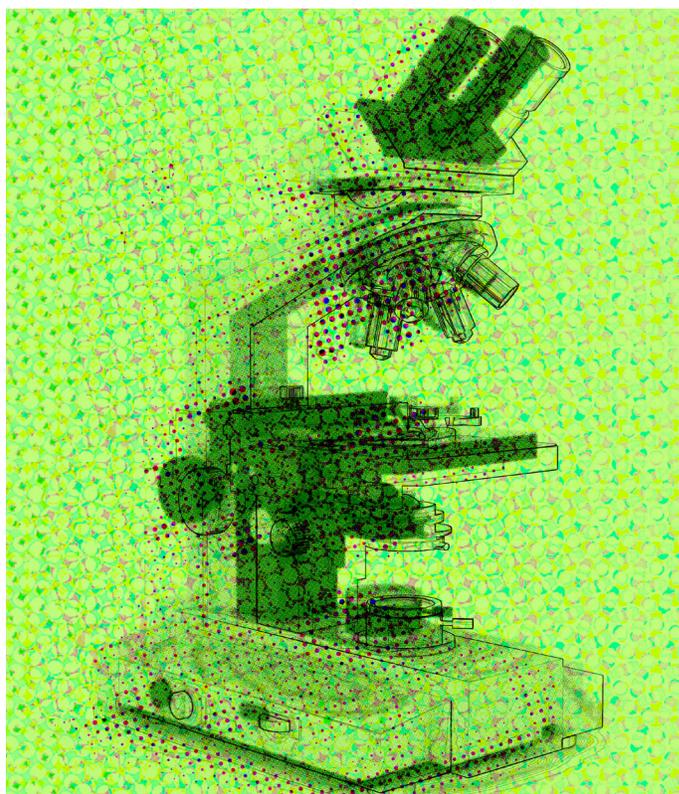
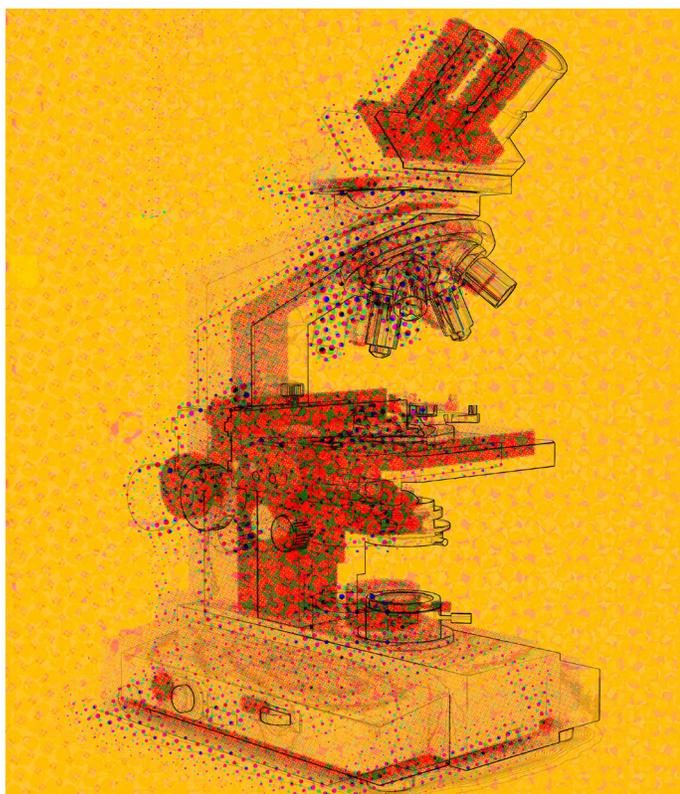
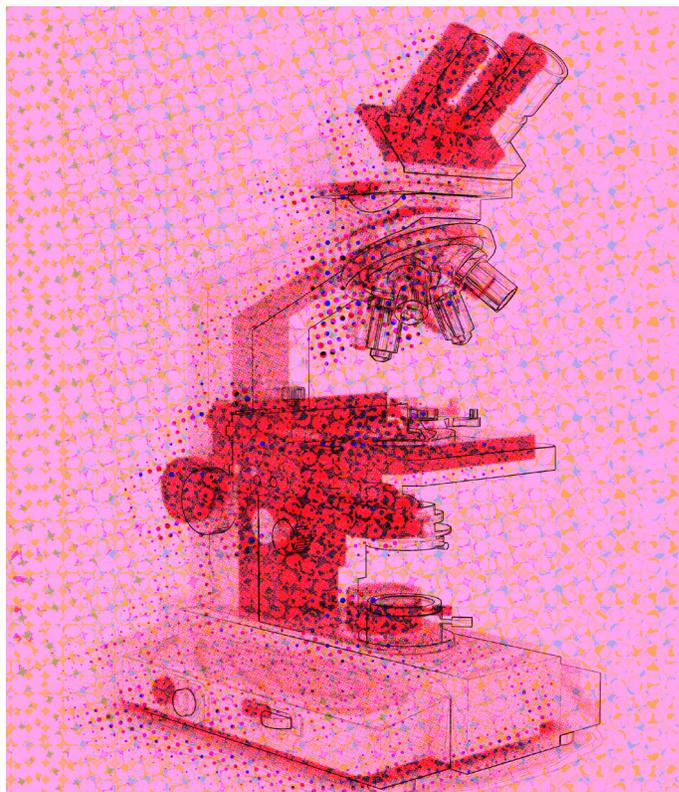
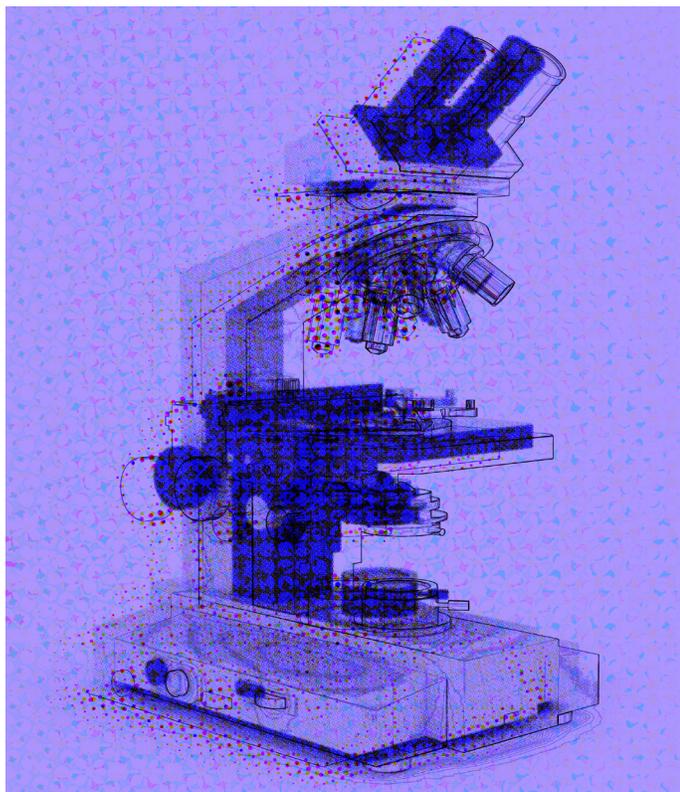


РУКОВОДСТВО ДЛЯ АКТИВИСТОВ ПО ИНСТРУМЕНТАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА



ЯНВАРЬ 2017

Настоящее руководство подготовлено Хаирунисой Сулейман [Khairunisa Suleiman] и отредактировано Эрикой Лессем [Erica Lessem].

