, які проходять обстеження на ТБ легень, а також для осіб, які проходять обстеження на позалегеневий ТБ, результат «виявлено сліди MTBC» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ.
- У ВІЛ-негативних дорослих з симптомами, з наявністю в анамнезі лікування ТБ (завершеного < 5 років тому), «слідові» результати Xpert Ultra (а іноді й інші mWRD дають результат «виявлено дуже низький рівень MTBC») можуть бути позитивними не через активну форму ТБ, а через наявність нежиттєздатних бацил. Клінічні рішення необхідно приймати на основі всієї доступної інформації та клінічної оцінки.

Щодо виявлення резистентності до RIF та INH, mWRD дають результати щодо RIF або INH «резистентність виявлено», «не виявлено» або «невизначений результат». Для аналізів, для яких виявлення резистентності залежить від відсутності зв'язування репортерних зондів дикого типу з ампліконами (наприклад, Truenat MTB-RIF Dx), може бути доцільно зазначити, що резистентність очікується, а не виявляється.

Коли проводяться два mWRD (у контексті стратегії супутнього тестування), а результати двох тестів відрізняються від статусу RIF, необхідно дослідити можливі помилки (наприклад,

неправильно марковані зразки або машинна помилка) та переглянути профіль резистентності контактів. Якщо дослідження не є остаточним, необхідно використовувати результати резистентності; як варіант, тест можна повторити з резистентним типом зразка, перш ніж призначити схему лікування ЛС-ТБ.

mWRD для виявлення резистентності до RIF або INH (або обох) може не усунути необхідність подальшого ТМЧ.

Схема прийняття рішень

Результати тесту або тестів необхідно використовувати для визначення подальших етапів та прийняття рішень щодо лікування. Нижче наведено опис вибору схеми, а також міркування та дії для кожної схеми WRD.

- Якщо результати тестів є негативними, застосовується схема 1A.
- Якщо результат тесту є позитивним, результати тестів впливають на вибір схем В-Е:
 - Схема 1B: MTBC виявлено, а чутливість до RIF підтверджено;⁶
 - Схема 1C: MTBC виявлено, а резистентність до RIF виявлено;
 - Схема 1D: MTBC виявлено (у разі Ultra немає слідового результату), а результат резистентності до RIF невідомий або невизначений; та
 - Схема 1E: MTBC виявлено зі слідовим результатом, результат резистентності до RIF невизначений.
- Якщо всі тести не дають результатів, дають недійсні результати або помилки, застосовується схема 1F.

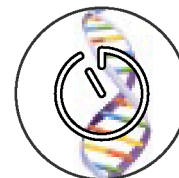
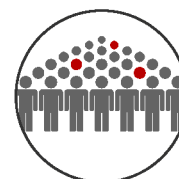
Під час проведення супутнього тестування кількох зразків та тестів для людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, застосовується схема 1A, якщо всі тести дають негативні результати, тоді як схеми 1B-1E застосовуються, якщо будь-який тест дає позитивний результат. Схема 1B застосовується, якщо всі тести на виявлення резистентності вказують на чутливість до RIF, тоді як схема 1C застосовується, якщо будь-який тест вказує на резистентність до RIF. Для пацієнтів з позитивним результатом тесту на ТБ за допомогою LF-LAM або LC-mNAAT, але без наявності результату резистентності до RIF та без доступу до LC-aNAAT на вихідному рівні, необхідно забрати додатковий зразок та перевезти його для тестування за допомогою LC-aNAAT в іншому закладі. Схему 1D можна застосовувати, доки не буде отримано результат резистентності до RIF.

⁶ Чутливість до RIF необхідно підтвердити (не є невідомою) за допомогою WRD.

1 A

Повернутись до алгоритму 1

 **MTBC не виявлено**



 Повторно провести клінічну оцінку пацієнта та провести додаткові тести для підтвердження або виключення ТБ відповідно до національних керівних принципів^k

 Провести клінічну оцінку та розглянути повторне тестування mWRD у дітей

Використати **клінічне судження** для прийняття рішень щодо лікування

Для оцінки придатності до ПЛТ або тестування на виявлення туберкульозної інфекції дотримуватись Алгоритму 4

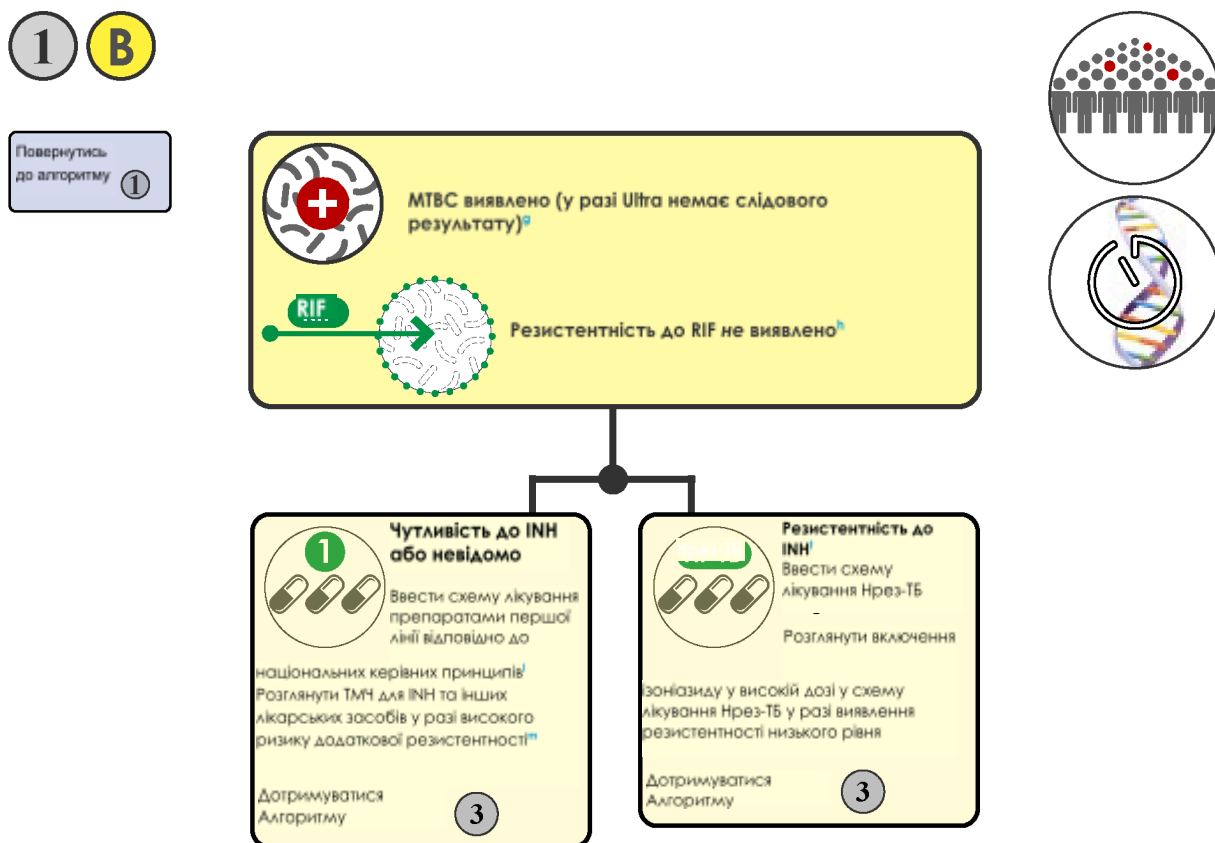
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

Примітки до рисунків див. на стор. 112.

1. Якщо результат mWRD «MTB не виявлено» 1 A, особу необхідно обстежити повторно та провести додаткове тестування відповідно до національних керівних принципів.
 - a. Для супутнього тестування результати всіх тестів, включених до стратегії, повинні бути негативними, щоб відповідати цій схемі, включаючи тести LF-LAM у людей, які живуть з ВІЛ.
 - b. Подальші обстеження на ТБ можуть включати РОГК, додаткові клінічні оцінки, додаткове тестування mWRD або посів та клінічну відповідь на антимікробні препарати широкого спектру дії (не слід застосовувати FQ).
 - c. Для дітей необхідна ретельна клінічна оцінка на виключення ТБ, як детально описано в операційному довіднику ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 5: лікування туберкульозу у дітей та підлітків (58).
 - d. Людям, які живуть з ВІЛ, необхідно призначити лікування плазмоклітинної пневмонії. Якщо після 3-5 днів лікування спостерігається клінічне погіршення або відсутність покращення, можна повторно розпочати подальші обстеження на ТБ та інші захворювання, а якщо людина тяжкохвора та має

серйозні ознаки захворювання, необхідно розпочати лікування підозри на ТБ.

- е. Людям, які живуть з ВІЛ, з запущеною формою ВІЛ, необхідно призначати пакет допомоги проти запущеної форми ВІЛ незалежно від результатів тесту. Всі діти, які живуть з ВІЛ, у віці до 5 років мають запущену форму ВІЛ.
- ф. Для прийняття рішень щодо лікування необхідно використовувати клінічне судження, включаючи можливість клінічно підтвердженого ТБ (тобто ТБ без бактеріологічного підтвердження).



ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; Hres-TB: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

Лікарські засоби: INH: ізоніазид; RIF: рифампіцин.

Примітки до рисунків див. на стор. 112.

2. Якщо результат mWRD – «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено» та «резистентність до INH не виявлено» або результати для INH невідомі: **1 B**

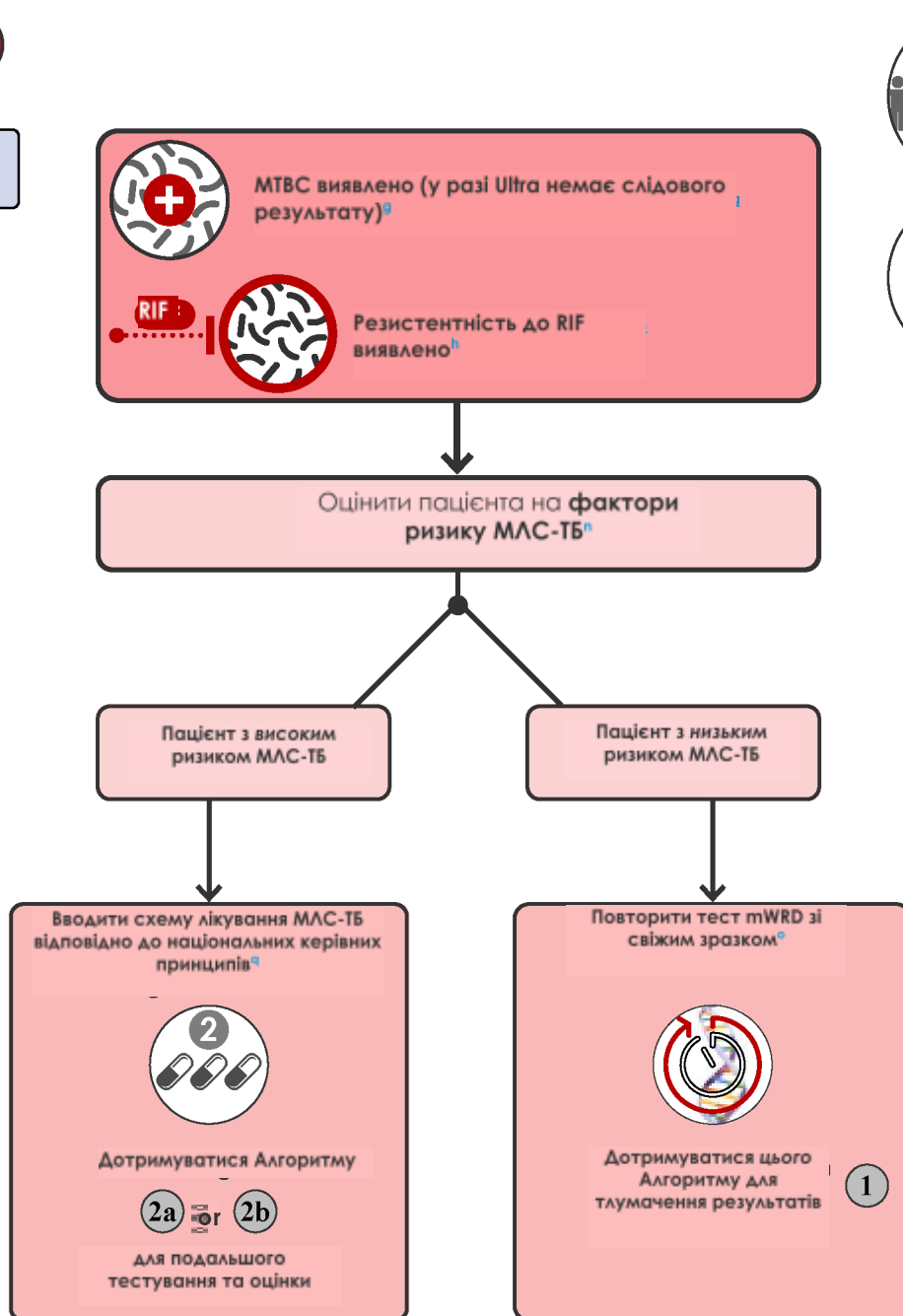
- Це застосовується для дітей, коли один або всі LC-aNAAT дають результат «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено». Якщо один LC-aNAAT дає результат «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено», а один LC-aNAAT дає результат «MTBC виявлено, результат резистентності до RIF невизначений», тест необхідно повторити на типі зразка, що спочатку тестували як невизначений результат резистентності до RIF, а остаточний дійсний результат необхідно використовувати для прийняття рішення.
- Це застосовується для людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від результату LF-LAM.
- Особі необхідно призначати відповідну схему лікування протитуберкульозними препаратами першої лінії відповідно до національних керівних принципів.
- Додаткове ТМЧ необхідно запросити в таких випадках:
 - Молекулярне або фенотипове ТМЧ для INH показане:

- якщо особа раніше отримувала INH або є контактом особи з відомим Нрез-ТБ; або
 - якщо у цьому випадку спостерігається висока поширеність резистентності до INH, що не пов'язана з резистентністю до RIF (тобто Нрез-ТБ або полірезистентність, а не МЛС-ТБ);
- якщо резистентність до INH «не виявлено» за допомогою МС-aNAAT, а у особи високий ризик Нрез-ТБ, необхідно провести фенотипове ТМЧ для INH, оскільки при МС-aNAAT можна пропустити 6-14 % резистентності до INH.
- ii. Молекулярне або фенотипове ТМЧ для резистентності до RIF може бути запрошено, якщо у особи спостерігається ризик Риф-ТБ, незважаючи на початковий результат mWRD «резистентність не виявлено». Іноді ці аномальні результати можуть бути пов'язані з помилками обробки зразків, що вирішується після повторного тесту. Хибні результати Ultra щодо RIF-чутливого ТБ можливі, але дуже рідко (1-5 % протестованих випадків RIF-резистентного ТБ), а рівень таких результатів залежить від епідеміологічної ситуації. Для порівняння фенотипове ТМЧ для RIF, особливо з використанням рідкої культури, пов'язаний з вищою часткою хибночутливих результатів (83). Оновлена клінічна концентрація RIF має застосовуватись для мінімізації, але не усунення цієї проблеми. Секвенування необхідно проводити, за можливості, та воно має охоплювати кодони 170-491 гена *rpoB* (включаючи ті, що знаходяться за межами ділянки, що визначає резистентність до рифампіцину, або RRDR).
 - e. Якщо проводиться додаткове молекулярне або фенотипове тестування:
 - i. Тестування, що проводиться в різних лабораторіях, має бути паралельним – важливо починати новий тест без очікування результатів попереднього.
 - ii. Молекулярне та фенотипове ТМЧ можна проводити з використанням зразка (безпосереднє ТМЧ) або ізоляту культури (непряме ТМЧ). Безпосереднє ТМЧ є переважним для молекулярного тестування, тоді як непряме ТМЧ може бути переважним для фенотипового ТМЧ через технічні проблеми, пов'язані з отриманням відповідного інокуляту та втратою після забруднення.
 - iii. Перевага віддається mWRD. Див. результати тлумачення мутацій у каталозі мутацій BOO3 (23). Цільове СНГ є точним метод ТМЧ, що може давати результати швидше, ніж культуральне ТМЧ. Цільове СНП демонструє чутливість майже 90 % або вище для виявлення резистентності до INH, LFX, MXF, PZA, AMK, ETB та STR, та прибіл. 70 % для BDQ, LZD та CFZ для зразків, резистентних до RIF.
 3. Культуральне фенотипове ТМЧ для INH та RIF часто вимагає 3-8 тижнів для отримання результатів, але може застосовуватись для оцінки осіб з чутливим результатом молекулярного тестування, особливо у популяціях з високою клінічною передбачуваністю щодо INH. Якщо результат mWRD – «МТБС виявлено, резистентність до RIF не виявлено та резистентність до INH виявлено» (наразі застосовується лише до МС-aNAAT):
 - a. Особі необхідно призначити відповідну схему лікування Нрез-ТБ відповідно до національних керівних принципів. Рекомендація BOO3 для осіб з Нрез-ТБ – застосовувати RIF, EMB, PZA та LFX протягом 6 місяців (7).
 - b. Для осіб з Нрез-ТБ необхідно дотримуватися Алгоритму 3:
 - i. Додаткове ТМЧ для RIF може застосовуватись у регіонах високої поширеності мутацій, резистентних до RIF, поза межами RRDR. Рішення про вибір між фенотиповим тестуванням або секвенуванням залежить від доступності секвенування та типу очікуваної мутації. У регіонах високої поширеності мутації *rpoB* I491F секвенування є

переважним, оскільки фенотипове ТМЧ, навіть з нижчою КК, може пропустити багато резистентних інфекцій; в інших випадках (наприклад, V170F) доцільним є фенотипове тестування (84).

1 C

Повернутись до алгоритму 1



МЛС-ТБ: ТБ із множинною лікарською стійкістю; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

Лікарський засіб: RIF: рифампіцин.

Примітки до рисунків див. на стор. 112.

4. Якщо результат mWRD – «MTBC виявлено, резистентність до RIF виявлено», потрібна оцінка ризику МЛС-ТБ, незалежно від результату для INH. До осіб з високим ризиком МЛС-ТБ належать люди, які отримували лікування (наприклад, ті, з якими було втрачено контакт для подальшого спостереження, хто мали рецидив або неефективну схему лікування); ті, у кого не розвинувся ТБ (наприклад, ті, у кого був позитивний мазок наприкінці інтенсивної фази лікування лікарсько-чутливого ТБ);

контакти осіб з МЛС-ТБ; та будь-які інші групи ризику МЛС-ТБ, виявлені у країні. У країнах з високим тягарем епідемії МЛС-ТБ кожна особа з ТБ може мати високий ризик МЛС-ТБ.

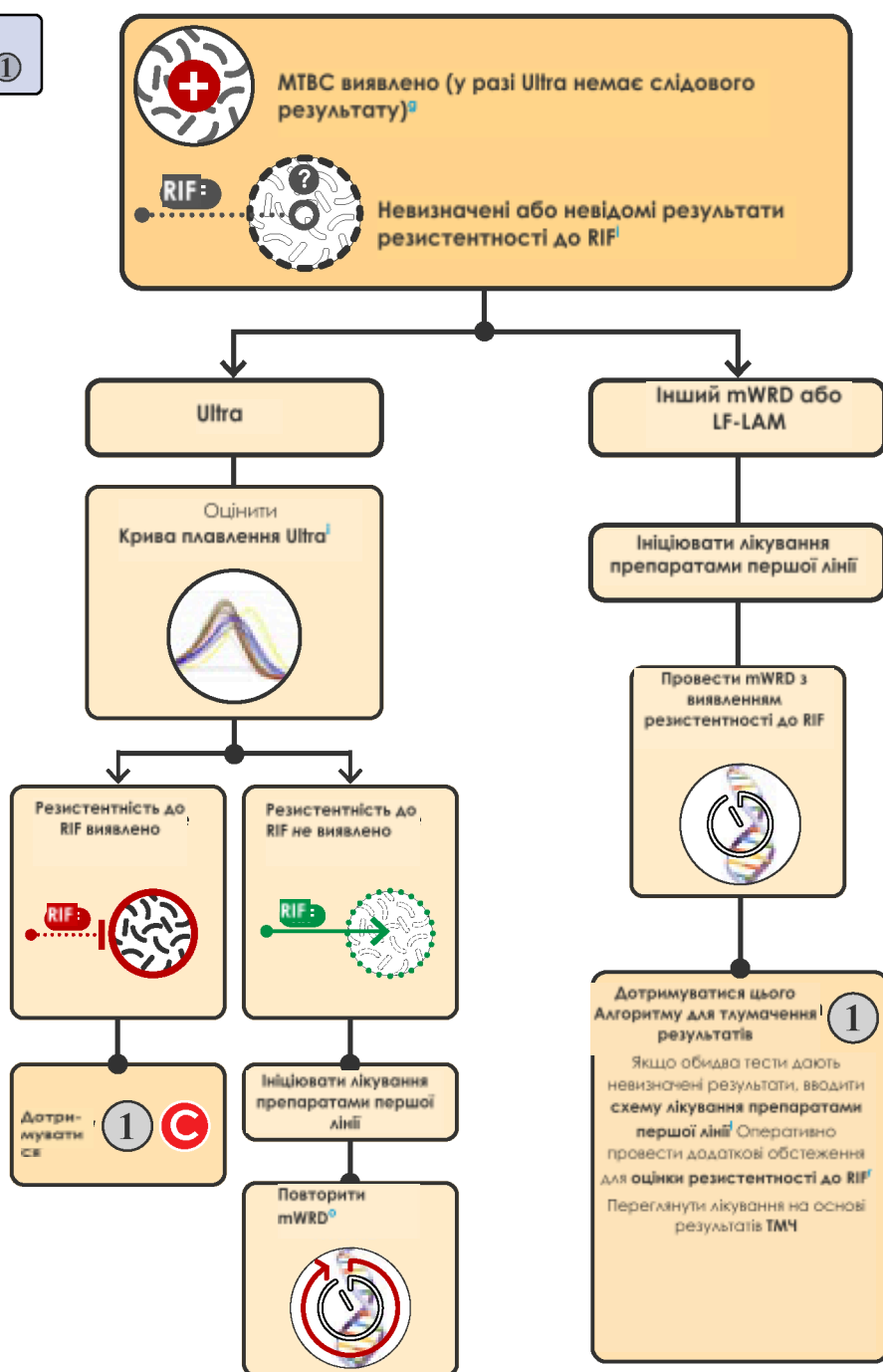
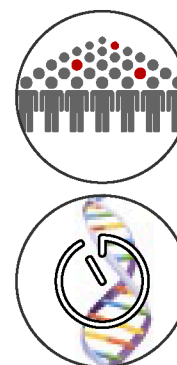
- a. Для стратегії супутнього тестування застосовується, коли принаймні один LC-aNAAT дає результат «MTBC виявлено, резистентність до RIF виявлено». Результати LF-LAM необхідно враховувати у такому випадку.
- b. Якщо у особи високий ризик МЛС-ТБ, їй необхідно призначити схему лікування МЛС/Риф-ТБ відповідно до національних керівних принципів, а для додаткового тестування необхідно дотримуватися Алгоритму 2a або 2b.
- c. Якщо у особи немає високого ризику МЛС-ТБ, тест необхідно повторити за допомогою mWRD з другим зразком. Для полегшення тлумачення можна переглянути початковий результат приладу, за наявності. Затримка у зв'язуванні зонда та зразки з низьким бацилярним навантаженням (наприклад, низькі або дуже низькі категорії напівкількісного тесту Xpert Ultra) були пов'язані з підвищенням рівня хибної резистентності в деяких умовах (85–87).
 - i. Якщо другий тест також вказує на резистентність до RIF, необхідно призначити схему лікування МЛС/Риф-ТБ відповідно до національних керівних принципів та рекомендацій ВООЗ, а для додаткового тестування необхідно дотримуватися Алгоритму 2a або 2b.
 - ii. Якщо результат mWRD для другого зразка – «MTBC виявлено, резистентність до RIF виявлено», необхідно ввести схему лікування препаратами першої лінії відповідно до національних керівних принципів. У більшості випадків хибнопозитивні результати резистентності до RIF через технічні характеристики аналізу є рідкісними; однак такі результати можливі через лабораторні або канцелярські помилки. Повторний тест можна проводити з більшою обережністю, результат другого тесту може бути правильним, а результат першого тесту може бути спричинений лабораторною або канцелярською помилкою. Змішані інфекції у регіонах з високим тягарем епідемії також можуть пояснити таку невідповідність; тому за особами необхідно ретельно спостерігати та повторно тестувати, якщо відповідь на лікування препаратами першої лінії є поганою. За наявності результату резистентності або чутливості до INH результат необхідно тлумачити та контролювати, як описано в Алгоритмі 3.
 - iii. Якщо результат mWRD для другого зразка – «MTBC виявлено, результат резистентності до RIF невизначений», особі знадобиться подальше обстеження. Такий сценарій може пояснити можлива змішана інфекція. Необхідно переглянути наявність в анамнезі попереднього лікування та контактів з особами з ТБ. Рішення щодо лікування особи з Нрез-ТБ або МЛС/Риф-ТБ має бути засновано на подальшому обстеженні, що включає фенотипове ТМЧ для RIF та INH та, за можливості, секвенування ДНК. Для прийняття рішення про початкову терапію потрібен третій mWRD; за особою необхідно ретельно спостерігати в очікуванні остаточних результатів, а також необхідно дотримуватися відповідного алгоритму.
 - iv. Якщо було проведено MC-aNAAT, а також представлені результати для INH, це може бути корисним для достовірності доказів. Виявлення резистентності до INH має вести до подальшого обстеження для виключення резистентності до RIF.
- d. Для всіх осіб з МЛС/Риф-ТБ потрібні додаткові обстеження для оцінки резистентності до лікарських засобів, що застосовуються в рамках схеми лікування. Швидке виявлення резистентності до FQ є важливим для визначення обраної схеми лікування. Нещодавнє додавання LC-aNAAT для виявлення резистентності до FQ забезпечує швидке та точне рішення на периферійному рівні, що можна проводити безпосередньо на зразках. Підготовка зразків для тесту Xpert MTB/XDR є аналогічною для тесту Xpert MTB/RIF Ultra. Якщо залишилось більше 2 мл

реакційної суміші (мінімальний об'єм для додавання до картриджа Xpert) для тесту Xpert Ultra, її можна використовувати безпосередньо для тесту Xpert MTB/XDR при зберіганні суміші за температури 2-8 °C протягом менше 4 годин.

