

РУКОВОДСТВО АКТИВИСТА ПО ИНСТРУМЕНТАМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Июль 2020 года

Составитель: Дэвид Браниган (David Branigan)

Рецензенты: Патрик Агбасси (Patrick Agbassi), Стейн Деборграв (Stijn Deborggraeve), Микашми Кохли (Mikashmi Kohli), Блессина Кумар (Blessina Kumar), Линетт Маботе (Lynette Mabote), Эмили МакЛин (Emily MacLean), Альберт Макоун (Albert Makone), Линдсей МакКенна (Lindsay McKenna), Мадхукар Пай (Madhukar Pai) и Александра Циммер (Alexandra Zimmer)

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика туберкулеза (ТБ) является неотъемлемым этапом обеспечения всех пациентов с ТБ эффективной терапией и, в итоге, излечения данного смертельного заболевания. Несмотря на отсутствие совершенной диагностики ТБ, технологии и инструменты, используемые для диагностики ТБ, продолжают улучшаться ввиду инвестиций в научные исследования в данной сфере, что делает их более точными, простыми и подходящими для использования, в том числе **у постели больного**. По мере совершенствования диагностических инструментов выпускаются рекомендации и руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по оптимальному использованию этих инструментов в рамках соответствующих программ в различных странах. В данном руководстве рассматриваются текущие и будущие инструменты диагностики ТБ, представлена подробная характеристика последнего руководства ВОЗ по использованию данных инструментов.

Все пациенты группы риска ТБ имеют право на проведение диагностических исследований на наличие ТБ, соответствующих наивысшему стандарту лечения. В 2020 году комитет по экономическим, социальным и культурным правам (CESCR) Организации Объединенных Наций выпустил общий комментарий, касающийся прав всех людей на извлечение пользы и использование результатов научного прогресса. В своем комментарии CESCR объяснил, что необходимым элементом права является «качество», которое определяется как «наиболее современная, общепринятая и верифицированная научная теория из доступных в настоящее время, в соответствии со стандартами, принятыми в научном сообществе».¹ ВОЗ является основным органом по определению качества инструментов диагностики ТБ, а также разработке подобных рекомендаций и руководств по оптимальному использованию и внедрению данных тестов. В качестве части этой работы ВОЗ разработала перечень необходимых диагностических инструментов (EDL), рекомендованных ВОЗ, которые различные страны должны приоритизировать и внедрять.² На самом деле, многие страны не обеспечили восполнения полной потребности и внедрение инструментов диагностики ТБ в соответствии с руководством ВОЗ и EDL, что, таким образом привело к несоблюдению прав человека в рамках **права на научные достижения**, а также права на здоровье.³

Постановка диагноза ТБ является отправной точкой, через которую пациенты получают доступ к **медицинской помощи при ТБ**. В оптимальных условиях в сообществах высокого риска ТБ регулярно проводятся скрининговые исследования на предмет данного заболевания, с последующим лечением **ТБ или превентивная терапией (ТРТ)**⁴ (см. рис. 1: Наивысший стандарт диагностики ТБ). На самом деле, однако, многие пациенты обращаются за медицинской помощью только после развития симптомов активного ТБ, и при этом они часто стигматизируются.^{5,6,7} Многие из пациентов, которым установлен диагноз заболевания, не выполняют исследований чувствительности к лекарственным препаратам, необходимых для идентификации оптимальных режимов терапии. При этом низкая частота превентивной терапии ТБ (ТРТ) сохраняется в популяциях высокого риска, что повышает у них риск развития активного ТБ.⁸

У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО: образный термин, обозначающий место пребывания пациента, страдающего каким-либо заболеванием или патологическим состоянием.

ПРАВО НА НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ: право всех людей извлекать пользу из научного прогресса и его приложение, обсуждаемое в статье 15 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах.

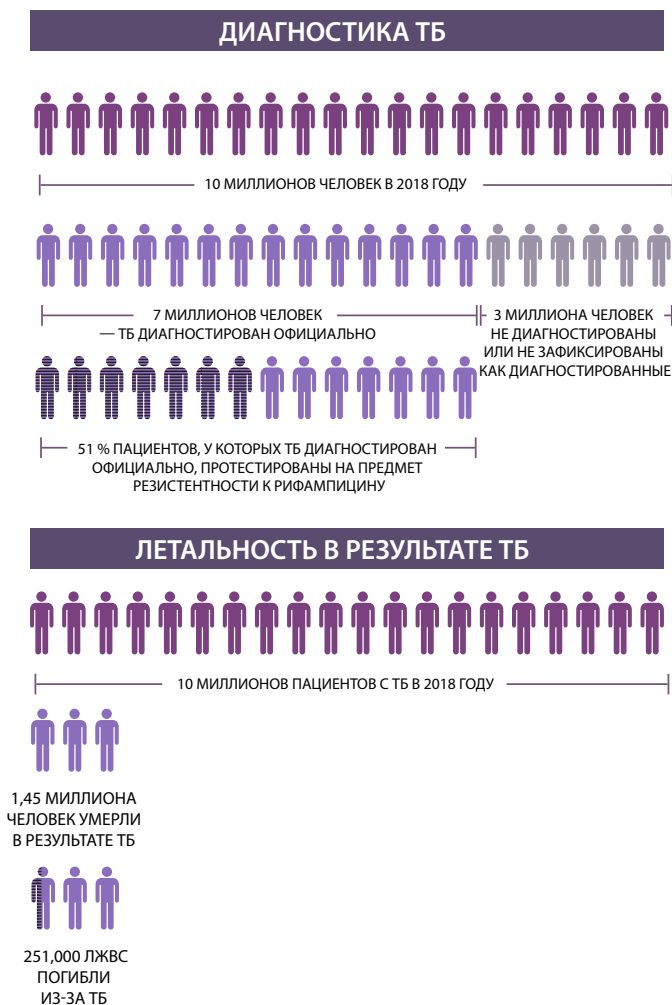
МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ТБ: полный спектр медицинской помощи при ТБ, включающий диагностику, терапию и полное излечение.

ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТБ (ТРТ): терапия, получаемая пациентами с ТБ инфекцией, направленная на профилактику прогрессирования инфекции в активную форму ТБ; ТРТ иногда выполняется с целью защиты пациентов, которые не инфицированы, но подвержены риску экспозиции ТБ и инфицирования.

Рисунок 1: Наивысший стандарт диагностики ТБ



Рисунок 2: Международное состояние проблемы ТБ в 2018 году⁹



АКТИВНЫЙ ТБ: ТБ, активно распространяющийся в организме, вызывая повреждение тканей, делая организм человека болезненным, и способный передаваться от одного человека к другому

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ (DST): тесты, используемые для оценки резистентности к противотуберкулезным препаратам.

ТБ ИНФЕКЦИЯ: инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, иногда называемая латентной ТБ инфекцией (LTBI).

Эти весьма важные пробелы скрининга и диагностики ТБ вносят большой вклад в высокий показатель активного ТБ, который, в свою очередь, приводит к распространению ТБ в сообществах, к развитию повышенной резистентности к противотуберкулезным препаратам и являются причиной потенциально устранимых страданий и летальных исходов, обусловленных ТБ. В 2018 году во всем мире развитие активного ТБ отмечалось у десяти миллионов человек. Из них только семь миллионов пациентов были официально диагностированы, что соответствует пробелу в три миллиона человек (30 %), у которых ТБ не был диагностирован, либо не было сообщено, что он был диагностирован. Только приблизительно половине пациентов, которым устанавливается диагноз ТБ, также проводится исследование на чувствительность к противотуберкулезным препаратам и исследование на резистентность к противотуберкулезному препарату рифампицину (мощному противотуберкулезному препарату, который, наряду с изониазидом, является основой терапии ТБ первой линии). Кроме того, в 2018 году, согласно оценкам, 1,45 миллиона пациентов, в том числе 250 000 пациентов с ВИЧ/СПИД, скончались в результате ТБ – заболевания, которое можно предотвратить и вылечить.¹⁰

Для реализации наивысшего стандарта диагностики ТБ в национальные программы по борьбе с ТБ необходимо внедрить инструменты диагностики ТБ, соответствующие рекомендациям ВОЗ. Основными барьерами на пути к этому являются трансформация этого стандарта диагностики в реальность для всех пациентов с ТБ. Этими препятствиями являются высокая стоимость многих инструментов диагностики ТБ; медленное распространение рекомендуемых ВОЗ инструментов диагностики ТБ в различных странах; недостаточное внешнее и внутреннее финансирование для полномасштабного внедрения этих инструментов диагностики ТБ для рутинного использования; неэффективность системы здравоохранения; и катастрофические затраты пациентов с ТБ, связанные с данным заболеванием. Необходимо устранение этих барьеров, если мир осознает необходимость достижения наивысшего стандарта диагностики ТБ и устранения пробелов диагностики данного заболевания.

Данное руководство подготовлено с целью поддержки активистов для обсуждения ими доступа к инструментам диагностики ТБ, соответствующим наивысшему стандарту диагностики для всех пациентов группы риска данной патологии, как на уровне страны, так и на международном уровне. В данном руководстве изложены последние рекомендации ВОЗ, в которых обсуждаются данные стандарты диагностики, а также перечень доступных инструментов диагностики ТБ и принципы их оптимального использования в рамках соответствующих программ, в том числе среди отдельных популяций, в частности, детей, пациентов с внелегочным ТБ и людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС). Организация данного пособия в целом соответствует принципам диагностики ТБ. Она начинается с обсуждения инструментов, используемых для диагностики активного ТБ, которые включают: (1) скрининговые инструменты с целью определения того, кого обследовать на наличие ТБ; (2) диагностические инструменты для **микробиологического подтверждения** наличия ТБ; (3) тесты чувствительности к противотуберкулезным препаратам с целью идентификации резистентности к ним; и (4) инструменты контроля эффективности противотуберкулезной терапии. Затем рассматриваются инструменты диагностики ТБ инфекции, обсуждаются ключевые аспекты доступа к ним для реализации права на научные достижения в области диагностики ТБ, а также подробно описаны способы, в соответствии с которыми активисты могут предпринять действия, направленные на обеспечение всех пациентов группы риска ТБ качественными инструментами диагностики данного заболевания.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ: выявление физического присутствия ТБ бактерии в определенном образце.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Диагностика активного ТБ

- 1.1 Кого обследовать: отслеживание контактных и скрининг лиц высокого риска
 1. Скрининг симптомов
 2. Рентгенография органов грудной клетки
- 1.2 Микробиологическое подтверждение активного заболевания туберкулеза
 1. Быстрые молекулярные тесты на ТБ и резистентность к рифампицину
 - a. Тесты Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra
 - b. Тесты Truenat MTB, MTB Plus и MTB-RIF Dx
 2. Петлевая изотермическая амплификация (TB LAMP)
 3. Анализы мочи на LAM с целью быстрой диагностики ТБ у ЛЖВС
 - a. Тест Determine TB LAM Ag
 - b. Тест SILVAMP TB LAM
 4. Исследование чувствительности к препаратам (DST)
 - a. Быстрые молекулярные тесты
 - b. Высокопроизводительные молекулярные тесты
 - c. Анализы с олигонуклеотидными зондами (LPA)
 - d. Жидкая культура
- 1.3. Контроль лечения
 1. Микроскопия мазка и выделение культуры

2. Диагностика ТБ инфекции

- 2.1. Туберкулиновая кожная проба (TST)
- 2.2. Тест высвобождения интерферона-гамма (IGRA)

3. Понимание права на проведение научных исследований стратегий диагностики ТБ

- 3.1. Честное ценообразование инструментов диагностики ТБ
- 3.2. Внедрение и потребление качественных инструментов диагностики ТБ в различных странах
- 3.3. Доступ к новым и более совершенным инструментам диагностики ТБ

4. Принятие мер: запрос на учет и действия

Таблицы

Таблица 1: Скрининговые инструменты

Таблица 2: Сравнительный анализ разработанных систем компьютерной диагностики

Таблица 3: Быстрые молекулярные тесты

Таблица 4: Петлевая изотермическая амплификация

Таблица 5: Анализы LAM

Таблица 6: Анализы чувствительности к препаратам

Таблица 7: Исследования с целью контроля лечения

Таблица 8: Исследования на предмет ТБ инфекции

Врезки:

Врезка 1. Референтные стандарты оценки точности тестов диагностики ТБ

Врезка 2. Недостатки имеющихся инструментов диагностики ТБ; характеристики новых инструментов, которые нам необходимы

Врезка 3. Замена микроскопии мазка в качестве первичного теста диагностики ТБ

Врезка 4. Диагностика ТБ в отдельных популяциях

Врезка 5. Чувствительность и специфичность тестов Хpert у пациентов с внелегочным ТБ и детей

Врезка 6. Секвенирование следующего поколения – будущее DST?

Врезка 7. Диагностика ТБ в контексте COVID-19

Врезка 8. Время для кампании на 5 долларов

Рисунки:

Рисунок 1: Наивысший стандарт диагностики ТБ

Рисунок 2: Международное состояние проблемы ТБ в 2018 году

Рисунок 3: Активный поиск против пассивной диагностики

Рисунок 4: 10 лет быстрых молекулярных тестов

Рисунок 5: Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Рисунок 6: Принципы работы с системами GeneXpert и Truenat

Рисунок 7: Обнаружение LAM в моче

Рисунок 8: Оценка резистентности к противотуберкулезным препаратам с использованием анализов с олигонуклеотидными зондами

Рисунок 9: Процедура туберкулиновой кожной пробы

1. ДИАГНОСТИКА АКТИВНОГО ТБ

Этапы диагностики активного ТБ включают, в первую очередь, определение популяции, подлежащей обследованию, а также сроков выполнения диагностических исследований, способных обеспечить микробиологическое подтверждение наличия ТБ бактерии в образцах, в частности, **мокроты**, из легких, внелегочных образцов, из других частей организма, моче или кале. ВОЗ рекомендует, чтобы пациенты, у которых в процессе скринингового обследования были выявлены симптомы ТБ, также подвергались скрининговому обследованию на ВИЧ и проходили рентгенографию органов грудной клетки в качестве второго скринингового теста. Лица, имеющие патологический результат рентгенографии органов грудной клетки, который может соответствовать ТБ, должны дополнительно обследоваться на предмет ТБ с помощью соответствующих диагностических тестов. ВОЗ рекомендует **быстрые молекулярные тесты** в качестве первичных тестов диагностики ТБ и резистентности к рифампицину. При выявлении резистентности в образце резистентности к рифампицину, медицинские работники должны выполнить тщательное исследование на чувствительность к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии с целью формирования оптимальных режимов терапии для данного пациента.

ВРЕЗКА 1: РЕФЕРЕНТНЫЕ СТАНДАРТЫ ОЦЕНКИ ТОЧНОСТИ ТЕСТОВ ДИАГНОСТИКИ ТБ

Жидкая культура является наиболее **чувствительным** и **специфичным** тестом для диагностики активного ТБ, или «золотым стандартом» диагностических исследований на наличие туберкулеза. В результате жидкая культура часто используется в качестве **микробиологического референтного стандарта (MRS)** для оценки точности большинства тестов, что позволяет сравнить результаты, полученные при помощи этого и других тестов. Но даже жидкая культура не обеспечивает идеальную точность, и в ряде случаев она не позволяет идентифицировать активный ТБ, даже когда ТБ бактерии присутствуют. Это особенно справедливо в отношении многих детей и ЛЖВС, у которых часто определяются небольшие количества ТБ бактерий в организме, что носит название **олигобациллярного ТБ**, или имеется распространение ТБ в организме, что носит название **диссеминированного ТБ**. Поскольку микробиологические референтные стандарты хуже работают у детей и ЛЖВС, **составной референтный стандарт (CRS)**, включающий жидкую культуру, клиническую оценку симптомов ТБ и в некоторых случаях, – рентгенографию, также используется с целью оценки точности теста в этих популяциях.

МОКРОТА: смесь слюны и слизи, откашливающихся из легких.

БЫСТРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕСТЫ: диагностические тесты, обеспечивающие быстрое обнаружение ДНК туберкулезной бактерии и/или мутации ДНК, ассоциированных с резистентностью возбудителя к отдельным препаратам

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: характеристика теста, соответствующая доле пациентов с заболеванием, которую он правильно идентифицировал как имеющих таковое

СПЕЦИФИЧНОСТЬ: характеристика теста, которая соответствует доле лиц, не страдающих заболеванием, которую тест правильно идентифицировал как не страдающих таковым

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕФЕРЕНТНЫЙ СТАНДАРТ (MRS): стандарт точности, определенный с помощью высокочувствительного и специфичного теста, используемого для микробиологического подтверждения присутствия ТБ, по сравнению с точностью других тестов, с которыми возможно выполнить сравнение

ОЛИГОБАЦИЛЛЯРНЫЙ ТБ: активный ТБ, вызванный небольшим количеством ТБ бактерий; частая форма ТБ у ЛЖВС и детей

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ТБ: активный ТБ, который распространился по организму, а не только присутствует в одном месте; частая форма ТБ у ЛЖВС

СОСТАВНОЙ РЕФЕРЕНТНЫЙ СТАНДАРТ (CRS): стандарт точности, включающий микробиологический референтный стандарт и клиническую оценку симптомов ТБ и, в некоторых случаях, – рентгенография органов грудной клетки, который может использоваться, когда точность только микробиологического референтного стандарта, вероятно, не будет адекватной (например, у ЛЖВС и детей), а также для сравнения с точностью других тестов

1.1. Кого обследовать: отслеживание контактных и скрининг лиц высокого риска

Таблица 1: Скрининговые инструменты

Инструмент	Чувствительность*	Специфичность*	Стоимость (долл. США)	Производитель	Рекомендация ВОЗ
Скрининг симптомов	77 % (любой симптом ТБ)	68 % (любой симптом ТБ)	Не применимо	Не применимо	Пациенты, у которых в процессе скрининга был получен положительный результат на ТБ, должны быть обследованы на наличие ВИЧ-инфекции, и им должна быть выполнена CXR в качестве второго скринингового теста. ¹¹
Рентгенография органов грудной клетки (CXR)	90 % (после положительного результата скрининга на наличие симптомов)	56 % (после положительного результата скрининга на наличие симптомов)	1 долл. США (цифровая CXR) ¹²	Различные	Пациенты, у которых в процессе CXR был получен патологический результат, не позволяющий исключить ТБ, должны пройти диагностическое обследование ¹³
CAD4TB	85–100%	23–69% ¹⁴	0,45 – 0,95 долл. США ¹⁵	Delft Imaging	ВОЗ, как ожидается, проанализирует системы компьютерной диагностики (CAD) в середине-конце 2020 года
qXR	71%	80% ¹⁶	0,40 долл. США (цена при минимальном объеме продаж) ¹⁷	Qure.ai	

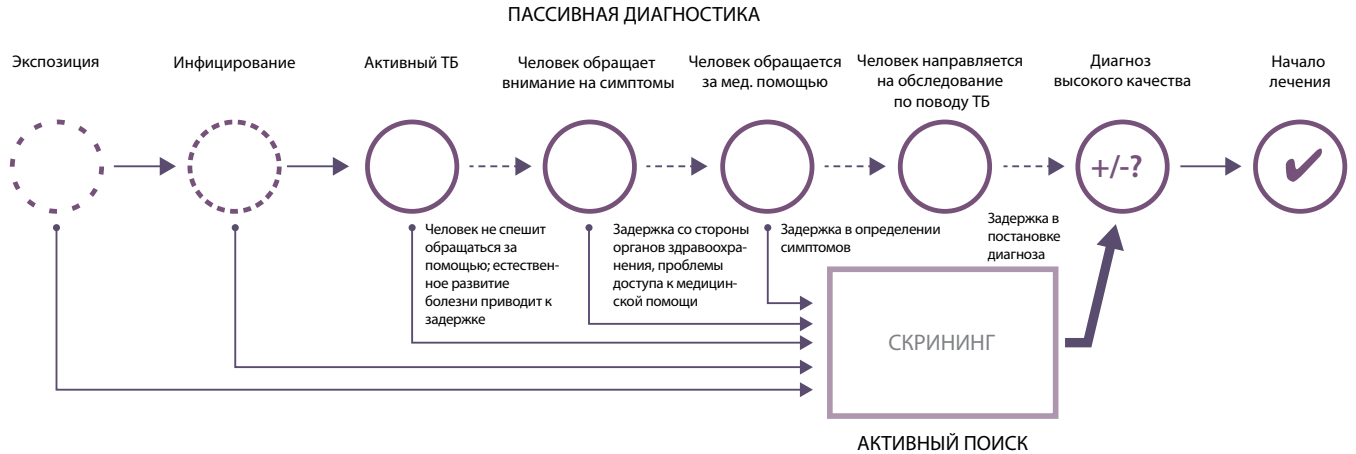
* Микробиологический референтный стандарт (MRS)

Обследовать всех на ТБ не требуется. Распространенность ТБ зависит от географического региона и популяции. ВОЗ не рекомендует «недискриминантный» скрининг всего населения на предмет признаков и симптомов ТБ. Напротив, ВОЗ рекомендует «систематический» скрининг населения в странах с высокой распространенностью ТБ и в отдельных популяциях высокого риска ТБ, в том числе обусловленного домашними или тесными контактами с больными активным ТБ; ЛЖВС; лиц, находящихся в местах лишения свободы; лиц, находящихся в других пенитенциарных учреждениях; и лиц, характеризующихся плохим доступом к медицинским услугам, в частности, живущих в трущобах и бездомных¹⁸. Методы скрининга ТБ, рекомендованные ВОЗ, включают скрининг симптомов с целью оценки населения на предмет симптомов ТБ, и рентгенографию органов грудной клетки, способную выявить изменения легких, которые могут соответствовать ТБ. Вместе взятые, эти скрининговые методы характеризуются высокой чувствительностью в исключении ТБ, но низкой специфичностью в диагностике ТБ; это значит, что они с высокой чувствительностью позволяют идентифицировать лиц, которые могут страдать ТБ, но не могут уверенно дифференцировать ТБ от других заболеваний или патологических состояний. Поэтому пациенты, у которых получен положительный результат скринингового обследования на наличие ТБ, требуют дополнительных диагностических исследований.

При оценке того, кого необходимо обследовать на наличие ТБ, возможно использование активного и пассивного поиска. Стратегия активного поиска подразумевает систематический скрининг лиц, проживающих на территориях с высокой распространенностью ТБ или имеющих высокий риск данной патологии. Целью данного скрининга является ранняя идентификация пациентов с ТБ на этапе его прогрессирования в клинически актуальное заболевание, с целью обеспечения возможности быстрого начала терапии, снижая тем самым риск передачи ТБ другим пациентам, а также тяжелых форм и летального исхода в результате ТБ. Стратегия активного поиска включает **отслеживание контактов** (домашних и других тесных контактов лиц, у которых диагностирован активный ТБ). Стратегия пассивного поиска обследует пациентов на ТБ в рамках рутинных медицинских мероприятий или при обращении пациентов за медицинской помощью с наличием симптомов ТБ. Дополнение стратегии активного поиска и стратегии пассивного поиска является предпочтительным подходом к использованию только пассивного поиска, поскольку пациенты с ТБ должны преодолеть большое количество барьеров на пути постановки данного диагноза, и данные барьеры во многих случаях могут приводить к длительным задержкам и последующему прогрессированию и распространению ТБ заболевания.¹⁹

ОТСЛЕЖИВАНИЕ КОНТАКТОВ: идентификация домашних контактов и других тесных контактов с больными ТБ.

Рисунок 3: Активный поиск против пассивной диагностики



Адаптирован из рисунка ВОЗ «Сравнение вариантов скрининга по инициативе пациента и медицинского работника при диагностике и лечении туберкулеза (ТБ)»²⁰

1.1.1. Скрининг симптомов

Скрининг симптомов предусматривает оценку наличия у пациента соответствующих симптомов с последующим клиническим обследованием с целью того, могут ли эти симптомы свидетельствовать о наличии ТБ. Частые симптомы **ТБ легких** включают: кашель (в течение периода любой длительности), ночную потливость, снижение массы тела, повышение температуры тела и откашливание кровью (называемое **кровохарканьем**).²¹ Частыми симптомами **внелегочного ТБ** являются: ночная потливость, снижение массы тела и повышение температуры тела. При выявлении данных симптомов медицинские работники могут рекомендовать выполнение рентгенографии органов грудной клетки и/или диагностические исследования на наличие ТБ.

1.1.2. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки (**рентгенологическое исследование**) позволяет получить изображение внутренней структуры легких, которое позволяет медицинским работникам идентифицировать патологические изменения легких, которые могут свидетельствовать о наличии ТБ. На рентгенограммах органов грудной клетки легкие, содержащие воздух, выглядят черными, а патологические изменения в них (в частности, очаги поражения при ТБ) – серыми или белыми. Поскольку такие патологические изменения могут также свидетельствовать о наличии другой патологии, в частности пневмонии, необходимо проведение дополнительных исследований. Среди ЛЖВС, у которых патологические изменения легких вследствие ТБ встречаются менее часто, рентгенография органов грудной клетки является менее чувствительным методом в выявлении возможного ТБ. Рентгенография может выполняться на пленочных или цифровых системах; предпочтения отдаются цифровым системам ввиду меньшей дозовой нагрузки, лучшего контроля контрастности изображения, отсутствия потребности в дорогой пленке и совместимости с **системами компьютерной диагностики (CAD)**. CAD, использующие алгоритмы искусственного интеллекта (AI) и системы глубокого обучения, обеспечивают помощь в идентификации патологических изменений легких на рентгенограммах органов грудной клетки; их использование особенно целесообразно в условиях низкого объема ресурсов, когда доступ к обученным рентген-лаборантам может быть ограничен. Однако необходимо техническое обучение использованию данных систем, в частности, это касается порогового индекса дифференцирования между нормальными и патологическими рентгенограммами органов грудной клетки. ВОЗ ожидает появления технологии CAD (в том числе CAD4TB и qXR software) в середине или в конце 2020 г.

ТБ ЛЕГКИХ: ТБ с поражением легких.

КРОВОХАРКАНИЕ: отхаркивание крови или окрашенной кровью слизи из легких, что обычно отмечается на поздних сроках прогрессирования ТБ легких.

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТБ: ТБ с поражением других органов систем организма, отличных от легких.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: метод визуализации, основанный на прохождении небольшой дозы ионизирующего излучения через организм для получения изображения его внутренней структуры.

СИСТЕМА КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (CAD): компьютерная программа, основанная на технологиях искусственного интеллекта, которая помогает медицинским работникам выявлять патологические изменения легких на рентгенограммах органов грудной клетки, и интерпретировать их результаты.

Таблица 2: Сравнительный анализ разработанных систем компьютерной диагностики²²

CAD	Компания	Онлайн и офлайн *	Основное медицинское использование	Длительность обработки изображения	Цена обработки изображения (долл. США)
CAD4TB	Delft Imaging	Да	Да	< 20 с	0,45–0,95 долл. США
DxTB	DeepTek	Да	Да	2 с	Определяется объемом
InferRead DR Chest	InferVision	Да	Да	< 5 с	Гибкая
JF CXR-1	JF Healthcare	Да	Да	5 с	Определяется объемом
Lunit INSIGHT CXR	Lunit	Да	Да	20 с	Определяется объемом
qXR	Qure.ai	Да	Да	< 1 минуты	0,40 долл. США (цена при минимальном объеме) ²³
XrayAME	EPCON	Да	Да	20 с	Гибкая

* Использование онлайн требует наличия подключения к сети Интернет. Использование офлайн требует приобретения отдельной копии системы, цена которой может достигать 6000 долл. США и включать как собственно AI программный пакет, так и сравнительные данные CXR.

1.2. Микробиологическое подтверждение активного заболевания туберкулеза

Для использования с целью диагностики активного ТБ тесты должны быть достаточно чувствительными и специфичными – с малой долей **ложноотрицательных и ложноположительных** результатов; кроме того, они должны быть способны быстро подтверждать наличие микробиологических возбудителей ТБ в образцах. Известно несколько методов микробиологического подтверждения, соответствующих следующим основным типологическим структурам: «визуализация возбудителя», «выращивание возбудителя» и «мультипликация возбудителя».

«Визуализация возбудителя»: наиболее известный метод диагностики микробиологического подтверждения ТБ, используемый на протяжении многих лет, соответствует микроскопии мазка, в процессе которой лаборант непосредственно видит ТБ бактерии в образцах с помощью микроскопа. Микроскопия мазка была разработана более 100 лет назад и является недостаточно чувствительной для использования в качестве теста диагностики ТБ, выявляя возбудитель ТБ только в 50 % образцов, где присутствуют ТБ бактерии.²⁶ Ввиду этой низкой чувствительности ВОЗ не рекомендует микроскопию мазка для использования в качестве первичного теста диагностики ТБ.

«Выращивание возбудителя»: жидкая культура – другой метод микробиологического подтверждения ТБ, который является наиболее чувствительным и специфичным тестом на наличие ТБ, и поэтому является «золотым стандартом» в сфере диагностики данного заболевания. Для выполнения исследования жидкой культуры лаборант должен вырастить ТБ бактерии для того, чтобы потом выявить их; подтверждающие результаты могут быть получены через две-шесть недель. Таким образом, использование жидкой культуры невозможно в качестве первичного теста диагностики ТБ, поскольку в то время, пока пациент ожидает результатов, ТБ может продолжать прогрессировать и передаваться совместно проживающим или другим контактирующим людям.

«Мультипликация возбудителя»: быстрые молекулярные тесты являются высокочувствительными и специфичными для использования с целью выявления и микробиологического подтверждения ТБ и способны давать результаты в течение < 2 часов. Эти тесты обеспечивают быструю мультипликацию последовательности ДНК, характерных для ТБ бактерий, в результате эта ДНК может обнаруживаться в образцах. Использование быстрых молекулярных тестов рекомендуется ВОЗ в качестве первичного диагностического теста на наличие ТБ для всех пациентов группы риска данного заболевания.

ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЙ: результат теста, который неправильно свидетельствует об отсутствии заболевания или патологического состояния в ситуации, когда данное заболевание или патологическое состояние на самом деле присутствует.

ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ: результат теста, который неправильно свидетельствует о присутствии заболевания или патологического состояния в ситуации, когда данное заболевание или патологическое состояние на самом деле отсутствует.

ВРЕЗКА 2: НЕДОСТАТКИ ИМЕЮЩИХСЯ ИНСТРУМЕНТОВ ДИАГНОСТИКИ ТБ; ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ ИНСТРУМЕНТОВ, КОТОРЫЕ НАМ НЕОБХОДИМЫ

Для восполнения пробелов в диагностике ТБ потребуется не только проведение дополнительных исследований, но и использование более совершенных инструментов. В настоящее время ни один из диагностических тестов на наличие ТБ не является совершенным, и многие из них имеют значительные ограничения, в частности, недостаточную точность (чувствительность и специфичность); длительность получения результата (требуется несколько посещений медицинского работника, что способствует **неявке для наблюдения** в процессе начала терапии); анализ образца выполняется не в месте пребывания пациента (что требует систему транспортировки образцов); необходимость получения образца мокроты (что может составлять трудности у детей и ЛЖВС и невозможно при внелегочном ТБ); использование дорогих **инструментов** со значительными требованиями к инфраструктуре (в частности, постоянному электроснабжению и кондиционированию воздуха); и высокие цены на тесты и инструменты (что ограничивает способность стран закупать и внедрять эти инструменты в больших количествах). Тем не менее, мы должны использовать данные инструменты такими способами, чтобы достичь максимальной эффективности применения, обеспечив при этом их большую доступность и способствуя дальнейшим научным исследованиям, необходимым для производства более простых, более точных инструментов, которые могут использоваться непосредственно рядом с большим.