Выражаем благодарность Брн Гэй [Bryn Gay] (Инициативная группа Treatment Action Group) и д-ру Вэйн ван Гемерт [Wayne van Gemert] (Всемирная организация здравоохранения) за их знания и опыт и щедро потраченное время на рецензирование настоящего руководства.

Верстку выполнила компания Hollander Snow Studio, Inc.

ОБ ИНИЦИАТИВНОЙ ГРУППЕ TREATMENT ACTION GROUP (TAG)

Инициативная группа Treatment Action Group (TAG) – это независимый «мозговой центр», работающий над проблемой СПИДа, который осуществляет исследовательскую деятельность и определяет руководящие принципы в борьбе за более эффективную терапию, вакцинацию и лечение СПИДа. Цель TAG – обеспечение всех людей с ВИЧ жизнесохраняющей терапией, уходом и информацией. Мы являемся сторонниками научного подхода в медицине и стремимся расширить и ускорить проведение жизненно важных исследований, и обеспечить эффективное взаимодействие между обществом и исследовательскими организациями и учреждениями, отвечающими за разработку руководств и рекомендаций. TAG способствует объединению усилий всех заинтересованных сторон, включая сообщества, ученых и тех, кто разрабатывает рекомендации, в борьбе над СПИДом с тем, чтобы одержать над ним победу.

О ПРОЕКТЕ ВИЧ/ТБ

Проект ВИЧ/ТБ инициативной группы TAG призван способствовать повышению качества исследований, программ и рекомендаций для людей, живущих с ВИЧ и туберкулезом (ТБ).

TAG

Treatment Action Group

Treatment Action Group

90 Broad Street, Suite 2503

New York, NY 10004

212.253.7922 – тел.

212.253.7923 – факс

tag@treatmentactiongroup.org

www.treatmentactiongroup.org

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АКТИВИСТОВ ПО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

© Treatment Action Group 2017

SBN: 978-0-9983966-1-3

Разрешено использование в некоммерческих целях со ссылкой на источник

Перевод на русский язык осуществлен Марией Циглер при технической поддержке «Коалиции по готовности к лечению»

Содержание

I. Принятые сокращения и определения	1
II. Введение	3
III. Диагностика активной формы ТБ	5
Кому требуется обследование	5
А. Скрининг симптомов	5
В. Рентгенография органов грудной клетки	6
Микробиологическое подтверждение и тестирование на лекарственную чувствительность	8
А. Увидеть микроорганизм – микроскопия мокроты	8
В. Вырастить микроорганизм – культуральное исследование	9
С. Размножить микроорганизм – амплификация нуклеиновых кислот	11
1. <i>GeneXpert MTB/RIF</i>	11
2. <i>Метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA)</i>	13
3. <i>Петлевая изотермическая амплификация (LAMP)</i>	14
Диагностика ТБ у особых групп населения	16
А. Внелегочный ТБ	16
В. Дети	16
С. Люди с ВИЧ	16
IV. Диагностика латентной ТБ инфекции	18
А. Туберкулиновая кожная проба (ТКП)	18
В. Тест, основанный на высвобождении гамма-интерферона (IGRA) – тесты Quantiferon Gold и T-SPOT.TB	19
V. Неодобренные к применению тесты для выявления активной формы ТБ	20
А. Серологические тесты	20
В. IGRA для диагностики активной формы заболевания	20
С. GeneDrive	21
VI. Словарь терминов	22
VII. Сводная таблица инструментов для диагностики ТБ	24

I. ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

КД:	диагностика с помощью компьютерного анализа; программа, позволяющая выполнить автоматизированную расшифровку снимков органов грудной клетки в целях скрининга на туберкулез.
ДНК:	дезоксирибонуклеиновая кислота, вид генетического материала
ЛУ-ТБ:	лекарственно-устойчивый туберкулез, т.е. туберкулез, вызванный штаммом бактерий, устойчивым к действию, как правило, эффективного препарата.
ЛЧ-ТБ:	лекарственно-чувствительный туберкулез, т.е. туберкулез, вызванный штаммом бактерий, все еще чувствительным к действию препаратов первой линии (рифампину, изониазиду, пиразинамиду и этамбутолу).
ТЛЧ:	тестирование на лекарственную чувствительность (для выявления устойчивости инфицирующего штамма <i>Mycobacterium tuberculosis</i> к действию препарата).
ВЛТБ:	внелегочный туберкулез (туберкулез, локализующийся за пределами легких).
ВИЧ:	вирус иммунодефицита человека (вирус, ослабляющий иммунную систему при отсутствии терапии).
ИКТ:	информационно-коммуникационная технология.
IGRA:	аббр. от англ. interferon gamma release assay – тест, основанный на высвобождении гамма-интерферона (тест на туберкулезную инфекцию, описанный в этом руководстве).
ЛАМ:	липоарабиноманнан (компонент клеточной стенки <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , обнаруживаемый у людей с активной формой туберкулеза).
СД:	светодиод (инструмент, излучающий свет в видимом диапазоне спектра при прохождении через него электрического тока).
ЛРА:	аббр. от англ. line probe assay – метод молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами (тест для выявления туберкулеза и определения лекарственной чувствительности, описанный в этом руководстве).
ЛТБИ:	латентная туберкулезная инфекция (состояние, когда человек инфицирован <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , но не болен активной формой туберкулеза; при ЛТБИ человек не чувствует себя больным и не является заразным).
МЛУ-ТБ:	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (форма заболевания, при которой имеется устойчивость к двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам первой линии – рифампину и изониазиду).
МБТ:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (микроорганизм, вызывающий туберкулезную инфекцию и заболевание).
МАНК:	метод амплификации нуклеиновых кислот; тест, основанный на амплификации и последующем обнаружении генетического материала; во многих тестах на туберкулез, описанных в этом руководстве, туберкулез диагностируют путем обнаружения генетического материала <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
МОМП:	место оказания медицинской помощи; в контексте диагностики туберкулеза тест МОМП – это тест, доступный для проведения в медицинском учреждении начального уровня (например, в поликлинике).
ОБД:	очищенный белковый дериват (компонент туберкулиновой кожной пробы, описанной в этом руководстве)

I. ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ОК:	обеспечение качества
РНК:	рибонуклеиновая кислота; тип генетического материала; МАНК позволяет обнаружить либо ДНК, либо РНК
RR-ТБ:	туберкулез, устойчивый к рифампину, одному из наиболее эффективных препаратов, применяемых в настоящее время для лечения этого заболевания
ТБ:	туберкулез
ТВ САВ:	Global TB Community Advisory Board – Глобальный консультационный совет сообществ по ТБ; независимая группа активистов, консультирующая по релевантным вопросам (клинические испытания, доступ)
ТБ LAMP:	от англ. loop-mediated isothermal amplification – петлевая изотермическая амплификация – технология, используемая в одноименном тесте для обнаружения туберкулеза
ТКП:	туберкулиновая кожная проба (тест для выявления МБТ, описанный в этом руководстве)
Долл. США:	доллары Соединенных Штатов Америки или американские доллары
ВОЗ:	Всемирная организация здравоохранения
ШЛУ-ТБ:	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (форма туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, при которой также имеется устойчивость к препарату второй линии из группы фторхинолонов и к инъекционному препарату второй линии)

II. Введение

Под диагностикой понимают выявление заболевания или определенного состояния. Для того чтобы ответить на вопрос, почему на сегодняшний день не удается победить туберкулез (ТБ), очень важно понимать аспекты его диагностики. Чтобы лечить ТБ-инфекцию или заболевание, их нужно сперва обнаружить и диагностировать. Согласно расчетам, в 2015 г. остались не диагностированными 41% случаев активной формы ТБ.¹ Это означает, что в 2015 году надлежащего ухода по поводу ТБ не получили, т.е. были оставлены жить с заболеванием, подвергались риску смерти и могли передать заболевание другим людям, 4,3 миллиона человек.² Чтобы устранить эту огромную брешь, потребуются значительно более эффективное использование текущих диагностических методов и исследовательская работа, направленная на поиск более быстрых, простых, точных и менее дорогостоящих вариантов. Ниже приводятся некоторые из проблем, которые следует проработать в рамках мероприятий по улучшению доступа и исследовательской деятельности.

Проблемы, связанные с доступом

- отсутствие согласованности в действиях финансовых доноров для эффективного использования ресурсов;
- медленное внедрение в практику рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) инструментов вследствие нерационального планирования бюджета и несостоятельности имплементирования в национальные программы;
- несвоевременная, более поздняя диагностика и лечение ТБ, зачастую обуславливаемые неудовлетворительно функционирующей системой транспортировки проб (образцов биологического материала – например, мокроты) и затянутым возвращением готовых результатов, а также неэффективностью установления связи человека с медицинским уходом;
- небольшое инвестирование в усиление лабораторного потенциала (улучшение оборудования и инфраструктуры лаборатории и навыков ее работников);
- неудовлетворительный доступ к профилактике или лечению, включая особенно несостоятельный доступ детей (у которых результат теста на ТБ зачастую не является положительным, хотя заболевание присутствует), а также к терапии для профилактики активной формы ТБ-заболевания в группах высокого риска (таких как дети, проживающие с больным ТБ, и лица с ВИЧ);
- расходы на диагностику и лечение могут быть неподъемными для пациентов, учитывая, что диагностика и лечение не всегда бесплатны во всех учреждениях государственного сектора, и ограниченность компенсационных выплат или бесплатных услуг в частном секторе;
- предоставление медицинских услуг в частном секторе не в соответствии с положениями государственных политик.

Потребности в части доступа

- введение в практику инструментов, согласующихся с рекомендациями ВОЗ, при рациональном планировании бюджета и имплементировании в национальные программы;
- освоение всех непотраченных денег Глобального фонда для борьбы со СПИДом, ТБ и малярией, выделенных на программы ТБ;
- сокращение временных задержек в диагностике и лечении ТБ путем обеспечения адекватного доступа к диагностическим средствам вблизи местонахождения пациента, либо эффективной транспортировки образцов туда, где соответствующие диагностические инструменты доступны, затем быстрого направления результатов обратно, и обеспечения эффективной связи с медицинской помощью;
- обеспечение всех пациентов доступом к тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), минимум на устойчивость к рифампину;
- увеличение инвестирования в усиление потенциала лабораторий.

Проблемы в научно-исследовательской работе

- слабое инвестирование в базовую научно-исследовательскую деятельность по поиску новых маркеров ТБ-инфекции или заболевания, их улучшения или ухудшения, которые в конечном счете могут найти свое применение в диагностических тестах (на базовые исследования в области ТБ было выделено всего лишь 139,8 миллионов долл. США в 2015 г., тогда как требовалось по расчетам 455 миллионов долл. США);
- недостаточное инвестирование в разработку диагностических инструментов (в 2015 г. было инвестировано только 62,8 миллиона долл. США против необходимых по расчетам 364 миллионов долл. США).³

Потребности в контексте научно-исследовательской работы

- отстаивание новых, более чувствительных, простых и эффективных с точки зрения затрат диагностических инструментов;
- разработка быстрых, неинвазивных (не требующих проникновения в организм человека) и точных тестов для обнаружения ТБ у детей;
- разработка теста, не требующего мокроты, поскольку получить образец мокроты (отхаркиваемой слизи) проблематично у многих людей (в особенности детей и ВИЧ-инфицированных лиц). Кроме того, мокрота не подходит в качестве диагностического материала для выявления внелегочного туберкулеза.⁴

ДРУГИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЯЕМЫХ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ТЕСТОВ НА ТБ

Другие ограничения применяемых в настоящее время тестов для выявления ТБ перечислены ниже.

- Отсутствие быстрого теста для выявления ТБ во всех популяциях пациентов (напр., детей или людей с ВИЧ или внелегочным ТБ) при диагностике первой линии
- Для большинства тестов на ТБ требуется хороший образец мокроты, который невозможно получить у некоторых пациентов
- Отсутствие быстрого теста для выявления устойчивости к другим препаратам (не рифампицину и изониазиду)
- Малая точность некоторых тестов: или вследствие низкой чувствительности (высокая частота ложноотрицательных результатов), или низкой специфичности (высокая частота ложноположительных результатов)⁵
- Отсутствие теста, доступного на месте оказания медицинской помощи (МОМП), который можно было бы использовать в медицинских учреждениях начального уровня, например, в поликлиниках
- Большинство тестов требуют электроэнергии, специализированного оборудования и соответствующей инфраструктуры⁶ (например, высоких уровней биологической безопасности, и/или много свободного пространства, или запасных частей)
- Большинство тестов дорого обходятся, поэтому национальным правительствам зачастую приходится рассчитывать на помощь благотворителей (доноров). Тесты и тестирование очень затратны, в том числе из-за высоких сопряженных дополнительных расходов (например, затрат на импорт и дистрибуцию)⁷
- Отсутствие, помимо ДНК, других хороших биомаркеров (биологических свойств, таких как клетки, свидетельствующие о наличии заболевания или инфекции), которые бы прогнозировали заболевание, иммунитет к ТБ или выздоровление⁸