- е. Для оцінки медикаментозної резистентності, крім RIF та INH, доступні фенотипові (посів та ТМЧ) та молекулярні методи (наприклад, LC-aNAAT, SL-LPA та цільове СНП). Перевагу віддають зазвичай швидким молекулярним методам. Однак, для виявлення резистентності до деяких нових та перепрофільованих препаратів, необхідно застосовувати цільове СНП, за можливості, інакше необхідно проводити фенотипове ТМЧ, якщо це єдиний доступний варіант; таким чином, можуть знадобитися два окремі зразки.
 - i. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ передбачають BDQ з FQ або без нього (зразок необхідно надати для цільового СНП або молекулярного тестування на виявлення резистентності до FQ плюс фенотипове ТМЧ – див. Алгоритм 2а або 2b).
 - ii. В ідеалі, зразок від кожної особи необхідно надати для ТМЧ для кожного лікарського засобу в рамках схеми, для якого існує надійний метод тестування. Однак лікування не слід відкладати в очікуванні результатів ТМЧ (наприклад, фенотипове ТМЧ може надавати результати протягом кількох тижнів або навіть місяців).
 - iii. Будь-який позитивний результат відновленої культури під час контролю лікування, що вказує на неефективність лікування, необхідно протестувати в рамках ТМЧ для лікарських засобів в рамках схеми лікування.

1 D

Повернутись до алгоритму 1



ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

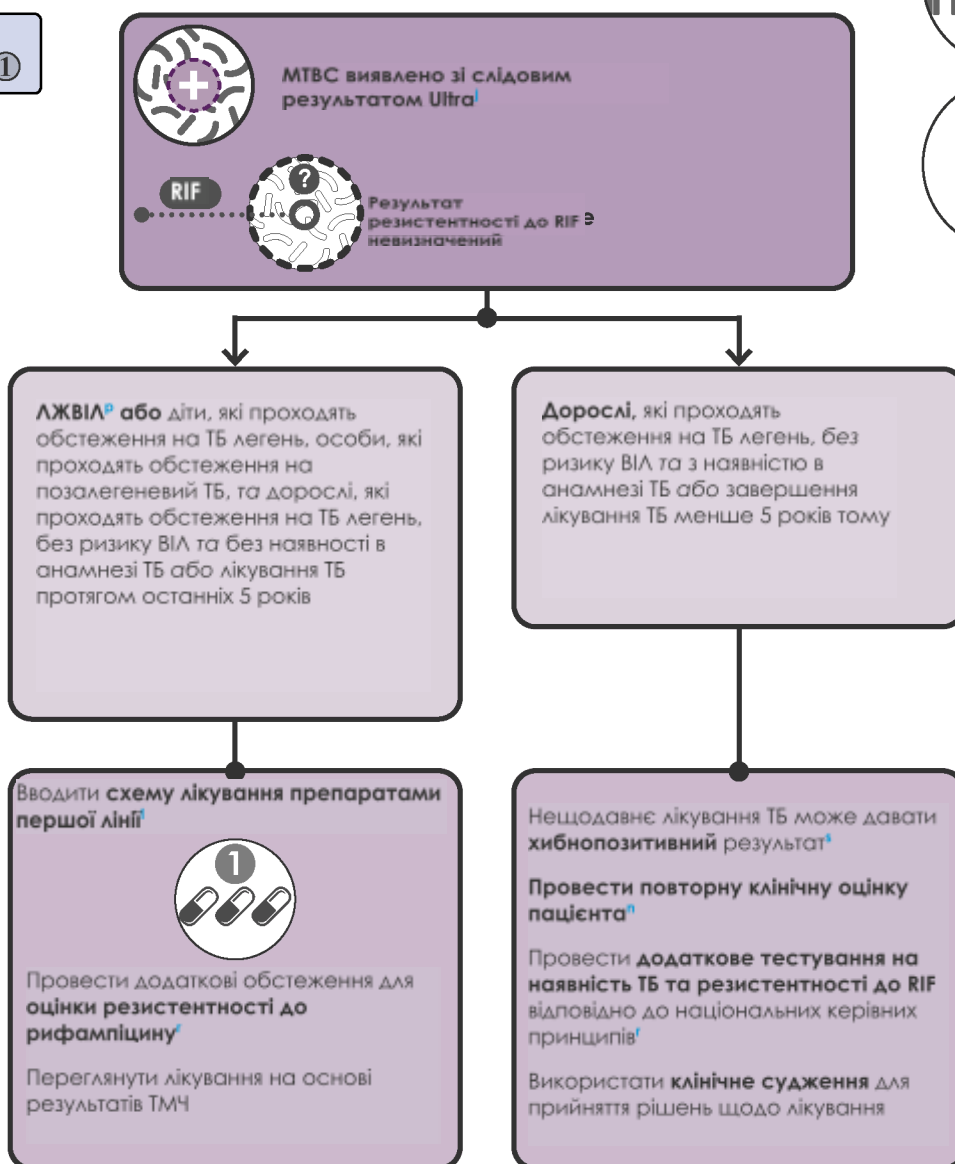
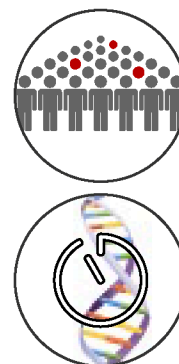
Лікарський засіб: RIF: рифампіцин.

Примітки до рисунків див. на стор. 112.

5. Якщо mWRD дає результат «МТВС виявлено, результат резистентності до RIF невизначений», особі знадобиться подальше обстеження. Це також стосується супутнього тестування з LC-aNAAT та LF-LAM (для людей, які живуть з ВІЛ), коли лише LF-LAM дає позитивний результат. Тлумачення результатів та подальше тестування для Xpert Ultra відрізняється від інших mWRD. З будь-яким з mWRD та для LF-LAM початковий результат «МТВС виявлено» (або «позитивний результат» LF-LAM) необхідно вважати бактеріологічним підтвердженням ТБ. Особі необхідно призначити відповідну схему лікування протитуберкульозними препаратами першої лінії відповідно до національних керівних принципів. Якщо у особи високий ризик МЛС-ТБ, наступним етапом є або початок лікування МЛС-ТБ на основі місцевих керівних принципів, або початок лікування препаратами першої лінії та звернення до місцевого комітету з лікування МЛС для прийняття остаточного рішення. У більшості випадків, для прийняття рішень щодо лікування, наявності в анамнезі попереднього лікування ТБ недостатньо, щоб вказати на високий ризик МЛС-ТБ.
- а. Для більшості mWRD результат «МТВС виявлено, результат резистентності до RIF невизначений», як правило, спричинений навантаженням олігобацилярного ТБ у зразку; у таких випадках рекомендується повторне тестування свіжого зразка.
- і. Якщо результат другого mWRD – «МТВС виявлено, резистентність до RIF не виявлено», необхідно виконати етап 3. У разі результату «МТВС виявлено, резистентність до RIF виявлено» необхідно виконати етап 5.
- ii. У деяких випадках тестування другого зразка, у якому також може міститись дуже мало бактерій, може призвести до результату «МТВС виявлено, результат резистентності до RIF невизначений» або «МТБ не виявлено». У цих ситуаціях можуть знадобитися додаткові обстеження, такі як культуральне та фенотипове ТМЧ або молекулярне тестування ізоляту або секвенування, щоб підтвердити або виключити резистентність до RIF, оскільки невизначений результат не дає інформації про резистентність. Результати «МТВС виявлено (немає слідів), результат резистентності до RIF невизначений», 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 у RRDR, або з мутаціями, що порушують роботу програмного забезпечення для аналізу мутацій (88).
- iii. Криві плавлення Xpert Ultra для зразків «МТВС виявлено (немає слідів), результат резистентності до RIF невизначений» необхідно переглянути (бажано досвідченим користувачем Xpert або керівником), включаючи огляд ампліфікації цільових послідовностей та профілю кривих плавлення (88).
- Криві плавлення, що вказують на наявність великої делеції або множинних мутацій у RRDR, необхідно тлумачити як «резистентність до RIF виявлено». У таких випадках необхідно виконати етапи 4.b та 4.c.
 - Якщо крива плавлення не відповідає наявності великої делеції або множинних мутацій у RRDR, результат визначається як «невизначений». У таких випадках необхідно виконати етап 5a.ii для додаткового тестування.
 - Якщо напівкількісний результат є високим або середнім, може застосовуватись FL-LPA або секвенування ДНК.
- б. Для подальшого тестування можна здійснити посів та фенотипове ТМЧ, FL-LPA або секвенування ДНК для підтвердження або виключення резистентності до RIF.

1 E

Повернутись до алгоритму 1



ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунodefіциту людини; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; ЛЖВІЛ: люди, які живуть з ВІЛ; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

Лікарський засіб: RIF: рифампіцин.

Примітки до рисунків див. на стор. 112.

- Якщо результат тесту Xpert Ultra – «сліди MTBC виявлено», необхідно враховувати додаткові міркування. Якщо проводиться супутнє тестування з LF-LAM, а тест LF-LAM дає позитивний результат (тобто для людей, які живуть з ВІЛ, дітей та дітей, які живуть з ВІЛ), результат Xpert Ultra «сліди MTBC виявлено» вважається позитивним, а особі необхідно призначити лікування препаратами першої лінії відповідно до рекомендацій ВООЗ та національних керівних принципів.
- ВООЗ пропонує не повторювати тестування Xpert Ultra у дорослих з початковим слідовим результатом Xpert Ultra, щоб підтвердити результат.

- а. Клінічні характеристики особи необхідно переглянути з метою визначення віку, ВІЛ-статусу та наявності в анамнезі лікування ТБ, а також визначення походження зразків (легенева або позалегенева ділянка).
- i. Особи можуть вважатись ВІЛ-позитивними у разі позитивного результату тесту на ВІЛ-інфекцію або невідомого ВІЛ-статусу, але за наявності клінічних доказів ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають у регіонах з високим тягарем епідемії ВІЛ або входять до групи ризику ВІЛ. Для всіх осіб з невідомим ВІЛ-статусом тестування на виявлення ВІЛ необхідно проводити відповідно до національних керівних принципів.
 - ii. Особи, які пройшли недавнє лікування ТБ, включають тих, хто успішно пройшов курс терапії протягом останніх 5 років. Ризик хибнопозитивного результату mWRD є найвищим одразу після завершення лікування та поступово знижується з часом (89, 90). У осіб, які розпочали, але не завершили терапію, та осіб, у кого терапія була неефективною, високий ризик МЛС-ТБ; у таких випадках потрібна ретельна клінічна оцінка.
 - iii. Слідовий позитивний результат у зразку з позалегеневої ділянки вважається істинно позитивним та повинен призводити до лікування препаратами першої лінії.
 - iv. Фахівці у сфері охорони здоров'я повинні збирати достовірний анамнез лікування ТБ, усвідомлюючи, що деякі особи можуть не повідомляти про лікування через стигму або, у випадку мігрантів, занепокоєння щодо правового статусу.
- б. Для певних популяцій (наприклад, людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, які проходять обстеження на ТБ легень; осіб, які проходять обстеження на позалегеновий ТБ за допомогою зразків СМР, лімфатичних вузлів та тканин; та дорослих, які проходять обстеження на ТБ легень без ризику ВІЛ та без наявності в анамнезі лікування ТБ протягом останніх 5 років) необхідно вжити таких заходів:
- i. Слідовий результат виявленого MTBC, отриманий з першого зразка, необхідно розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ (тобто істинно позитивний результат) та використовувати для прийняття клінічних рішень.
 - ii. Особі необхідно призначити відповідну схему лікування протитуберкульозними препаратами першої лінії відповідно до національних керівних принципів за відсутності високого ризику МЛС-ТБ (у такому випадку особі необхідно призначити відповідну схему лікування МЛС-ТБ).
 - iii. Для підтвердження або виключення резистентності до RIF потрібні додаткові обстеження (наприклад, посів та ТМЧ).
- с. Для дорослих, які проходять обстеження на ТБ легень, без ризику ВІЛ та у минулому отримували лікування ТБ протягом останніх 5 років, необхідно вжити таких заходів:
- i. Для дорослих з наявністю в анамнезі лікування ТБ або невідомим анамнезом необхідно враховувати можливість хибнопозитивного результату Xpert Ultra через можливу наявність нежиттєздатних бацил.
 - ii. Особу необхідно повторно обстежити та провести додаткові тести (включаючи рідкий посів) відповідно до національних керівних принципів. Необхідно враховувати можливість ТБ внаслідок реактивації, рецидиву або повторного зараження.
 - iii. На початку лікування необхідно враховувати клінічну картину та контекст особи, а клінічні рішення необхідно приймати на основі всієї доступної інформації та клінічного судження.

iv. Подальші обстеження на ТБ можуть включати РОГК, додаткові клінічні оцінки та клінічну відповідь після лікування антимікробними препаратами широкого спектру дії (FQ не застосовуються).

- Повторне тестування Xpert Ultra має невизначену користь. Нещодавно ГРК ВООЗ рекомендувала не повторювати тестування Xpert Ultra особам з початковим слідовим результатом Xpert Ultra для виявлення МТВС.
- Культуральне та фенотипове ТМЧ можуть бути корисними для виявлення ТБ та медикаментозної резистентності. Слідовий результат не дає інформації про резистентність до RIF.
- Подальші обстеження на ТБ у дітей можуть включати рентгенографію органів грудної клітини та додаткові клінічні обстеження відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо лікування ТБ у дітей (56).

8. Якщо mWRD не дає результату **1 F** або дає «помилку» або «недійсний результат», mWRD необхідно повторити з другим зразком у тому ж центрі тестування.

Тлумачення невідповідних результатів

Цей алгоритм заснований на тестуванні зразка за допомогою mWRD (з LF-LAM або без нього) для виявлення МТВС та оцінки чутливості до RIF. Неузгодженість у резистентності до INH описана в Алгоритмі 3. Інколи рекомендується проведення подальшого тестування, щоб забезпечити добре інформування про клінічні рішення. Однак можливі невідповідні результати, як правило, під час порівняння результатів посіву з результатами молекулярного тестування. Кожен невідповідний результат потрібно буде досліджувати в кожному конкретному випадку. Загальні міркування викладені нижче.

1. Для результату mWRD «МТВС виявлено, крім слідів», негативний результат посіву (див. п. 5 щодо слідів):
 - a. Результат mWRD та клінічне судження необхідно використовувати для прийняття рішення щодо лікування в очікуванні додаткового тестування.
 - b. Результат mWRD необхідно розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ, якщо зразок було взято у особи, яка нещодавно не отримувала лікування протитуберкульозними препаратами. Посів від осіб з ТБ легень може дати негативний результат з кількох причин, зокрема через те, що особа отримує лікування ТБ (ефективне лікування швидко робить МТВС нежиттєздатним), інактивації туберкульозних бацил під час перевезення або обробки зразків, посіви були втрачені через забруднення, обсяг тестування був недостатнім або сталась лабораторна або канцелярська помилка.
 - c. Подальші дії можуть включати повторну оцінку особи на ТБ, повторну оцінку можливості попереднього або поточного лікування протитуберкульозними препаратами (включаючи FQ), оцінку відповіді на терапію та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
2. Результат mWRD «МТБ не виявлено», позитивний результат посіву:
 - a. Рішення щодо лікування має бути засновано на результаті посіву. Якщо особа розпочала лікування на основі клінічної оцінки, лікування необхідно продовжувати, та вважати, що у особи бактеріологічно підтверджений ТБ.
 - b. Позитивний результат посіву необхідно розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ, оскільки посів є сучасним золотим стандартом для лабораторного підтвердження ТБ. За допомогою зразка мокротиння WRD мають загальну чутливість 83-90 % для виявлення ТБ легень порівняно з посівом (91). Їхня чутливість є нижчою у людей, які живуть з ВІЛ, дітей та інших типів зразків, таких як СМР.

- с. Хибнопозитивні результати посіву виникають з різних причин, таких як перехресне забруднення в лабораторії (наприклад, через неправильну обробку зразків) або проблеми з маркуванням зразків. У лабораторіях з належним оснащенням такі помилки є рідкісними.
- д. Подальші дії можуть включати повторну оцінку особи на ТБ, додаткове тестування за допомогою mWRD, посів додаткових зразків та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки. Якщо особі було призначено протитуберкульозні препарати на основі клінічної оцінки, необхідно оцінити відповідь на терапію.
3. Результат mWRD «MTBC виявлено, резистентність до RIF виявлено»; чутливість до RIF за фенотиповим ТМЧ:
- а. Результат mWRD необхідно використовувати для прийняття рішень щодо лікування в очікуванні додаткового тестування.
- б. Високочутливі та резистентні мутації призводять до цього невідповідного результату, особливо в системі BACTEC MGIT (тобто хибночутливий фенотиповий результат). У осіб зі штамми, що несуть ці мутації, схеми лікування препаратами першої лінії на основі RIF часто є неефективними (83).
- с. У деяких регіонах з низьким тягарем епідемії МЛС-ТБ спостерігались «мовчазні» мутації, що призводять до хибнорезистентного результату mWRD, але вони є рідкісними.
- д. Огляд температур плавлення зонда, за наявності (92), або характеру смугастості на FL-LPA може допомогти у визначенні конкретної мутації (наприклад, високочутливої та резистентної або «мовчазної»).
- е. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, підтверджувальне тестування на іншій платформі для тестування mWRD, фенотипове ТМЧ з використанням твердих середовищ та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
4. Результат mWRD «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено»; резистентність до RIF за допомогою фенотипового ТМЧ:
- а. Схему лікування необхідно коригувати на основі результатів фенотипового ТМЧ.
- б. Хибні результати mWRD, чутливі до RIF, є рідкісними, але спостерігались у 1-5 % випадків рифампіцин-резистентного ТБ, протестованих за допомогою тесту Ultra у різних епідеміологічних ситуаціях. Мутації у RRDR гена *rpoB* пояснюють 95-99 % резистентності до RIF. Решта резистентності до RIF спостерігається через мутації поза межами RRDR, що призводять до результату Xpert MTB/RIF «Резистентність до RIF не виявлено». У разі поширеного клону, що містить мутацію поза межами RRDR – наприклад, Есватіні (93) – це спостерігається частіше; однак, це не було визначено серйозною проблемою в інших умовах (94). Необхідно розглянути можливість епідеміологічного нагляду за появою таких клонів з часом.
- с. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, повторення фенотипового ТМЧ та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
5. Xpert Ultra «Сліди MTBC виявлено», негативний результат посіву – під час тлумачення цього результату необхідно враховувати характеристики особи, тип зразка та наявність в анамнезі лікування ТБ.
- Результати посівів можуть бути негативними з кількох причин, зокрема у разі лікування ТБ або застосування FQ, інактивації туберкульозних бацил під час перевезення або обробки зразків, забруднення посіву або недостатнього об'єму тестування, а також лабораторної або канцелярської помилки.
 - Невелике число бацил у зразку, що призводить до результату «Сліди MTBC виявлено», може бути пов'язаним з активною формою ТБ, перехресним забрудненням у лабораторії, нещодавнім контактом з (або зараженням) туберкульозними бацилами (тобто початкова стадія ТБ) та наявністю в анамнезі лікування ТБ.

- Багатоцентрове дослідження FIND продемонструвало, що багато зразків, що дали результати «Сліди МТВС виявлено» та негативний результат посіву, було отримано від осіб, які завершили терапію протягом останніх 4-5 років через можливе невелике число нежиттєздатних або інактивованих бацил. Таким чином, результати «Сліди МТВС виявлено» необхідно тлумачити в контексті попереднього лікування.
- a. Для людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, які проходять обстеження на ТБ легень, або при тестуванні зразків з позалегеневої ділянки, переваги підвищеної чутливості для виявлення МТВС (тобто істинно позитивні результати) переважають потенційну шкоду від зниженої специфічності (тобто хибнопозитивні результати).
 - i. Результат «Сліди МТВС виявлено» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ (тобто істинно позитивними результатами), і таким особам необхідно призначати терапію на основі результату Xpert Ultra. Необхідно враховувати можливість хибнонегативного результату посіву.
 - ii. Подальші дії можуть включати оцінку результату лікування ТБ (результати посіву часто не доступні протягом тижнів після збору зразків), переоцінку можливості попереднього або поточного лікування протитуберкульозними препаратами (включаючи застосування FQ) та оцінку можливості лабораторної чи службової помилки.
 - b. Для дорослих, які проходять обстеження на ТБ легень, без ризику ВІЛ, співвідношення користь/ризик залежить від попереднього лікування ТБ через знижену специфічність (тобто хибнопозитивні результати).
 - i. Для осіб, у яких можна достовірно виключити наявність в анамнезі поточного або попереднього лікування ТБ:
 1. Не дивлячись на те, що результати «Сліди МТВС виявлено» необхідно розглядати як бактеріологічне підтвердження ТБ (тобто істинно позитивні результати), будь-яке клінічне рішення (наприклад, щодо лікування ТБ) необхідно приймати на основі лабораторних, клінічних та радіологічних результатів, а також клінічного судження.
 2. Необхідно враховувати ризик хибнонегативних результатів посіву, якщо зразки було взято у особи, яка не отримувала протитуберкульозних препаратів, через олігобацилярний характер зразка. Подальші дії для осіб, яким було призначено протитуберкульозні препарати, можуть включати повторну оцінку особи на ТБ, оцінку відповіді на терапію, повторну оцінку можливості попереднього або поточного лікування протитуберкульозними препаратами (включаючи застосування FQ), повторне тестування Xpert Ultra, оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки та повторний посів (бажано з рідкою культурою).
 - ii. Для дорослих, які недавно пройшли лікування туберкульозу:
 1. Необхідно враховувати можливість хибнонегативний результат Xpert Ultra «Сліди МТВС виявлено» через наявність нежиттєздатних бактерій. Негативний результат посіву узгоджується з цією можливістю.
 2. Якщо таким дорослим було призначено протитуберкульозні препарати на основі клінічного судження, подальші дії можуть включати оцінку відповіді на терапію, проведення додаткового тестування відповідно до національних керівних принципів, повторний посів (бажано з рідкою культурою) та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.