ВОЗ, совместно с Фондом инновационных новых диагностических технологий (FIND), разработала целевые характеристики изделий (TPP) для разработки новых инструментов диагностики ТБ, которые должны преодолеть ограничения существующих диагностических инструментов. TPP определяют идеальные типы инструментов, в которых нуждается клиническая практика, **при постановке диагноза ТБ в различных ситуациях**, наряду с идеальными характеристиками и целевой ценой теста. TPP ВОЗ для новых диагностических инструментов включают:

1. Быстрый, основанный на **биомаркерах**, тест без использования мокроты для выявления ТБ (целевая цена < 4 долл. США).
2. Популяционную **сортировку** или направление на исследование с целью идентификации предположительно страдающих ТБ пациентов (целевая цена < 1 долл. США).
3. Быстрый тест на основе мокроты для обнаружения ТБ на уровне **центра микроскопии** системы здравоохранения (целевая цена < 4 долл. США).
4. **Исследования чувствительности к препаратам следующего поколения** для использования в **центре микроскопии** (целевая цена < 10 долл. США)²⁴
5. Тест для прогнозирования прогрессирования ТБ инфекции в активную фазу заболевания (целевая цена < 5 долл. США)²⁵

НЕЯВКА ДЛЯ НАБЛЮДЕНИЯ: ситуация, когда пациент с ТБ не является для проведения дальнейших диагностических или лечебных мероприятий.

ИНСТРУМЕНТЫ: специализированное оборудование, используемое для выполнения сложных и диагностических задач.

СТАНДАРТИЗОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ТБ: использование специальных сценариев, для которых требуются диагностические вмешательства, ассоциированные с ТБ.

БИОМАРКЕР: поддающийся измерению индикатор наличия или тяжести заболевания.

МЕДИЦИНСКАЯ СОРТИРОВКА: приоритизация медицинской помощи в зависимости от потребности в ней.

ЦЕНТР МИКРОСКОПИИ: учреждение, в котором выполняется микроскопия мазков, обычно на субрайонном уровне.

АНАЛИЗЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ: новые технологии для проведения исследования чувствительности к противотуберкулезным препаратам, которые включают полногеномное секвенирование или секвенирование целевых участков генома.

Рисунок 4. 10 лет быстрых молекулярных тестов



Дополнительно к анализам на наличие ТБ, быстрые молекулярные тесты, выведенные на рынок компаниями Cepheid и Molbio, также позволяют оценить **резистентность** к препарату терапии ТБ первой линии рифампицину. Резистентность к рифампицину носит название резистентного к рифампицину ТБ (RR-ТБ), но также может соответствовать полирезистентному ТБ (MDR-ТБ) или интенсивно-резистентному ТБ (XDR-ТБ). После получения положительного результата на резистентность к рифампицину необходимо выполнить другие исследования чувствительности к противотуберкулезным препаратам с целью полной оценки резистентности возбудителя к другим препаратам. Данная противотуберкулезная терапия должна быть начата немедленно с использованием режимов, соответствующих местной распространенности и формам резистентного ТБ (DR-ТБ). После получения подтверждающих результатов DST режимы терапии могут быть скорректированы или оптимизированы. Формами DST являются быстрые и высокопроизводительные молекулярные тесты, а также анализы с олигонуклеотидными зондами (LPA) (мультипликация возбудителя), жидкая культура (выращивание возбудителя) и секвенирование следующего поколения.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: мутация, возникающая в ТБ бактерии, которая позволяет ей выживать в присутствии противотуберкулезного препарата

ВРЕЗКА 3: ЗАМЕНА МИКРОСКОПИИ МАЗКА В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОГО ТЕСТА ДИАГНОСТИКИ ТБ

Несмотря на рекомендации ВОЗ от 2013 года, использование быстрых молекулярных тестов в качестве теста первичной диагностики ТБ у всех пациентов во многих странах ограничено, поскольку они не могут приобретать полный объем быстрых молекулярных тестов и вместо этого используют значительно менее чувствительный, но более дешевый метод (микроскопию мазка). Согласно данным опроса шестнадцати стран с высокой заболеваемостью ТБ, причины медленного внедрения системы Xpert MTB/RIF в качестве первичного инструмента диагностики ТБ включают: высокую стоимость, низкую привычность для клинического персонала, недостаточность технической поддержки и обслуживания, неадекватность ресурсов для поддержания функционирования и распространения.³² С целью полного перекрытия потребности по проведению исследования страны с высокой заболеваемостью ТБ должны выполнять в шесть раз больше быстрых молекулярных тестов, нежели они выполняют фактически, при этом им не требуется приобретение дополнительных инструментов и распространение служб и планов технической поддержки³³. При стоимости 10 долл. США* (тест Xpert в рамках специального лизингового соглашения) и 9–12 долл. США (тест Truenat) восполнение полной потребности и внедрение этих тестов является слишком дорогим. Снижение стоимости быстрых молекулярных тестов в комбинации с увеличением внутренних и внешних ассигнований на них требуется для упрощения внедрения быстрых молекулярных тестов в систему первичной диагностики ТБ для всех пациентов (см. врезку 8: Время для кампании на 5 долларов для получения более подробной информации о честном ценообразовании на тесты Xpert).

* 9,98 долл. США – стоимость теста первичной диагностики ТБ в публичном секторе в 145 странах с высокой заболеваемостью ТБ и развивающихся странах³⁴

1.2.1. Быстрые молекулярные тесты на ТБ и резистентность к рифампицину

Таблица 3. Быстрые молекулярные тесты

Быстрый молекулярный тест	Чувствительность* (мокрота) ³⁵	Специфичность* (мокрота) ³⁶	Цена (долл. США)	Производитель	Рекомендация ВОЗ ³⁷
Xpert MTB/RIF	MTB: 85% RIF: 96%	MTB: 98% RIF: 98%	10 долл. США ³⁸	Cepheid	Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra рекомендуются для использования в качестве первичных тестов на наличие легочного и внелегочного ТБ, а также резистентности к рифампицину у взрослых и детей.
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB: 90% RIF: 94%	MTB: 96% RIF: 99%	10 долл. США ³⁹	Cepheid	
Truenat MTB**	MTB: 73%	MTB: 98%	9 долл. США ⁴⁰	Molbio	Truenat MTB, MTB Plus, и MTB-RIF Dx рекомендуются для использования в качестве первичных тестов на наличие ТБ легких, а также резистентности к рифампицину у взрослых и детей.
Truenat MTB Plus**	MTB: 80%	MTB: 96%	12 долл. США ⁴¹	Molbio	
Truenat MTB-RIF Dx**	RIF: 84%	RIF: 97%	Н/П (включено в стоимость чипов MTB))	Molbio	

* Оценка точности в диагностике ТБ легких относительно микробиологического референтного стандарта (MRS); см. Врезку 5, где приведены оценки точности для инструментов Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra в диагностике внелегочного ТБ и у детей.
 ** Чувствительность и специфичность системы Truenat основаны на ограниченных данных, полученных на уровне центра микроскопии.

Сокращения:
 MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; рифампицин

ВОЗ рекомендует использование быстрых молекулярных тестов в качестве тестов первичной диагностики ТБ у всех пациентов, обследуемых на наличие данной инфекции, с оценкой резистентности к рифампицину. Соответствующие тесты включают Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra компании Cepheid и Truenat MTB, MTB Plus и MTB-RIF Dx компании Molbio. Быстрыми молекулярными тестами являются **тесты амплификации нуклеиновой кислоты (НААТ)**, которые используют технологию **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** с целью мультипликации и обнаружения целевых **последовательностей ДНК**, соответствующих возбудителю ТБ и резистентности к рифампицину. Быстрые молекулярные тесты выполняются путем добавления части образца в тестируемый картридж или чип, который устанавливается в инструменте для ПЦР. Быстрые молекулярные тесты характеризуются высокой чувствительностью и дают результаты в течение < 2 часов.

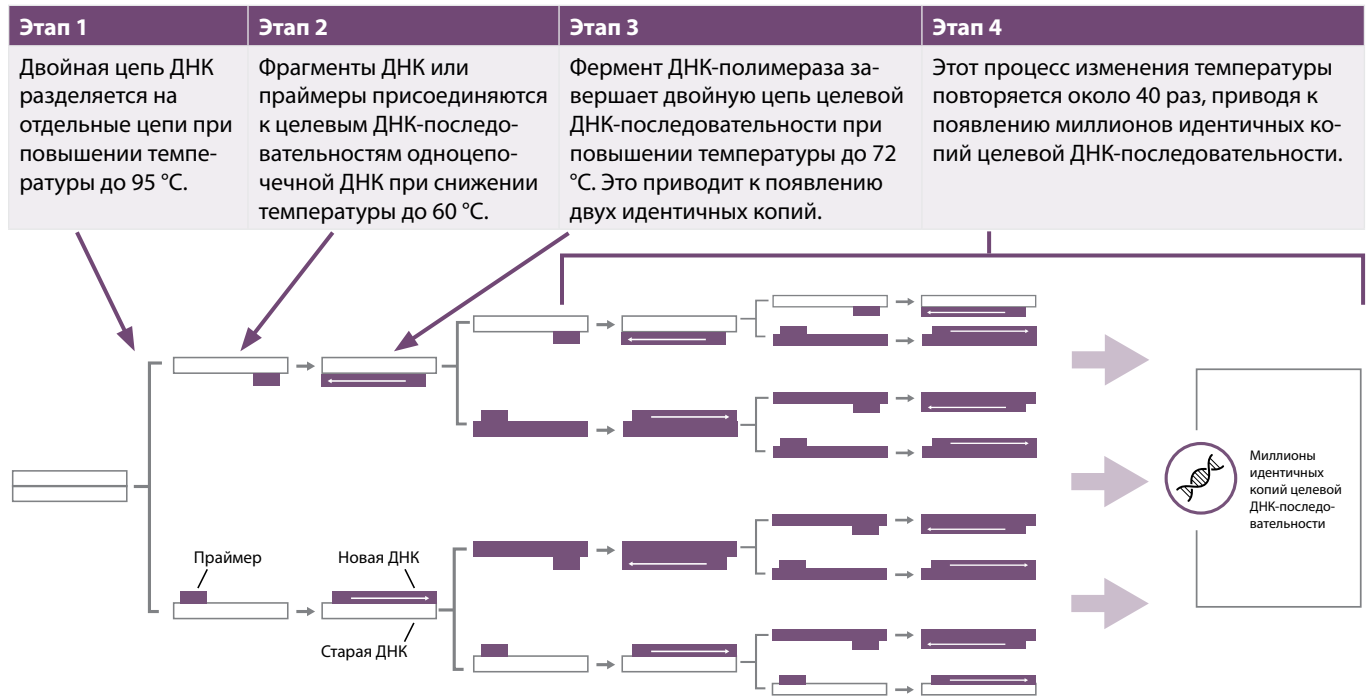
Быстрые молекулярные тесты разработаны для использования в децентрализованных условиях, например, в районных лабораториях (тесты Xpert) и центрах микроскопии (тесты Truenat). В идеале эти тесты могут выполняться максимально близко к пациенту, однако они требуют использования дорогого оборудования и в минимальной версии – специально выделенного для лаборатории пространства, имеющего доступ к электричеству. Для исследования образцов из муниципальных медицинских центров, а также других условий, близких пациенту, эти тесты требуют наличия системы транспортировки образцов. Система транспортировки образцов часто неэффективна и может замедлять получение результатов, иногда – на срок до двух недель.⁴⁴ Такие задержки неприемлемы для быстрых молекулярных тестов и способствуют потере пациента и времени начала терапии. При использовании системы транспортировки образцов она должна быть частью эффективной диагностической сети, которая обеспечивает быстрое получение результатов и доступ к противотуберкулезной терапии.⁴⁵

ТЕСТЫ АМПЛИФИКАЦИИ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ (НААТ): тесты, позволяющие мультиплицировать отдельные последовательности ДНК с целью повышения их концентрации и последующего обнаружения.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР): метод, используемый для быстрой и экспоненциальной мультипликации отдельных последовательностей ДНК, позволяющий быстро получить миллионы копий данной ДНК.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК: отдельные участки генетического кода, которые могут использоваться в качестве маркера с целью идентификации специфических молекул или признаков.

Рисунок 5: Полимеразная цепная реакция (ПЦР)⁴³



1.2.1.а. Тесты Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra

В 2020 году ВОЗ рекомендовала использование тестов Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra в качестве первичных тестов для диагностики ТБ и оценки резистентности к рифампицину у всех пациентов, обследуемых на предмет легочного и внелегочного ТБ, подтвердив и расширив ранее высказанную рекомендацию 2013 года.⁵³ По сравнению с системой Xpert MTB/RIF, система Xpert MTB/RIF Ultra более чувствительна, но менее специфична, при аналогичной стоимости (10 долл. США). Повышение чувствительности системы Xpert MTB/RIF Ultra достигнуто за счет включения в нее дополнительных зондов, способных обнаруживать очень небольшие (следовые) концентрации ТБ, что делает ее более адекватной у детей и ЛЖВС, которые часто страдают олигобациллярными или диссеминированными формами ТБ. Меньшая специфичность системы Xpert MTB/RIF Ultra или более высокая частота ложноположительных результатов при ее использовании приобретает особенно высокую ценность у пациентов, ранее страдавших ТБ. Если система Xpert MTB/RIF Ultra обнаруживает только следы ТБ и не обнаруживает более значительной концентрации ТБ бактерии, этот результат носит название «следового результата», который во многих случаях не позволяет получить окончательное заключение ввиду повышенной частоты ложноположительных результатов.⁵⁴

ЗОНДЫ: фрагменты ДНК, связывающиеся с целевыми поверхностями ДНК и флуоресцентной меткой, что обеспечивает возможность обнаружения этих целевых последовательностей ДНК.

СЛЕДОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: обнаружение только следов ДНК бактерии ТБ, без обнаружения значительных количеств ДНК данного возбудителя.

Системы Xpert основаны на использовании картриджей и являются полностью автоматизированными; они устанавливаются в систему GeneXpert. Инструменты GeneXpert имеют конфигурации, включающие 1, 2, 4, 16, 48 и 80 модулей, что отражает количество тестов, которое может выполняться одновременно.⁵⁵ Эти инструменты имеют значительные требования к инфраструктуре, в том числе непрерывное обеспечение электричеством и систему кондиционирования воздуха с возможностью поддержания температуры ≤ 30 °С.⁵⁶ Компания Cepheid также вывела на рынок систему GeneXpert Edge – одномодульный портативный инструмент с питанием от батареи, однако он также требует системы кондиционирования воздуха с поддержанием температуры ≤ 30 °С, что ограничивает ее использование у постели больного. С целью преодоления этого барьера в выполнении тестов Xpert у постели больного компания Cepheid разработала одномодульный инструмент Omni с питанием от батареи, который не требует системы кондиционирования воздуха. Поскольку доступные в настоящее время системы GeneXpert размещаются на уровне районных лабораторий, они в значительной степени зависят от системы транспортировки образцов из медицинских учреждений на муниципальном и субрайонном уровне, что может замедлять период до получения результата иногда до двух недель⁵⁷ – и способствует утрате пациентов для наблюдения и своевременного начала терапии.