В этом руководстве описываются доступные в настоящее время варианты выявления ТБ-инфекции и заболевания. Кроме того, здесь предлагаются приоритетные направления информационно-пропагандистской деятельности для улучшения доступа к качественной диагностике ТБ, а также для содействия исследовательской работе по поиску более эффективных диагностических инструментов. Цель – направить лечебную помощь больным ТБ в сторону окончательной победы над этим заболеванием. В данном руководстве тесты сгруппированы в зависимости от того, для чего они применяются: для выявления активной формы ТБ или ТБ-инфекции. В случае активной формы ТБ тесты подразделены в соответствии с концепцией д-ра Madhukar Pai «увидеть микроорганизм, вырастить микроорганизм, размножить микроорганизм». Также в руководстве описываются тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) и процедура диагностики ТБ у особых групп населения – таких как дети, пациенты с ВИЧ и лица с внелегочным ТБ (ВЛТБ). В случае ТБ-инфекции в руководстве приводятся доступные варианты ее выявления, а также сопряженные с ними ограничения. В руководстве также оговариваются не рекомендуемые к применению (хотя и, к сожалению, все еще используемые) тесты. В завершение дается сравнение всех диагностических методов (см. таблицу).

III. Диагностика активной формы ТБ

КОМУ ТРЕБУЕТСЯ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обследованию подлежат не все лица — проводимое без необходимости тестирование потенциально подвергает человека напрасному риску и является расточением ресурсов. Существуют простые инструменты, позволяющие выявить лиц, которых необходимо проверить на ТБ. Поскольку эти инструменты не очень специфичны (т.е. не позволяют точно определить, есть или нет у человека ТБ), однако очень чувствительны (т.е. пропуск случая ТБ маловероятен), они могут помочь исключить активную форму ТБ или выявить лиц, которым следует выполнить микробиологическое исследование на ТБ (см. следующий раздел). Данные инструменты также могут быть названы «отсеивающими» или скрининговыми, поскольку позволяют определить, кому требуется дальнейшее обследование на ТБ, а кому нет. Два основных скрининговых инструмента – скрининг симптомов и рентгенография органов грудной клетки.

А. Скрининг симптомов

Несмотря на то, что симптомы ТБ схожи с таковыми многих других заболеваний, у большинства больных ТБ имеются некоторые из следующих симптомов:

1. постоянный кашель (любой длительности)⁹
2. потливость по ночам
3. потеря веса
4. лихорадка
5. кровохарканье (*гемоптизис*)¹⁰

Скринингу подлежат лица с одним и несколькими симптомами из перечисленных выше, в особенности с кашлем, ночной потливостью, потерей веса и лихорадкой.

Национальными и местными ТБ-программами должны быть предусмотрены мероприятия, обеспечивающие регулярный скрининг обозначенных выше симптомов у лиц из групп высокого риска, и проведение пациентам дальнейшего обследования в случае выявления у них этих симптомов.

Категории групп высокого риска ТБ в зависимости от положенного в основу классификации принципа::

- (1) Среда обитания/общество (например, области с высокой распространенностью ТБ, такие как трущобы, иммигранты, прибывшие из мест с высокой распространенностью ТБ, и лица, близко контактирующие с больным ТБ)
- (2) Отделения в больницах и центры оказания первичной медицинской помощи (в частности, лица, ранее получавшие лечение по поводу ТБ, живущие с ВИЧ и проходящие обследование на ВИЧ, люди, не получающие достаточного количества питательных веществ, больные диабетом и другие группы лиц с ослабленной иммунной системой)
- (3) Место проживания/постоянного пребывания (заключенные и сотрудники пенитенциарных учреждений, лица, проживающие в приютах/убежищах, в иммиграции и пенитенциарных учреждениях, в местах скопления людей, военнослужащие);
- (4) Место работы (например, медицинские работники, шахтеры и другие лица, занятые на местах с высокой распространенностью ТБ).¹¹

Активисты должны:

- проводить просветительскую работу в своих сообществах с тем, чтобы члены этих сообществ знали симптомы ТБ и могли своевременно самостоятельно обратиться за помощью в медицинское учреждение;
- содействовать закреплению в национальных и местных ТБ-программах стратегий и практик, подразумевающих скрининг симптомов в группах высокого риска.

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Низкая стоимость ▪ Низкий технический уровень ▪ Быстрый ▪ Неинвазивный ▪ Отсутствие особого риска для проходящего скрининг человека или медицинского работника (при условии выполнения мер инфекционного контроля) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Возможно ошибочное указание на ТБ, т.к. у многих медицинских заболеваний аналогичные симптомы (ложноположительные результаты из-за низкой специфичности) ▪ Возможен пропуск случаев, т.к. у некоторых лиц с активной формой ТБ отсутствуют характерные симптомы ТБ на ранних стадиях заболевания (неидеальная чувствительность) ▪ Отсутствие возможности использовать для скрининга на внелегочный ТБ ▪ Требуется задействования большого количества ресурсов относительно количества человек с выявляемым ТБ, если целевые группы высокого риска не определены (малый «выход»)

Источник: World Health Organization. Improving early detection of active TB through systematic screening. Geneva. World Health Organization; 2013. Доступ по ссылке: http://www.who.int/tb/publications/tbscreening_factsheet.pdf?ua=1 (дата обращения: 9 августа 2016 г.)

В. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография – быстрый и простой тест, который позволяет получить изображение внутренних структур организма. В связи с этим применяется в различных диагностических целях. Рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить ТБ в легких (так называемый легочный ТБ): легкие на рентгенограммах в норме черные за счет наполнения воздухом, тогда как при наличии ТБ-поражения легких (в виде очагов) на снимке обнаруживаются патологические серые или белые тени.¹² Цифровая рентгенография органов грудной клетки – более современная технология рентгенографии, в случае которой вместо фиксации объектов на пленку и слайды получают цифровые снимки, которые могут быть просмотрены на компьютере (в том числе экспертами, находящимися в другом месте). ВОЗ рекомендует рентгенографию органов грудной клетки в качестве полезного инструмента в борьбе с ТБ, отмечая его чувствительность при скрининге на активную форму ТБ, важную роль в диагностике детского ТБ, и то, как он позволяет повысить эффективность применения GeneXpert MTB/RIF (тест, подробнее описанный ниже). Кроме того, отмечается и его вспомогательная практическая ценность в диагностике ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц и роль в исключении активной формы ТБ до лечения латентной ТБ-инфекции.¹³

В целях скрининга на ТБ могут применяться как традиционный, так и цифровой методы рентгенографии. Однако, учитывая, что патологические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки также обнаруживаются и при других проблемах со здоровьем (например, при наличии рака легкого или пневмонии) требуются дополнительные тесты. Рентгенография органов грудной клетки не позволяет исключить внелегочный ТБ или ТБ у людей с ВИЧ (в случае которых рентген может не показать наличие ТБ, даже если он есть).