6. Позитивний результат mWRD, негативний результат LF-LAM сечі:
 - a. mWRD може давати результат, відмінний від результату LF-LAM сечі, оскільки тести демонструють різну чутливість та вимірюють різні аналіти.
 - b. Результати mWRD «MTBC виявлено» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ. Рішення щодо лікування можна приймати відповідно до алгоритму «Схеми прийняття рішень 1В-1Е».
7. Позитивний результат LF-LAM сечі, негативний результат mWRD:
 - a. Тест LF-LAM може давати результат, відмінний від результату mWRD або посіву. Це не є несподіваним, оскільки тести мають різну чутливість і вимірюють різні аналіти.
 - b. Позитивний результат LF-LAM вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ. Рішення щодо лікування повинні бути засновані на клінічному судженні та всій доступній інформації, включаючи (зокрема) результати ПОГК (за наявності) та будь-які інші доступні бактеріологічні результати.
 - c. Коли результати LF-LAM є стійко позитивними, без позитивних результатів LC-aNAAT, для розуміння відмінностей необхідно оцінити якість тестування та місцеву епідеміологію нетуберкульозних мікобактерій та позалегенового ТБ у досліджуваній популяції.

6.4 Алгоритм 2 – ТМЧ для препаратів другої лінії для осіб з МЛС/Риф-ТБ

Алгоритми 2а та 2b використовуються для подальшої оцінки осіб з МЛС/Риф-ТБ. В актуальних рекомендаціях (7) ВООЗ наполегливо рекомендує проводити ТМЧ у осіб з МЛС/Риф-ТБ, хоча це не повинно затримувати початок лікування. ТМЧ необхідно проводити якомога швидше, і навіть якщо результати на початку обраної схеми (бажано BPaLM або BDLLfxC) не представлені, ці результати необхідно використовувати для її коригування. Двома ключовими лікарськими засобами в рамках цих схем є BDQ та FQ. Два молекулярні тести, рекомендовані ВООЗ, для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ, належать до класу рішень в рамках цільового СНП (Deeplex® Мус-ТБ від компанії GenoScreen та AmPORE-ТБ від компанії Oxford Nanopore Diagnostics). Алгоритм 2а заснований на тестуванні з використанням тесту цільового СНП для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ, FQ, LZD та інших лікарських засобів в рамках рекомендованих схем. Через поточну обмежену доступність тестів цільового СНП включено другий алгоритм (Алгоритм 2b), що заснований на виявленні мутацій, пов'язаних з резистентністю до FQ, за допомогою mWRD (LC-aNAAT та SL-LPA) та фенотипового ТМЧ для BDQ та інших лікарських засобів. ВООЗ наголошує на необхідності розширення лабораторних можливостей фенотипового ТМЧ для лікарських засобів, для яких представлені точні та відтворювані фенотипові методи, включаючи BDQ, LZD, Pa, CS, CFZ та DLM.

6.4.1 Схема прийняття рішень для Алгоритму 2 – ТМЧ для препаратів другої лінії для осіб з МЛС/Риф-ТБ

Загальні міркування

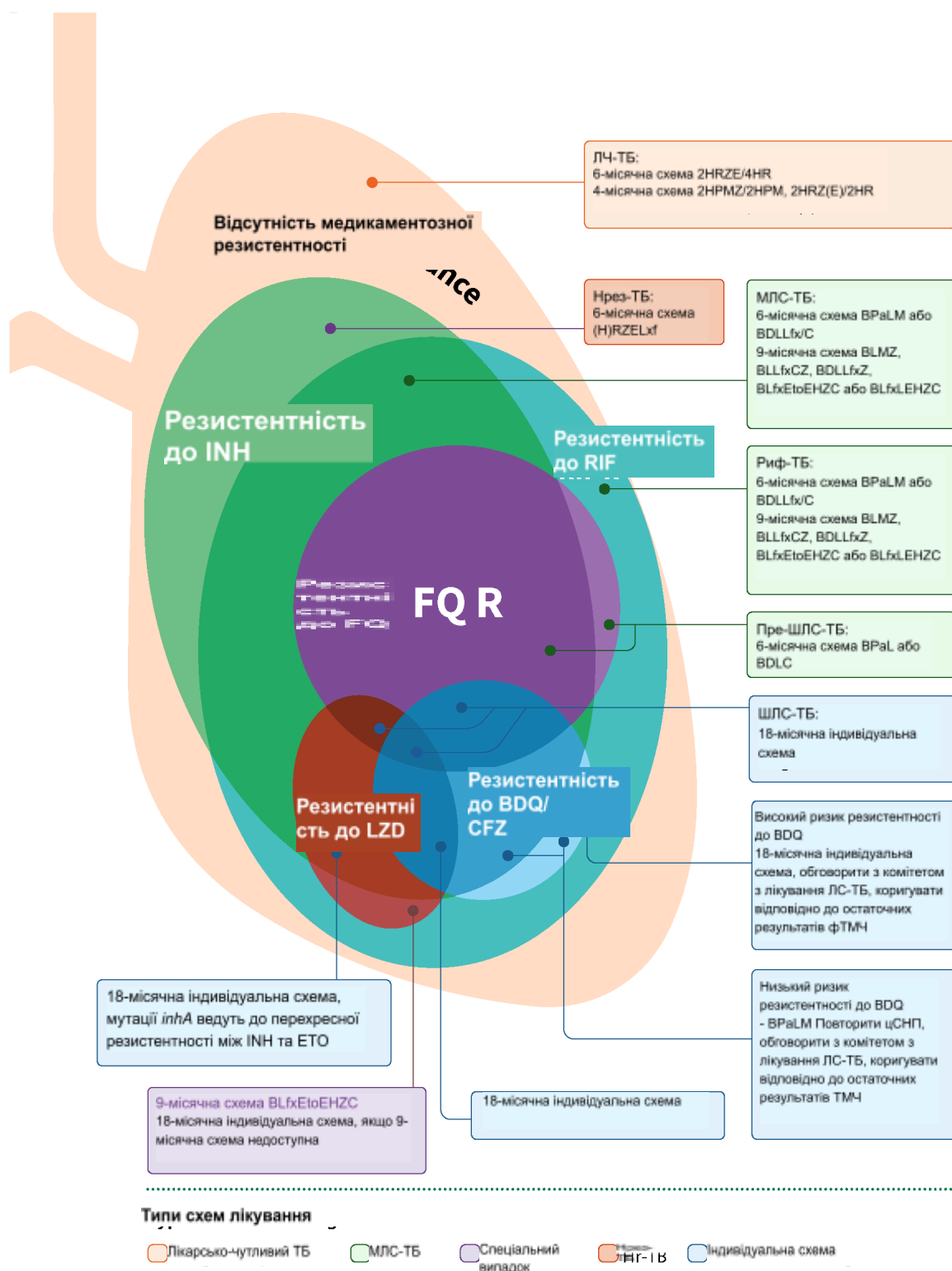
Для лікування МЛС/Риф-ТБ рекомендовано сім 6- або 9-місячних схем лікування на основі BDQ (7, 95):

- Дві пероральні 6-місячні схеми: Схема BPaLM (для осіб у віці від 14 років) на основі BDQ, Pa та LZD, з MFX, що припиняється у разі виявлення резистентності до FQ; та BDLLfxC на основі BDQ, DLM, LZD, LFX та CFZ, для якої припиняється LFX у разі виявлення резистентності до FQ, CFZ припиняється, якщо підтверджено чутливість до FQ, та обидві схеми зберігаються, якщо неможливо визначити статус FQ. Ця остання схема підходить для дітей та вагітних та годуючих жінок, оскільки Pa наразі не рекомендується у цих групах.
- П'ять 9-місячних пероральних схем, що включають різні комбінації BDQ, LFX або MFX, LZD, CFZ, DLM та PZA (BLfxEtoEHZC, BLfxLEHZC, BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ).

Індивідуальні пероральні довгострокові схеми лікування на основі лікарських засобів BOOЗ все ще можуть призначатись особам з МЛС/Риф-ТБ та резистентністю до FQ, які не відповідають критеріям відповідності для 6-місячних та 9-місячних схем.

На **рис. 6.3** представлено огляд схем лікування, рекомендованих BOOЗ. При виборі схеми лікування важливими є фактори, що детально описано у керівних принципах BOOЗ (7, 95). Для усіх схем лікування МЛС/Риф-ТБ характерним є центральний лікарський засіб BDQ. Особу з підтвердженою резистентністю до BDQ необхідно перевести на індивідуальну схему, а лікарські засоби необхідно обирати на основі результатів цільового СНП та коригувати на основі результатів фенотипового ТМЧ.

Рис. 6.3. Огляд варіантів лікування



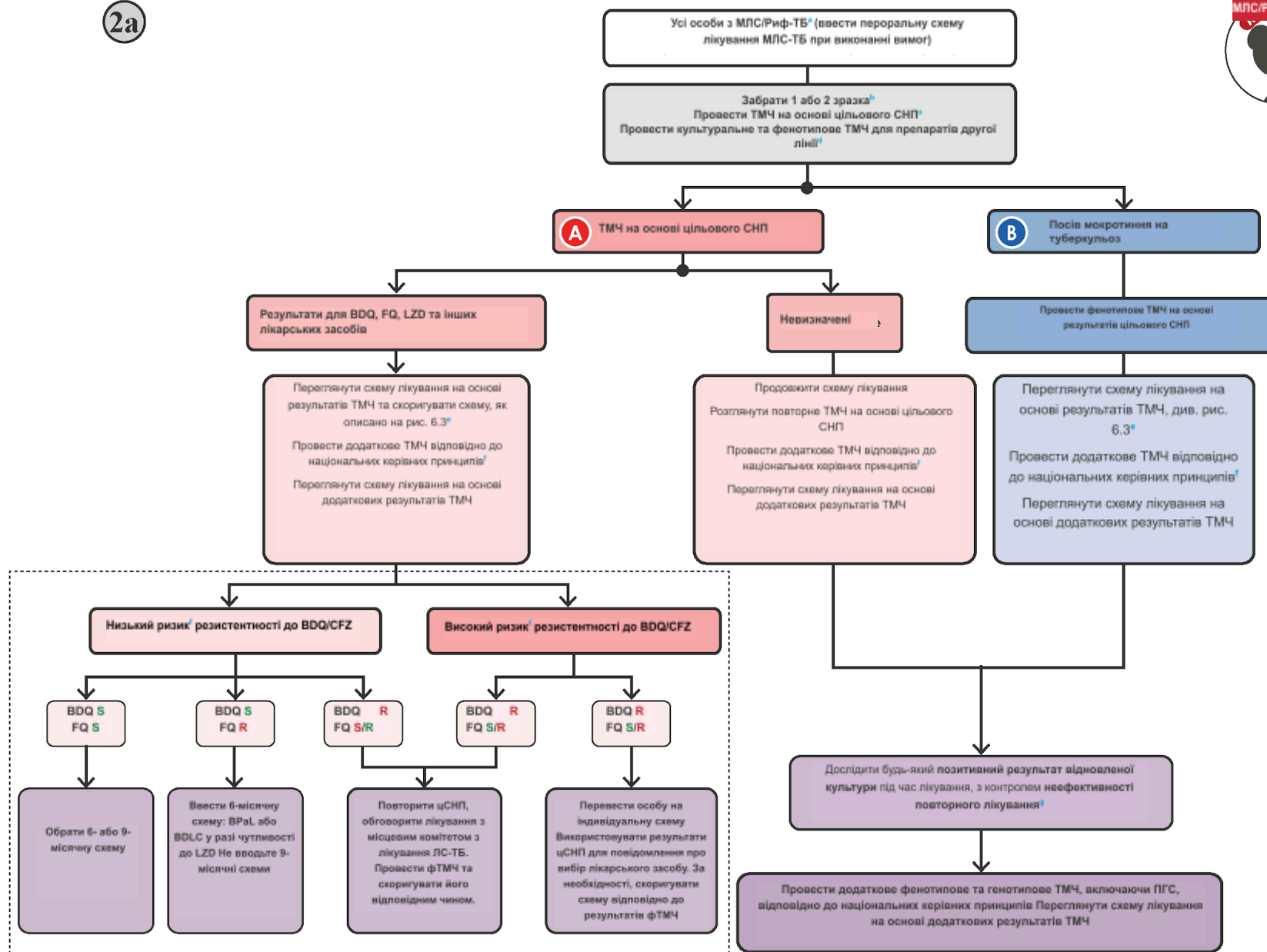
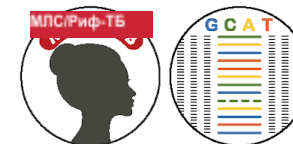
ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ЛЧ-ТБ: лікарсько-чутливий туберкульоз; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; Нрез-ТБ: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; фТМЧ: фенотипове тестування медикаментозної чутливості; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ: туберкульоз; цСНП: цільове секвенування наступного покоління.

Лікарські засоби та схеми: BDLC: бедаквілін (B), деламанід (D), лінезолід (L) та клофазимін (C); BDQ: бедаквілін; BPaL: бедаквілін (B), претоманід (Pa) та лінезолід (L); CFZ: клофазимін; ETO: етіонамід; FQ: фторхінолон; HPM: ізоніазид (H), рифапентин (P) та моксифлоксацин (M); HPMZ: ізоніазид (H), рифапентин (P), моксифлоксацин (M) та піразинамід (Z); HR: ізоніазид (H) та рифампіцин (R); HRZE: ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z) та етамбутол (E); INH: ізоніазид; Lfx: левофлоксацин; LZD: лінезолід.

- У керівних принципах ВООЗ наголошується на важливості ТМЧ, особливо для лікарських засобів, для яких доступні молекулярні тести; однак важливо не відкладати початок лікування в очікуванні результатів ТМЧ. За необхідності, обрану схему лікування необхідно коригувати на основі результатів ТМЧ, що можуть стати доступними після початку лікування.
 - ВООЗ рекомендує молекулярні тести для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до FQ (LC-aNAAT, SL-LPA та тести цільового СНП) та мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ (тести цільового СНП). Тести цільового СНП також можуть виявляти мутації, пов'язані з резистентністю до деяких інших лікарських засобів в рамках схем лікування МЛС-ТБ (наприклад, LZD, CFZ та PZA).
 - ВООЗ рекомендує молекулярний тест для виявлення резистентності до PZA, що належить до класу «HC-rNAAT». Його застосування обмежене ізолятами культури. Також можна проводити секвенування *rncA*, за можливості.
- За відсутності цільового СНП слід застосовувати фенотипове ТМЧ.
 - У лабораторії із забезпеченням якості, з увагою до підготовки інокулята, результат чутливого фенотипового ТМЧ, отриманий за допомогою MGIT для PZA, можна використовувати для включення PZA до схеми лікування ЛС-ТБ (**Вебдодаток С**).
 - Для RIF, INH, FQ, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK та DLM представлені надійні методи фенотипового ТМЧ. Алгоритми тестування на основі культурального та фенотипового ТМЧ описані у відповідній нормативній базі ВООЗ (96) та методологічному керівництві (**Вебдодаток С**). У державах-членах необхідно забезпечити ТМЧ для лікарських засобів, що застосовуються для лікування, та для яких представлені надійні методи тестування.
 - Для EMB, ETO/протіонаміду або іміпенем-циластатину/MPM відсутні надійні методи фенотипового ТМЧ; отже, результати не можна використовувати для прийняття клінічних рішень.
 - Якщо фенотипове ТМЧ для препаратів другої лінії не представлено у країні, зразки або ізоляти можна відправити до зовнішньої лабораторії з тестування (наприклад, до наднаціональної референс-лабораторії ВООЗ [НРЛ]). Можуть знадобитись угоди про передачу матеріалів та дозволи на імпорт або експорт.
 - Наразі доступність фенотипового ТМЧ для BDQ та LZD обмежена в багатьох регіонах, а рівень резистентності може бути низьким. Однак з'являється все більше доказів того, що резистентність до BDQ розвивається навіть у осіб, які не зазнали впливу, на рівні 1,4-3,4 % (97). BDQ є основним лікарським засобом для лікування ЛС-ТБ, що включено до переглянутого визначення ШЛС-ТБ. Таким чином, важливо створити можливості тестування для цього та інших лікарських засобів, що застосовуються для лікування (наприклад, LZD, Pa, CS, CFZ та DLM). У разі підозри на резистентність під час лікування та відсутності ТМЧ штами необхідно перенаправити до НРЛ з діагностики ТБ для подальшого тестування.

Рис. 6.4. Алгоритм 2а: ТМЧ для МЛС/Риф-ТБ за допомогою цільового СНП

2а



V

ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; СНП секвенування наступного покоління; фТМЧ: фенотипове ТМЧ; Риф-ТБ: рифампіцин-стійкий туберкульоз; НРЛ: наднаціональна референс-лабораторія; ТБ: туберкульоз; цСНП: цільове секвенування наступного покоління; ПГС: повногеномне секвенування; R: резистентність; S: чутливість; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Лікарські засоби та схеми: BDQ: бедаквілін; BPaL/M: бедаквілін (B), претоманід (Pa) та лінезолід (L), а також моксифлоксацин (M); CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; Pa: претоманід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; STR: стрептоміцин.

- ^a Пацієнтам необхідно негайно призначити схему лікування МЛС/Риф-ТБ відповідно до національних керівних принципів та рекомендацій ВООЗ Коротша пероральна схема лікування на основі бедаквіліну (BPaL/M або BDLLfxC) є кращим варіантом для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які відповідають вимогам.
- ^b Якщо молекулярне та фенотипове тестування проводиться в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, слід зібрати два зразки, а молекулярне та фенотипове тестування проводити паралельно.
- ^c ВООЗ рекомендує проводити ТМЧ за допомогою молекулярних експрес-тестів в усіх осіб з ТБ, хоча це тестування не має затримувати початок лікування. Наразі тести цільового СНП можуть надати результати для BDQ, FQ, LZD, INH, PZA, EMB, CFZ, AMK, STR та RIF.
- ^d Фенотипове ТМЧ необхідно проводити для кожного лікарського засобу в рамках схеми лікування, для якого представлені точні та відтворювані методи. Для RIF, INH, FQ, PZA, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK та DLM представлені надійні методи фенотипового ТМЧ. Не слід затягувати початок лікування в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ.
- ^e Див. детальну інформацію про індивідуальні схеми у публікації «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування» (7).
- ^f Низький ризик резистентності до BDQ/CFZ передбачає відсутність впливу BDQ/CFZ, поширеність резистентності до BDQ/CFZ менше 5 % у популяції (особи з Риф-ТБ на національному або субнаціональному рівні у разі достовірних оцінок) та відсутність в анамнезі контакту з особою, яка має ТБ, резистентний до BDQ/CFZ. Якщо будь-яка з цих умов не виконується, ризик вважається високим.
- ^g У разі підозри на резистентність до окремого лікарського засобу (наприклад, BDQ), а ТМЧ для цього лікарського засобу не представлено у країні, лабораторіям потрібно мати механізми для зберігання ізоляту та його доставки до НРЛ ВООЗ з ТМЧ.

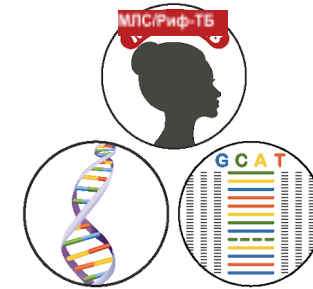
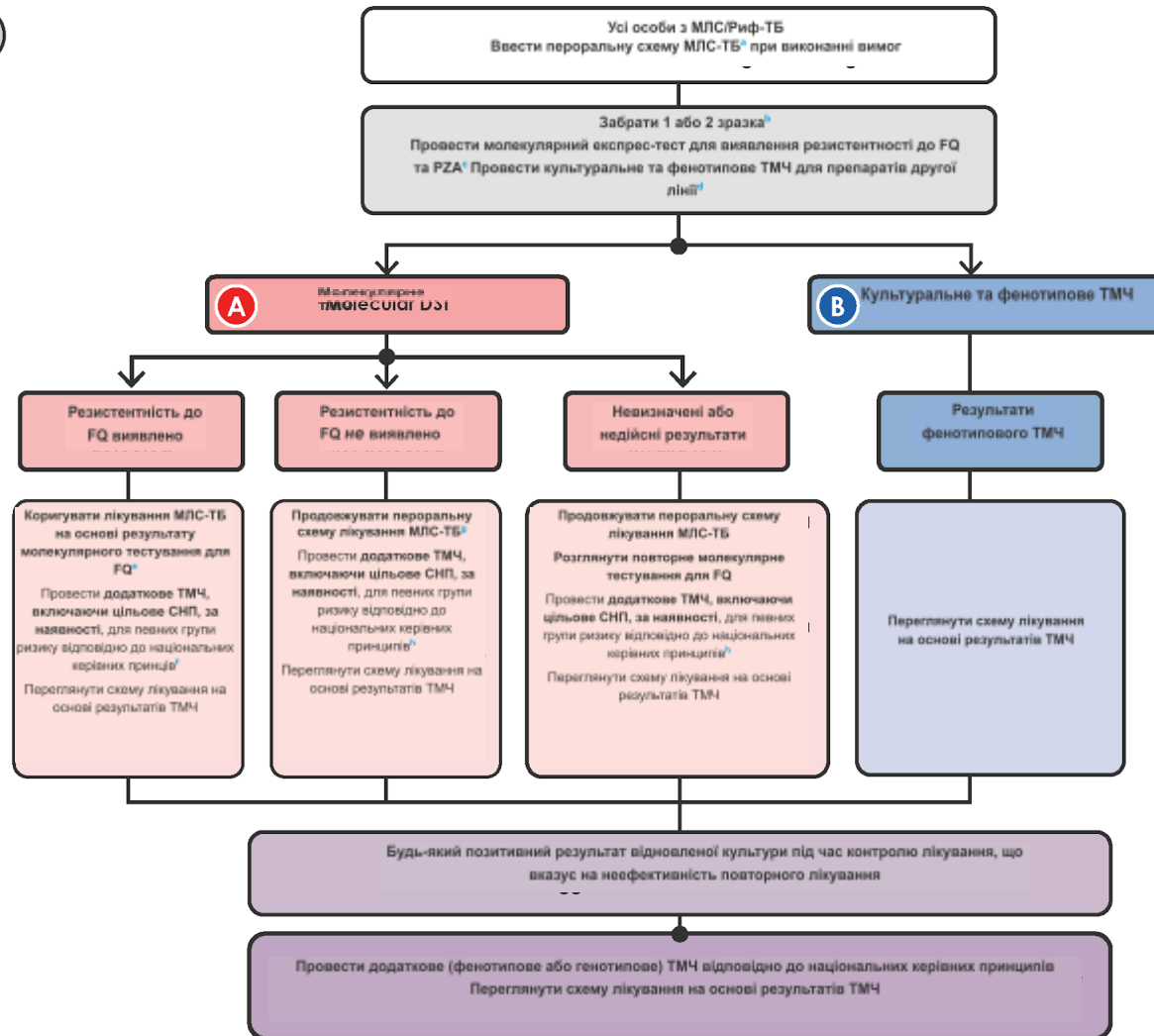
Схема прийняття рішень для Алгоритму 2а – Тестування на виявлення резистентності до BDQ та FQ (рис. 6.4)

1. Пацієнту необхідно негайно призначити схему лікування МЛС-ТБ відповідно до національних керівних принципів. В актуальні рекомендації ВООЗ включено дві різні пероральні 6-місячні схеми лікування на основі BDQ (7, 95). Крім того, ВООЗ рекомендує п'ять пероральних 9-місячних схем, що можна застосовувати, якщо жодна з 6-місячних схем не підходить (7, 95).
2. Якщо молекулярне та фенотипове тестування проводяться в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, необхідно забрати два зразки та провести паралельне молекулярне та фенотипове тестування. За необхідності, зразки мокротиння або ізоляти необхідно доставити до відповідної дослідницької лабораторії.
3. Цільове СНП необхідно проводити для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ та інших лікарських засобів, а також паралельно проводити посів та ТМЧ для лікарських засобів, що не належать до рішень в рамках цільового СНП **2a A**.
4. Якщо результат тесту цільового СНП є невизначеним, тест можна повторити зі свіжим зразком тоді, коли бактеріальне навантаження може дати остаточний результат (позитивний результат мазка або високий або середній ступінь за mWRD); рішення щодо лікування мають бути засновані на клінічній оцінці, епідеміологічній ситуації та результатах фенотипового ТМЧ. Результати тесту цільового СНП необхідно використовувати для коригування лікування, за необхідності, та для вибору лікарських засобів в рамках схеми, що вимагає фенотипового ТМЧ, якщо результат посіву є позитивним **2a B**. Pa та DLM не охоплюються рішеннями в рамках цільового СНП та вимагають фенотипового ТМЧ.