ВРЕЗКА 4: ДИАГНОСТИКА ТБ В ОТДЕЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Дети

Дети, инфицированные ТБ, характеризуются значительно более высокой вероятностью прогрессирования заболевания в активную форму, нежели взрослые, и у них чаще развиваются внелегочные формы заболевания. Вследствие относительно небольшого количества ТБ бактерий у детей, что носит название олигобациллярного ТБ, чувствительность диагностических тестов обычно ниже, по сравнению со взрослыми. Поэтому имеется большое количество ситуаций, ребенок страдает ТБ, но даже высокочувствительные быстрые молекулярные тесты не могут его обнаружить. В таких ситуациях терапию ТБ можно начинать после постановки эмпирического диагноза, в соответствии с клиническим опытом специалиста. ВОЗ рекомендует использование быстрого молекулярного теста Xpert MTB/RIF Ultra у детей, позволяющего обнаружить возбудитель в образцах мокроты, **желудочного содержимого, мазках из носоглотки**, образцах кала, и рекомендует выполнение двух тестов с использованием любого доступного образца.⁴⁶ Понимание того, что дети часто характеризуются трудностями при сборе мокроты, а также с целью избежания инвазивных процедур, необходимых для получения других образцов, могут использоваться образцы кала. FIND и фонд туберкулеза KNCV свидетельствуют о целесообразности разработки набора для обработки кала для последующего проведения быстрого молекулярного теста с целью упрощения и повышения надежности процедур анализа кала.^{47,48}

Лица с внелегочным ТБ

Лица с внелегочным ТБ характеризуются поражением других органов систем, помимо легких, в частности, **лимфатических узлов, плевры** (оболочки, окружающей легкие), головного и спинного мозга (что носит название ТБ менингит), костей и суставов, а также **брюшной полости**. Поскольку ТБ бактерии в этих случаях не располагаются в легких, образцы мокроты не могут использоваться для диагностики, и для исследования необходимо получение других внелегочных образцов из инфицированной области организма. ВОЗ рекомендует использование быстрых молекулярных тестов Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra для диагностики внелегочного ТБ в образцах, в том числе **спинномозговой жидкости, аспирата лимфатического узла, биоптата лимфатического узла, плевральной жидкости, мочи, синовиальной жидкости, перитонеальной жидкости, перикардиальной жидкости** и крови.⁴⁹

Люди, живущие с ВИЧ/СПИД

ЛЖВС характеризуются большей вероятностью прогрессирования ТБ инфекции в активную форму, нежели ВИЧ-негативные пациенты. ТБ является убийцей ЛЖВС номер один во всем мире. На его долю приходится около 250 000 летальных исходов ежегодно.⁵⁰ ЛЖВС характеризуются большей вероятностью развития диссеминированного ТБ (ТБ, поражающего весь организм) или олигобациллярного ТБ, нежели ВИЧ-негативные пациенты. Это приводит к снижению концентрации ТБ бактерии в определенных образцах и снижению чувствительности диагностических тестов у ЛЖВС. Многие ЛЖВС страдают распространенными формами ВИЧ-инфекции (или СПИД), характеризуются трудностями при сборе мокроты, в результате тесты, основанные на исследовании мокроты, не являются оптимальными для данной популяции. Тесты, основанные на исследовании мочи, в частности, LAM (см. раздел 1.2.3), которые являются наиболее чувствительными у пациентов со СПИД, могут использоваться для быстрой диагностики ТБ у ЛЖВС, в комбинации с быстрыми молекулярными тестами, в частности, Xpert или Truenat.⁵¹ ЛЖВС, у которых диагноз ТБ устанавливается уже в фазе развития СПИД, быстрые исследования мочи на ТБ с помощью LAM могут способствовать быстрому началу терапии ТБ и могут спасти жизни.⁵²

ЖЕЛУДОЧНОЕ СОДЕРЖИМОЕ: содержимое желудка, которые может содержать слизь из легких, которая проглатывается.

МАЗОК ИЗ НОСОГЛОТКИ: образцы слизи, получаемые из носовых ходов с помощью тампона.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ: небольшие бобовидные образования, расположенные в различных местах организма и соединяющиеся с лимфатической системой, которые фильтруют вредные вещества и содержат лейкоциты, способные противостоять инфекции.

ПЛЕВРА: оболочка, покрывающая легкие; пространство между листками оболочки носит название плевральной полости и может содержать жидкость

БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ: большое пространство, расположенное внутри организма, содержащее большое количество органов.

СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ: прозрачная жидкость, циркулирующая в головном и спинном мозге.

АСПИРАТ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА: образец, получаемый из лимфатических узлов, с помощью тонкой иглы.

БИОПАТ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА: кусочек лимфатического узла, удаленный хирургическим путем для проведения исследования.

ПЛЕВРАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ: жидкость, имеющаяся между двумя листками оболочки, покрывающая легкие.

СИНОВИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ: жидкость, имеющаяся между суставными поверхностями суставов.

ПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ: жидкость, смачивающая стенки ткани и органов брюшной полости.

ПЕРИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ: жидкость, имеющаяся в оболочке, покрывающей сердце.

1.2.1.b. Тесты Truenat MTB, MTB Plus и MTB-RIF Dx

В 2020 году ВОЗ также рекомендовала использование систем Truenat MTB, MTB Plus и MTB-RIF Dx в качестве первичных тестов на наличие ТБ и резистентности к рифампицину у всех пациентов, обследующихся по поводу ТБ легких.⁵⁸ ВОЗ зарегистрировала тесты Truenat, внося необходимую конкуренцию в международный рынок быстрых молекулярных тестов, которая там отсутствовала с момента вывода системы Xpert MTB/RIF в 2010 году. Тесты Truenat разработаны для использования в условиях микроскопического центра системы здравоохранения, который ближе расположен к постели больного, нежели районные лаборатории, где устанавливаются системы GeneXpert. Это может снижать зависимость от неэффективной системы транспортировки образцов, длительность ожидания результата и вероятность утраты пациента, что, в итоге, может улучшать исходы у пациентов с ТБ.⁵⁹

ВОЗ показала, что чувствительность и специфичность тестов Truenat сравнимы с таковыми тестов Xpert; однако системы Truenat являются новыми, и более точная картина будет получена при получении новых данных, в том числе о точности выявления ТБ у детей и ЛЖВС, а также из внелегочных образцов. По сравнению с системой Truenat MTB, Truenat MTB Plus включает дополнительные зонды, повышающие чувствительность теста, которая в период ожидания дополнительных данных о производительности, должна обеспечить проведение адекватных тестов у детей и ЛЖВС с олигобациллярным или диссеминированным ТБ. В противоположность тестам Xpert, которые одновременно проводят исследования на наличие ТБ и резистентность к рифампицину, тесты Truenat используют отдельные тестовые чипы для диагностики ТБ и оценки резистентности к рифампицину, тестируя их последовательно, и также требуют наличие лаборанта для ручного микропипетирования образца в тестовый чип. При получении положительных результатов на наличие ТБ тот же образец может быть добавлен в чип MTB-RIFDx для оценки резистентности к рифампицину.

Тесты Truenat – полуавтоматические и выполняются с использованием устройства подготовки образца Truerprep, экстрагирующего ДНК, и устройства для ПЦР Truelab, обеспечивающего получение результата. В противоположность тестам Xpert, которые полностью автоматизированы, тесты Truenat требуют проведения нескольких ручных этапов обученными лаборантами, в том числе микропипетирования образца из устройства Truerprep в тестовый чип Truenat перед установкой в устройство Truelab. Инструменты Truerprep и Truelab получают питание от батареи и могут проработать в течение восьми часов после одной зарядки батареи. Их работа возможна без кондиционирования воздуха при температуре ≤ 40 °C,⁶⁰ что позволяет устанавливать их в центрах микроскопии. Выпускаются Truelab 1-, 2- и 4-модульные инструменты Truelab.⁶¹

Рисунок 6: Принципы работы с системами GeneXpert и Truenat



Принципы работы с системой Truenat⁶³



ВРЕЗКА 5. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ТЕСТОВ ХPERT У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕЛЕГОЧНЫМ ТБ И ДЕТЕЙ

Системы Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra имеют различную чувствительность и специфичность в выявлении внелегочного туберкулеза у взрослых. В образцах спинномозговой жидкости, аспиратах лимфатических узлов, биоптатах лимфатических узлов, плевральной жидкости, мочи, синовиальной жидкости, перитонеальной жидкости, перикардиальной жидкости и крови чувствительность системы Xpert MTB/RIF варьирует от 50 % для плевральной жидкости до 97 % для синовиальной жидкости, а ее специфичность – от 79 % для биоптатов лимфатических узлов до 99 % для плевральной жидкости. В образцах спинномозговой жидкости, аспирате из лимфатического узла, биоптате лимфатического узла, плевральной жидкости, мочи и синовиальной жидкости чувствительность системы Xpert MTB/RIF Ultra варьирует от 71 % для плевральной жидкости до 100 % для мочи, а специфичность также варьирует от 71 % для плевральной жидкости до 100 % для мочи. При определении резистентности к рифампицину у взрослых с использованием экстралегочных образцов, согласно оценкам ВОЗ, чувствительность системы Xpert MTB/RIF составляет 96 %, специфичность – 99 %; чувствительность системы Xpert MTB/RIF Ultra – 97 %, специфичность – 99 %.

Для использования у детей, диагностика ТБ у которых затруднена ввиду олигобациллярности, системы Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra характеризуются меньшей чувствительностью в мокроте и других образцах, в том числе желудочного содержимого, мазках из носоглотки и кале. Чувствительность системы Xpert MTB/RIF варьирует от 46 % для образцов из носоглотки до 73 % для образцов желудочного содержимого; специфичность составляет 98–100 % для всех образцов. Чувствительность системы Xpert MTB/RIF Ultra варьирует от 46 % для мазков из носоглотки до 73 % для мокроты; специфичность – от 97 % до 98 % для всех образцов. ВОЗ также указала на увеличение пользы при выполнении двух тестов Xpert в процессе диагностики ТБ у детей с использованием двух доступных образцов, в том числе кала. При определении резистентности к рифампицину у детей с использованием мокроты, согласно оценкам ВОЗ, чувствительность системы Xpert MTB/RIF составляет 90 %, специфичность – 98 %.⁶⁴

1.2.2 Петлевая изотермическая амплификация (TB LAMP)

Таблица 4. Петлевая изотермическая амплификация

Петлевая изотермическая амплификация	Чувствительность* (мокрота)	Специфичность* (мокрота) ⁶⁵	Цена (долл. США)	Производитель	Рекомендация ВОЗ ⁶⁶
TB LAMP	78%	98%	≤ 6 долл. США ⁶⁷	Eiken Chemical	TB LAMP может использоваться в качестве замены микроскопии мазка мокроты. Быстрые молекулярные тесты являются предпочтительными первичными тестами на ТБ.

* Микробиологический референтный стандарт (MRS).

В 2016 году ВОЗ также рекомендовала использование петлевой изотермической амплификации или TB LAMP в качестве замены микроскопии мазка. TB LAMP представляет собой молекулярный тест, который может использоваться на уровне центра микроскопии системы здравоохранения. TB LAMP также позволяет обнаруживать последовательности ДНК, характерные для ТБ, используя метод петлевой амплификации нуклеиновой кислоты для мультипликации данных последовательностей с последующим их обнаружением. TB LAMP более дешевая (стоимость теста составляет 6 долл. США⁶⁸—нежели быстрые молекулярные тесты; для получения результата требуется 40 минут, однако данный тест также характеризуется меньшей чувствительностью в выявлении ТБ (78 %). TB LAMP не позволяет оценить резистентность к рифампицину, в связи с этим ВОЗ рекомендует использование TB LAMP только в качестве замены микроскопии мазка в географических территориях, характеризующихся низкой распространенностью резистентного ТБ. В свете рекомендации ВОЗ по использованию быстрых молекулярных тестов в качестве теста первичной диагностики ТБ и резистентности к рифампицину у всех пациентов, подвергнутых обследованию на ТБ, использование TB LAMP в различных странах остается ограниченным.⁶⁹ В свете рекомендации ВОЗ по использованию быстрых молекулярных тестов в качестве теста первичной диагностики ТБ и резистентности к рифампицину у всех пациентов, подвергнутых обследованию на ТБ, использование TB LAMP в различных странах остается ограниченным.

1.2.3. Анализы мочи на LAM с целью быстрой диагностики ТБ у ЛЖВС

Таблица 5: анализы LAM

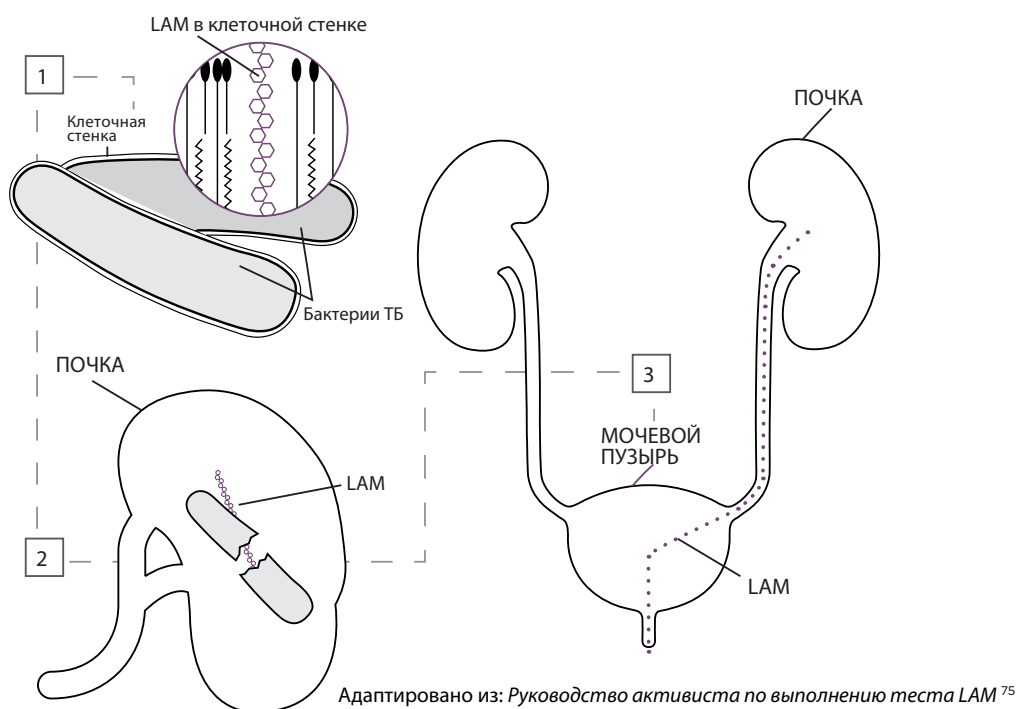
Анализ LAM	Чувствительность* (моча) ⁷⁰	Специфичность (моча) ⁷¹	Цена (USD)	Производитель	Рекомендация ВОЗ
Determine TB LAM Ag	56 % 0–100 CD4 клеток/м ³	93,6 % 0–100 CD4 клеток/м ³	3,50 долл. США	Abbott (formerly Alere)	Для использования у ЛЖВС с: (1) признаками и симптомами ТБ; (2) серьезными заболеваниями; (3) СПИД, с < 200 CD4 клеток/мм ³ у стационарных пациентов, и < 100 CD4 клеток/мм ³ у амбулаторных пациентов ⁷²
	25,3 % 101–200 CD4 клеток/м ³	96,7 % 101–200 CD4 клеток/м ³			
SILVAMP TB LAM	87,1 % 0–100 CD4 клеток/мм ³	80,5 % 0–100 CD4 клеток/мм ³	Нет данных	Fujifilm	ВОЗ, как ожидается, проанализирует SILVAMP TB LAM в 2021 году
	62,7 % 101–200 CD4 клеток/мм ³	95 % 101–200 CD4 клеток/мм ³			

* Микробиологический референтный стандарт (MRS).