В руководстве ВОЗ также отмечается доступность программ для диагностики с помощью компьютерного анализа (КД) – например, программы под названием CAD4TB, которую можно использовать для расшифровки рентгенограмм органов грудной клетки при диагностике ТБ. Как отмечают разработчики данной программы, она может в автоматическом режиме анализировать рентгеновские снимки на предмет патологических изменений и определять вероятность наличия активной формы ТБ, что имеет особую практическую ценность в условиях отсутствия большого количества квалифицированных специалистов.¹⁴ ВОЗ не рекомендовала использование инструментов автоматизированной расшифровки снимков, однако изучит имеющуюся доказательную базу и, возможно, предоставит соответствующие рекомендации в 2017 г.

Активисты должны:

- выступать за доступность бесплатной цифровой рентгенографии органов грудной клетки в своих сообществах для содействия диагностике ТБ и других заболеваний и уменьшения финансового бремени для пациентов;
- следить за тем, чтобы медицинские службы должным образом направляли пациентов на последующие тесты в дополнение к рентгенографии грудной клетки для подтверждения наличия ТБ или других медицинских проблем;
- проводить мониторинг публикации предстоящего обзора ВОЗ доказательной базы по инструментам автоматизированной расшифровки снимков (например, CAD4TB) с тем, чтобы определить, могут ли эти инструменты способствовать повышению эффективности и доступности рентгенографии органов грудной клетки.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ | СКРИНИНГОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ | НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">■ Недорогой■ Быстрый■ Широкодоступный в городской местности■ Высокочувствительный, поэтому позволяет исключить активную форму легочного ТБ (отрицательный результат говорит об отсутствии ТБ)	<ul style="list-style-type: none">■ Требуется последующих дополнительных тестов для подтверждения ТБ (низкая специфичность)■ Может применяться только для выявления ТБ в легких■ Рентгенография органов грудной клетки – скрининговый, а не диагностический инструмент■ Рентгенография органов грудной клетки пропускает 10-15% случаев ТБ с положительным результатом культурального исследования (неидеальная чувствительность); в отношении людей с ВИЧ ТБ может остаться не выявленным при рентгенографии грудной клетки у 30% пациентов
<p>Дополнительные преимущества цифровой рентгенографии органов грудной клетки:</p> <ul style="list-style-type: none">■ Требуется небольшое количество расходных материалов, таких как пленка (как следствие, меньшая стоимость одного теста, и меньше вероятность нехватки материалов)■ Возможность получения результатов сразу после процедуры■ Достаточно низкая доза облучения■ Более удобные мобильные системы позволяют использовать их в передвижных амбулаториях и при проведении информационно-разъяснительных мероприятий■ Возможность направления снимков в электронном виде рентгенологам, находящимся не в месте выполнения процедуры, что позволяет повысить качество и проводить научно-исследовательскую работу■ Проще хранить и находить искомые снимки■ Качество снимков значительно лучше	<ul style="list-style-type: none">■ Не все очаги объясняются ТБ (низкая специфичность)■ Не позволяет определить, какой у человека ТБ – лекарственно-чувствительный или лекарственно-устойчивый■ Требуется особое оборудование и подходящий источник питания (входная мощность)■ Требуется обученный персонал для выполнения собственно процедуры и интерпретации результатов исследования■ Медицинские работники могут расшифровать один и тот же снимок по-разному (изменчивость результатов оценки, получаемых одним и тем же специалистом и разными специалистами соответственно)■ Ограниченная доступность в странах с низким и средним уровнем дохода, в особенности в сельских местностях■ Отсутствие универсальной и согласованной системы отчетности■ Подвергает человека воздействию небольшой дозы излучения и, как следствие, требует как от обследуемого, так и медицинского работника выполнения специальных процедур и использования дополнительного оборудования (например, защитной одежды)

Источники: CheckTB. Innovative chest X-ray solutions supporting TB prevalence studies. Geneva. Stop TB Partnership; 2009. Доступ по ссылке: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/prevalence_survey/chest_x_ray_solutions.pdf (дата обращения: 8 августа 2016 г.)
http://www.who.int/tb/publications_Radiography_factsheet.pdf (дата обращения: 29 июля 2016 г.)
Toman K. Tuberculosis case finding and chemotherapy. Geneva. World Health Organization; 1979.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

В идеальном варианте диагноз ТБ следует ставить после получения так называемого микробиологического подтверждения – т.е. выявления микроорганизма-возбудителя ТБ (бактерии *Mycobacterium tuberculosis*, МБТ). Выявление патогенного микроорганизма позволяет поставить точный диагноз, и необходимо для определения того, к каким препаратам штамм возбудителя устойчив, а к каким восприимчив, что позволяет планировать дальнейшее лечение. Для этой цели доступно несколько тестов, которые в данном руководстве сгруппированы в соответствии с концепцией, разработанной экспертом в области диагностики ТБ д-ром Madhukar Pai «увидеть микроорганизм, вырастить микроорганизм, размножить микроорганизм».

За исключением анализа на ЛАМ (применяемого у особой группы пациентов; см. ниже) микробиологические тесты для выявления/подтверждения ТБ не являются тестами, доступными на МОМП. Это означает, что во многих учреждениях, в которые пациенты обращаются за помощью, доступны не все необходимые тесты. Как следствие, для надлежащей работы сети ТБ-лабораторий важны эффективная система направления и транспортирования образцов. В условиях отсутствия таких систем у пациента нет доступа к необходимым высококачественным и быстрым инструментам выявления ТБ и ТЛЧ, либо пациентам может потребоваться обращение в другие учреждения, что, в свою очередь, может повлечь за собой существенные расходы для пациента или отсрочить постановку диагноза.