5. При виборі або розробці схеми лікування необхідно враховувати результати ТМЧ для всіх лікарських засобів (рис. 6.3). Див. детальну інформацію у Модулі консолідованих настанов ВООЗ (7).
6. BDQ є основним лікарським засобом в рамках усіх 6-місячних та 9-місячних схем лікування МЛС/Риф-ТБ, а тлумачення результатів тесту цільового СНП суттєво впливає на вибір лікування. Необхідно оцінити клінічну передбачуваність щодо резистентності до BDQ до тестування, перш ніж приймати клінічні рішення, через неоптимальну ефективність тесту цільового СНП для виявлення резистентності до BDQ (чутливість: 67,9 %, 95 % ДІ: 42,6-93,2 %; специфічність: 97,0 %, 95 % ДІ: 94,3-99,7 %). Низький ризик резистентності до BDQ/CFZ передбачає відсутність попереднього впливу BDQ/CFZ, поширеність резистентності до BDQ/CFZ менше 5 % у популяції ТА відсутність в анамнезі контакту з особою, яка має ТБ, резистентний до BDQ/CFZ. Якщо будь-яка з цих умов НЕ виконується, ризик вважається високим.
- а. Якщо ризик резистентності до BDQ є низьким, а тест цільового СНП не виявляє мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ, прогностична цінність негативних результатів буде високою, а результат може бути правильним. У разі резистентності до FQ необхідно застосовувати одну з двох 6-місячних схем, але FQ необхідно відмінити (тобто застосовувати BPaL або BDLC [BDQ, DLM, LZD та CFZ], якщо тести демонструють чутливість до LZD). 9-місячні схеми, рекомендовані ВООЗ, не слід застосовувати. У разі чутливості до FQ необхідно продовжувати обрану 6-місячну або 9-місячну схему, або ж одну з інших 6-місячних або 9-місячних схем необхідно адаптувати до повного профілю цільового СНП. Рішення про проведення фенотипового ТМЧ для BDQ для цієї групи залежатиме від контексту, враховуючи поширеність резистентності, можливості ТМЧ та очікувану кількість пропущених результатів через цільове СНП. В ідеалі, за наявності ресурсів, фенотипове ТМЧ необхідно проводити для всіх зразків. Схему необхідно коригувати відповідним чином у разі виявлення резистентності до інших лікарських засобів в рамках схеми.
- б. У разі низької клінічної передбачуваності щодо резистентності до BDQ та виявлення однієї або декількох мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ, за допомогою тесту цільового СНП цільове СНП необхідно повторити, обговорити рішення щодо лікування з місцевим комітетом з лікування ЛС-ТБ, провести фенотипове ТМЧ та внести відповідні зміни. Примітка: Мутації *Rv0678*, виявлені та пов'язані з резистентністю до BDQ, як правило, призводять до перехресної резистентності до CFZ через спільний механізм; крім того, точність цільового СНП для CFZ відповідає точності для BDQ.
- с. У разі високої клінічної передбачуваності щодо резистентності до BDQ/CFZ, коли тест цільового СНП не виявляє мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ, необхідно повторити тест цільового СНП, а лікування обговорити з місцевим комітетом з лікування ЛС-ТБ на основі факторів ризику, щоб прийняти рішення щодо лікування в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ. Кількість істинно чутливих випадків буде набагато вищою, ніж кількість хибно чутливих випадків.
- д. Якщо ризик резистентності до BDQ є високим, а тест цільового СНП виявляє одну або кілька мутацій, пов'язаних з резистентністю до BDQ, необхідно призначити індивідуальну схему на основі тесту цільового СНП, що коригується відповідно до результатів фенотипового ТМЧ. Як зазначалось вище, виявлені мутації *Rv0678*, пов'язані з резистентністю до BDQ, як правило, призводять до перехресної резистентності до CFZ через спільний механізм; крім того, точність тесту цільового СНП для CFZ відповідає точності для BDQ.
- е. За особами необхідно ретельно спостерігати, а додаткове ТМЧ необхідно проводити на будь-якій культурі, виділеній на через 2 місяці або пізніше під час лікування.

Рис. 6.5. Алгоритм 2b: ТМЧ для осіб з МЛС/Риф-ТБ (обмежена або відсутність здатності цільового СНП)

2b



ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; СНП: секвенування наступного покоління; SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; НРЛ: наднаціональна референс-лабораторія; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Лікарські засоби та схеми:

АМК: амікацин; BDLC: бедаквілін (В), деламанід (D), лінезолід (L) та клофазимін (C); BDQ: бедаквілін; BDLLfx/C: бедаквілін (В), деламанід (D), лінезолід (L), левофлоксацин (Lfx) та клофазимін (C); BPAL: бедаквілін (В), претоманід (Pa) та лінезолід (L); BPaLM: бедаквілін (В), претоманід (Pa), лінезолід (L) та моксифлоксацин (M); CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; Pa: претоманід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; STR: стрептоміцин.

- ^a Особам з підозрою на ТБ необхідно негайно призначити схему лікування МЛС/Риф-ТБ відповідно до національних керівних принципів та рекомендацій ВООЗ. Для осіб з МЛС/Риф-ТБ, які відповідають вимогам, переважним варіантом є пероральна схема лікування на основі BDQ (BPaLM або BDLLfx/C).
- ^b Якщо молекулярне та фенотипове тестування проводиться в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, слід зібрати два зразки, а молекулярне та фенотипове тестування проводити паралельно.
- ^c ВООЗ рекомендує отримати результати швидкого ТМЧ до початку лікування, хоча це тестування не має затримувати початок лікування. До mWRD для виявлення резистентності до FQ належать Xpert MTB/XDR та SL-LPA, а також тест Genoscholar PZA-TB II для виявлення резистентності до PZA. Тести цільового СНП також можуть дати результати для BDQ, FQ, LZD, INH, PZA, EMB, CFZ, АМК, STR та RIF.
- ^d Фенотипове ТМЧ необхідно проводити для кожного лікарського засобу в рамках схеми лікування, для якого представлені точні та відтворювані методи. Для RIF, INH, FQ, PZA, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, АМК та DLM представлені надійні методи фенотипового ТМЧ. Не слід затягувати початок лікування в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ.
- ^e Див. додаткову інформацію про коригування схеми лікування у публікації « Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування» (7). Схему BPaL або BDLC можна призначати особам з FQ-резистентним МЛС-ТБ (7). Див. **рис. 6.3**.
- ^f Для FQ-резистентного МЛС/Риф-ТБ необхідно забрати зразок та направити його на фенотипове ТМЧ для лікарських засобів групи А (BDQ, Pa та LZD) та В ВООЗ, якщо воно ще не проводилось, як описано у примітці 4 нижче. За наявності тестів цільового СНП зразок необхідно направити на тестування на виявлення резистентності до додаткових лікарських засобів для певних груп ризику відповідно до національних керівних принципів.
- ^g У разі високої поширеності резистентності до FQ або для осіб з високим ризиком резистентності до FQ, зразок необхідно направити на посів та фенотипове ТМЧ для FQ.
- ^h У разі підозри на резистентність до конкретного лікарського засобу (наприклад, BDQ), а ТМЧ для цих лікарських засобів не представлено у країні, лабораторії повинні встановити механізми зберігання ізоляту та його відправлення до НРЛ ВООЗ з ТМЧ.

Схема прийняття рішень для Алгоритму 2b – Тестування на виявлення резистентності до FQ (рис. 6.5)

1. Особі необхідно негайно призначити лікування МЛС-ТБ відповідно до національних керівних принципів (див. «Загальні міркування» вище).
2. Якщо молекулярне та фенотипове тестування проводяться в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, необхідно забрати два зразки та паралельно провести молекулярне та фенотипове тестування. За необхідності, зразки мокротиння або ізоляти необхідно доставити до відповідної дослідницької лабораторії.
3. Необхідно провести LC-aNAAT або SL-LPA для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до FQ. Тести цільового СНП також можуть виявляти мутації, пов'язані з резистентністю до FQ. Якщо представлено тест цільового СНП, для тлумачення результатів та подальших дій необхідно дотримуватися Алгоритму 2a.
4. Якщо LC-aNAAT або SL-LPA виявляє одну або кілька мутацій, пов'язаних з резистентністю до FQ, та:
 - а. особа отримує схему BPaL/M, MFX необхідно відмінити та продовжити BPaL в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ;

- b. особа отримує схему BDLLfx/C, LFX необхідно відмінити та продовжити BDLC (якщо у особи спостерігається чутливість FQ, C необхідно відмінити);
- c. особа отримує 9-місячну пероральну схему, особі необхідно перейти на індивідуальну довгострокову схему, розроблену за пріоритетною групою лікарських засобів BOO (7): • «перший за класом» LC-aNAAT (Xpert MTB-XDR) дає результати для INH, FQ, ETO та AMK, та може повідомляти про вибір індивідуальної схеми;
- зразок необхідно забрати та надіслати на фенотипове ТМЧ для лікарських засобів групи А, В та С BOO3 (наприклад, для BDQ, Pa та LZD), якщо фенотипове ТМЧ ще не проводилось, як описано в етапі 6; та
 - ТМЧ для MFX необхідно проводити при клінічній кінцевій точці для визначення можливого застосування високої дози (800 мг) MFX для лікування (7) (**Вебдодаток С**).
5. Якщо результат LC-aNAAT або SL-LPA є негативним щодо мутацій, пов'язаних з резистентністю до FQ (наприклад, чутливих), та:
- a. особа отримує схему BPAL/M, лікування необхідно продовжувати без коригувань в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ;
 - b. особа отримує схему BDLLfx/C, C необхідно відмінити, але продовжувати BDLLfx в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ;
 - c. особа отримує одну з п'яти 9-місячних схем, лікування необхідно продовжувати без коригувань в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ (етап 6); та
 - d. У разі високої поширеності резистентності до FQ або для осіб з високим ризиком резистентності, зразок необхідно направити на посів та фенотипове ТМЧ для FQ, оскільки чутливість LC-aNAAT та SL-LPA для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до FQ, становить прибіл. 93 % та 86 % відповідно; фенотипове ТМЧ має включати тестування на виявлення резистентності до FQ, що застосовуються у країні, а також тестування при клінічній критичній точці для вибору індивідуального лікарського засобу; схему лікування необхідно коригувати, за необхідності, відповідно до результатів фенотипового ТМЧ.
6. Культуральне та фенотипове ТМЧ необхідно проводити для кожного лікарського засобу в рамках схеми лікування, для якого представлені точні та відтворювані методи. Для переважних схем представлені методи фенотипового ТМЧ, що є надійними у лабораторії із забезпеченням якості, для BDQ, LZD, Pa, CS, FQ, CFZ, PZA та INH (**Вебдодаток С**). Представлено молекулярний тест, рекомендований BOO3, для виявлення резистентності до PZA (HC-rNAAT), але його застосування наразі обмежене ізолятами культури.
- a. Якщо ізолят є чутливим до усіх лікарських засобів, особі необхідно продовжувати переважну схему лікування МЛС-ТБ.
 - b. У разі виявлення резистентності до лікарського засобу див. **рис. 6.3** для ознайомлення з коригуванням лікування. Враховуючи повільність отримання результатів фенотипового ТМЧ, необхідно переглянути відповідь на лікування після отримання цих результатів. Рішення щодо переходу від коротшої до довшої схеми лікування МЛС-ТБ необхідно приймати на основі результату фенотипового ТМЧ та клінічної відповіді. Важливо ретельно спостерігати за особою в рамках щомісячного моніторингу.
7. Для всіх осіб з ТБ контроль лікування має включати забір зразків для посіву, як описано у консолідованих настановах BOO3 (7). Будь-який позитивний результат посіву, що вказує на неефективність лікування, має пройти фенотипове ТМЧ та ПГС, за можливості, з тлумаченням результатів на основі каталогу мутацій BOO3 (23). За необхідності, необхідно коригувати схему на основі результатів.

- a. ВООЗ рекомендує усім особам з ТБ, що отримують схему лікування МЛС-ТБ, контролювати відповідь на посів мокротиння та мікроскопію мазка мокротиння. Посів мокротиння необхідно повторювати щомісяця.
- b. Не дивлячись на підвищення ризику неефективного лікування з кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії, не визначено жодної точки завершення збору даних, що могла б бути надійним маркером неефективної схеми. Вибір точки завершення збору даних залежатиме від бажання клініциста мінімізувати ризик неефективності; зокрема, обмежити ризик продовження неефективної схеми.

6.5 Алгоритм 3 – Подальше тестування для осіб з рифампіцин-чутливим ТБ, у яких спостерігається ризик резистентності до інших лікарських засобів

Мета Алгоритму 3 – виявити резистентність у осіб з RIF-чутливим ТБ з ризиком ЛС-ТБ та осіб з Нрез-ТБ (рис. 6.6). До осіб з високим ризиком ЛС-ТБ належать ті, хто отримував попереднє лікування; проживає у регіонах з високою резистентністю до RIF, INH або FQ ($\geq 5\%$), або належать до підгруп, де ймовірність такої резистентності є високою; або мають в анамнезі контакт з особою з ЛС-ТБ. До осіб, які не відповідають на препарати першої лінії, належать особи з позитивним результатом мазка після 2 місяців (або більше) лікування, а також ті, у кого лікування виявилось неефективним.

Перевага віддається децентралізованому молекулярному тестуванню, що передбачає будь-який існуючий тест, рекомендований ВООЗ, що виявляє резистентність до INH та FQ. Однак здатність тестів цільового СНП виявляти мутації, пов'язані з резистентністю до багатьох протитуберкульозних препаратів, може бути ефективною у осіб з високим ризиком ЛС-ТБ (наприклад, осіб, у яких терапія виявилась неефективною).

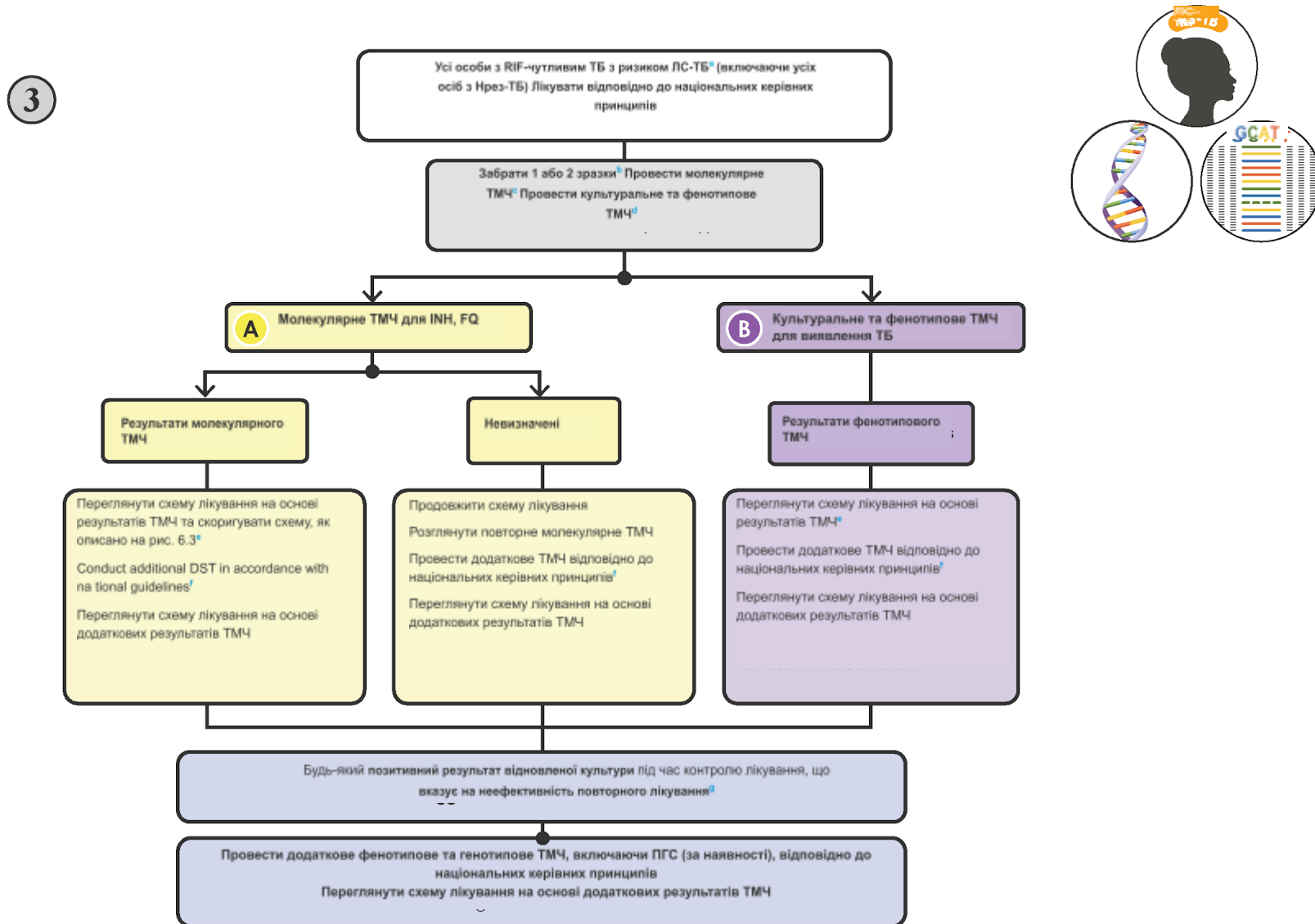
6.5.1 Загальні міркування

- Керівні принципи ВООЗ підкреслюють важливість ТМЧ до лікування, особливо для лікарських засобів, для яких представлено ТМЧ.
- Особам з чутливим до RIF та INH або невідомими ТБ необхідно призначити схему лікування препаратами першої лінії при лікарсько-чутливому ТБ (7).
- В усьому світі поширеність Нрез-ТБ становить 7,4 % (95 % ДІ: 6,5-8,4 %) при нових випадках та 11,4 % (95 % ДІ: 9,4-13,4 %) у осіб, які отримували лікування (98). У деяких випадках поширеність може перевищувати 25 % (98). У контактів особи з Нрез-ТБ також підвищений ризик. Поширеність будь-якої резистентності до ізоніозу (INH) є особливо високою в деяких частинах Європейського регіону ВООЗ та Західно-Тихоокеанського регіону.
- Нрез-ТБ наразі не виявляється у багатьох закладах, але має клінічне значення. Порівняно з особами з лікарсько-чутливим ТБ, у осіб з Нрез-ТБ, які отримують рекомендовану схему лікування лікарсько-чутливого ТБ, значно вищий ризик неефективного лікування (11 % та 2 %), рецидиву (10 % та 5 %) та розвитку додаткової медикаментозної резистентності (8 % та 1 %) (98).
- Ефективне лікування Нрез-ТБ, профілактика поширення Нрез-ТБ та розвиток резистентності до додаткових лікарських засобів, таких як RIF, залежать від своєчасного виявлення осіб з Нрез-ТБ та

призначення ефективних схем лікування. LC-aNAAT для подальшого виявлення резистентності до INH можуть бути цінними інструментами, оскільки вони є простими у використанні та можуть впроваджуватись на нижчих рівнях системи охорони здоров'я.

- Рекомендована схема лікування Нрез-ТБ включає RIF, EMB, PZA та LFX протягом 6 місяців (7, 99).
- Тести цільового СНП демонструють результати для багатьох лікарських засобів, що не застосовуються для лікування лікарсько-чутливого ТБ (наприклад, BDQ, LZD, CFZ, AMK та STR). Ці результати не потрібно застосовувати до осіб з RIF-чутливим ТБ; однак, якщо результати буде випущено, необхідно зазначати, що ці лікарські засоби необхідно застосовувати лише за індивідуальними схемами лікування в окремих випадках.
- Надійні методи фенотипового ТМЧ представлені для RIF, INH, FQ, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, AMK та DLM. Алгоритми тестування на основі культурального та фенотипового ТМЧ описані у нормативній базі ВООЗ (96) та методологічному керівництві (**Вебдодаток С**). У державах-членах необхідно забезпечити ТМЧ для лікарських засобів, що застосовуються для лікування, та для яких представлені надійні методи тестування.
- Для EMB, ETO/протіонаміду або іміпенем-циластатину/MPM відсутні надійні методи фенотипового ТЛЧ; отже, результати для цих лікарських засобів не потрібно використовувати для прийняття клінічних рішень.
- Не слід затримувати початок лікування в очікуванні результатів ТМЧ.

Рис. 6.6. Алгоритм 3: Подальше тестування для осіб з рифампіцин-чутливим ТБ, у яких спостерігається ризик резистентності до інших лікарських засобів



ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; Нрез-ТБ: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; MC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; СНП: секвенування наступного покоління; SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; НРЛ: наднаціональна референс-лабораторія; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Лікарські засоби: АМК: амікацин; BDQ: бедаквілін; CFZ: клофазимін; CS: циклосерин; DLM: деламанід; EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LZD: лінезолід; Pa: претоманід; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; STR: стрептоміцин.