Тест на наличие **липоарабиноманна (LAM)** в моче представляет собой быстрый тест на наличие ТБ, который можно проводить непосредственно у постели пациента, предназначенный для применения у ЛЖВС. LAM мочи является единственным истинным инструментом, предназначенным для использования у постели больного, и единственным тестом на наличие ТБ, который, как было показано, снижает риск летальных исходов.⁷³ Для ЛЖВС, страдающих также СПИДом, быстрое исследование на наличие ТБ позволяет немедленно начать терапию и, таким образом, спасти жизнь пациенту. Для LAM в качестве образца для исследования используется моча, которую легко получить у ЛЖВС с распространенной ВИЧ-инфекцией или СПИДом, которые, однако, с трудом обеспечивают получение образцов мокроты. Тест на наличие LAM в моче основан на обнаружении ТБ биомаркера LAM – компонента наружной клеточной стенки ТБ бактерий. Многие ЛЖВС страдают диссеминированным ТБ (ТБ, распространившимся по организму). После того как ТБ бактерии в почках сбрасывают LAM, почки элиминируют LAM в мочу, в результате данное вещество начинает обнаруживаться в моче (см. рис. 7: Обнаружение LAM в моче).⁷⁴

ЛИПОАРАБИНОМАННАН (LAM): компонент наружной клеточной стенки ТБ бактерии, являющийся биомаркером, отражающим наличие ТБ бактерий

Рисунок 7: Обнаружение LAM в моче



1.2.3.a. Тест Determine TB LAM Ag

Компания Abbott вывела на рынок тест Determine TB LAM Ag, представляющий собой простой, **иммунохроматографический тест** в виде тест-полоски (аналогичный тесту на наличие беременности), который способен обнаружить присутствие LAM в моче в течение 25 минут. Небольшое количество мочи наносится на тест-полоску, полученный результат определяется по градиенту линии, появляющейся на полоске, при этом более темная линия отражает положительный результат. Тест на наличие LAM компании Abbott является дешевым (всего 3,50 долл. США за тест,⁷⁶ и, как было показано, является экономически эффективным для использования в рамках систем здравоохранения.⁷⁷ Данный тест наиболее чувствителен у ЛЖВС, страдающих также СПИДом. Чувствительность теста повышается по мере снижения количества CD4 клеток. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и имеющих признаки и симптомы ТБ, независимо от количества CD4 клеток, чувствительность теста при его использовании у стационарных пациентов составляет около 52 %, у пациентов с ВИЧ-инфекцией и СПИДом (количество CD4 клеток ≤ 200 клеток/мм³) чувствительность теста в условиях стационара составляет приблизительно 64 %.⁷⁸

В 2015 году ВОЗ рекомендовала использование теста LAM компании Abbott с целью «помощи в диагностике» ТБ в ограниченной популяции пациентов с ЛЖВС и распространенной ВИЧ-инфекцией или СПИДом.⁷⁹ В 2019 году ВОЗ расширила это показание включением в него ЛЖВС с: (1) признаками и симптомами ТБ; (2) серьезными заболеваниями; (3) СПИДом с < 200 CD4 клеток/мм³ – у стационарных пациентов, и < 100 CD4 клеток/мм³ – у амбулаторных пациентов. Рекомендации 2019 года применимы для взрослых, подростков и детей, страдающих ВИЧ-инфекцией/СПИДом. В комбинации с анализами LAM ВОЗ рекомендует использование быстрых молекулярных тестов Xpert MTB/RIF Ultra или Truenat MTB Plus с целью подтверждения диагноза ТБ и повышения **диагностической информативности** тестирования,^{80,81} а также проведения теста резистентности к рифампицину. При получении положительных результатов теста на наличие LAM ВОЗ рекомендует немедленно начать терапию до получения результата быстрого молекулярного теста.⁸²

ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ ТЕСТ: простой тест в виде тест-полоски, позволяющий обнаружить наличие целевого вещества в жидком образце без использования специализированного или дорогого оборудования.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ: вероятность теста или комбинации теста предоставить информацию, необходимую для постановки диагноза.

Тест LAM компании Abbott стал коммерчески доступным с 2013 года и был рекомендован ВОЗ с 2015 года, однако использование данного теста остается ограниченным. Страны с высокой заболеваемостью ТБ и ВИЧ испытывают ограничения бюджета, что является основным барьером на пути внедрения теста на наличие LAM, наряду с «отсутствием данных для отдельных стран и административными трудностями, в частности, необходимостью регистрации регуляторных органов, отсутствием координации между национальными программами по ТБ и ВИЧ-инфекции, а также небольшой ожидаемой популяцией пациентов»⁸³ «Через 5 лет после того, как ВОЗ рекомендовала использование тестов LAM, менее 10 стран перешли на тест LAM в рамках их национальных программ. Пациенты с ВИЧ-инфекцией/СПИДом имеют право на доступ к этому спасающему жизнь тесту. Тот факт, что тест на LAM главным образом недоступен, является нарушением их прав и упущенной возможностью на спасение их жизнью».⁸⁴

1.2.3.b Тест SILVAMP TB LAM

Компания Fujifilm, получившая поддержку от FIND, разработала тест SILVAMP TB LAM – новый тест на наличие LAM, обладающий на 30 % большей чувствительностью, нежели тест LAM компании Abbott.⁸⁵ Эта повышенная чувствительность обусловлена использованием технологии на основе частиц серебра с **антителами**, которые связываются с **антигенами** LAM с целью их амплификации. Тест SILVAMP TB LAM содержит более дорогие материалы, и его использование несколько сложнее; для его выполнения требуется период инкубации длительностью 40 минут и промежуточный этап до получения результата. Тест на LAM компании Fujifilm не является до сих пор полностью коммерчески доступным, анализ его ВОЗ ожидается в 2021 году. Представляется обязательным, что тест SILVAMP TB LAM компании Fujifilm выходит на рынок с ценой, сопоставимой с ценой теста Determine TB LAM Ag компании Abbott, с целью быстрого внедрения данного нового теста. Хотя представляется заманчивым подождать продукты компании Fujifilm и других компаний, предназначенные для проведения тестов на наличие LAM с большей чувствительностью, необходимо внедрить имеющиеся тесты на наличие LAM в настоящее время с целью улучшения диагностики ТБ, а также с целью предотвращения устраняемых страданий и летальных исходов, обусловленных ТБ, у ЛЖВС.

Новая информация о тесте LAM, в том числе о пользе данного теста, его доступности в странах с высокой заболеваемостью ТБ и ВИЧ, а также какие действия необходимо предпринять с целью повышения обеспеченности данным тестом в стране, приведена в *Руководстве активиста по тесту LAM и его доступности*.^{86,87}

АНТИТЕЛА: белки крови, используемые иммунной системой с целью нейтрализации патогенов, в том числе бактерий.

АНТИГЕНЫ: молекулы или компоненты патогена, в частности, бактерии, индуцирующие иммунный ответ.

1.2.4. Исследование чувствительности к препаратам (DST)

Таблица 6: Анализы чувствительности к препаратам

Анализ чувствительности к препаратам	Чувствительность* (мокрота)	Специфичность* (мокрота)	Цена (долл. США) ⁸⁸	Производитель	Рекомендация ВОЗ
GenoType MTBDRplus версия 2.0	RIF: 98,2% INH: 95,4%	RIF: 97,8% INH: 98,8%	7,50 долл. США	Hain	ВОЗ рекомендует проведение анализов с олигонуклеотидными зондами GenoType MTBDRplus версии 2, GenoType MTBDRsl версии 2 и GenoscholarNTM+MDRTB II в качестве первичных тестов чувствительности вместо жидкой культуры ^{89,90}
GenoType MTBDRsl версия 2.0	FLQs: 100% AMK: 93,8% CAP: 86,2%	FLQs: 98,9% AMK: 98,5% CAP: 95,9% ⁹¹	7,50 долл. США	Hain	
Genoscholar NTM+MDRTB II	RIF: 96,5% INH: 94,9%	RIF: 97,5% INH: 97,6%	16 долл. США	Nipro	
BACTEC MGIT 960 system	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	Варьирует	BD	Жидкая культура с использованием BACTEC MGIT 960 system является предпочтительным методом для фенотипического DST ⁹²

Анализ чувствительности к препаратам	Чувствительность* (мокрота)	Специфичность* (мокрота)	Цена (долл. США) ⁸⁸	Производитель	Рекомендация ВОЗ
Xpert MTB/XDR	INH: 83,3% MXF: 87,6–96,2% AMKe: 70,7%	INH: 99,2% MXF: 94,3% AMK: 99,6% ⁹³	Нет данных	Cepheid	ВОЗ планирует проанализировать системы reviewXpert MTB/XDR, RealTime MTB RIF/INH, BD MAX MDR-TB (RIF/INH),cobas MTB-RIF/INH, FluoroType MTBDR версии 2.0, и Genoscholar PZA TB II в конце 2020 года
RealTime MTB RIF/INH Resistance	RIF: 94,8% INH: 88,3%	RIF: 100% INH: 94,3% ⁹⁴	Нет данных	Abbott	
BD MAX MDR-TB (RIF/INH)	RIF: 90% INH: 82%	RIF: 95% INH: 100% ⁹⁵	Нет данных	BD	
cobas MTB-RIF/INH	RIF: 97,2% INH: 96,9%	RIF: 98,6% INH: 99,4% ⁹⁶	Нет данных	Roche	
FluoroType MTBDR Версия 2.0	RIF: 98,9% INH: 91,7%	RIF: 100% INH: 100% ⁹⁷	Нет данных	Hain	
Genoscholar PZA TB II	PZA: 98,9%	PZA: 91,8% ⁹⁸	Нет данных	Nipro	
<p>* Микробиологический референтный стандарт (MRS) Сокращения: AMK: амикацин BDQ: бедаквилин CAP: капреомицин CFZ: клофазимин DLM: деламанид FLQs: фторхинолоны INH: изониазид LZD: линезолид MXF: моксифлоксацин PMD: претоманид PZA: пипразинамид RIF: рифампицин</p>					

После многих лет противотуберкулезной терапии одними и теми же препаратами отдельные штаммы ТБ бактерий приобрели резистентность к одному или нескольким противотуберкулезным препаратам. Резистентный ТБ (DR-ТБ) имеет несколько вариантов, в том числе ТБ, резистентный к рифампицину (RR-ТБ), ТБ, резистентный к изониазиду (HR-ТБ), полирезистентный ТБ (MDR-ТБ) и интенсивно резистентный ТБ (XDR-ТБ). MDR-ТБ характеризуется резистентностью к обоим **противотуберкулезным препаратам первой линии терапии** (рифампицину и изониазиду), являющимся наиболее мощными противотуберкулезными препаратами, и также может быть резистентным к фторхинолонам **второй линии** (моксифлоксацину или левофлоксацину). XDR-ТБ характеризуется резистентностью к рифампицину и изониазиду, а также резистентностью к фторхинолонам и резистентностью к парентеральным препаратам второй линии терапии (в частности, амикацину). В настоящее время для лечения DR-ТБ, в том числе XDR-ТБ, используются пероральные препараты, и ВОЗ рекомендует, чтобы отдельные страны перешли с использования парентеральных препаратов второй линии на пероральные препараты, поскольку первые обладают побочными эффектами, которые также могут включать потерю слуха.⁹⁹

Последняя информация о рекомендуемых ВОЗ режимах терапии DR-ТБ приведена в *Руководстве активиста по лечению резистентного туберкулеза*.¹⁰⁰

При выявлении резистентности к рифампицину по результатам быстрых молекулярных тестов Xpert или Truenat необходимо выполнение обширных исследований чувствительности к противотуберкулезным препаратам (DST) с целью дополнительной оценки резистентности возбудителя к противотуберкулезной терапии. DST включают молекулярные тесты и анализы с олигонуклеотидными зондами (LPA), которые связываются с последовательностями ДНК, характерными для ТБ бактерий, и ассоциируются с резистентностью к отдельным препаратам. Они также включают жидкую культуру, которая может использоваться для оценки чувствительности возбудителя ТБ к новым препаратам (в частности, бедаквилину, деламаниду и претоманиду) и дополнительным противотуберкулезным препаратам (в частности, линезолиду и клофазимину), которые рекомендуются ВОЗ для использования при лечении MDR-ТБ и XDR-ТБ. Поскольку эти противотуберкулезные препараты явля-

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ:

препараты, используемые для лечения чувствительного к лекарственной терапии ТБ (т. е. рифампицин, изониазид, этамбутол и пипразинамид).

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ:

препараты, используемые для лечения ТБ, резистентного к противотуберкулезным препаратам первой линии.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ:

основанный на наблюдении роста ТБ бактерий.

ГЕНОТИПИЧЕСКИЙ:

основанный на обнаружении целевых последовательностей ДНК в качестве маркеров возбудителя ТБ или его резистентности к противотуберкулезным препаратам.

ются новыми или недавно используемыми для лечения ТБ, специфичные таргетные последовательности ДНК, ассоциированные с резистентностью к этим препаратам, еще не идентифицированы, в связи с чем требуется **фенотипическая**, а не **генотипическая DST**.

1.2.4.a. Быстрые молекулярные тесты

Компания Cepheid разработала картридж Xpert MTB/XDR для использования совместно с системой GeneXpert. Тест Xpert MTB/XDR разработан для осуществления возможности последующего перехода на тесты Xpert MTB/RIF или Xpert MTB/RIF Ultra, а также оценки резистентности к изониазиду, моксифлоксацину, офлоксацину, канамицину и амикацину. Вследствие изменения рекомендуемых режимов терапии ВОЗ, однако, офлоксацин и канамицин более не включаются в программы лечения ТБ, в результате проведение DST к этим препаратам более не требуется. Использование теста Xpert MTB/XDR потребует обновления до новой версии модуля GeneXpert, использующего 10-цветный формат для представления результатов теста; тесты Xpert MTB/XDR не будут совместимы со старыми 6-цветными модулями. Как ожидается, ВОЗ выполнит анализ теста Xpert MTB/XDR в конце 2020 года.

1.2.4.b. Высокопроизводительные молекулярные тесты

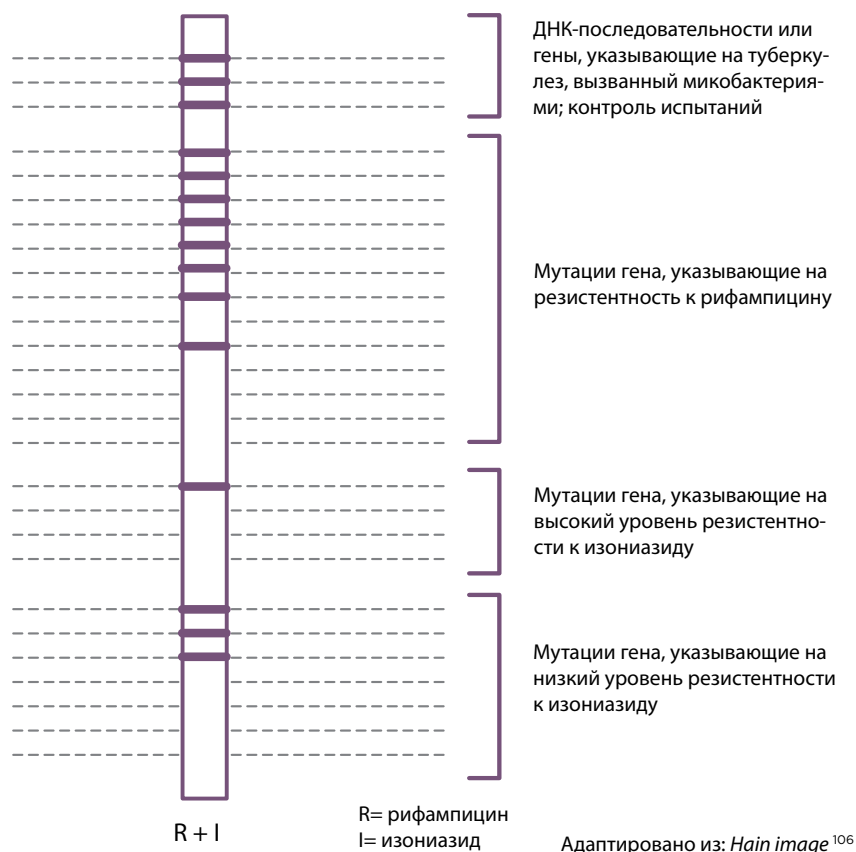
Высокопроизводительные молекулярные тесты представляют собой автоматизированные и высокочувствительные и специфичные молекулярные тесты, в которых используются аналогичные технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР); к ним относятся быстрые молекулярные тесты Xpert и Truenat. Однако высокопроизводительные молекулярные тесты используются совместно с инструментами, способными выполнять значительно большее количество тестов за одно и то же время и разработанными для установки в центральных лабораториях. Доступные в настоящее время высокопроизводительные молекулярные тесты оценки резистентности к рифампицину и изониазиду включают RealTime MTB RIF/INH (Abbott) и cobas MTB-RIF/INH (Roche), способные выполнять 96 исследований одновременно;¹⁰¹ и BD MAX MDR-TB (RIF/INH) (BD), способный выполнять 24 теста одновременно; все эти системы обеспечивают получение результатов в течение нескольких часов. Хотя все эти тесты в настоящее время проходят оценку ВОЗ, тесты RealTime MTB RIF/INH (Abbott) и BD MAX MDR-TB (RIF/INH) (BD) уже были проанализированы и одобрены комитетом экспертов в области диагностики (ERPD), что является промежуточным механизмом регистрации Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией.¹⁰² Дополнительно к этим тестам чувствительности к противотуберкулезным препаратам, эти производители также вывели на рынок высокопроизводительные молекулярные тесты с целью диагностики ТБ. Точность, скорость и производительность при тестировании большого количества образцов одновременно являются очевидными преимуществами высокопроизводительных молекулярных тестов, однако их централизованное размещение делает их недоступными для большинства мест, куда пациенты обращаются по поводу ТБ. Дополнительно к этому, высокая стоимость этих тестов, а также отсутствие схем субсидирования затрат до сих пор не позволяют их широкое внедрение в клиническую практику.¹⁰³