Активисты должны:

- отстаивать доступность надежных систем направления и транспортирования образцов, обеспечивающих быстрое и надежное получение результатов исследований и снижающих финансовую нагрузку пациента

А. Увидеть микроорганизм

Микроскопия мокроты

Наиболее старый метод выявления ТБ заключается в изучении под микроскопом мокроты (отхаркиваемой слизи) людей с подозрением на ТБ на предмет наличия в ней возбудителя ТБ. Клеточная стенка возбудителя ТБ характеризуется высоким содержанием липидов, и для визуализации данного микроорганизма под микроскопом выполняется окрашивание с использованием кислотосодержащих растворов. Это относительно простой и быстрый метод диагностики ТБ, и он остается самым применяемым во всем мире. Микроскопия также играет важную роль в мониторинге терапии – если образец мокроты человека остается положительным на ТБ через два месяца лечения, это означает, что проводимая терапия не работает. Однако метод микроскопического исследования мокроты характеризуется большим количеством ограничений. По определению, для этого исследования требуется мокрота, сбор которой является сложной процедурой (особенно у детей). Кроме того, мокрота не подходит в качестве образца для диагностики внелегочного ТБ. Другие микроорганизмы группы *Mycobacteria* под названием «нетуберкулезные микобактерии» также обнаруживаются при использовании данного метода (неидеальная специфичность). Как следствие, пациенты могут ошибочно получать лечение от ТБ, при этом страдать от другого микобактериального заболевания. Микроскопия также пропускает много случаев ТБ (низкая чувствительность) – особенно у детей и людей, живущих с ВИЧ. Люминесценция, метод, при котором субстанции светятся, позволяет повысить чувствительность микроскопии, так как в данном случае МБТ легко визуально обнаруживается. В 2010 г. ВОЗ порекомендовала более совершенный метод микроскопии мокроты под названием «светодиодная (СД) люминесцентная микроскопия», которая повышает чувствительность микроскопического исследования мокроты за счет использования мощного света, способствующего обнаружению патогенного микроорганизма. Согласно рекомендации ВОЗ, СД-микроскопия должна постепенно заменить привычную световую микроскопию.^{15,16}

Активисты должны:

- отстаивать применение более точных тестов (с высокой чувствительностью и специфичностью), таких как GeneXpert (см. ниже), в качестве первичных при диагностике ТБ;
- в случае исследований мокроты призывать к замене традиционной световой микроскопии на светодиодную.

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Простой, недорогой и быстрый ▪ Подходит для лабораторий низкого и высокого уровня, включая лаборатории с низкими уровнями биологической безопасности ▪ Может применяться для мониторинга проводимой терапии ▪ Широкодоступный 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Требуется образец мокроты ▪ Может применяться только при диагностике легочного ТБ ▪ Низкая чувствительность, в особенности у лиц с внелегочным ТБ, людей, живущих с ВИЧ и детей ▪ Не позволяет дифференцировать МБТ от других бактерий этой группы ▪ Не позволяет дифференцировать лекарственно-чувствительный ТБ от лекарственно-устойчивого ▪ Сложно применить принципы надлежащего обеспечения качества (ОК), представляющие особую важность для получения результатов высокого качества
<p>Дополнительные преимущества СД-микроскопии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Более высокая чувствительность (на 10%) в сравнении с обычной световой микроскопией ▪ Недорогой источник света при продолжительном времени работы батареи ▪ Требуется меньшей мощности в сравнении с обычной/традиционной люминесцентной микроскопией ▪ Уменьшает время, затрачиваемое на выявление ТБ, в сравнении с традиционной микроскопией 	

Источник: Implementing TB diagnostics. World Health Organization. 2015 Geneva: WHO policy framework. Доступ по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 28 июля 2016 г.)

В. Вырасти микроорганизм – посев

Наиболее точный способ диагностики ТБ – золотой стандарт – культуральное исследование. Метод посева заключается в следующем: берут мокроту или другой биологический материал, предположительно содержащий возбудитель ТБ, обеззараживают его (чтобы остановить рост других, не ТБ-микроорганизмов) и оставляют на специальном материале или на среде для роста. Среда может быть твердой или жидкой. При наличии искомым микроорганизмов, их рост можно увидеть человеческим глазом или обнаружить с помощью автоматизированной системы. С помощью метода посева можно также выявить лекарственно-устойчивый ТБ (ЛУ-ТБ) [см. рамку на стр. 11]. Метод посева также следует применять для мониторинга терапии, проводимой по поводу туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ); ВОЗ рекомендует отбирать образцы для их последующего культурального исследования ежемесячно.¹⁷

Посев выполняют на жидкие или твердые питательные среды. В любом случае культуральные исследования должны проводиться в центральных референс-лабораториях. Выращивание культур на жидких средах может выполняться в автоматизированном режиме и занимает значительно меньше времени (примерно две недели) по сравнению с их выращиванием на твердых средах (на которое уходит до двух месяцев). Культуральное исследование с применением жидкой среды может быть выполнено на автоматизированной системе BACTEC MGIT фирмы Becton Dickinson стоимостью 38 950 долл. США (посев одной пробы стоит 16,88 долл. США).^{18, 19} Некоммерческий метод культурального исследования с использованием жидкой питательной среды под названием MODS (метод микроскопического наблюдения за лекарственной чувствительностью) является наименее затратным (5,50 долл. США на тест) и позволяет получить результаты по чувствительности микроорганизмов к изониазиду и рифампину через семь дней. Следует отметить, что данный тест не является автоматизированным, он рекомендуется ВОЗ и регулярно применяется в Перу, а коммерческий набор можно приобрести через Hardy Diagnostics.

Результаты культурального исследования зачастую поступают несвоевременно (слишком поздно) для принятия информированного терапевтического решения или теряются в пути. Для того, чтобы данный метод эффективно влиял на исходы терапии, необходимо обеспечить быструю оборачиваемость (решения в сфере транспортировки образцов) и доставку информации (информационно-коммуникационная технология или ИКТ-решения).

Активисты должны:

- отстаивать возможность выращивания культур в жидкой среде в референс-лабораториях в своих странах, включая достаточную мощность для мониторинга терапии (посев на жидкую или твердую среду) с целью определения эффективности проводимой пациенту терапии по поводу ЛУ-ТБ;
- отстаивать доступность эффективных систем транспортирования образцов и информационных сетей, обеспечивающих возможность направления врачами образцов в референс-лаборатории и получения результатов анализов максимально быстро;
- мониторировать цены на оборудование и реактивы¹ и обеспечивать возможность их приобретения всеми странами с низким и средним уровнем дохода от Becton Dickinson по льготной (сниженной) цене.

КУЛЬТУРАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА | ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ | ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">■ Позволяет поставить точный диагноз ТБ■ Выявляет на 30-50% больше случаев, чем микроскопия (высокая чувствительность)■ Позволяет получить требуемые изоляты для тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)■ Необходим для мониторинга терапии по поводу ЛУ-ТБ	<p>Недостатки посева на твердую среду:</p> <ul style="list-style-type: none">■ Получение результатов занимает много времени (примерно два месяца) из-за медленного роста■ Требуются высокие уровни биологической безопасности■ Требуется высококвалифицированный персонал■ Требуется электричество*
<p>Дополнительные преимущества посева на жидкую среду:</p> <ul style="list-style-type: none">■ возможность обработки больше образцов, чем при посеве на твердую среду (на 10%)■ Более быстрое получение результатов в сравнении с посевом на твердую среду	<p>Недостатки посева на жидкую среду:</p> <ul style="list-style-type: none">■ Подверженность контаминации; особую важность имеет быстрая транспортировка образцов■ Более затратный метод, чем культивирование на твердой среде, если используется система MGIT; производитель не практикует льготные цены для всех нуждающихся в них стран■ Для проведения теста требуются реактивы*■ Более высокие требования к биологической безопасности из-за больших объемов проб, содержащих патоген

Источник: Implementing TB diagnostics. World Health Organization. 2015 Geneva: WHO policy framework. Доступ по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 28 июля 2016 г.)