- ^a Особам з ТБ необхідно негайно призначити схему лікування лікарсько-чутливого ТБ або Нрез-ТБ відповідно до національних керівних принципів та рекомендацій ВООЗ (7, 100). До осіб з високим ризиком ЛС-ТБ належать ті, хто отримував лікування; проживає в регіонах з високою ймовірністю резистентності до RIF, INH або FQ ($\geq 5\%$), або належать до підгруп, у яких ймовірність такої резистентності є високою; або мають в анамнезі контакт з особою з ЛС-ТБ або особою, яка не відповідає на лікування препаратами першої лінії, включаючи осіб з позитивним результатом мазка після 2 місяців (або більше) лікування, а також ті, у кого лікування виявилось неефективним.
- ^b Якщо молекулярне та фенотипове тестування проводиться в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, слід зібрати два зразки, а молекулярне та фенотипове тестування проводити паралельно.
- ^c ВООЗ рекомендує отримати результати швидкого ТМЧ до початку лікування, хоча це тестування не має затримувати початок лікування. Швидкі mWRD для виявлення резистентності до FQ включають Xpert MTB/XDR та SL-LPA; для виявлення резистентності до INH — Xpert MTB/XDR, FL-LPA та MC-aNAAT, а для виявлення резистентності до PZA — тест Genoscholar PZA-TB II. Тести цільового СНП можуть давати результати для BDQ, FQ, LZD, INH, PZA, EMB, CFZ, АМК, STR та RIF.
- ^d Фенотипове ТМЧ необхідно проводити для кожного лікарського засобу в рамках схеми лікування, для якого представлені точні та відтворювані методи. Представлені надійні методи фенотипового ТМЧ для RIF, INH, PZA, FQ, BDQ, CFZ, Pa, CS, LZD, АМК та DLM (**Вебдодаток С**). Не слід затягувати початок лікування в очікуванні результатів фенотипового ТМЧ.
- ^e Див. додаткову інформацію про скориговані схеми лікування у публікації «Консолідовані настанови ВООЗ з лікування ЛС-ТБ (7) та лікарсько-чутливого ТБ» (100).
- ^f При ЛС-ТБ необхідно забрати зразок та направити його на фенотипове ТМЧ, якщо воно ще не проводилось, як описано у примітці 4. За наявності тестів цільового СНП зразок необхідно направити на тестування на виявлення резистентності до додаткових лікарських засобів для певних груп ризику відповідно до національних керівних принципів.
- ^g У разі підозри на резистентність до конкретного лікарського засобу та відсутності ТМЧ для цих лікарських засобів у країні в лабораторіях необхідно встановити механізми зберігання ізоляту та його відправлення до НРЛ ВООЗ з ТМЧ.

Схема прийняття рішень для Алгоритму 3 – Подальше тестування для осіб з рифампіцин-чутливим ТБ, у яких спостерігається ризик резистентності до інших лікарських засобів

1. Особі необхідно негайно призначити схему лікування RIF-чутливого ТБ відповідно до національних керівних принципів (100). Особам з Нрез-ТБ необхідно призначити схему лікування Нрез-ТБ (99, 100).
2. Якщо молекулярне та фенотипове тестування проводяться в одній лабораторії, одного зразка може бути достатньо. Якщо тестування проводиться у двох лабораторіях, необхідно забрати два зразки та провести паралельне молекулярне та фенотипове тестування. За необхідності, зразки мокротиння або ізоляти необхідно доставити до відповідної дослідницької лабораторії.
3. Необхідно паралельно проводити молекулярне тестування та посів.
 - а. Якщо застосовуються тести цільового СНП:
 - і. Лікування необхідно коригувати та, за необхідності, провести фенотипове ТМЧ у разі позитивного результату посіву відповідно до **Таблиці 6.1**. Примітка: результати секвенування дають інформацію про одночасне застосування кількох лікарських засобів; однак, для спрощення, у **Таблиці 6.1** застосовується підхід до тлумачення результатів тесту цільового СНП, хоча при розробці схеми лікування необхідно враховувати всі результати.

- ii. Якщо результат тесту цільового СНП є невизначеним, тест необхідно повторити зі свіжим зразком, а рішення щодо лікування має бути засновано на клінічних оцінках, епідеміологічній ситуації та результатах фенотипового ТМЧ.
- b. При застосуванні подальшого молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ, відмінного від тесту цільового СНП:
 - i. Для особи з Риф-ТБ, виявленим за допомогою молекулярного (наприклад, Xpert Ultra або Truenat) або фенотипового ТМЧ, але для якої відсутні результати для INH та яка має високий ризик Нрез-ТБ, процес необхідно розпочати з етапу 1 нижче.
 - ii. Для особи, яка пройшла початковий тест на ТБ, що включав результати RIF та INH (наприклад, застосовувався МС-а NAAT) в Алгоритмі 1, процес необхідно розпочати з етапу 4 нижче.
1. Зразок хорошої якості необхідно забрати та доставити до дослідницької лабораторії для молекулярного або фенотипового тестування на виявлення резистентності до INH:
 - Тестування може проходити у два етапи: виявлення резистентності до INH, а потім виявлення резистентності до FQ. Двоетапний процес застосовується, коли МС-аNAAT або FL-LPA використовуються для виявлення Нрез-ТБ, а потім LC-аNAAT або SL-LPA для виявлення резистентності до FQ. Наразі застосовується одноетапний процес з використанням «першого за класом» LC-аNAAT, що одночасно виявляє резистентність як до INH, так і до FQ.
 - Фенотипове ТМЧ застосовується для визначення резистентності до INH через чутливість; залежно від тесту, він може витримувати прибл. 15 % резистентних зразків (**Таблиця 3.3**). Фенотипове ТМЧ буде ефективним у разі високого ризику Нрез-ТБ. Молекулярні та фенотипові тести необхідно розпочинати паралельно; важливо розпочинати новий тест без очікування результатів попереднього.
 - Для отримання результату культурального фенотипового ТМЧ для INH потрібно 3-8 тижнів. Фенотипове ТМЧ може застосовуватись для оцінки осіб з чутливістю до INH, особливо в популяціях з високою клінічною передбачуваністю щодо резистентності до INH.

Таблиця 6.1. Коригування лікування та подальше ТМЧ на виявлення Нрез-ТБ на основі результатів цільового СНП

Лікарський засіб	Результат цільового СНП	Чи потрібне фенотипове ТМЧ для конкретного лікарського засобу?	Дія: коригування лікування
RIF	Резистентний	Ні	Перейти на схему лікування МЛС/Риф-ТБ, враховуючи будь-яку виявлену резистентність до інших лікарських засобів – див. Алгоритм 2а
	Чутливий	Ні	Продовжувати схему лікування препаратами першої лінії, включаючи RIF, за відсутності іншої резистентності; в іншому випадку застосовувати індивідуальну схему

Лікарський засіб	Результат цільового СНП	Чи потрібне фенотипове ТМЧ для конкретного лікарського засобу?	Дія: коригування лікування
INH	Резистентний	Ні	Перейти на схему лікування Нрез-ТБ за відсутності іншої резистентності
	Чутливий	Так	Якщо виявлено резистентність до FQ або PZA, перейти на індивідуальну схему Продовжувати схему лікування препаратами першої лінії за відсутності іншої резистентності; в іншому випадку застосовувати індивідуальну схему
EMB	Резистентний	Ні	Якщо резистентність виявлено під час фази продовження, продовжувати RH Якщо резистентність виявлено під час інтенсивної фази, провести клінічну оцінку (враховуючи інші результати) та ретельне спостереження
	Чутливий	Ні	Продовжувати схему лікування препаратами першої лінії за відсутності іншої резистентності; в іншому випадку застосовувати індивідуальну схему
PZA	Резистентний	Ні	Якщо резистентність виявлено під час фази продовження, продовжувати RH Якщо резистентність виявлено під час інтенсивної фази, провести клінічну оцінку (враховуючи інші результати) та ретельне спостереження
	Чутливий	Ні	Продовжувати схему лікування препаратами першої лінії за відсутності іншої резистентності; в іншому випадку застосовувати індивідуальну схему
FQ	Резистентний	Ні	Якщо особа отримує 4-місячну схему лікування на основі FQ (наприклад, HPMZ), перейти на HRZE, якщо не виявлено іншої резистентності; в іншому випадку застосовувати індивідуальну схему Якщо особа отримує схему лікування Нрез-ТБ, відмінити FQ та застосовувати індивідуальну схему на основі клінічної оцінки
	Чутливий	Ні	FQ необхідно застосовувати тільки за потреби (4-місячна схема лікування препаратами першої лінії або схема лікування Нрез-ТБ)

ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; Нрез-ТБ: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; СНП: секвенування наступного покоління; ТБ: туберкульоз.

Лікарські засоби та схеми: EMB: етамбутол; FQ: фторхінолон; HPMZ: ізоніазид (H), рифапентин (P), моксифлоксацин (M) та піразинамід (Z); HRZE: ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z) та етамбутол (E); INH: ізоніазид; PZA: піразинамід; RH: рифампіцин (R) та ізоніазид (H); RIF: рифампіцин.

2. Якщо резистентність до INH не виявлено, необхідно продовжувати схему лікування препаратами першої лінії відповідно до національних керівних принципів:
- Додаткове ТМЧ необхідно проводити відповідно до національних керівних принципів:
 - Необхідно розглянути можливість запиту додаткового молекулярного або фенотипового ТМЧ на виявлення резистентності до INH у разі ризику Нрез-ТБ, незважаючи на результат mWRD.
3. У разі виявлення резистентності до INH:
- a. LC-aNAAT одночасно визначає резистентність до INH та FQ. Якщо резистентність до FQ не виявлено, необхідно виконати етапи 3b та 5; якщо резистентність до FQ виявлено, необхідно виконати етапи 3d(ii) та 5; а якщо результат для FQ невідомий або неефективний, необхідно виконати етап 3с.
- b. Необхідно розпочати схему лікування Нрез-ТБ (7):
- i. Відсутні чіткі докази того, що додавання INH у звичайних дозах є ефективним або шкідливим. Для зручності осіб, які отримують лікування, та для зручності застосування, для лікування Нрез-ТБ разом із LFX можна застосовувати фіксовану комбінацію INH/RIF/EMB/PZA (HREZ) у таблетках.
- ii. Нові дані вказують на те, що особи зі штамми лише з мутаціями промотора *inhA* та відповідним незначним збільшенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) можуть отримати користь від високих доз INH. Таким чином, додатковий INH – до максимальної дози 15 мг/кг на добу – може застосовуватись зі схемою лікування Нрез-ТБ для таких ізолятів. Додаткова цінність INH у схемі, навіть при вищій дозі, знижується зі збільшенням МІК.
- c. Зразок необхідно перенаправити від особи з лабораторно підтвердженим Нрез-ТБ для молекулярного (наприклад, LC-aNAAT або SL-LPA) або фенотипового ТМЧ для FQ та PZA. Примітка: якщо тест Xpert MTB/XDR застосовувався на етапі 1, результат для FQ вже буде доступним, та застосовується етап 6d.
- i. Оптимальним є молекулярне тестування на виявлення резистентності до FQ. При використанні для безпосереднього тестування зразків мокротиння, LC-aNAAT та SL-LPA виявляють 93 % та 86 % осіб з резистентністю до FQ відповідно (**Таблиця 3.4**):
- LC-aNAAT дають швидкі результати та застосовуються на периферійному рівні. «Перший за класом» тест, Xpert MTB/XDR, виявляє резистентність до FQ низького рівня при виявленні мутацій *gyrA* A90V, *gyrA* S91P та *gyrA* D94A при температурі плавлення зондів (92). Для підтвердження можливої цінності високих доз MFX для таких осіб необхідно провести фенотипове ТЛЧ при клінічній критичній точці для MFX.
 - Діагностична точність SL-LPA є подібною безпосередньо на мокротинні або культивованих ізолятах. SL-LPA можна застосовувати з позитивними або негативними результатами зразків мазка, не дивлячись на вищий рівень невизначеності при тестуванні негативних результатів зразків мазка.
 - Незважаючи на хорошу специфічність та чутливість LC-aNAAT та SL-LPA для виявлення резистентності до FQ, фенотипове ТМЧ може повністю виключати резистентність до окремих FQ. Зокрема, фенотипове ТМЧ може бути корисним при високій клінічній передбачуваності щодо резистентності до FQ для виключення резистентності, коли SL-LPA не виявляє мутацій, пов'язаних з резистентністю.

- d. Результати резистентності до FQ необхідно переглянути:
- Якщо резистентність до FQ не виявлено, необхідно продовжувати схему лікування Нрез-ТБ на основі LFX.
 - У разі виявлення резистентності до FQ.
 - LFX необхідно відмінити, а натомість ввести 6-місячну схему лікування (INH)/RIF/EMB/PZA; тобто 6(H)REZ, де «(H)» означає, що INH є не обов'язковим, або індивідуальну схему лікування Нрез-ТБ.
 - Зразок необхідно перенаправити на ТМЧ для PZA, якщо в країні представлено надійне ТМЧ для PZA. Варіанти включають HC-rNAAT, фенотипове ТМЧ в рамках системи MGIT та секвенування *rpsA*. Див. детальну інформацію у методологічному керівництві ВООЗ щодо тестування медикаментозної чутливості лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні ТБ (**Ведодаток С**).
 - Якщо резистентність до PZA не виявлено або якщо ТМЧ для PZA недоступно, необхідно продовжувати схему, розроблену на основі результатів попереднього ТМЧ.
 - Якщо резистентність до PZA виявлено, можуть знадобитись індивідуальні схеми лікування, особливо якщо виявлено резистентність як до FQ, так і до PZA.
4. Якщо результат для INH не можна тлумачити або він є недійсним, необхідно повторити LC-aNAAT, MC-aNAAT або FL-LPA зі свіжим зразком. Необхідно розглянути можливість посіву та молекулярного або фенотипового ТМЧ для INH на ізоляті у разі ризику Нрез-ТБ.
5. Для всіх осіб з ТБ контроль лікування повинен включати забір зразків для посіву, як описано у керівних принципах ВООЗ. Для будь-якого позитивного зразка посіву, що свідчить про неефективне лікування, необхідно провести фенотипове ТМЧ, якщо воно представлено. ТМЧ має включати принаймні тестування на виявлення резистентності до INH та RIF для осіб, які отримують схеми лікування препаратами першої лінії, а також до RIF, FQ та PZA (за наявності) для осіб, які отримують схеми лікування Нрез-ТБ. У разі потреби схему слід змінити залежно від результатів ТМЧ.

6.6 Невідповідні результати

Тлумачення невідповідних результатів

Коли для однієї особи проводиться більше одного тесту, можливі невідповідні результати можуть призвести до діагностичних проблем. Важливо спочатку виключити можливі адміністративні помилки (неправильне маркування або заміну зразків), переглянувши тести, проведені одночасно або приблизно в один і той же час. Важливо також переглядати анамнез пацієнта, оскільки так можна виявити більше одного штаму *Mtb*. Також можливі технічні проблеми – хоча очікується, що тести будуть проводитися подібним чином, вони не є ідентичними; крім того, мінливість між зразками ускладнює проблему. Кожен невідповідний результат потрібно буде досліджувати в кожному конкретному випадку. Нижче наведено кілька прикладів.

- Якщо результат mWRD (наприклад, Xpert Ultra) – «MTBC виявлено», а результат подальшого FL-LPA – «MTB не виявлено» або «не тлумачиться»:

- a. mWRD, рекомендовані для виявлення ТБ, демонструють нижчу LoD, ніж FL-LPA; таким чином, FL-LPA може не виявити ТБ у зразках з позитивним результатом mWRD та з малим числом бацил. Наприклад, за оцінками, лише прибл. 80 % зразків з результатом «MTBC виявлено» за допомогою Xpert MTB/RIF дадуть результат FL-LPA, що можна тлумачити.
 - b. Початковий результат mWRD необхідно використовувати для прийняття рішень щодо лікування в очікуванні додаткового тестування.
 - c. Подальші дії можуть включати подання зразка на посів та молекулярне або фенотипове тестування відновленого ізоляту, а також оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
2. Якщо початковий результат mWRD – «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено», а зразок є резистентним до RIF за допомогою FL-LPA:
 - a. Рішення щодо лікування повинні бути засновані на результаті FL-LPA (тобто на песимістичному сценарії).
 - b. Цей результат може бути рідкісним, оскільки обидва аналізи оцінюють одну й ту саму ділянку гена *rpoB*. Повідомлялось про невідповідність у mWRD для RIF-чутливого ТБ та невідповідність у FL-LPA для RIF-резистентного ТБ, але даних недостатньо, щоб оцінити частоту такої невідповідності.
 - c. FL-LPA є більш чутливим для виявлення резистентності до RIF, ніж більшість mWRD у гетерорезистентних популяціях (тобто сумішах чутливих та резистентних бактерій). Тест включає гібридизаційні зонди, специфічні як для поширених мутованих послідовностей, так і для послідовностей дикого типу у бактеріальному геномі. При застосуванні Xpert Ultra криві температури плавлення зонда можуть виявити гетерорезистентні популяції (наприклад, подвійний пік).
 - d. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, фенотипове ТМЧ та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
 3. Якщо результат MC-aNAAT – «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено, резистентність до INH виявлено», але результат LC-aNAAT – «чутливий до INH»:
 - a. Цей результат може бути рідкісним, оскільки обидва аналізи оцінюють одну й ту саму ділянку генів *katG* та *inhA*.
 - b. Більш імовірною причиною є існування гетерорезистентних популяцій (тобто сумішей чутливих та резистентних бактерій), особливо у разі високого тягаря епідемії, де ризик інфекції є високим. Під час перегляду температур плавлення зондів LC-aNAAT (92) можна виявити таку можливість (наприклад, подвійний пік).
 - c. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, фенотипове ТМЧ та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
 - d. Ризик Нрез-ТБ необхідно оцінити повторно; якщо причиною є не високий ризик Нрез-ТБ або помилки введення (наприклад, неправильне маркування), рішення щодо лікування повинні враховувати песимістичний сценарій та бути засновані на результаті MC-aNAAT.
 4. Якщо результат MC-aNAAT – «MTBC виявлено, резистентність до RIF не виявлено, резистентність до INH не виявлено», а зразок є резистентним до INH за допомогою LC-aNAAT:
 - a. Рішення щодо лікування повинні бути засновані на результаті LC-aNAAT (тобто на песимістичному сценарії).
 - b. Цей результат може бути рідкісним, оскільки обидва аналізи оцінюють одну й ту саму ділянку генів *katG* та *inhA*. Однак LC-aNAAT є більш чутливим для виявлення резистентності до INH, бо він включає додаткові гени-мішені (міжгенні області *fabG1* та *oxyR-ahpC*).

- c. Наявність гетерорезистентних популяцій (тобто сумішей чутливих та резистентних бактерій) є ще однією можливою причиною, особливо у разі високого ризику передачі інфекції. Під час перегляду температур плавлення зондів LC-aNAAT можна виявити таку можливість (наприклад, подвійний пік).
 - d. Подальші дії можуть включати секвенування ДНК, фенотипове ТМЧ та оцінку можливості лабораторної або канцелярської помилки.
5. Якщо цільове СНП виявляє резистентність, а інші молекулярні тести демонструють чутливість (або навпаки):
- a. Результати необхідно перевірити, щоб впевнитись, чи мутація, виявлена за допомогою цільового СНП, знаходиться в області, не охопленій іншим молекулярним тестом. Якщо це так, цільове СНП необхідно вважати остаточним результатом.
 - b. Результати необхідно перевірити, щоб впевнитись, чи є мутація синонімічною мутацією, виявленою за допомогою цільового СНП. Якщо це так, результат іншого молекулярного тесту є неправильним.
 - c. Результати необхідно перевірити, щоб впевнитись, чи було виявлено гетерорезистентність за допомогою цільового СНП. Якщо це так, для лікування необхідно використовувати профіль з найбільшою резистентністю. Цільове СНП краще усуває гетерорезистентність, ніж інші молекулярні тести.

6.7 Алгоритм 4 – Тестування на виявлення туберкульозної інфекції

ВООЗ опублікувала інтегрований алгоритм ПЛТ у контактів (у віці < 5 років), людей, які живуть з ВІЛ, та інших груп ризику як Модуль 1 керівних принципів (17). Для ВІЛ-позитивних побутових контактів у віці від 5 років рекомендується тестування на виявлення туберкульозної інфекції в рамках їхнього лікування. Враховуючи, що у контактів також є ризик ТБ, інтеграція тестування на виявлення туберкульозної інфекції зі скринінгом на ТБ була б важливим етапом для покращення впровадження.

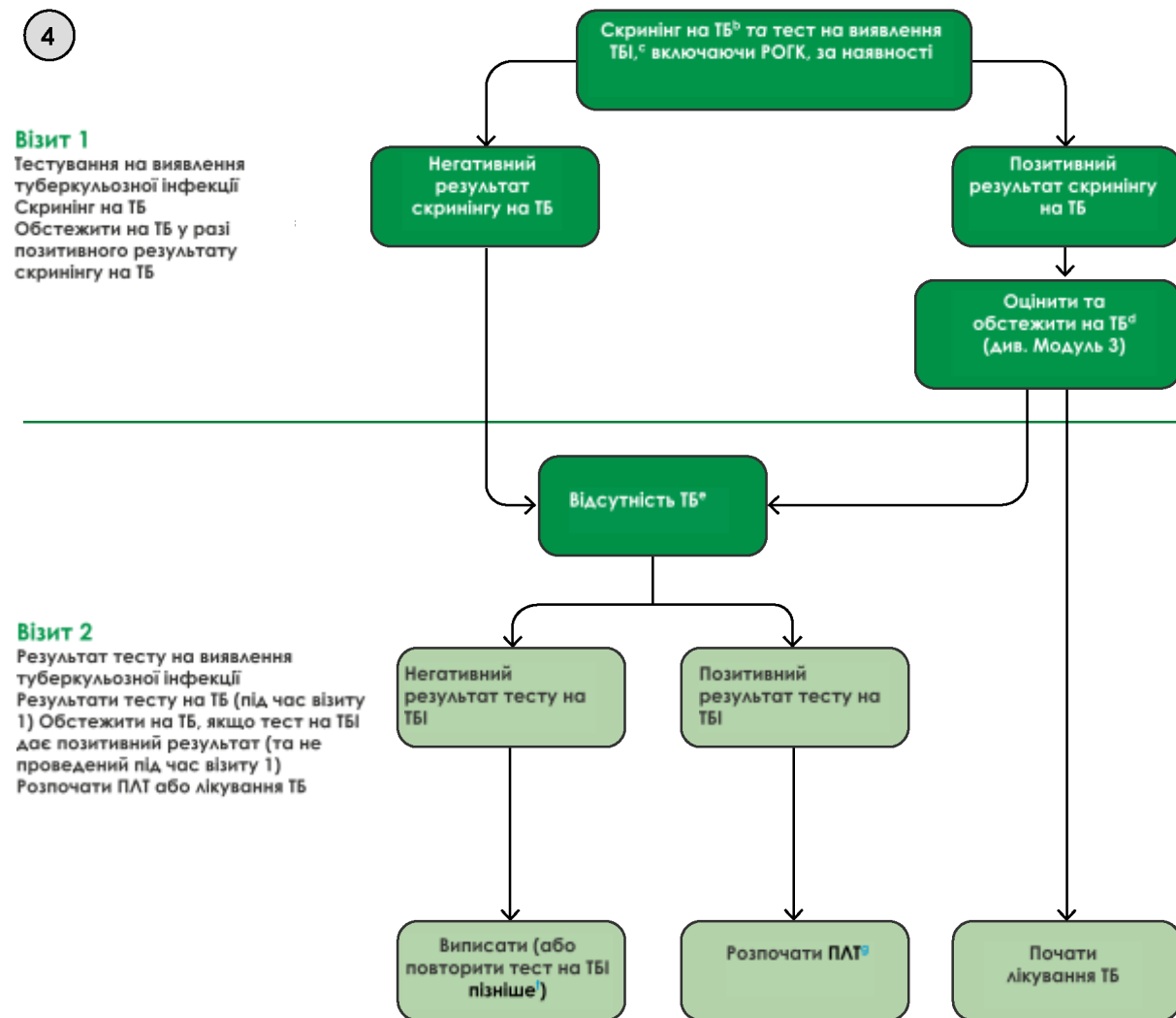
Під час першого візиту, щойно буде виявлено особу з ризиком з ТБ, ця особа повинна пройти скринінг на ТБ для визначення необхідності обстеження на ТБ, а також на туберкульозну інфекцію (**рис. 6.7**). Дітям у віці до 5 років та людям, які живуть з ВІЛ, не потрібне тестування на виявлення туберкульозної інфекції; для цих груп ПЛТ може бути розпочато, якщо можна виключити ТБ. Скринінг на ТБ можна проводити, наприклад, шляхом оцінки симптомів ТБ або використання більш чутливих інструментів, рекомендованих ВООЗ, таких як РОГК, з комп'ютерним виявленням або без нього, mWRD або С-реактивний білок (він застосовується лише до людей, які живуть з ВІЛ) (55). Послідовне скринінгове та діагностичне тестування (спочатку на ТБ, потім на туберкульозну інфекцію) може призвести до суттєвих затримок або втрат під час тестування на виявлення туберкульозної інфекції, особливо якщо ці завдання виконуються різними фахівцями у сфері охорони здоров'я або в різних місцях. Отже, під час першого візиту необхідно поєднувати скринінг на ТБ з тестуванням на виявлення туберкульозної інфекції. Особи з симптомами ТБ повинні пройти подальше обстеження якомога швидше, як правило, під час одного візиту (5). Якщо представлено тестування на виявлення ТБ на місці, а ТБ підтверджено, необхідно негайно призначити лікування ТБ, хоча в багатьох випадках це малоімовірно.