1.2.4.c. Анализы с олигонуклеотидными зондами (LPA)

В 2016 году ВОЗ рекомендовала использование анализов с олигонуклеотидными зондами (LPA) в качестве первичного DST к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии терапии (вместо жидкой культуры), поскольку LPA характеризуется высокой точностью и быстротой получения результатов (в течение одного дня, по сравнению с приблизительно 2–6 неделями для культуральных методов DST). LPA обеспечивают идентификацию целевых последовательностей ДНК, ассоциированных с резистентностью к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии терапии. LPA, рекомендуемые ВОЗ, являются GenoType MTBDR plus версии 2 (Hain) и Genoscholar NTM+MDRTB II (Nipro), обеспечивающие оценку резистентности к рифампицину и изониазиду (средствам противотуберкулезной терапии первой линии),¹⁰⁴ а также GenoType MTBDRsl версии 2 (Hain), обеспечивающий оценку чувствительности к фторхинолонам и инъекционным средствам терапии второй линии, в частности, амикацину.¹⁰⁵

Рисунок 8: Оценка резистентности к противотуберкулезным препаратам с использованием анализов с олигонуклеотидными зондами

Пример положительного результата теста GenoType MTBDR plus (Hain) версии 2.0 на наличие резистентности к рифампицину и изониазиду



LPA представляет собой лабораторные тесты открытого формата, требующие значительного количества мануальных этапов, которые выполняются лаборантом. LPA используют технологию ПЦР с целью мультипликации целевых последовательностей ДНК в пробирке и амплифицируют их для последующего обнаружения. После проведения достаточного количества циклов амплификации ДНК полоска LPA помещается в раствор, содержащий амплифицированную ДНК. Полоска LPA содержит несколько зондов, специфичных к целевым последовательностям ДНК, которые расположены в различных местах полоски. Эти целевые последовательности ДНК, присутствующие в растворе, связываются с зондами, образуя цветные полосы на тест-полоске, что соответствует положительному результату на наличие резистентности к отдельным противотуберкулезным препаратам. Чувствительность LPA ограничивается набором целевых последовательностей ДНК, ассоциированных с резистентностью к отдельным противотуберкулезным препаратам, в результате LPA не могут идентифицировать все мутации ДНК, ассоциированные с резистентностью.¹⁰⁷

1.2.4.d. Жидкая культура

Жидкая культура (золотой стандарт диагностики ТБ) представляет собой необходимый инструмент диагностики ТБ для использования в лабораториях. Жидкая культура представляет собой метод фенотипической DST (выращивание возбудителя), в противоположность генотипической DST (мультипликация возбудителя). Культуральная DST требует физического выращивания ТБ бактерий в присутствии чистого препарата. Если ТБ бактерии способны расти в присутствии препарата, это означает положительный результат теста на наличие резистентности к данному препарату. Если ТБ бактерии не растут, это означает чувствительность возбудителя к ТБ препарату. Твердая культура – метод выращивания ТБ бактерий в образце твердого желатиноподобного вещества; данный метод дешевле жидкой культуры, но требует большего времени для получения результатов (4–8 недель). Жидкая культура, с другой стороны, обычно позволяет получить результат приблизительно через 2–6 недель.

В то время как быстрые тесты, в частности, молекулярные тесты и LPA, рекомендованы ВОЗ для использования в качестве первичных тестов чувствительности возбудителя ТБ к средствам противотуберкулезной терапии первой и второй линии, использование жидкой культуры рекомендуется в качестве первичного DST к новым противотуберкулезным препаратам, в частности, бедаквилину, деламаниду и претоманиду, а также дополнительным противотуберкулезным препаратам (в частности, линезолиду и клофазимину). Это обусловлено тем, что специфичные целевые последовательности ДНК, ассоциированные с резистентностью к этим новым и дополнительным препаратам, еще предстоит идентифицировать и включить в набор для быстрых молекулярных тестов и LPA. Применительно к культуральным DST ВОЗ рекомендует использование жидкой культуры на системе BACTEC MGIT 960 (BD) в качестве предпочтительного метода¹⁰⁸ Система BACTEC MGIT 960 способна анализировать до 320 пробирок с жидкой культурой одновременно и способна автоматически идентифицировать позитивные и негативные пробирки в отношении роста ТБ бактерий. Для выполнения DST на основе жидкой культуры к этим новым и дополнительным препаратам необходимо использование чистых лекарственных субстанций данных препаратов.

ВРЕЗКА 6. СЕКВЕНИРОВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ – БУДУЩЕЕ DST?

Целью анализов на чувствительность к противотуберкулезным препаратам является идентификация режима противотуберкулезной терапии, наилучшим образом соответствующего профилю чувствительности определенного штамма ТБ бактерий. Имеющиеся в настоящее время методы DST могут комбинироваться для достижения этого результата, но даже в идеальных условиях это требует значительных ресурсов и времени, которого у многих пациентов с DR-ТБ просто нет. Если пациент не отвечает на противотуберкулезную терапию вследствие резистентности к препаратам, ТБ может прогрессировать с последующим усилением резистентности, что, в свою очередь, приведет к передаче данного штамма ТБ другим лицам, а также усилить страдания пациента и увеличить риск его смерти.

Секвенирование следующего поколения (NGS), включающее полное или целевое секвенирование генома возбудителя ТБ, обеспечивает возможность точной идентификации полного профиля чувствительности данного штамма возбудителя ТБ к противотуберкулезным препаратам в течение 1–2 дней. Обширное использование секвенирования следующего поколения (DST) может позволить быстро идентифицировать и внедрить оптимальные режимы противотуберкулезной терапии, а также улучшить исходы лечения у пациентов с DR-ТБ. Внедрение NGS в клиническую практику происходит медленно ввиду затрат на приобретение данной технологии, а также сохраняющейся потребности в картировании геномов возбудителя ТБ в различных странах мира, а также поиска специфичных последовательностей ДНК, ассоциированных с фенотипической резистентностью. По мере того, как геномные данные о возбудителе ТБ станут доступными, а технология NGS – более доступной, секвенирование следующего поколения станет критически важным инструментом диагностики и эффективного лечения DR-ТБ; однако значимая информация о технологической инфраструктуре и обучение специалистов будут необходимы для стран, которые планируют внедрение NGS.¹⁰⁹

1.3. Контроль лечения

Таблица 7: Исследования с целью контроля лечения

Исследования с целью контроля лечения	Чувствительность*	Специфичность*	Цена (долл. США)	Производитель	Рекомендация ВОЗ
Микроскопия мазка мокроты	50%	98% ¹¹⁰	0,26–10,50 долл. США ¹¹¹	Различные	ВОЗ рекомендует использование микроскопии мазка и выделение культуры вместо только микроскопии мазка, для мониторинга терапии ТБ ¹¹²
BACTEC MGIT жидкая культура	100%	100%	16,88 долл. США ¹¹³	BD	
Твердая культура	100%	100%	12,35 долл. США ¹¹⁴	Различные	

* Микробиологический референтный стандарт (MRS).

1.3.1 Микроскопия мазка и выделение культуры

В течение периода терапии чувствительного и резистентного ТБ необходим тщательный контроль эффективности проводимого лечения с целью идентификации недостаточного эффекта терапии в кратчайшие возможные сроки для коррекции режима лечения, при необходимости. Базовым моментом противотуберкулезной терапии является конверсия образца с ТБ-позитивного в ТБ-негативный статус, что обычно отмечается после 2–3 месяцев лечения. Инструментами, используемыми в настоящее время для контроля ТБ терапии, являются микроскопия мазка и выделение культуры. Быстрые молекулярные или другие генотипические тесты не могут использоваться для контроля лечения, поскольку они не могут дифференцировать убитые и живые ТБ бактерии. Микроскопия мазка обеспечивает получение быстрых результатов (в течение нескольких минут), однако она менее чувствительна, нежели культуральный метод, в выявлении наличия ТБ бактерий в образцах. Ввиду высокой чувствительности культурального метода конверсия образцов с ТБ-позитивного статуса в ТБ-негативный является наиболее важным доказательством эффективности противотуберкулезной терапии, хотя может требовать 2–6 недель для получения культуры и, соответственно, результата. ВОЗ рекомендует использовать как микроскопию мазка, так и выращивание культуры возбудителя с целью мониторинга терапии ТБ.¹¹⁵ В настоящее время продолжаются исследования, направленные на разработку новых и улучшенных тестов, используемых с целью мониторинга противотуберкулезной терапии, однако ни один из этих тестов не выводится в настоящее время в виде коммерческих продуктов. В то же время, использование микроскопии мазка должно продолжаться в качестве инструмента мониторинга терапии и в настоящее время не может быть полностью заменено (см. врезку 3: Замена микроскопии мазка в качестве первичного теста диагностики ТБ).

2. ДИАГНОСТИКА ТБ ИНФЕКЦИИ

Таблица 8: Исследования на предмет ТБ инфекции

Тест на наличие ТБ инфекции	Чувствительность*	Специфичность*	Цена (долл. США)	Производитель	Рекомендация ВОЗ
Туберкулиновая кожная проба	70%	66% ¹¹⁶	0,08-5,62 долл. США ¹¹⁷	Multiple	Туберкулиновая кожная проба (TST) или тест высвобождения интерферона-гамма (IGRA) могут использоваться с целью обследования на ТБ инфекцию, но это не является требованием к началу ТРТ у ЛЖВС или детей, контактных с лицами, страдающими ТБ ¹¹⁸
QuantiferON-TB Gold Plus	85–100%	87–100% ¹¹⁹	6,35 долл. США ¹²⁰	Qiagen	
T-SPOT.TB	88–90%	88–92%	8,78 долл. США ¹²²	Oxford Immunotec	

* Точность оценивается; отсутствует «золотой стандарт» для оценки точности теста на ТБ.

Приблизительно четверть из 7,8 миллиардов населения земного шара страдает ТБ инфекцией, которая неконтагиозна и в большинстве случаев не развивается в активный ТБ. Пациенты, страдающие инфекцией ТБ, характеризуются пожизненным риском развития активного ТБ, составляющим 5–15%.¹²³ Для лиц, тесно контактирующих с больными активным ТБ, а также ЛЖВС, этот риск значительно выше.¹²⁴ Превентивная терапия ТБ (ТРТ) рекомендуется ВОЗ с целью профилактики прогрессирования ТБ инфекции в активный ТБ. Анализ на наличие ТБ инфекции и исключение активного ТБ могут помочь в идентификации пациентов, которые должны получать ТРТ; однако наличие установленного диагноза ТБ инфекции не является обязательным состоянием, требующим начала превентивной терапии ТБ, которая может назначаться непосредственно в популяциях высокого риска, в частности, у ЛЖВС и детей, имеющих домашние контакты с лицами, страдающими активным ТБ, а также у которых активный ТБ был исключен.¹²⁵ В настоящее время продолжаются исследования, направленные на разработку инструментов выявления ТБ на стадии, на которой отмечается прогрессирование ТБ инфекции в активный ТБ, которая носит название зарождающегося ТБ. Хотя было идентифицировано несколько перспективных биомаркеров **зарождающегося ТБ**,¹²⁶ тесты на предмет данных биомаркеров в настоящее время не планируются к коммерциализации.

ЗАРОЖДАЮЩИЙСЯ ТБ: стадия ТБ инфекции, в которой отмечается прогрессирование заболевания в активный ТБ.

Дополнительная информация о ТБ инфекции и ТРТ представлена в Руководстве *активиста по использованию рифапентина в лечении ТБ инфекции*.¹²⁷

Современные инструменты, используемые для диагностики ТБ инфекции, включают туберкулиновые кожные пробы (TST), которые включают **внутрикожное введение** непосредственно под кожу и тесты высвобождения интерферона-гамма (IGRA), которые выполняются в лаборатории и требуют образцов крови. Оба теста оценивают иммунный ответ пациента на введение антигенов ТБ, что косвенно свидетельствует об имевшем место контакте с ТБ бактериями. Оба теста характеризуются низкой чувствительностью у детей и лиц с ослабленным иммунитетом, в частности, ЛЖВС. Ни один из тестов не способен определить, будет ли данная ТБ инфекция прогрессировать в активный ТБ. Кроме того, ни один из тестов не позволяет дифференцировать между ТБ инфекцией и активным ТБ, в результате они не могут использоваться в диагностике активного ТБ. При получении положительного результата анализа на наличие ТБ инфекции необходима оценка на предмет симптомов и рентгенография органов грудной клетки с целью исключения активного ТБ перед началом ТРТ. В настоящее время отсутствует золотой стандарт точности тестов на наличие ТБ. Чувствительность теста может оцениваться в соответствии с процентом пациентов, у которых получен положительный результат теста на наличие ТБ инфекции, у которых затем развился активный, подтвержденный культуральными методами ТБ; специфичность теста может оцениваться в соответствии с количеством ложноположительных результатов в популяциях очень низкого риска ТБ инфекции. Внедрение тестов на наличие ТБ инфекции в отдельных странах с высоким бременем ТБ остается ограниченным, однако может быть улучшено за счет снижения цен на эти тесты и разработки усовершенствованных тестов на наличие ТБ инфекции, которые легко внедряются в систему здравоохранения и выполняются непосредственно при пациенте.¹²⁸

2.1 Туберкулиновая кожная проба (TST)

Туберкулиновые кожные пробы являются наиболее частыми формами анализов на наличие ТБ инфекции во всем мире. Эти тесты недороги и могут использоваться в условиях ограниченности ресурсов. Данные тесты предусматривают внутрикожное введение туберкулиновых антигенов (непосредственно под кожу, обычно верхней конечности) и оценку через 48–72 часа области **индурации** или выраженности отека в месте инъекции. Размер зоны отека ассоциируется с выраженностью иммунного ответа и свидетельствует о наличии антител к туберкулиновым антигенам. Поскольку ряд туберкулиновых антигенов, используемых в TST, аналогичны используемым в составе вакцины бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) для профилактики ТБ, TST может отражать иммунный ответ у пациентов, ранее подвергнутых вакцинации БЦЖ, которые на самом деле не страдают ТБ инфекцией. Эти ложноположительные результаты у пациентов, которым проводилась вакцинация БЦЖ, способствуют низкой специфичности TST. Другие кожные пробы, в частности, кожный тест С-Тб, который может скоро появиться на международном рынке, использует антигены ТБ, отличающиеся от используемых в составе вакцины БЦЖ, таким образом, снижается риск ложноположительных результатов и улучшается специфичность теста.¹²⁹ Все кожные пробы на предмет ТБ инфекции требуют второго посещения медицинского работника через 2–3 дня после получения инъекции с целью оценки иммунного ответа.