Другий візит може бути оптимізовано для такого: зчитування результатів TST або TBST або отримання результату IGRA; перегляд результатів мікробіологічних тестів на виявлення ТБ, якщо у особи був позитивний результат скринінгу на ТБ та було подано зразки для тестування на виявлення ТБ; проведення клінічної оцінки для виключення ТБ або перед початком лікування ТБ; та початок ПЛТ або лікування ТБ. Цей другий візит необхідно

проводити через 48-72 години після тесту. Якщо тест на виявлення туберкульозної інфекції дає негативний результат, особу можна виписати; однак може знадобитися повторний тест на виявлення туберкульозної інфекції, якщо початковий тест дасть негативний результат, особливо у осіб, які нещодавно заразились або мають супутню вірусну інфекцію. Якщо тест на виявлення туберкульозної інфекції дає позитивний результат у контактів, у яких спочатку не спостерігалось симптомів, або у яких спостерігались симптоми, але у яких ТБ було виключено, особу необхідно повторно обстежити на необхідність негайного початку ПЛТ (**рис. 6.7**). Не дивлячись на можливі позитивні результати тестів на виявлення туберкульозної інфекції за наявності ТБ, їхня низька точність вказує на те, що ці тести не рекомендовані для скринінгу або в рамках діагностики при підозрі на ТБ; це необхідно підкреслювати під час підготовки фахівців у сфері охорони здоров'я.

Пропонується проводити тести на виявлення туберкульозної інфекції для осіб, які відповідають вимогам, на ранніх стадіях оцінки осіб з ризиком ТБ (тобто під час першого візиту), оскільки це допоможе зменшити затримки з початком відповідного лікування; також результат тесту може допомогти визначити найкращий план дій для більшості обстежених осіб. Якщо у особи не спостерігається симптомів під час скринінгу, обстеження для виключення ТБ все ще може бути виправданим, а РОГК підвищує чутливість у таких ситуаціях. В ідеалі, усі ці заходи слід проводити в один день, щоб ПЛТ можна було призначити під час другого візиту, щойно будуть доступні результати тестування. Оскільки у більшості осіб із симптомами ТБ не очікується ТБ, відкладення тестування на виявлення туберкульозної інфекції (наприклад, після подальшої діагностики) у таких осіб може призвести до суттєвих втрат.

Рис. 6.7. Алгоритм для людиноцентричної допомоги проти ТБ; комплексна оцінка інфекцій та захворювань за наявності та при рекомендації тестування на виявлення туберкульозної інфекції^a



РОГК: рентгенографія органів грудної клітини; IGRA: аналіз на вивільнення гамма-інтерферону; ЛЖВІЛ: люди, які живуть з вірусом імунодефіциту людини; ТБ: туберкульоз; ТБІ: туберкульозна інфекція; TBST: шкірний тест на антигени *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛТ: профілактичне лікування ТБ; TST: шкірний туберкуліновий тест; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WRD: експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ.

^a Якщо тестування не представлено (або не вимагається через місцеву ситуацію), можна застосовувати алгоритм, наведений у оперативному довіднику ВООЗ з (41) профілактики туберкульозу.

^b Скринінг на ТБ проводили з використанням чотирьох симптомів ТБ (кашель, лихоманка, нічна пітливість і втрата ваги). Перевага віддається інструментам скринінгу, рекомендованим ВООЗ, з високою точністю; вони включають РОГК (з комп'ютерним виявленням або без нього), а для людей, які живуть з ВІЛ, mWRD або С-реактивний білок (54).

^c Тести на виявлення туберкульозної інфекції охоплюють TST, IGRA й TBST.

^d Для виключення ТБ (включаючи позалегеновий ТБ) необхідно провести ретельну клінічну оцінку, що має включати РОГК, за можливості. Для діагностики ТБ необхідно застосовувати WRD, за можливості (101).

^e Осіб, які пройшли скринінг із використанням лише симптомів, спочатку треба ретельно оцінити на наявність ТБ (зокрема на позалегеновий ТБ); скринінг повинен охоплювати РОГК, якщо це можливо, щоб виключити ТБ перед початком ПЛТ.

^f У випадках, коли може існувати підозра, що результат тесту хибнонегативний (наприклад, супутня вірусна інфекція), повторне тестування може бути розглянуто за 30 днів.

^g Див. детальну інформацію про критерії включення та вибір схеми (14).

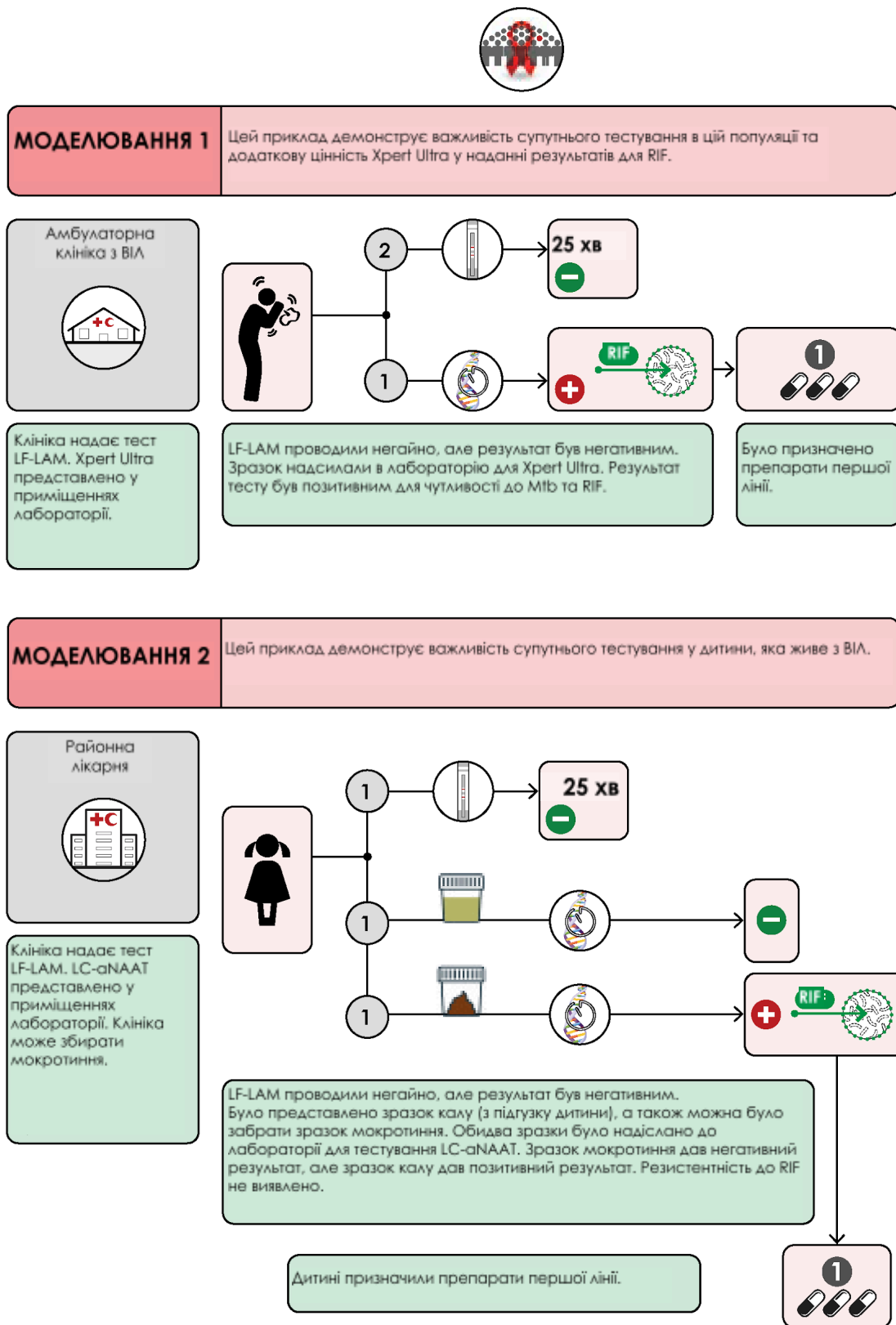
Програмне рішення розпочати тестування на виявлення туберкульозної інфекції передбачає зобов'язання швидко розпочати ПЛТ за показанням. Отже, в рамках програми необхідно забезпечити належну організацію схем перенаправлення та медичних послуг перед початком тестування на виявлення туберкульозної інфекції, а також доступність механізмів клінічної оцінки, початку лікування та підтримки лікування (розділ 2). Перевагою шкірного тесту на виявлення туберкульозної інфекції (за допомогою TST або TBST) є можливість тестування та зчитування результату протягом 48 годин в рамках ЕТ. Мобільність витратних матеріалів та реактивність з контрольованою температурою, необхідних для тесту, передбачає можливість тестування вдома або у віддалених громадах. Однак ці переваги втрачаються, якщо подальша оцінка з метою виключення ТБ й надання ПЛТ не є однаково доступними. Отже, рішення щодо розширення доступу до тестування на виявлення туберкульозної інфекції має супроводжуватись зусиллями щодо розширення доступу до медичних послуг, необхідних для лікування пацієнтів з позитивними результатами тесту.

6.8 Ілюстративні комбінації алгоритмів

Для кращого розуміння взаємопов'язаності алгоритмів для встановлення остаточного діагнозу див. ілюстративні сценарії на **рис. 6.8**, **рис. 6.9** та **рис. 6.10**. Наведено три сценарії, що передбачають дві змодельовані схеми. Сценарії засновані на трьох епідеміологічних ситуаціях: високий ризик ТБ/ВІЛ, високий ризик Нрез-ТБ та високий ризик МЛС/Риф-ТБ. Ці приклади наведені лише для ілюстрації – вони не є конкретною рекомендацією. Представлено багато альтернативних комбінацій, що могли б дати той же результат; на вибір одного тесту впливатимуть такі фактори, як наявність, легкість застосування, підтримка продукту в країні та вартість.

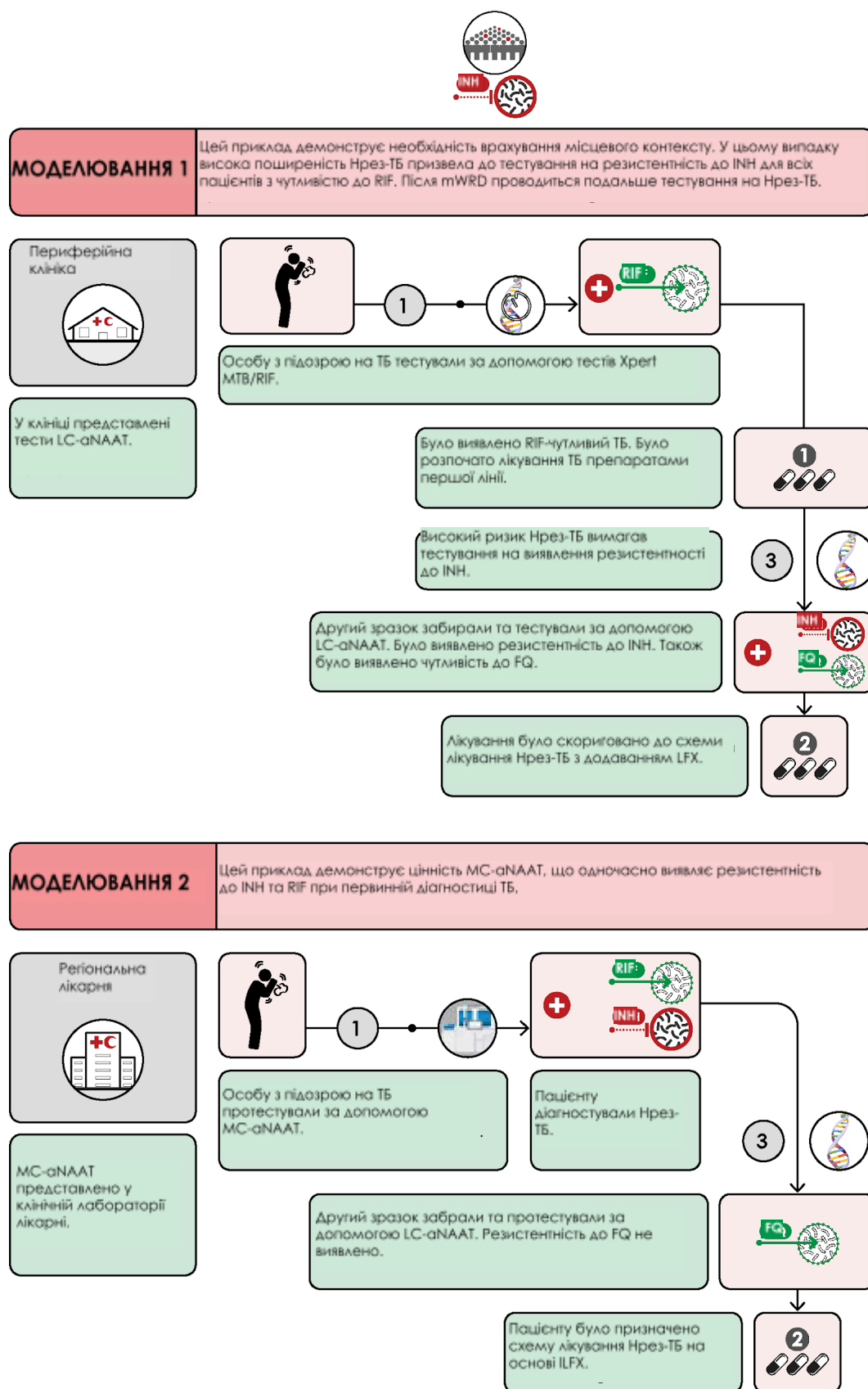
Алгоритми необхідно розробити з урахуванням існуючих лабораторних служб та мереж, щоб зразки можна було перенаправляти на відповідний рівень тестування, що не надається в лабораторіях периферійного рівня.

Рис. 6.8. Сценарій 1: Високий ризик ТБ/ВІЛ



ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; MC-aNAAT: автоматизований аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот середньої складності; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; ТБ: туберкульоз. Лікарські засоби: RIF: рифампіцин.

Рис. 6.9. Сценарій 2: Високий ризик Нрез-ТБ

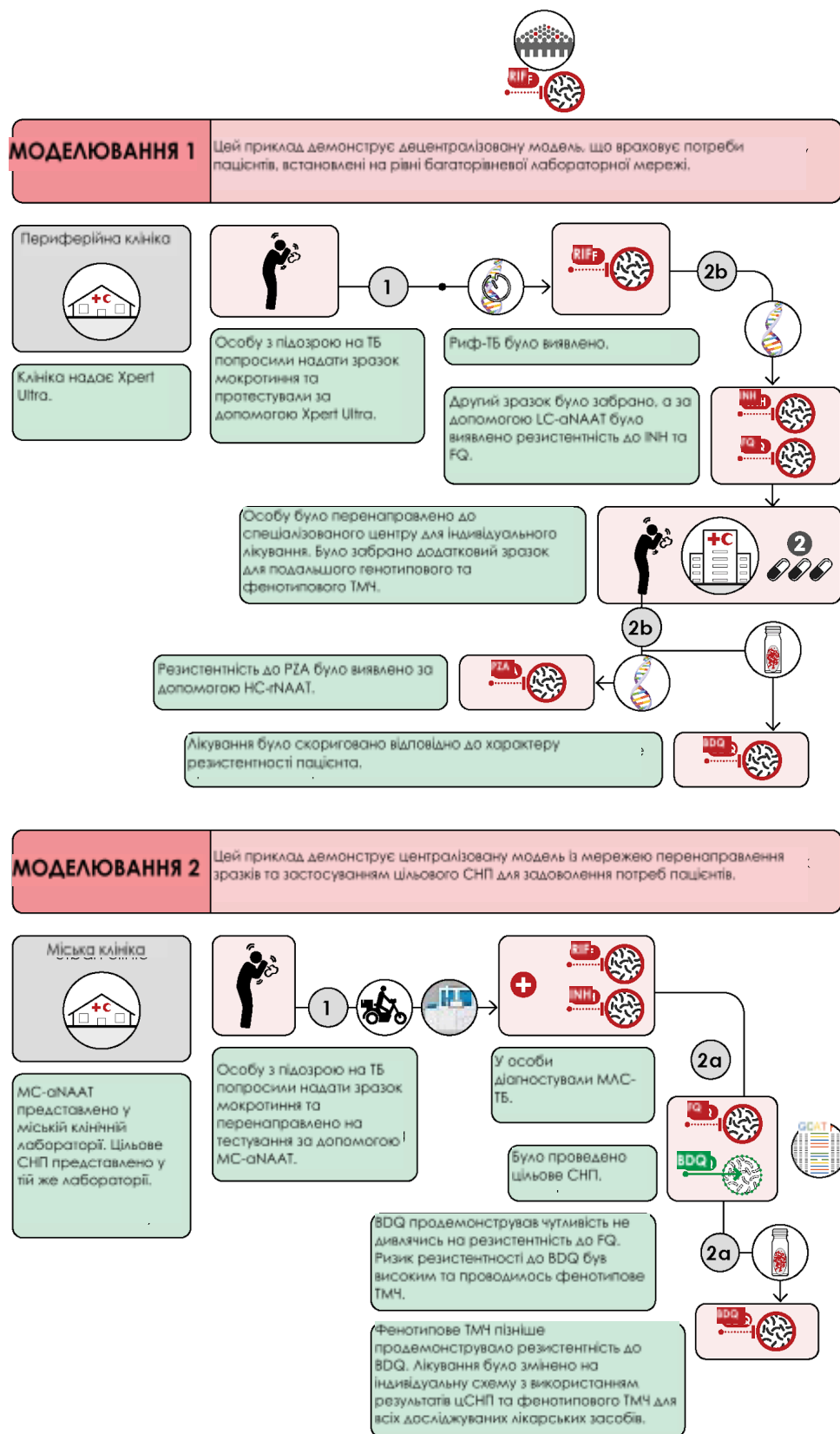


Нрез-ТБ: чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності;

MC-aNAAT: автоматизований NAAT середньої складності; mWRD: молекулярний експрес-тест для діагностики туберкульозу, рекомендований ВООЗ; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Лікарські засоби: FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; LFX: левофлоксацин; RIF: рифампін.

Рис. 6.10. Сценарій 3: Високий ризик МЛС/Риф-ТБ



ТМЧ: тестування медикаментозної чутливості; HC-rNAAT: NAAT на основі зворотної гібридизації високої складності; LC-aNAAT: автоматизований NAAT низької складності; MC-aNAAT: автоматизований NAAT середньої складності; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; NAAT: аналіз ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; SL-LPA: аналіз олігонуклеотидними зондами для препаратів другої лінії; ТБ: туберкульоз.

Лікарські засоби: BDQ: бедаквілін; FQ: фторхінолон; INH: ізоніазид; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин.

Список літератури⁷

1. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLoS Med. 2016;13:e1002152 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>).
2. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/379339>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/handle/10665/366854>).
4. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331326>).
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://iris.who.int/handle/10665/381003>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/376221>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>).
8. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://iris.who.int/handle/10665/380799>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. 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-manufacturers>).
10. 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://iris.who.int/handle/10665/79199>).
11. WHO TB Knowledge Sharing Platform: Rapid diagnostics for tuberculosis detection [website]. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://tbksp.who.int/en/node/1722>).
12. Global Laboratory Initiative (GLI) [website]. Stop TB Partnership; 2025 (<https://www.stoptb.org/stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli>).
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for TB infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378536>).

⁷ До усього списку літератури було отримано доступ 17 квітня 2025 року.

15. Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/handle/10665/353596>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Frieden TK, Thomas R, World Health Organization. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers; edited by T. Frieden, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004 (<https://iris.who.int/handle/10665/42701>).
17. In vitro diagnostic medical devices used for the qualitative detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA and mutations associated with drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/handle/10665/366068>).
18. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products | WHO – prequalification of medical products (IVDs, medicines, vaccines and immunization devices, vector control [website]. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://extranet.who.int/prequal/vitro-diagnostics/prequalified/in-vitro-diagnostics>).
19. 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, Antwerp, The Netherlands; 2020.
20. 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-of-active-tb-people-living-with>).
21. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments: WHO policy statement. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/handle/10665/350154>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/handle/10665/342331>).
23. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>).
24. Beviere M, Reissier S, Penven M, Dejoies L, Guerin F, Cattoir V et al. The role of next-generation sequencing (NGS) in the management of tuberculosis: practical review for implementation in routine. Pathogens. 2023;12 (<https://doi.org/10.3390/pathogens12080978>).
25. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/handle/10665/373419>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
26. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis; 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>).
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Web Annex C: Technical manual for culture-based drug susceptibility testing of anti-tuberculosis drugs used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/376286>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>).

29. Global Drug Facility (GDF) products catalog. Geneva: Stop TB Partnership; 2025 (<https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>).
30. HIV Reagent Program [website]. Bethesda, MA: National Institutes of Health HIV Reagent Program; 2025 (<https://www.beiresources.org/hiv.aspx>).
31. Info note: Access to pure drug substances for DST: bedaquiline and delamanid. Geneva: Stop TB Partnership; 2021 (https://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/BDQ_DEL_access.pdf).
32. 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://iris.who.int/handle/10665/274443>).
33. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/handle/10665/373419>).
34. TB sequencing portal [website]. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://hq_globaltuberculosisprogramme.createsend1.com/t/d-l-eviig-ihkktihjl-t/).
35. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240001503>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
36. Long R, Divangahi M, Schwartzman K. Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2022;6 (Sup1):22–32 (<https://doi.org/10.1080/24745332.2022.2035540>).
37. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Acuna-Villaorduna C, Ahuja SD et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant metaanalysis. *The Lancet*. 2020;395:973–84 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30166-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5)).
38. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med*. 2020;26:1941–9 (<https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0>).
39. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:m549 (<https://doi.org/10.1136/bmj.m549>).
40. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1269–78 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30216-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30216-X)).
41. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/item/9789240002906>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
42. Seibert F, Glenn J. Tuberculin purified protein derivative. *Am Rev Tuberc*. 1941;44:9–25 (<https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/art.1941.44.1.9>).
43. Palmer CE, Edwards LB. Identifying the tuberculous infected. The dual-test technique. *JAMA*. 1968;205:167–9 (<https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140290059017>).
44. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:621–5 (<https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.3.621>).
45. Tarlo SM, Day JH, Mann P, Day MP. Immediate hypersensitivity to tuberculin. In vivo and in vitro studies. *Chest*. 1977;71:33–7 (<https://doi.org/10.1378/chest.71.1.33>).

46. Spiteri MA, Bowman A, Assefi AR, Clarke SW. Life threatening reaction to tuberculin testing. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293:243–4 (<https://doi.org/10.1136/bmj.293.6541.243-a>).
47. Snider DE, Jr., Farer LS. Package inserts for antituberculosis drugs and tuberculins. Am Rev Respir Dis. 1985;131:809–10 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3839116/>).
48. Package insert: rdESAT-6 and rCFP-10 (Cy-Tb) injection. Pune: Serum Institute of India Pvt Ltd; 2022 (https://www.seruminstitute.com/pdf/Cy-Tb_Insert.pdf).
49. Diaskintest package insert. Russian Federation: Generium; 2022 (<https://www.generium.ru/en/products/diaskintest/>).
50. C-TST package insert. China: Anhui Zhifei Longcom; 2022.
51. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155:529–36 (<https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>).
52. Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection: WHO policy statement. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/news/item/28-01-2022-use-of-alternative-interferon-gamma-release-assays-for-the-diagnosis-of-tb-infection---who-policy-statement>).
53. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis. Policy statement (WHO/HTM/TB/2011.5). Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241502054>).
54. WHO operational handbook on tuberculosis: module 2: screening: systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614>).
55. Planning and budgeting tool for TB and drug resistant TB testing: calculation tool. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.stoptb.org/planning-and-budgeting-tool-tb-and-drug-resistant-tb-testing-calculation-tool>).
56. GLI EQA dashboard [website]. Geneva: Stop TB Partnership; 2025 (<https://www.stoptb.org/who-we-are/stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli/gli-eqa-dashboard>).
57. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1).
58. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>).
59. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks: information note. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.06>).
60. Tuberculosis laboratory biosafety manual (WHO/HTM/TB/2012.11). Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://iris.who.int/handle/10665/77949>).
61. Stop TB Partnership, United States Agency for International Development, Global Laboratory Initiative. Practical guide to implementation of Truenat tests for the detection of TB and rifampicin resistance (Version 3). Geneva: Stop TB Partnership; 2024 (<https://www.stoptb.org/who-we-are/stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli/gli-guidance-and-tools/practical-guide-implementation-truenat-tests>).

62. TB-LAMP: implementation experiences and lessons learned. Geneva: Stop TB Partnership; 2023 (<https://www.stoptb.org/tb-lamp-implementation-experiences-and-lessons-learned>).
63. GLI guide to TB specimen referral systems and integrated networks. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2017 (<https://www.stoptb.org/gli-guide-tb-specimen-referral-systems-and-integrated-networks>).
64. GLI specimen referral toolkit Geneva: Global Laboratory Initiative; 2017 (<https://www.stoptb.org/who-we-are/stop-tb-working-groups/global-laboratory-initiative-gli/gli-guidance-and-tools/gli-specimen-referral-toolkit>).
65. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening (2022 update). Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/handle/10665/365134>).
66. ISO 15189:2022 Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2022 (<https://www.iso.org/standard/76677.html>).
67. Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, Noguera-Julian A, Pavic I, Arbore AS et al. European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:1293–9 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0975>).
68. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solutions. Geneva: Global Laboratory Initiative Core Group; 2016 (<https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-quick-guide-to-tb-diagnostics-connectivity-solutions>).
69. Moayed-Nia S, Barss L, Oxlade O, Valiquette C, Ly MX, Campbell JR et al. The mTST – an mHealth approach for training and quality assurance of tuberculin skin test administration and reading. *PLoS One*. 2019;14:e0215240 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215240>).
70. Guide for reviewers performing the TST quality assurance – quantitative assessment of TST injection. Montreal: McGill TB Centre; 2019 (<https://www.youtube.com/watch?v=PsBTYIEAKcc>).
71. Instructions for healthcare workers: how to take mTST photos [website]. Montreal: McGill TB Centre; 2019 (<https://www.youtube.com/watch?v=7Lbt84YCsiM>).
72. Brown AC, Bryant JM, Einer-Jensen K, Holdstock J, Houniet DT, Chan JZ et al. Rapid whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates directly from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2015;53:2230–7 (<https://doi.org/10.1128/JCM.00486-15>).
73. 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;69:1631–3 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciz219>).
74. Preventing TB [website]. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://www.who.int/activities/preventing-tb>).
75. Gloria LL, Bastos ML, Santos Junior BD, Trajman A. A simple protocol for tuberculin skin test reading certification. *Cad Saude Publica*. 2021;37:e00027321 (<https://doi.org/10.1590/0102-311X00027321>).
76. Injection – TST technique training [website]. Montreal: McGill TB Centre; 2021 (https://www.youtube.com/watch?v=tRqumpCb_Js&list=PLwoB2EX6IRZRWcW4yyYHDQAADC9QO892V&index=6).
77. Reading – TST technique training [website]. Montreal: McGill TB Centre; 2021 (<https://www.youtube.com/watch?v=xsV7oHBdMEs>).
78. Bastos ML, Oxlade O, Benedetti A, Fregonese F, Valiquette C, Lira SCC et al. A public health approach to increase treatment of latent TB among household contacts in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24:1000–8 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0728>).

79. Training slides for tuberculin skin testing (TST). Montreal: McGill International TB Centre; No date (https://www.mcgill.ca/tb/files/tb/tuberculin_skin_testing_tst_technique_training_feb202018_english.pdf).
80. Cadernos de saude publica [Reports in public health]. 2022.
81. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: screening: systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/handle/10665/340255>).
82. Target product profiles for tests for tuberculosis treatment monitoring and optimization. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/handle/10665/373422>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. 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;51:2633–40 (<https://doi.org/10.1128/JCM.00553-13>).
84. 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.who.int/publications/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).
85. Berhanu RH, Schnippel K, Kularatne R, Firnhaber C, Jacobson KR, Horsburgh CR et al. Discordant rifampicin susceptibility results are associated with Xpert® MTB/RIF probe B and probe binding delay. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23:358–62 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0837>).
86. Beylis N, Ghebrekristos Y, Nicol M. Management of false-positive rifampicin resistant Xpert MTB/ RIF. *Lancet Microbe.* 2020;1:e238 ([https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30123-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30123-3)).
87. 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:e74–83 ([https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30007-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30007-0)).
88. 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 (<https://doi.org/10.1128/mBio.00812-17>).
89. 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://iris.who.int/handle/10665/330395>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
90. 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;18:76–84 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30691-6)).
91. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD009593 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3>).
92. 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 (<https://doi.org/10.1128/JCM.02314-20>).
93. Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P et al. Detection of drugresistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. *N Engl J Med.* 2015;372:1181–2 (<https://doi.org/10.1056/NEJMc1413930>).

94. Ismail NA, McCarthy K, Conradie F, Stevens W, Ndjeka N. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in South Africa. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:134–5 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30715-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30715-1)).
95. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378472>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
96. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework (WHO/HTM/TB/2015.11). Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241508612>).
97. 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 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00479-20>).
98. 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:e1003008 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>).
99. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550079>).
100. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/handle/10665/353829>).
101. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589>).

Додаток 1. Бюджетні міркування щодо впровадження нового діагностичного тесту

Обладнання

Вартість оцінки готовності центру тестування (відрядження та людські ресурси)

Вартість модернізації лабораторного обладнання та виробничих потужностей (наприклад, електроенергії та кондиціонування повітря) для безпечного та функціонального центру тестування

Вартість вжиття запобіжних заходів біологічної безпеки та дотримання вимог щодо утилізації біологічних та хімічних відходів

Вартість пошуку, закупівлі та встановлення обладнання:

- закупівля (або оренда) приладів та будь-якого необхідного допоміжного обладнання;
- вартість доставки та імпорту;
- встановлення виробником або уповноваженим постачальником послуг (наприклад, добові витрати та витрати на відрядження) • підготовка;
- перевірка приладів;
- розширена гарантія або договір на сервісне обслуговування Вартість планового профілактичного обслуговування Вартість щорічного технічного обслуговування або калібрування

Постачання

Семінар для зацікавлених сторін, залучених у закупівлю, з метою зміцнення ланцюжка поставок Вартість обслуговування централізованих складів та вартість дистрибуції

Вартість матеріалів на один тест (наприклад, реактиви для тестування, витратні матеріали, предмети для забору зразків та папір для друку), а також вартість додаткового обладнання, наприклад, вимоги до додаткового обладнання (наприклад, принтер, комп'ютер та картриджі для принтерів), вартість доставки та кур'єрської доставки Вартість тестування нової партії

Процедури

Семінар та людські ресурси для розробки СОП Друк та розповсюдження переглянутих СОП

Розробка, друк та розповсюдження переглянутих клінічних протоколів та інструкцій щодо відбору осіб для тестування, замовлення тестів, тлумачення результатів тестів та прийняття рішень щодо догляду за пацієнтами

Цифрові дані

Закупівля та впровадження лабораторної системи управління інформацією, при застосуванні
Придбання та встановлення рішення для підключення до діагностики, при застосуванні Людські ресурси та підготовка

Вартість передачі даних (наприклад, високошвидкісний інтернет)

Вартість надання та обслуговування системи віддаленого моніторингу в країні

ЗЯ, контроль та оцінка

Підготовка та регулярний перегляд усіх документів щодо тестування та ЗЯ (наприклад, СОП та контрольних переліків) на основі національних вимог

Вартість проведення контролю якості (наприклад, тестування зразків з позитивними або негативними результатами) Вартість персоналу для регулярного збору та аналізу показників якості

Вартість проведення виїзних візитів (наприклад, поїздки, людські ресурси та підготовка контрольних переліків та звітів) Вартість проведення виїзного візиту та підготовки документів Вартість надання панелей ПК та нагляду за ПК, звітування про результати та коригувальні дії, а також вартість тестування панелей ПК у кожному центрі

Вартість повторного тестування зразків у лабораторії вищого рівня (наприклад, доставка зразків, тестування та звітування), при застосуванні

Реєстрація та звітування

Семінар та людські ресурси для оновлення форм обліку та звітності, реєстрів тощо

Підготовка, друк та розповсюдження стандартизованих форм (наприклад, запитів на тестування та звітів про результати) та журналів

Підготовка та оцінка компетентності

Семінар та людські ресурси для оновлення програм підготовки для співробітників лабораторії та клінічного персоналу Семінар для інструкторів, поїздки учасників та інструкторів, підготовка на місці та зустрічі з підвищення кваліфікації.

Друк та розповсюдження оновлених інструкцій та інформаційних матеріалів

Вартість підготовки у приміщенні та в аудиторії (наприклад, проїзд, проживання, друковані матеріали, оренда приміщення та харчування)

Вартість щорічної оцінки компетентності персоналу

Моніторинг і оцінка

Зустрічі з оновлення системи моніторингу та оцінки, а також регулярні зустрічі з розгляду впливу переходу та перепланування

Моніторинг та оцінка підвищення кваліфікації Операційне дослідження для вимірювання клінічного впливу

Щорічні постійні витрати

Витратні матеріали та реактиви для діагностичного тестування

Вартість повторного тестування та перевірки кваліфікації Перенаправлення зразків та звітування про результати Людські ресурси

Калібрування та сервісне обслуговування обладнання Підключення до діагностики ЗЯ

Успішна реалізація плану вимагатиме фінансових та людських ресурсів від міністерства охорони здоров'я або національної програми боротьби з туберкульозом (НПБТ), за можливої підтримки партнерів з реалізації. Розглянути можливість інтеграції тестування на виявлення ТБ на існуючих платформах для виявлення багатьох захворювань у центрах, де надається інтегроване тестування, щоб розподілити витрати між програмами боротьби з захворюваннями. Необхідно виділити бюджет для реалізації заходів у співпраці з ключовими партнерами, враховуючи міркування нижче. Може потребуватись технічна допомога.

Бюджетні міркування

Політика та планування

Семінар із залучення зацікавлених сторін та планування Вартість зустрічей ТРГ Технічний семінар із оновлення керівництв та алгоритмів Вартість ситуаційного аналізу (людські ресурси, відрядження та написання звітів)

Вартість друку та розповсюдження переглянутих керівництв та алгоритмів Розробка операційного плану

Вартість зовнішньої технічної допомоги, за необхідності

Питання нормативно-правового регулювання

Вартість заявки на реєстрацію, за необхідності Вартість відрядження до регуляторного органу Процеси та вартість імпорту

Дослідження верифікації, за необхідності (зразки, реактиви та людські ресурси)

ПК: перевірка кваліфікації; ЗЯ: забезпечення якості; СОП: стандартна операційна процедура; ТРГ: технічна робоча група.

Додаток 2. Методи тестування медикаментозної чутливості та критичні концентрації

Методи культурального ТМЧ для певних протитуберкульозних препаратів є надійними та відтворюваними, але ці методи вимагають спеціальних лабораторних виробничих потужностей, кваліфікованого персоналу та дотримання контролю якості. У публікації «Методологічне керівництво ВООЗ щодо тестування медикаментозної чутливості для лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні туберкульозу» (1) описані методи, середовища, джерела порошків лікарських засобів та критичні концентрації для проведення тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (ізоляти МТВС). У цьому документі описано лише непрямі процедури фенотипового ТМЧ для протитуберкульозних препаратів; вони включають агар Левенштайна-Єнсена, агар 7Н10, агар 7Н11 та бульйон 7Н9 (прилад BACTEC Mycobacterial Growth Indicator Tube [MGIT]). У керівництві описано нещодавні зміни до критичних концентрацій для рифампіцину (2), а також нещодавно розроблені критичні концентрації для претоманіду та циклосерину (Вебдодаток В).

Ключові теми у керівництві:

- біологічна безпека;
- доказова база для визначення критичних концентрацій для ТМЧ;
- рекомендації щодо ТМЧ для протитуберкульозних препаратів першої лінії;
- рекомендації щодо ТМЧ для протитуберкульозних препаратів другої лінії;
- тестування на виявлення чутливості до протитуберкульозних препаратів методом пропорцій на твердих середовищах (СПС або агарове середовище Міддлбрука 7Н10 або 7Н11):
 - протитуберкульозні препарати та критичні концентрації для тестування;
 - рекомендовані порошки лікарських засобів та приготування розчинів протитуберкульозних препаратів;
 - приготування мікобактеріальної суспензії;
 - розведення суспензії та інокуляція середовища;
 - тлумачення та звітування про результати;
 - контроль якості;
- тестування на виявлення чутливості до протитуберкульозних препаратів за допомогою рідких середовищ (MGIT):
 - протитуберкульозні препарати та критичні концентрації для тестування;
 - рекомендовані порошки лікарських засобів та приготування розчинів протитуберкульозних препаратів;
 - підготовка мікобактеріального інокуляту;
 - розведення суспензії та інокуляція рідкого середовища;
 - тлумачення та звітування про результати; та
 - контроль якості.

Рекомендовані критичні концентрації для тестування протитуберкульозних препаратів представлені у

Таблицях 2.2 та 2.3 у розділі 2.6 основного документу. У **Таблиці A2.1** описані доступні чисті порошки та їхні джерела.

Таблиця А2.1. Наявність чистих порошків від GDF та інших виробників

Лікарський засіб	Опис та компоненти	Виробник (номер за каталогом)	Кількість	Номер за каталогом GDF	Кількість у GDF	Зберігання
Левовфлоксацин	> 98 % ВЕРХ	Sigma-Aldrich (28266-IG-F)	1 г	106560	1 г	КТ
Моксифлоксацин ВАСТЕС Флакон МGІТ	Моксифлоксацину гідрохлорид 249 мкг/флакон	Номер BD: 215404	6 флаконів по 249 мкг	106975	6 флаконів по 249 мкг	2-8 °C
Бедаквілін	Бедаквіліну фумарат 12 мг солі BDQ фумарату в перерахунку на 10 мг основи BDQ	Доступно (безкоштовно) ^a у BEI Resources ^b	20 мг	Не застосовується	Не застосовується	КТ
Бедаквілін ВАСТЕС Флакон МGІТ	Бедаквіліну фумарат 170 мкг (активний); фіколл (неактивний). Вміст флакону, розчинний у 2 мл DMSO	Номер BD: 215449	170 мкг (2 флакони)	106976	2 флакони об'ємом 170 мкг	2-8 °C
Етіонамід	830 мкг (активний); фіколл (неактивний) Вміст флакону, розчинний у 4 мл стерильної, дистильованої води	Номер BD: 215355	830 мкг (6 флаконів)	Див. каталог GDF або зв'яжіться з GDF або виробником для отримання додаткової інформації	Зв'яжіться з GDF або BD	2-8 °C
	Чиста субстанція	Sigma Aldrich (E6005)	5 г	106316	5 г	2-8 °C
Лінезолід	Чиста субстанція ≥ 98 % активності	(1) Sigma (PZ0014–5MG); (PZ0014–25MG) (2) Cayman Chemical (CAS 165800–03–3)	5 мг/ 25 мг 25 мг	106653	25 мг	КТ
Клофазимін	Чиста субстанція	Sigma-Aldrich (C8895–1G)	1 г	106654	1 г	КТ
Деламанід	Чиста субстанція	Доступ: BEI Resources ^b	20 мг	Не застосовується	Не застосовується	КТ (зберігайте подалі від джерел світла та тепла)
Амікацин	Активність солі амікацину дисульфату: 674-786 мкг/мг (на основі амікацину)	Sigma-Aldrich (A1774–250MG)	250 мг	106318	5 г	2-8 °C
		BD REF 215350	6 флаконів по 332 мкг	106586	6 флаконів по 332 мкг	2-8 °C
Стрептоміцин	Стрептоміцину сульфат Активність ≥ 720 мкг/мг (на основі стрептоміцину)	Sigma-Aldrich (D7253–5G)	5 г	106311	5 г	2-8 °C
Претоманід	Чиста субстанція	Доступ: BEI Resources ^b	40 мг	Не застосовується	Не застосовується	КТ
		Sigma-Aldrich (SML1290)	10 або 50 мг	Див. каталог GDF або зв'яжіться з GDF або виробником для отримання додаткової інформації	Див. каталог GDF або зв'яжіться з GDF або виробником для отримання додаткової інформації	–20 °C
Циклосерин	Чиста субстанція ≥ 98 %	Sigma-Aldrich (C6880)	1 мг або 5 мг	Недоступно	Недоступно	Див. виноску ^c

КТ: кімнатна температура.

- ^a Безкоштовна доставка при вказанні перевізника як JNJ.
- ^b Перейдіть за посиланням **<https://www.beiresources.org>**; збір з найближчого аеропорту та митне оформлення лікарського засобу є обов'язком лабораторії, що отримує.
- ^c Враховуючи відому термостабільність DCS, порошок DCS необхідно зберігати згідно з інструкціями виробника, а маткові розчини у стерильній дистильованій/деіонізованій воді необхідно зберігати за температури $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 6 місяців (тобто не слід застосовувати нижчі температури, а флакони не слід повторно заморожувати).

170

Операційний довідник
ВООЗ щодо
туберкульозу. Модуль 3:
діагностика

Список літератури для Додатка 2

1. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>).
2. 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.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).

Додаток 3. Впровадження технологій секвенування наступного покоління

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) нещодавно опублікувала публікацію *«Використання технологій секвенування наступного покоління для епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким туберкульозом: посібник з впровадження»* (1), що надає практичні вказівки щодо планування та впровадження технологій секвенування наступного покоління (СНП) для характеристики бактерій комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (МТВС). У цьому посібнику основна увага приділяється виявленню мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю, для епідеміологічного нагляду за медикаментозною резистентністю при туберкульозі (ТБ). Керівництво з впровадження також підходить для впровадження тестів цільового секвенування наступного покоління (СНП) для виявлення мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю, з метою управління прийняттям клінічних рішень щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ).

Цей посібник з впровадження доповнює дві інші публікації щодо ТБ:

- *«Використання технологій секвенування наступного покоління для виявлення мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю у комплексі Mycobacterium tuberculosis: технічний посібник»* (2) – у цьому документі представлено огляд методів та робочих процесів СНП, та комплексний огляд наукових доказів щодо характеристики генетичної основи фенотипової резистентності до основних протитуберкульозних препаратів; та
- Друге видання публікації *«Каталог мутацій у комплексі Mycobacterium tuberculosis та їхній зв'язок з медикаментозною резистентністю»* (3).

Технічний посібник (2) є основою для прийняття рішень щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі СНП, планом впровадження та практичними вказівками щодо планування та впровадження ТМЧ на основі СНП у країні. Основні етапи впровадження цільового СНП для виявлення мутацій, пов'язаних з медикаментозною резистентністю при ТБ, відповідають етапам, описаним у розділі 3.5 основного документу, з увагою на нюансах технологій СНП (наприклад, обладнання для СНП, потреби в біоінформатиці та форми звітності). Основні етапи:

1. Визначити заплановане поточне та подальше використання тестів СНП у країні відповідно до цілей національного стратегічного плану (НСП) країни щодо ТБ. Це суттєво вплине на вибір технологій та обладнання, центру (центрів) тестування, систем перенаправлення зразків та цільовий час обробки результатів;

2. створити технічну робочу групу для керівництва плануванням, включаючи проведення оцінки готовності, розробку оперативного плану із розрахунком вартості з часовими рамками та етапами, а також нагляд за дотриманням відповідної діяльності та процедур з регулювання;
3. відповідно до призначення СНП у країні, обрати, закупити та встановити обладнання на одному або кількох безпечних, надійних та функціональних центрах тестування;
4. встановити процедури прогнозування, замовлення та розподілу, щоб забезпечити надійне та своєчасне постачання якісних реактивів та витратних матеріалів;
5. розробити та запровадити чітко визначений вичерпний набір стандартних операційних процедур (СОП) для вирішення всіх аспектів процесу лабораторного тестування, від забору зразків до звітування про результати; надати чіткі вказівки щодо прийняття рішень щодо відбору осіб для ТМЧ на основі СНП;
6. забезпечити достатній об'єм сховища та процеси для резервного копіювання та пошуку великих даних, створених під час СНП; обрати та застосувати відповідні біоінформаційні інструменти для аналізу та тлумачення даних про СНП; а також розробити СОП для безпеки, обміну та забезпечення конфіденційності даних;
7. впровадити комплексну програму забезпечення якості (ЗЯ), що передбачає контроль якості (КЯ), моніторинг показників ефективності, перевірку кваліфікації, повторну перевірку або міжлабораторні порівняння, а також регулярний підтримуючий нагляд на місці (зі своєчасним зворотним зв'язком, коригувальними діями та подальшими діями на кожному етапі процесу);
8. оновити форми та реєстри епідеміологічного нагляду для реєстрації відповідних даних про особу, яка отримує лікування, та СНП, в ідеалі через електронну систему реєстрації та звітування про випадки; стандартизувати запис результатів СНП у зручному для читання форматі, щоб полегшити тлумачення;
9. розробити та впровадити програми навчання, наставництва та оцінки компетентності для забезпечення належної підготовки робочої сили та перевірки знань, навичок та можливостей для впровадження СНП;
10. встановити та контролювати набір показників або етапів для оцінки процесу впровадження; впровадити систему моніторингу і оцінки (МіО) для оцінки впливу СНП.