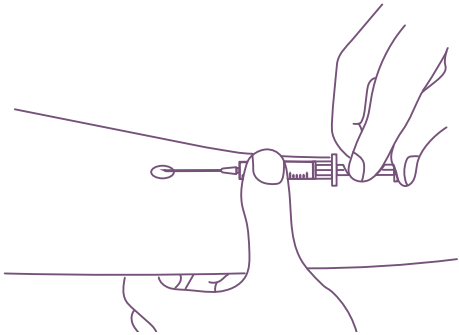
ВНУТРИКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ: введение препарата непосредственно под поверхность кожи.

ИНДУРАЦИЯ: воспаление или отек, образующие поддающееся измерению уплотнение.

Рисунок 9: Процедура туберкулиновой кожной пробы

ЭТАП 1:

Внутрикожное введение туберкулина



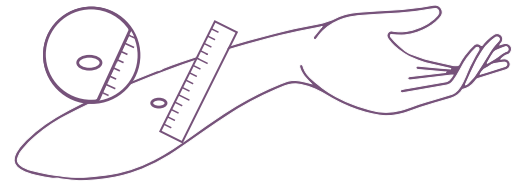
ЭТАП 2:

Ожидание 24-72 часа



ЭТАП 3:

Измерение диаметра зоны индукции в месте введения и интерпретация результатов



2.2. Тест высвобождения интерферона-гамма (IGRA)

Тесты высвобождения интерферона-гамма (IGRA) являются более дорогими тестами на наличие ТБ инфекции, нежели TST, и требуют значительной лабораторной инфраструктуры. IGRA представляют собой лабораторные тесты иммунного ответа на ТБ антигены в образцах крови. ТБ антигены, используемые в IGRA, не входят в состав вакцины БЦЖ, в результате предшествующая вакцинация БЦЖ не влияет на специфичность IGRA. IGRA позволяет обнаружить и оценить количественно белок интерферон-гамма, высвободившийся из лейкоцитов в процессе иммунного ответа на ТБ антигены. Высвобождение белков интерферона-гамма представляет собой относительно специфичный аспект иммунного ответа на ТБ антигены. Результат IGRA может быть получен в течение одного дня, его чувствительность и специфичность в диагностике ТБ инфекции сравнимы с таковыми TST,¹³⁰ однако поскольку они требуют значительной лабораторной инфраструктуры, IGRA реже используется в странах с низким и средним подушевым доходом, нежели TST. ВОЗ рекомендует следующие коммерческие IGRA: QuantiFERON-TB GoldPlus (который заменил предшествующую версию QuantiFERON Gold In-Tube), производимый компанией Qiagen, и T-SPOT.TB, производимый компанией Oxford Immunotec.¹³¹

3. ПОНИМАНИЕ ПРАВА НА ПРОВЕДЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТРАТЕГИЙ ДИАГНОСТИКИ ТБ

Согласно праву на научные достижения, все пациенты группы риска ТБ должны иметь право на доступ к качественным инструментам диагностики наличия данной инфекции. Реализация этого права на практике, однако, требует идентификации **системных барьеров**, которые препятствуют доступу к качественным инструментам диагностики на наличие ТБ и разработке защитных инициатив, направленных на снятие этих барьеров. На общественном уровне такими системными барьерами являются недостаточное финансирование, недостаточная политическая воля и недостаточные рычаги рыночного воздействия. На уровне индивидуума данными барьерами являются выраженная социальная стигматизация, связанная с ТБ, неэффективность системы здравоохранения, приводящая к значительным задержкам диагностики ТБ, и связанные с постановкой диагноза ТБ **катастрофические затраты** для пациентов с ТБ. Эти системные барьеры тесно связаны между собой, и необходимо, чтобы активисты в области ТБ работали совместно на всех уровнях с целью преодоления данных барьеров. Активисты в области ТБ должны сделать эту проблему очевидной для правительства стран, международных спонсоров и диагностических компаний, что связано с тем, что мы не будем принимать какие-либо ограниченные стандарты диагностики ТБ, и мы продолжим бороться за доступ к более эффективным технологиям до тех пор, пока мы этого не достигнем.

3.1. Честное ценообразование инструментов диагностики ТБ

Диагностические исследования на наличие ТБ должны быть бесплатны для всех пациентов группы риска ТБ. Лица, обследуемые на наличие ТБ, не должны испытывать никаких финансовых трудностей при получении доступа к качественной диагностике ТБ. С целью предоставления бесплатных диагностических исследований на наличие ТБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ необходимо честное ценообра-

СИСТЕМНЫЕ БАРЬЕРЫ:

барьеры, обусловленные структурой общества и его организациями.

КАТАСТРОФИЧЕСКИЕ

ЗАТРАТЫ: затраты на медицинскую помощь, которые ложатся огромным финансовым бременем на индивидуума и его семью.

зование на соответствующие инструменты, и их стоимость должна полностью покрываться национальными программами или правительственными системами медицинского страхования. Честное ценообразование подразумевает, что цена этих инструментов должна определяться относительно **себестоимости их реализации (COGS)**, которая соответствует количеству затрат, понесенных производителем на производство каждого диагностического инструмента. Она также может определяться объемом продаж, поскольку по мере увеличения объема продаж возрастает эффективность производства и снижается COGS, что приводит к снижению цены на диагностический инструмент. Дополнительно к этому, ценообразование должно отражать общественные и благотворительные инвестиции в научные исследования и перевод на новые диагностические инструменты с целью обеспечения того, чтобы общественность не платила за эти инструменты дважды. С целью достижения справедливости, цены COGS, а также затраты на научные исследования, публичные и благотворительные инвестиции должны быть прозрачными. Эти данные должны составлять публичную информацию о системе здравоохранения и не являться «**коммерческой тайной**». Например, общественные усилия привели к инициативе «Время для кампании на 5 долларов», которая призвала компанию Serheid снизить цену на тесты Xpert до 5 долл. США с целью поддержки стран, внедряющих быстрые молекулярные тесты для использования в качестве первичного инструмента диагностики ТБ для всех пациентов (см. *Врезка 8. Время для кампании на 5 долларов*).¹³⁶ Диагностические компании несут ответственность за работу со структурами страны с целью достижения честного ценообразования на тесты диагностики ТБ с целью обеспечения возможности этих стран выполнить их обязательства в области прав человека, касающиеся права на научные достижения и права на здоровье.

СЕБЕСТОИМОСТЬ РЕАЛИЗАЦИИ (COGS):

затраты производителя продукта, которые включают материалы, работу, общехозяйственные расходы и плату за пользование интеллектуальной собственностью.

КОММЕРЧЕСКАЯ

ТАЙНА: вид интеллектуальной собственности, состоящей из конфиденциальной информации, обеспечивающей конкурентоспособность бизнеса.

ВРЕЗКА 7. ДИАГНОСТИКА ТБ В КОНТЕКСТЕ COVID-19

До начала пандемии COVID-19 диагностика ТБ представляла собой наиболее трудную часть каскада терапии данной инфекции. В 2018 году у 3 миллионов человек (или у 30 % пациентов с ТБ) диагноз либо не был установлен, либо они не были зарегистрированы как страдающие ТБ.¹³² Это отчасти обусловлено тем, что программы многих стран продолжают основываться на микроскопии мазка в качестве первичного теста диагностики ТБ, несмотря на ее низкую чувствительность, а также рекомендации ВОЗ об использовании более чувствительных быстрых молекулярных тестов в качестве первичного теста на наличие ТБ. До начала пандемии COVID-19 большое количество пациентов с данной инфекцией ожидали до 8 недель до постановки диагноза, а в условиях пандемии COVID-19 этот срок может еще более удлиниться, в результате ТБ прогрессирует в более распространенные стадии, и повышается риск трансмиссии данной инфекции.¹³³

В ответ на пандемию COVID-19 многие лаборатории по диагностике ТБ сконцентрировались на диагностике COVID-19 и снизили объемы анализов на наличие ТБ, поскольку многие инструменты, используемые для диагностики ТБ, например, GeneXpert, вероятно, используются для анализов на наличие COVID-19, что может приводить к снижению объема анализов на наличие ТБ и другой патологии. При этом компании, занимающиеся производством диагностических тестов, также сконцентрировались на производстве большего количества тестов на наличие COVID-19, снизив производство тестов на наличие ТБ. Дополнительно к этому, многие плательщики и исследователи в ответ на пандемию перераспределили значительные ресурсы и усилия в пользу COVID-19, часто за счет инвестиций в исследования и разработку новых и более совершенных тестов на наличие ТБ.¹³⁴

В условиях пандемии COVID-19 не следует сокращать усилия в области ТБ; напротив:

- правительства должны сохранять рутинные исследования на наличие ТБ даже в условиях увеличившегося объема анализов на наличие COVID-19;
- плательщики не должны перераспределять ассигнование с ТБ на COVID-19, учитывая тот факт, что проблема ТБ в настоящее время финансируется недостаточно и требует общего расширения ресурсов;
- диагностические компании не должны уходить от приоритета производства тестов на наличие ТБ и других заболеваний бедности на более выгодные тесты на наличие COVID-19;
- исследователи не должны прекращать исследования ТБ в пользу проведения исследований COVID-19 и должны обеспечить устойчивый спектр новых диагностических инструментов на наличие ТБ;
- активисты должны предпринять значительные усилия для обеспечения доступа к диагностическим тестам на наличие ТБ и привлечь все ключевые фигуры к выполнению их обязательств в отношении ТБ.¹³⁵

3.2. Внедрение и потребление качественных инструментов диагностики ТБ в различных странах

Согласно статье 15 Международной конвенции по экономическим, социальным и культурным правам, страны обязуются соблюдать право на научные достижения для лиц группы риска ТБ, обеспечив их доступ к качественной диагностике данной инфекции.¹⁴³ Правительства многих стран, однако, не обеспечили доступа к диагностическим тестам на наличие ТБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ, нарушая права человека на доступ к научным достижениям. С 2013 года ВОЗ рекомендует использование теста Xpert MTB/RIF в качестве теста первичной диагностики ТБ у всех пациентов группы риска ТБ; однако и сегодня (в 2020 году) микроскопия мазка, обладающая низкой чувствительностью, продолжает использоваться в качестве теста первичной диагностики ТБ во многих странах. Стандарты диагностики ТБ требуют немедленного проведения теста на чувствительность к противотуберкулезным препаратам с целью выбора оптимального режима терапии, однако в 2018 году только 50 % пациентов с установленным диагнозом ТБ выполнялись DST на резистентность к рифампицину,¹⁴⁴ не говоря уже о DST к другим противотуберкулезным препаратам первой и второй линии терапии.

Правительства стран должны расширить ассигнование на систему здравоохранения и систему борьбы с ТБ с целью достаточного ее укрепления, в том числе лабораторной инфраструктуры и мощностей, а также полное обеспечение качественными инструментами диагностики ТБ. Страны также должны обновить национальные программы по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией и внедрить необходимые рекомендации, соответствующие новым руководствам ВОЗ; обеспечить интеграцию инструментов скрининга и диагностики ТБ на всех уровнях системы здравоохранения и включить их в систему активной и пассивной медицинской помощи; кроме того, необходимо обучение медицинских работников страны внедрению новых инструментов и алгоритмов диагностики данной инфекции. Международные спонсоры также несут ответственность за увеличение ассигнований на поддержку стран с целью укрепления их систем здравоохранения и лабораторий, а также расширения использования качественных диагностических инструментов на наличие ТБ. Например, с целью обеспечения средств на поддержку приобретения рекомендованных ВОЗ инструментов диагностики ТБ в течение последних нескольких лет общественные активисты добились включения тестов LAM для ЛЖВС в неотложный план президента США по избавлению от СПИДа (PEPFAR), являющийся операционным планом страны (COP). В результате количество стран, включивших LAM в свои COP, удвоилось с шести в 2018 году до 12 в 2019 году, однако общий охват тестами LAM остается низким.¹⁴⁵

3.3. Доступ к новым и более совершенным инструментам диагностики ТБ

Реализация права на научные достижения в области диагностики ТБ также требует значительных инвестиций в научные исследования новых и усовершенствованных инструментов, соответствующих целевым характеристикам ВОЗ, которая определила идеальные характеристики инструментов, необходимых для восполнения пробелов в диагностике ТБ и победы над данным заболеванием. Например, в настоящее время отсутствуют инструменты диагностики ТБ, которые могут использоваться рядом с пациентом, а также соответствующие тесты, обеспечивающие быстрый, точный, дешевый результат без применения дополнительного оборудования; кроме того, отсутствуют какие-либо тесты, направленные на выявление прогрессирования ТБ инфекции в активный ТБ; отсутствуют диагностические тесты, обладающие высокой точностью при использовании у ЛЖВС и детей. Восполнение этих пробелов в диагностике ТБ требует значительных инвестиций в соответствующие научные исследования правительствами стран, международными спонсорами и диагностическими компаниями.¹⁴⁶ Также необходимо вовлечение общественности в разработку новых тестов диагностики ТБ. Разработчики и производители диагностических инструментов должны способствовать данному вовлечению на всех этапах разработки новых инструментов, в результате общества могут обоснованно информировать о критических характеристиках дизайна и доступа, а также обеспечивать соответствие новых инструментов диагностики ТБ потребностям обществ, характеризующихся высокой заболеваемостью данной инфекцией.

ВРЕЗКА 8. ВРЕМЯ ДЛЯ КАМПАНИИ НА 5 ДОЛЛАРОВ

В 2011 году диагностическая компания Cepheid основала партнерство с инициативой FIND на разработку концессионной программы ценообразования для развивающихся стран с высокой заболеваемостью ТБ, имеющей отношение к стоимости системы Xpert MTB/RIF, стоимость которой составляла 16,86 долл. США.¹³⁷ Учитывая изменения в области быстрых молекулярных тестов на наличие ТБ, в 2012 году компания Unitaid, правительство США и фонд Билла и Мелинды Гейтс заплатили компании Cepheid 11,1 миллиона долл. США с целью снижения стоимости теста до 9,98 долл. США в течение 10 лет (до 2022 года). Хотя эта цена была слишком высокой для многих стран, которые не могли себе позволить полное внедрение системы Xpert MTB/RIF в свою систему здравоохранения, поскольку данный тест рекомендовался ВОЗ в качестве первичного теста на наличие ТБ (см. Врезка 3. Замена микроскопии мазка в качестве первичного теста диагностики ТБ). Даже несмотря на то, что ежегодные объемы продаж компании Cepheid выросли с менее чем 2 миллионов тестов (в 2012 году) до почти 12 миллионов тестов (в 2018 году)¹³⁸—что привело к значительному повышению эффективности производства и снижению затрат на него, цена тестов Xpert TB не снижалась.

В 2019 году была образована общественная инициатива «Время для кампании на 5 долларов», требованием которой являлось снижение компанией Cepheid стоимости тестов Xpert для диагностики ТБ и других заболеваний до 5 долл. США, включая стоимость обслуживания.¹³⁹ Эта целевая цена была установлена по результатам независимого анализа себестоимости реализации (COGS), который показал, что себестоимость теста Xpert TB для компании Cepheid варьирует от 2,95 долл. США до 4,64 долл. США.¹⁴⁰ Также было установлено, что эффективность производства, достигнутая компанией Cepheid, была реализована за счет расширения продукции тестов на наличие ТБ и также применима для тестов Xpert для диагностики другой патологии, в частности, ВИЧ, вирусного гепатита С и других инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Дополнительно к этому, разработка технологии GeneXpert и международный перевод на тесты Xpert MTB/RIF оказались возможны в результате получения финансирования от правительства США в объеме 160 миллионов долл. США,¹⁴¹ при этом даже не упоминались значительные общественные и благотворительные ассигнования, использовавшиеся для подготовки и закупки инструмента GeneXpert и тестов Xpert MTB/RIF странами с высокой заболеваемостью ТБ в течение последнего десятилетия.