Посібник також включає 17 додатків для повідомлення про процес впровадження:

Додаток 1: Шаблон графіку Ганта для плану впровадження

Додаток 2: Контрольний перелік для впровадження СНП високого рівня

Додаток 3: Контрольний перелік для ситуаційного аналізу

Додаток 4: Приклад ситуаційного аналізу для СНП – досвід Південної Африки, Додаток 5: Бюджетні міркування щодо впровадження СНП

Додаток 6: Перелік доступних у продажу приладів для СНП, Додаток 7: Контрольний перелік щодо встановлення та ресурси

Додаток 8: Перелік важливого обладнання та реактивів, необхідних для СНП

Додаток 9: Очікувані потреби у зберіганні даних на основі очікуваного робочого навантаження СНП

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

Додаток 11: Програма перевірки кваліфікації ERLTB-NET для СНП для ТБ

Додаток 12: Дані та показники якості для ТМЧ на основі СНП, Додаток 13: Приклади форм звітності про ТМЧ на основі СНП

Додаток 14: Приклад технічного завдання для старшого дослідника з СНП, молекулярного біолога та фахівця з біоінформатики

Додаток 15: Запропонований порядок денний для навчальних програм СНП, Додаток 16: Оцінка компетентності, Додаток 17: Показники впливу

Список літератури для Додатка 3

1. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/handle/10665/373419>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. 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://iris.who.int/handle/10665/274443>).
3. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>).

Додаток 4. Шкірні тести на виявлення туберкульозної інфекції – детальний опис

У цьому додатку наведено покрокові процедури для проведення та зчитування двох типів шкірних тестів на виявлення туберкульозної (ТБ) інфекції: шкірного туберкулінового тесту (TST) і шкірного тесту на основі антигену *Mycobacterium tuberculosis* (TBST). Фотографії, використані в цьому додатку, були люб'язно надані доктором Richard Menzies та його колегами.

А1 – Проведення тесту

Етап 1. Скринінг на ТБ

В рамках інтегрованої та людиноцентричної допомоги проти туберкульозної інфекції перший візит до лікаря включатиме початок як скринінгу на ТБ, так і тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Безпосередньо перед TST або TBST необхідно провести скринінг на ТБ; він має включати перевірку симптомів ТБ та, за можливості, передбачати більш чутливі інструменти, рекомендовані ВООЗ, такі як РОГК (з комп'ютерним виявленням або без нього), швидка діагностика, рекомендована ВООЗ, або С-реактивний білок для людей, які живуть з ВІЛ. Якщо контактна особа має клінічні ознаки, які свідчать про ТБ, то цю особу слід негайно направити для подальшого діагностичного обстеження, яке має бути зроблено в той же день.

Якщо контактна особа не має симптомів або має лише респіраторні симптоми, не пов'язані з туберкульозом (наприклад, біль у горлі або ринорея, тривалістю лише кілька днів), тоді можна розпочати тестування на виявлення туберкульозної інфекції, і ці симптоми можна повторно оцінити через 48-72 години. Важливо прагнути мінімізувати втрати в рамках каскадної допомоги проти туберкульозної інфекції. Рішення негайно обстежити людину з симптомами або провести тестування на виявлення туберкульозної інфекції і повторно оцінити симптоми під час зчитування результатів є питанням клінічного судження.

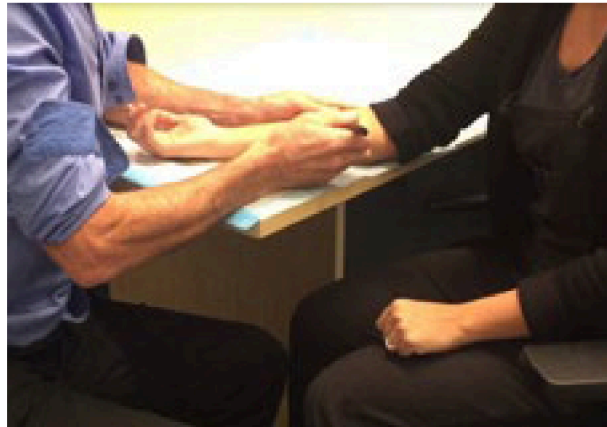
Етап 2. Пояснення проведення TST або TBST

Підписана інформована згода не вважається необхідною для тестування на виявлення туберкульозної інфекції, оскільки це є частиною звичайного лікування; однак особа, яка проходить тестування, повинна розуміти процедури та погоджуватися з ними. У випадках, коли дитина проходить тест, потрібна згода батьків або опікунів і може бути необхідною присутність батьків або опікунів. Лікар повинен витратити час, щоб пояснити процедури тестування та наголосити на необхідності повернутися для оцінки результатів тесту протягом 72 годин. Лікар повинен нагадати особі повернутись протягом цього терміну для зчитування результатів тесту; лікар також має зберігати конфіденційність особи.

Якщо для оцінки розміру набряку після внутрішньошкірної ін'єкції застосовується підхід mHealth як процедура контролю якості (mTST) (1) або подібна, лікар має пояснити пацієнту, що зображення місця ін'єкції будуть зроблені одразу після ін'єкції.

Етап 3. Підготовка до проведення TST або TBST

Важливо, щоб особі, яка проходить обстеження на туберкульоз, було комфортно під час проведення тестування. Особа має сісти, поклавши руку на рівну поверхню, наприклад, кут столу, обличчям до лікаря, який проводитиме тест на виявлення туберкульозної інфекції. Якщо це можливо, тест на виявлення туберкульозної інфекції слід проводити в окремій кімнаті за участю лише особи, яка тестується (доречно членів сім'ї).



Підготовка до введення. © Richard Menzies

Етап 4. Вибір місця для ін'єкції

Тести TST і TBST зазвичай проводять на внутрішній стороні передпліччя, приблизно на 10 см нижче ліктя (від середини до верхньої третини передпліччя). Місце введення не має містити порізів, опіків або інших травм, а також висипань або екземи. На ділянці також не повинно бути рубців, особливо келоїдів. Захворювання шкіри або шрами можуть бути протипоказанням до введення та перешкоджати належному зчитуванню результату; також вони можуть призводити до більшого дискомфорту під час тестування. Татуювання



Введіть TST або TBST у ділянку, що знаходиться на 10 см нижче ліктя. © Richard Menzies

не є протипоказанням, якщо також необхідно виміряти еритему (лише для C-TST). Якщо наявні такі проблеми зі шкірою, то слід вибрати інше місце для ін'єкції.

Етап 5. Підготовка шприца

Наберіть тестову дозу в шприц об'ємом 1 мл, який має маркування для позначення кожного 0,1 мл (або менших одиниць). Важливо видалити повітря зі шприца, щоб запобігти випадковому впорскуванню повітря пацієнту та забезпечити введення повної тестової дози. Шприц необхідно готувати безпосередньо перед введенням; попередні дослідження зі стандартним очищеним білковим похідним (ОБПС) продемонстрували знижену чутливість, якщо шприци готували більш ніж за 20 хвилин до введення (2). Якщо наявна програма контролю якості mTST або подібна програма, слід підготувати смартфон або цифрову камеру, щоб лікар був готовий зробити фотографії відразу після ін'єкції.

Етап 6. Очищення місця ін'єкції

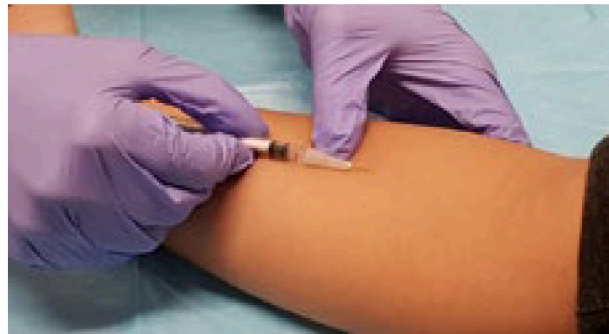
Думки щодо того, як краще очистити місце ін'єкції, розходяться. Можна використовувати тампони, змочені спиртом, але це може спричинити сильніший біль, якщо спирту не дати повністю висохнути (важливо не дати на місце, оскільки це призведе до повторного інфікування області). Дати спирту повністю висохнути особливо важливо при проведенні тесту дитині. Очищення ділянки стерильним фізіологічним розчином або водою є підходящим і спричинить менший біль, якщо рідина не повністю висохла під час ін'єкції.

Не слід застосовувати місцевий анестетик, оскільки це може викликати чутливість шкіри. Повідомлялось про випадки ущільнення внаслідок нанесення місцевих анестетиків (2), і це ущільнення буде помилково прийнято за позитивний результат тесту під час зчитування результатів.

Етап 7. Виконання ін'єкції

Усі шкірні тести на виявлення туберкульозної інфекції (TST або TBST) проводять за методом внутрішньошкірного введення Манту. Цей спосіб введення було вперше описано для TST декілька десятиріч тому (3), а виробники трьох TBST описали цей спосіб у своїх монографіях щодо продукту (4–6). Матеріал не слід вводити підшкірно, оскільки це ускладнює вимірювання результату й навіть може призвести до хибнонегативних результатів.

Голку (25-27 калібру) надягають на шприц, що потім прикладають на шкіру скошеною стороною догори. Потім лікар вводить голку під шкіру (кінчик голки видно навіть при черезшкірному введенні). Потім повільно (протягом 2-3 секунд) вводиться матеріал. У тих випадках, коли досліджуваний матеріал закінчується одразу, голку слід ввести трохи глибше. Має утворитися невелике ущільнення, або папула, або бульбашка («ущільнення»). Ця бульбашка повинна бути принаймні 7 мм у діаметрі (1). Після введення голку необхідно утилізувати.



Здійснить черезшкірне введення. © Richard Menzies

Етап 8. Після ін'єкції

Після ін'єкції на шкірі повинно залишитися невелике ущільнення або пухирець. Якщо є невелика кровотеча, її можна стерти. Немає потреби покривати місце введення пов'язкою або бинтом, а також не потрібно позначати це місце (наявність великого кола або хрестика на передпліччі може бути стигматизуючим, особливо для дітей).



Після введення має спостерігатись невелике ущільнення. © Richard Menzies

Етап 9. Зробіть фотографії (для mHealth – якщо є)

Якщо діє програма контролю якості mHealth, лікар повинен зробити кілька фотографій місця ін'єкції. Шприц слід розташувати так, щоб було видно градаційні позначки, на відстані 2 см від місця ін'єкції (у напрямку до ліктя). Після відходу пацієнта слід надіслати керівнику три найкращі фотографії.

Етап 10. Забезпечення догляду після проведення тесту TST

Пацієнт повинен сидіти в клініці протягом 10-15 хвилин. Це здійснюється з метою спостереження у разі алергії або анафілаксії, що спостерігається рідко (1 раз на мільйон) (25), або вазовагальної непритомності, що спостерігається набагато частіше, ніж анафілаксія, та може призвести до травми внаслідок падіння. Якщо людина відчуває непритомність під час або після ін'єкції, переконайтеся, що вона захищена від падіння, і негайно зафіксуйте життєво важливі показники, зокрема артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень. У разі прискореної частоти серцевих скорочень та низького артеріального тиску, а також за наявності інших ознак анафілаксії, необхідно забезпечити догляд за пацієнтом у разі можливої анафілактичної реакції. Якщо частота серцевих скорочень низька (< 60 ударів на хвилину), то це, швидше за все, буде простою вазовагальною непритомністю. Покладіть пацієнта головою вниз та застосовуйте інші прийоми, ефективні для вазовагальної реакції.

Перед випискою поясніть пацієнту про догляд за місцем введення; зокрема, про заборону енергійного тертя під час миття та розчісування у разі сильного свербіжу. У разі пухирів або болю повідомте пацієнту про необхідність холодних компресів та нестероїдних протизапальних препаратів для полегшення болю.

Етап 11. Організування зчитування результату

Нагадайте пацієнту про необхідність повернутись через 48-72 години (24-72 години для C-TST) для зчитування результату та записатись на прийом (з датою та часом) для зчитування. Гнучкість важлива для пристосування до графіків пацієнтів. В ідеалі, зчитування має бути заплановано через 48 годин, щоб, якщо пацієнт не може прийти, зчитування можна було перенести на наступний день і залишатися в межах 72-годинного максимального вікна для зчитування. Особа, яка пройшла тестування, повинна знати, що показання будуть недійсні, якщо після ін'єкції пройшло більше 72 годин.

Етап 12. Запис результату і детальні дані документу

У медичній карті пацієнта або у спеціальних формах чи реєстрах, залежно від обставин, важливо зафіксувати таку інформацію про проведення тесту:

- ім'я та прізвище особи, яка проводить TST або TBST;
- дата та час введення;
- продукт та номер партії;
- дата відкриття флакона з продуктом (якщо флакони використовуються протягом кількох днів, згідно з інструкціями виробника);
- місце введення;
- чи спостерігався пухирець, а також будь-яка кровотеча або витік досліджуваної рідини;
- будь-яке небажане явище – якщо у пацієнта спостерігалась артеріальна гіпотензія або втрата свідомості, важливо задокументувати, чи було це пов'язано з вазовагальною реакцією або анафілаксією; та
- дата та час візиту для зчитування результатів.

A2 – Зчитування результату TST або TBST

Етап 1. Огляд пацієнта

Пацієнтів слід оглянути якнайшвидше після того, як вони прибули для зчитування результату тесту TST або TBST. На зчитування результату тесту може потребуватись менше 3 хвилин (7). Якщо людині доводиться довгий час чекати просто для зчитування результату, це може перешкодити іншим контактам у тій самій сім'ї звертатися для тестування чи оцінки результату, а також може перешкодити тій самій особі повторити тест, якщо це буде необхідно.

Етап 2. Повторна перевірка симптомів

Якщо на момент проведення тесту у людини були респіраторні симптоми, не пов'язані з туберкульозом, то ці симптоми слід перевірити повторно під час зчитування. Якщо симптоми стали менш виражені або зникли, то в алгоритмі цю людину можна вважати як таку, у якої «немає симптомів». Однак, якщо симптоми не зменшилися – і особливо якщо симптоми погіршилися або свідчать про туберкульоз (наприклад, лихоманка або нічна пітливість), – слід вважати, що у людини є симптоми для обстеження. У таких випадках результат TST або TBST слід зчитати та записати, але людину слід негайно направити на медичне обстеження, включаючи рентген грудної клітки (РОГК) (якщо ще не проведено) та інші відповідні тести, незалежно від результату тесту на виявлення туберкульозної інфекції.

Етап 3. Місце і положення пацієнта для зчитування результату

Зчитування має проводитися в окремій кімнаті (по можливості), поза полем зору інших людей (хоча члени сім'ї можуть бути присутні, якщо це доцільно). Для оптимального вимірювання пацієнту слід сидіти, спираючись на руку.

Етап 4. Огляд місця ін'єкції

Слід ретельно оглянути місце ін'єкції TST або TBST. Якщо є пухирі, пошкодження шкіри або лімфаденіт, це слід зареєструвати, оскільки вони вважаються сильними позитивними реакціями для всіх шкірних проб на виявлення туберкульозної інфекції.

Еритема або почервоніння є показником потенційного ущільнення (якщо є еритема, то може бути ущільнення). Однак, еритему не потрібно оцінювати для TST (3) або для Су-Tb (6), та її необхідно оцінювати для тесту Diaskintest лише за відсутності ущільнення (5). Для C-TST необхідно визначити межі та оцінити еритему (4).

Ущільнення або набряк можна виявити візуально або на дотик.

Якщо немає почервоніння та видимого чи пальпованого ущільнення, то тест є негативним і результат позначається як «0 мм». Так само, якщо є еритема, але немає явного набряку, а при легкій пальпації немає ознак ущільнення, ущільнення можна вважати негативним і можна записати «0 мм». Якщо можна пропальпувати будь-яку припухлість або ущільнення, їх слід демаркувати (див. етап 5) і виміряти.

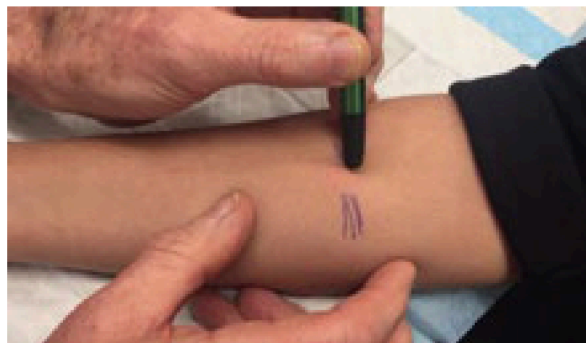
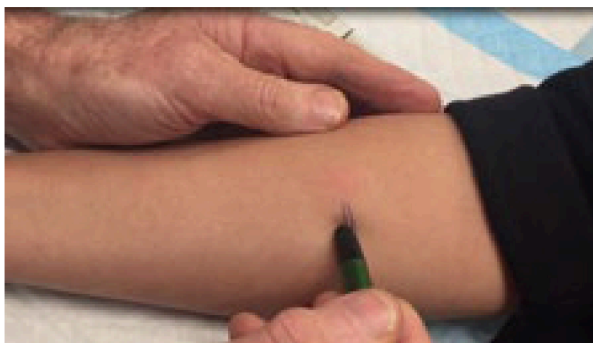
Якщо наявна програма контролю якості mHealth, слід зробити фотографії місця ін'єкції.

Етап 5. Демаркування ущільнення

Для TST, Су-Tb та Diaskintest оцінюють ущільнення (3, 5, 6). Для C-TST оцінюють ущільнення та еритеми, а найбільше з двох значень використовується для клінічного лікування пацієнтів (4).

Для розмежування країв ущільнення можна застосовувати метод кулькової ручки (8). При цьому методі кінчиком кулькової ручки обережно натискають на шкіру під кутом 45 градусів у напрямку до місця ін'єкції. У разі твердого та чіткого ущільнення кінчик кулькової ручки послідовно зупинятиметься на краях. Цю процедуру повторюють кілька разів з різних напрямків навколо місця введення. Якщо немає видимого або пальпованого ущільнення, не потрібно використовувати кулькову ручку; результат можна позначити як «0 мм».

Великі реакції можуть бути болючими, тому немає необхідності наполягати на демаркуванні та вимірюванні великих больових ущільнень. Їх можна просто позначити як «більше 15 мм» або «більше 20 мм» і зазначити будь-які пухирі або некроз шкіри.



Кілька разів з різних боків розмежуйте краї ущільнення кульковою ручкою. © Richard Menzies

Етап 6. Вимірювання

Після того, як краї ущільнення (або, у випадку C-TST, еритеми) були демарковані, слід виміряти діаметр ущільнення. Для Су-Tb та TST поперечний діаметр вимірюють та записують в міліметрах (3, 6). Для C-TST вимірюють поперечний та поздовжній діаметри еритеми та ущільнення, та записують середнє значення кожного з них (4). Найбільше з цих двох значень буде прийнято у якості клінічно значущої інформації. Для Diaskintest записують найбільший діаметр ущільнення у розмірі (5).

Оцінка розміру реакції часто враховує похибку округлення, оскільки читувачі



Оцінюють ущільнення між розмежуваннями. © Richard Menzies

групувати зчитування по 5, 10 та 15 мм. Для уникнення помилки можна використовувати штангенциркуль.

Етап 7. Догляд після проведення тесту TST

Якщо у пацієнта є пухирі або пошкодження шкіри, важливо запобігти вторинному інфікуванню. Місце слід ретельно очистити і накрити сухою пов'язкою. Пацієнтів слід проінструктувати не розчісувати ділянку.

Місцеві стероїди є протипоказаними, оскільки їхня неефективність була доведена в плацебо-контрольованих дослідженнях (9). Підшкірне введення стероїдів під ущільненням може бути ефективнішим, але консервативного лікування з холодними компресами та сухими пов'язками для покриття місця ураження, як правило, достатньо, так само як і призначення пероральних анальгетиків (аспірин або ацетамінофен/парацетамол).

Етап 8. Управління результатами

Якщо тест негативний (відповідно до розділу 3 основного тексту) і у пацієнта немає симптомів (або якщо симптоми зникають), то пацієнта можна виписати. У деяких ситуаціях особи, з якими був прямий контакт, пройдуть другий тест на виявлення туберкульозної інфекції через 8 тижнів після закінчення впливу, якщо початковий тест буде негативним – особливо у тих, хто нещодавно контактував із туберкульозною інфекцією або переніс супутню вірусну інфекцію. У цьому випадку слід записатися на проведення другого тесту.

Якщо тест позитивний, людину слід негайно направити на медичне обстеження та рентгенографію. У добре організованому особистісно-орієнтованому каскаді медичної допомоги медичне обстеження (включно з РОГК) доступне у тому ж самому центрі й у той самий день. Це мінімізує затримки між першим визначенням контакту та початком відповідної терапії ТБ або туберкульозної інфекції.

Етап 9. Запис і реєстрація

Результати TST або TBST необхідно записати у карту пацієнта або реєстри (або у карту та реєстри); можна зазначити додаткову інформацію залежно від закладу та організації програми.

Необхідно записати наступне:

- дата та час зчитування;
- продукт та номер партії;
- розмір ущільнення в міліметрах (поперечний, максимальний або середній діаметр, залежно від тесту);
- для C-TST, також необхідно записати середній діаметр еритеми, а для Diaskintest – еритему (але лише за відсутності ущільнення); для TST та Су-Tb еритему не потрібно реєструвати;
- наявність пухирів, некрозу шкіри, лімфангіту або лімфаденопатії; та
- для осіб з позитивними результатами тестів – розпорядження: дата та час подальшого медичного обстеження та РОГК; для осіб з негативними результатами тестів – дата та час подальшого візиту, за необхідності.

У деяких статтях представлено корисну загальну інформацію про шкірні тести на виявлення туберкульозної інфекції (10, 11).

Список літератури для Додатка 4

1. Moayedini-Nia S, Barss L, Oxlade O, Valiquette C, Ly MX, Campbell JR et al. The mTST – an mHealth approach for training and quality assurance of tuberculin skin test administration and reading. PLoS One. 2019;14:e0215240 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215240>).
2. Menzies D, Doherty T. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Raviglione M (ed), Reichman and Hershfield's tuberculosis, a comprehensive international approach. New York: Informa Healthcare USA; 2006:215–63 (<https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.3109/9780203908464-15/diagnosis-latent-tuberculosis-infection-dick-menzies-mark-doherty>).
3. The WHO standard tuberculin test. Geneva: World Health Organization; 1963 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112241>).
4. C-TST package insert. China: Anhui Zhifei Longcom; 2022.
5. Diaskintest package insert. Russian Federation: Generium; 2022 (<https://www.generium.ru/en/products/diaskintest/>).
6. Cy-Tb package insert. India: Serum Institute; 2022.
7. Alsdurf H, Hill P, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:1269 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30216-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30216-X)).
8. Sokal J. Measurement of delayed skin-test responses. New Eng J Med. 1975;293:501–2 (<https://doi.org/10.1056/NEJM197509042931013>).
9. Hanson M, Comstock G. Efficacy of hydrocortisone ointment in the treatment of local reactions to tuberculin skin tests. Am Rev Respir Dis. 1968;97:472–3 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5638501/>).
10. Lewinsohn D, Leonard M, Lobue P. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clin Infect Dis. 2017;64:111–5 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052967/>).
11. Campbell J, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Diagnosis of tuberculosis infection. In: Menzies D (ed), Canadian tuberculosis standards – 8th edition. Ottawa: Canadian Thoracic Society; 2022:49–65 (<https://doi.org/10.1080/24745332.2022.2036503>).

За додатковою інформацією звертайтеся:

Глобальна програма з туберкульозу та здоров'я легень

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland Веб-сайт: www.who.int/tb