В рамках инициативы «Время для кампании на 5 долларов» в компанию Cepheid была направлена серия открытых писем, в которых представители общества подробно описывали их требования на снижение включающей все затраты цены до 5 долл. США на все тесты Xpert, а также прозрачность COGS. Компания Cepheid выразила свое несогласие с данными независимого анализа COGS, однако не предоставила фактические данные о COGS, поскольку это составляло «чувствительную» и «конкурентную» деловую информацию.¹⁴² Представляется неприемлемым, чтобы компания Cepheid извлекала огромную пользу от продажи тестов Xpert в то время, когда пациенты с ТБ имели ограниченный доступ к этим публичным финансируемым тестам ввиду их высокой стоимости. Инициатива «Время для кампании на 5 долларов» продолжала выдвигать требования по прозрачности COGS и честного ценообразования на тесты Xpert для диагностики ТБ и других заболеваний. Для получения дополнительной информации о данной кампании необходимо связаться с менеджером проекта по ТБ Дэвидом Браниганом (david.branigan@treatmentactiongroup.org).

4. ПРИНЯТИЕ МЕР: ЗАПРОС НА УЧЕТ И ДЕЙСТВИЯ

В данном руководстве активиста представлена информация об оптимальном использовании инструментов диагностики ТБ, а также их внедрении в систему здравоохранения с целью достижения наивысших стандартов диагностики ТБ. Также подчеркнуты критические пробелы во внедрении инструментов диагностики ТБ и идентифицированы барьеры, ограничивающие доступ к качественной диагностике данной инфекции. Удаление этих барьеров с целью доступа и устранения пробелов в диагностике ТБ требует учета и соответствующих действий правительствами стран, международными спонсорами и диагностическими компаниями. Активисты могут требовать это следующим образом.

1

Призыв к правительствам стран:

- Увеличение расходов на научные исследования в области ТБ с целью достижения или превышения честных целевых значений доли ассигнований,¹⁴⁷ а также включение условий прозрачности себестоимости реализации (COGS) и честного ценообразования, отражающего COGS, объемы продаж, а также общественные и благотворительные инвестиции в научные исследования, полученные разработчиками в области диагностики ТБ.
- Увеличение собственных ассигнований на систему медицинской помощи и увеличение бюджетов программ борьбы с ТБ с целью достаточного укрепления национальных систем здравоохранения, в том числе лабораторной инфраструктуры и мощности, для внедрения качественных инструментов диагностики ТБ, соответствующих рекомендациям ВОЗ, за счет объединения усилий с другими странами и международными спонсорами в области обеспечения тестами диагностики ТБ по минимальной возможной цене за счет разделения объемов.
- Обновление национальных программ по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией и внедрение руководств, соответствующих новым рекомендациям ВОЗ, а также разработка четких планов по быстрому внедрению рекомендуемых ВОЗ инструментов и алгоритмов диагностики ТБ, в том числе обучение медицинских работников страны и персонала лабораторий по использованию новых диагностических инструментов и технологий.

2

Призыв к международным спонсорам:

- Повысить финансирование научных исследований в области новых инструментов диагностики ТБ и обеспечить прозрачность COGS и честное ценообразование на результаты научных исследований.
- Повысить ассигнования на поддержку стран с целью внедрения качественных инструментов диагностики ТБ, соответствующих рекомендациям ВОЗ.
- Координироваться друг с другом и с правительствами стран, концентрируя коллективную мощь и используя все рычаги, направленные на снижение стоимости инструментов диагностики ТБ в соответствии с COGS, объемами продаж, а также общественными и благотворительными ассигнованиями и инвестициями в разработку региональных и местных технологий и мощностей, в том числе в результате переноса технологий, касающихся производства генерических диагностических инструментов.

3

Призыв к диагностическим компаниям:

- Обеспечить инвестиции в научные разработки новых диагностических инструментов, соответствующих целевым характеристикам ВОЗ, и привлечь общественные организации, в том числе общественные консультативные комитеты (СAB), к разработке дизайна и условий доступа на ранних этапах разработки этих новых инструментов.
- Обеспечить выполнение обязательств на прозрачность и честное ценообразование, работая с правительственными организациями, международными спонсорами и другими структурами, с целью формирования цен, прозрачно отражающих COGS, объемы продаж, а также общественные и благотворительные инвестиции.
- Обеспечить доступ к новым инструментам диагностики ТБ во всех странах, характеризующихся высокой распространенностью ТБ, соответствующие службы и планы поддержки (если применимо) которых эффективны и обеспечивают равную стоимость и доступность, а также достаточную производственную мощь для достижения объемов, полностью соответствующих потребностям всех стран, характеризующихся высоким бременем ТБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No. 25 (2020) on science and economic, social and cultural rights (article 15 (1) (b), (2), (3) and (4) of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). Geneva: Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights; 2020. <https://undocs.org/E/C.12/GC/25>.
2. World Health Organization. Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/medical_devices/publications/EDL_2_0_Standalone.pdf?ua=1.
3. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing. TAGline. 2020 May; 28:1. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/05/tagline_05_2020_right_to_quality_tb_diagnostic_testing.pdf.
4. Global Coalition of TB Activists. How to protect ourselves from TB: about TB preventive treatment. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2020. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2020/03/How-to-Protect-Ourselves-from-TB-.pdf?v=7d31e0da1ab9>.
5. Global Coalition of TB Activists. Women & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2018/06/Women-and-Stigma-Full-Book.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
6. Global Coalition of TB Activists. Men & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/MenStigma_ebook.pdf?v=7d31e0da1ab9.
7. Global Coalition of TB Activists. Childhood TB & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/Book-Childhood-TB-and-Stigma.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
9. Взято из того же источника.
10. Взято из того же источника.
11. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf?sequence=1.
12. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>.
13. Взято из того же источника.
14. Harris M, Qi A, Jeagal L, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of artificial intelligence-based computer programs to analyze chest x-rays for pulmonary tuberculosis. PLoS ONE. 2019 Sep 3; 14(9):e0221339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221339>.
15. Stop TB Partnership and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). AI4HLTH website. (cited 2020 June 22). <https://www.ai4hlth.org/product-profiles/Delft-Imaging>.
16. Nash M, Kadavigere R, Andrade J, et al. Deep learning, computer-aided radiography reading for tuberculosis: a diagnostic accuracy study from a tertiary hospital in India. Sci Rep. 2020 Jan 14;10(1):210. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56589-3>.
17. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
18. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis.
19. Взято из того же источника.
20. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1.
21. Взято из того же источника.
22. Stop TB Partnership and FIND. AI4HLTH website.
23. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
24. World Health Organization. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135617/WHO_HTM_TB_2014.18_eng.pdf?sequence=1.
25. World Health Organization. Development of a target product profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTML-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1>.
26. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report. Geneva: World Health Organization; 2009. <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/EGM%20Report%20on%20Microscopy%20Methods%20FINAL%20November%202009.pdf>.

27. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: World Health Organization; 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf?sequence=1.
28. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; 2019. <https://msfaccess.org/time-for-5>.
29. World Health Organization. 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. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
30. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>.
31. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
32. England K, Masini T, Fajardo E. Detecting tuberculosis: rapid tools but slow progress. Public Health Action. 2019 Sep 21; 9(3):80–3. <https://doi.org/10.5588/pha.19.0013>.
33. Piatek AS, Wells WA, Shen KC, Colvin CE. Realizing the “40 by 2022” commitment from the United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosis: what will it take to meet rapid diagnostic testing needs? Global Health: Science and Practice. 2019 Dec; 7(4):551–63. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-19-00244>.
34. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) [Internet]. GeneXpert negotiated prices. (cited 2020 June 23). <https://www.finddx.org/pricing/genexpert/>.
35. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
36. Взято из того же источника.
37. Взято из того же источника.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
39. Взято из того же источника.
40. Deborgraeve, Stijn (MSF Access Campaign, Brussels, Belgium). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2020 February 25.
41. Взято из того же источника.
42. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
43. Primer Design [Internet]. Beginner’s Guide to Real-Time PCR. (cited 2020 June 6). http://www.primerdesign.co.uk/assets/files/beginners_guide_to_real_time_pcr.pdf.
44. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective. BMC Health Serv Res. 2020 March; 20, 162. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4997-x>.
45. Albert H, Purcell R, Wang YY, et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. PLoS One. 2020 Jun 3; 15(6): e0233620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233620>.
46. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
47. The South African Medical Research Council (SAMRC) and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (Press Release). FIND and SAMRC team up to tackle childhood TB diagnosis. 2018 March 23. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2018/03/PRESS-RELEASE-paediatric-TB_SPK_FINAL.pdf.
48. KNCV Tuberculosis Foundation [Internet]. SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children. 2020 Jan 28 (cited 2020 June 23). <https://www.kncvtbc.org/en/2020/01/28/sos-stool-method-brings-xpert-tb-diagnosis-closer-to-children/>.
49. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
50. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.

52. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jul 28; 392(10144):292–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4).
53. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
54. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 14; 8(4):368–82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30370-4).
55. Cepheid [Internet]. GeneXpert Systems. (cited 2020 June 7). https://www.cephheid.com/en_US/systems/GeneXpert-Family-of-Systems/GeneXpert-System.
56. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1.
57. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective.
58. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
59. Lee DJ, Kumarasamy N, Resch SC, et al. Rapid, point-of-care diagnosis of tuberculosis with novel Truenat assay: cost-effectiveness analysis for India's public sector. *PLoS One*. 2019 Jul 2; 14(7):e0218890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218890>.
60. Stop TB Partnership. Practical considerations for implementation of Truenat. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/Practical%20Considerations%20for%20Implementation%20of%20Truenat.pdf>.
61. Molbio [Internet]. Our products. (cited 2020 June 7). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
62. Cepheid [Internet]. Simplified workflows for better outcomes. (cited 2020 July 6). https://www.cephheid.com/en_US/impact/simplified-workflow-connectivity.
63. Molbio [Internet]. Home. (cited 2020 July 6). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
64. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection.
65. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>.
66. Взято из того же источника.
67. Stop TB Partnership Global Drug Facility. LOOPAMP (LAMP) test technical information note. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/LAMP_info_note.pdf.
68. Взято из того же источника.
69. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.
70. Broger T, Nicol MP, Székely R, et al. Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: a meta-analysis of individual in- and outpatient data. *PLoS Medicine*. 2020 May 1; 17(5): e1003113. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003113>.
71. Взято из того же источника.
72. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019). Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
73. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19; 387(10024):1187–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01092-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01092-2).
74. Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Mar; 110(3):180–5. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw008>.
75. Almeida A. An activist's guide to the LAM test. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/activists_guide_tb_lam.pdf.
76. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog.
77. Yakhelef N, Audibert M, Ferlazzo G, et al. Cost-effectiveness of diagnostic algorithms including lateral-flow urine lipoarabinomannan for HIV-positive patients with symptoms of tuberculosis. *PLoS One*. 2020 Jan 30; 15(1): e0227138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227138>.

78. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).
79. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193633/9789241509633_eng.pdf?sequence=1.
80. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
81. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. *BMC Med.* 2017 Mar 21; 15:67. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0822-8>.
82. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
83. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers [version 2; peer review: 2 approved]. *Gates Open Res.* 2020 Apr 7; 4:24. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13112.2>.
84. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
85. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019 Aug 1; 19(8):852-861. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5).
86. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
87. Branigan D. Availability of LAM testing in countries with high burdens of TB and HIV. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/availability_dashboard.pdf.
88. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
89. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>.
90. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>.
91. Gardee Y, Dreyer AW, Koornhof HJ, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *J Clin Microbiol.* 2017 Mar; 55(3):791–800. <https://doi.org/10.1128/JCM.01865-16>.
92. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
93. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *New Engl J Med.* 2017 Sept 14; 377:1043–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614915>.
94. Abbott [Internet]. Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance. (cited 2020 June 7). <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance>.
95. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis.* 2019 Sept 27; ciz932. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>.
96. Roche [Internet]. cobas MTB-RIF/INH. (cited 2020 June 7). <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-mtb-rif-inh.html#productSpecs>.
97. Hillemann D, Haasis C, Andres S, Behn T, Kranzer K. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol.* 2018 May; 56(6):e00072-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00072-18>.
98. Whitfield MG, Marras SAE, Warren RM, et al. Rapid pyrazinamide drug susceptibility testing using a closed-tube PCR assay of the entire *pncA* gene. *Sci Rep.* 2020 Mar 6; 10:4234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61286-7>.
99. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
100. McKenna L. An activist's guide to treatment for drug-resistant tuberculosis. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-treatment-for-drug-resistant-tuberculosis>.
101. Hillemann D, Haasis C, Andres S, et al. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates.

102. Stop TB Partnership. Implementation of ERPD-approved molecular tests for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid Stop TB information note. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/ERPD%20approved%20TB%20diagnostics%20info%20note.pdf>.
103. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of TB. *J Clin Microbiol*. Forthcoming 2020.
104. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.
105. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.
106. Hain Lifescience [Internet]. GenoType MTBDRplus VER 2.0. (cited 2020 July 6). <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>.
107. Global Laboratory Initiative. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf.
108. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.
109. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf?ua=1>.
110. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report.
111. Lu C, Liu Q, Sarma A, et al. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2013 Feb 15; 8(2):e56074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056074>.
112. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf.
113. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 29; 13:352. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-352>.
114. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Aug; 14(8):1024-1031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626948/>.
115. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
116. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest*. 2010 Dec; 138(6):1456–63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0366>.
117. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers. *Health Sci Rep*. 2020 May 3; 3(2):e158. <https://doi.org/10.1002/hsr2.158>.
118. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>.
119. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth generation QuantiFERON-TB Gold-Plus: what is the evidence? *J Clin Microbiol*. 2020 June; JCM.01950-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19>.
120. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
121. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB.
122. Stop TB Partnership Global Drug Facility. July 2020 Diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
123. World Health Organization [Internet]. Tuberculosis key facts. 24 March 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
124. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
125. Взято из того же источника.
126. Penn-Nicholson A, Mbandi SK, Thompson E, et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci Rep*. 2020 May 25; 10, 8629. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65043-8>.
127. Frick M. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/04/rifapentine_guide_2020.pdf.
128. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers.
129. Ruhwald M, Andersen PL. New tests for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection: sufficient to meet the WHO 2035 targets? *Future Microbiol*. 2016 Aug 22; 11(9):1101–4. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0131>.

130. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
131. Взято из того же источника.
132. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
133. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai: TB diagnostics advocacy in the context of COVID-19. 2020 June 12 (cited 2020 June 23). <https://www.treatmentactiongroup.org/webinar/podcast-with-dr-madhukar-pai-tb-diagnostics-advocacy-in-the-context-of-covid-19/>.
134. Venkatesan P. COVID-19 diagnostics—not at the expense of other diseases. Lancet Microbe. 2020 June 1; 1(2)E64. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30041-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30041-0).
135. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai.
136. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5. (cited 2020 June 24). <http://tbonline.info/posts/2020/4/4/time-lower-price-xpert-cartridges-us-5/>.
137. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
138. Van Gemert, Wayne (Stop TB Partnership Global Drug Facility, Geneva, Switzerland). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 October 7.
139. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
140. Cambridge Consultants/Médecins Sans Frontières (MSF). Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges. 2019 March 27. https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MTB_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf.
141. World Health Organization. Global Investments in tuberculosis research and development: past, present and future. A policy paper prepared for the first WHO global ministerial conference on ending tuberculosis in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259412/9789241513326-eng.pdf;jsessionid=1CFF87486B75690AB1FC3BFE2978CBFF?sequence=1>.
142. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5.
143. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing.
144. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
145. Branigan D, Mabote L, Makone A, et al. Impact of civil society advocacy on the introduction of TB LAM testing in PEPFAR-eligible countries. 51st Union World Conference on Lung Health. Forthcoming 2020.
146. Barr L. Tuberculosis research funding trends 2005–2018. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/tbrd_2019_web.pdf.
147. Взято из того же источника.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org