*применимо к посеву как на твердую, так и на жидкую среду

¹Договорные цены FIND см. на сайте <http://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/>

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)

ТЛЧ очень важно для определения стратегии лечения ТБ, поскольку предоставляет врачу информацию о восприимчивости/устойчивости выделенного штамма ТБ к конкретному лекарственному препарату. Другими словами, ТЛЧ предоставляет информацию о том, поможет препарат или нет. Методы ТЛЧ бывают двух видов: фенотипические и генотипические. Фенотипический метод предполагает использование культур. Выращенные колонии бактерий помещают на чашки с соответствующим препаратом. При росте бактерий заключают об их устойчивости к препарату, при отсутствии роста – о чувствительности. Фенотипическое ТЛЧ может выполняться с использованием культуры, полученной на жидкой или твердой среде, и прямым или непрямым методом. При прямом методе в среду, содержащую препарат, вносят напрямую образец. Непрямой метод предполагает использование чистой культуры МБТ, выращенной из первоначального образца.²⁰ Генотипические методы подробнее описаны в разделе ниже. В целом, в случае фенотипического ТЛЧ получение результатов занимает больше времени, чем при генотипическом ТЛЧ

С. Размножить микроорганизм

Метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) – метод, применяемый для обнаружения ТБ и других патогенов. Тесты МАНК отыскивают генетический материал или молекулы микроорганизма (т.е. ДНК или РНК) в пробах и поэтому называются генотипическим или молекулярным тестированием. Поскольку устойчивость к препаратам вписана в генетическую информацию микроорганизма МБТ, многие тесты МАНК также позволяют выполнить генотипическое ТЛЧ. МАНК значительно быстрее культивирования, т.к. при этом методе размножается генетический материал микроорганизма для облегчения его обнаружения и не тратится время на ожидание, пока он вырастет. Еще одно преимущество заключается в возможности обработки большего количества образцов за один раз (так называемая высокая пропускная способность).²¹ В случае молекулярных методов также менее вероятно влияние на результаты проводимого исследования контаминации. На сегодняшний день доступны три разных тест-системы, основанные на МАНК и рекомендуемые ВОЗ.

1. GeneXpert MTB/RIF

Система GeneXpert компании Cepheid, главным компонентом которой являются картриджи, основана на МАНК. Ее можно использовать по большому ряду разных показаний. Рекомендуемый ВОЗ картридж MTB/RIF позволяет одновременно обнаруживать ТБ и резистентность к рифампину, а также анализировать за раз от 1 до 80 образцов (в зависимости от приобретенного прибора).²² Процедура на полностью автоматизированной тест-системе GeneXpert MTB/RIF занимает всего около двух часов. Система прекрасно подходит для исследования мокроты и демонстрирует чувствительность, превосходящую таковую микроскопии, в том числе у пациентов с ВИЧ. Может также применяться для исследования других материалов в целях диагностики ВЛТБ (см. стр. 16). Договорная цена прибора GeneXpert на четыре картриджа для отвечающих требованиям стран составляет примерно 17 000 долл. США, стоимость одного картриджа равна примерно 10 долл. США.

Компания Cepheid работает над двумя другими картриджами: Ultra с улучшенной чувствительностью, который должен повысить эффективность процедуры выявления устойчивости к рифампину, и XDR-картридж, позволяющий выявлять устойчивость к изониазиду и препаратам второй линии и, как следствие, содействовать быстрому началу лечения, наиболее эффективного в отношении штамма возбудителя ТБ, после обнаружения резистентности к рифампину.

В связи с некоторыми сложностями при внедрении системы GeneXpert компанией Cepheid в настоящее время ведется разработка новой платформы под названием Omni. Проблема первоначальной платформы GeneXpert заключалась в ее зависимости от электроэнергии и выявленной тенденции совершать все больше и больше ошибок с течением времени после воздействия пыли. Однокартридная платформа Omni компании Cepheid, должна быть более стойкой, работать от батареи или солнечной энергии, выдерживать воздействие пыли и высоких температур и, как ожидается, предъявлять меньше требований к подготовке работающих с ней специалистов. Предполагаемый срок выпуска Omni – третий квартал 2017 г.

Во время составления данного руководства проводились мероприятия по приобретению Cepheid более крупной компанией, производящей диагностическое оборудование – Danaher. Согласно сделанным заявлениям, разработка указанных выше продуктов будет продолжаться. Согласно Cepheid, для ускорения разработки картриджа XDR необходимо внешнее финансирование. Тест-системы, подобные GeneXpert, разрабатываются и другими конкурирующими фирмами (например, TrueNAT компании Molbio), однако они еще не получили одобрение ВОЗ.

Активисты должны:

- отстаивать использование GeneXpert в качестве первого инструмента при диагностике ТБ и оценке ЛУ у всех пациентов;
- отстаивать доступность эффективных систем транспортирования образцов, обеспечивающих возможность направления врачами образцов в центры, оснащенные GeneXpert, и получения обратно результатов анализов в максимально сжатые сроки;
- продолжать ратовать за отпуск приборов и расходных материалов (например, картриджей) Xpert по сниженным ценам, зависящим от объемов, с тем, чтобы приобретение и обслуживание инструментов Xpert странами с низким и средним доходом не зависело от помощи доноров;
- призывать Cepheid и компанию Danaher, которая (на момент составления данного руководства) собирается приобрести Cepheid, отдать приоритет и ускорить исследовательскую работу и разработку платформы Omni, картриджей Ultra и XDR;
- призывать доноров оказывать помощь в разработке и апробировании альтернативных тест-систем, находящихся на стадии разработки, согласования и внедрения, таких как TrueNAT компании Molbio.

КУЛЬТУРАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Позволяет одновременно диагностировать наличие ТБ и выявить устойчивость к рифампину ▪ Быстрый (результаты готовы менее чем через два часа) ▪ Высокая чувствительность (88%) и высокая специфичность (99%) в сравнении с культуральным исследованием на жидкой среде с использованием образцов мокроты ▪ Низкие требования к уровню биологической безопасности (в сравнении с посевом) и аналогичные с таковыми для микроскопии ▪ Минимальная подготовка персонала ▪ Позволяет обнаружить как легочный ТБ, так и ВЛТБ ▪ Возможность использования системы для других состояний, например, в целях ранней диагностики ВИЧ у младенцев и мониторинга вирусной нагрузки (одобрение ВОЗ ожидается) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Требуется стабильная бесперебойная подача электроэнергии (т.е. не подходит для регионов с отключением электроэнергии) ▪ Рабочая температура не должна превышать 30 градусов Цельсия, а картридж следует хранить при менее 28 градусах Цельсия (в помещении с кондиционированием воздуха) ▪ Требуется контролировать срок годности картриджей, который может истечь (срок годности MTB/RIF на сегодняшний день составляет 22 месяца; у картриджа Ultra, если будет одобрен, он, вероятно, будет меньше) ▪ Должны быть предусмотрены и должны соблюдаться меры безопасности во избежание кражи ноутбука или настольного персонального компьютера ▪ Не может применяться для мониторинга терапии ТБ ▪ Требуется ежегодная проверка (калибровка) прибора

Источник: Implementing TB diagnostics. World Health Organization. 2015 Geneva: WHO policy framework. Доступ по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 28 июля 2016 г.)

2. Метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA)

Еще один вариант теста МАНК – тест, основанный на методе молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA). При этой технологии берется генетический материал (ДНК) либо из клинических образцов, либо из изолятов МБТ (колонии МБТ, отделенные от других составляющих мокроты или другого образца с помощью культивирования). После амплификации региона генетического материала, ассоциированного с устойчивостью к конкретному препарату, мутации выявляются по наличию или отсутствию связывания с зондами, которые проявляются в виде цветных участков на полоске (стрип). Результаты теста визуально считывают по цвету участков на стрипе. В зависимости от того, к каким препаратам LPA позволяет выявить устойчивость, т.е. к препаратам первой или второй линии (изониазид и рифампин или некоторые фторхинолоны и инъекционные препараты соответственно), он называется LPA первой или второй линии. LPA первой линии позволяет выявить резистентность к рифампину и изониазиду менее чем за два часа. ВОЗ рекомендовал LPA первой линии в 2008 г., до того как была рекомендована система GeneXpert (2010 г.).²³ Тест-системы рекомендуемого ВОЗ LPA первой линии производятся двумя компаниями – Hain’s Lifescience и Nipro. Договорная цена FIND за тест в случае LPA первой линии составляет примерно 7,95 долл. США, а стоимость набора (96 тестов) – 795 долл. США.²⁴ Расчетная стоимость всех компонентов прибора, необходимых для проведения теста, равна 46 580 долл. США.²⁵

Тест-система для LPA второй линии под названием MTBDRsl была рекомендована к применению ВОЗ в 2016 г. и производится компанией Hain’s Lifesciences.²⁶ MTBDRsl позволяет выявить устойчивость к некоторым фторхинолонам (офлоксацину и левофлоксацину), и всем инъекционным препаратам второй линии (канамицину, амикацину и капреомицину) и этамбутолу.²⁷ Учитывая быстрое получение результатов, данная тест-система очень важна для определения того, кому из пациентов подходит сокращенная схема. Однако, поскольку данная тест-система неидеальна в обнаружении устойчивости к другим фторхинолонам, таким как моксифлоксацин или гатифлоксацин, при их включении в схему лечения МЛУ-ТБ лучше всего руководствоваться результатами культурального исследования.²⁸

Активисты должны:

- отстаивать доступность и применение LPA второй линии в центральных референс-лабораториях с целью содействия определению подходящего лечения медицинской бригадой;
- выступать за то, чтобы Hain применяла к своей продукции LPA прозрачные, честные, зависящие от объемов цены для побуждения ее использования/освоения, и вместе с тем работала в направлении снижения цен.

МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ С ТИПОСПЕЦИФИЧНЫМИ ЗОНДАМИ (LPA) | ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ | ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Преимущества	Недостатки
LPA первой линии <ul style="list-style-type: none">■ Позволяет одновременно выявить устойчивость и к рифампину, и к изониазиду■ Быстрое выявление* (48 часов) RR-ТБ и МЛУ-ТБ■ Высокая пропускная способность – позволяет одновременно обрабатывать до 48 образцов*	<ul style="list-style-type: none">■ Все еще требуется культура и ТЛЧ*■ Может применяться только в центральных или референс-лабораториях, либо в хорошо оснащенных региональных лабораториях. Требуется много места (три отдельных помещения)*■ Не подходит для определения того, какие препараты второй линии следует включить в индивидуально подбираемые схемы лечения МЛУ-ТБ■ Более низкая чувствительность в определении устойчивости к изониазиду (примерно 85%) в сравнении с культуральными методами■ Интенсивная подготовка персонала*

Источник: World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line tuberculosis drugs. Policy Guidance. Geneva. World Health Organization; 2016. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf> (дата обращения: 28 июля 2016 г.)

* аналогично для LPA второй линии

МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ С ТИПОСПЕЦИФИЧНЫМИ ЗОНДАМИ (LPA) | ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ | ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Преимущества	Недостатки
<p>LPA второй линии (MTBDRsl)</p> <ul style="list-style-type: none"> После диагностирования у пациента RR-ТБ или МЛУ-ТБ, LPA второй линии можно использовать вместо фенотипического ТЛЧ для определения чувствительности только к фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии В случае подтвержденного RR-ТБ или МЛУ-ТБ может проводиться прямое тестирование на образцах мокроты, в отличие от LPA первой линии. Это позволяет раньше начать терапию, поскольку для получения результатов требуется меньше времени, чем при LPA первой линии Позволяет выявить устойчивость к препаратам второй линии – фторхинолонам и инъекционным противотуберкулезным препаратам – за один рабочий день (примерно 24 часа) Позволяет обнаружить как легочный, так и внелегочный ТБ 	<ul style="list-style-type: none"> Не может заменить фенотипическое ТЛЧ с использованием культур для других препаратов второй линии, таких как циклозерин или линезолид Для тестирования могут использоваться только образцы с подтвержденным RR-ТБ и МЛУ-ТБ Для последующей оценки пациентов с отрицательным результатом требуется прибегать к обычному фенотипическому ТЛЧ с использованием культуры, особенно в случае наличия высокой предварительной (до теста) вероятности резистентности к фторхинолонам

3. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP)

Петлевая изотермическая амплификация (LAMP) – «ручной» МАНК. При использовании технологии LAMP амплификацию ДНК и детекцию гена можно выполнить за один шаг.²⁹ Для теста не требуются сложные приборы, и он может применяться на уровне периферийных медицинских центров (расположенных вблизи места обращения пациентов за помощью, а не в центральной лаборатории) при условии выполнения требований по биологической безопасности, аналогичных таковым для микроскопии мокроты. Производителем тест-систем TB LAMP является Eiken Chemical Company Ltd (Токио, Япония).

Преимущества теста TB LAMP: быстрота (занимает примерно 40 минут) и получение результата, который можно увидеть невооруженным глазом с помощью ультрафиолетового света. В августе 2016 г. ВОЗ озвучила возможность использования LAMP для выявления ТБ вместо микроскопии мазка при диагностике легочного ТБ у взрослых лиц с признаками и симптомами ТБ.³⁰ TB LAMP – более чувствительный тест по сравнению с микроскопией мокроты. При использовании TB LAMP в качестве вспомогательного инструмента после микроскопии мокроты выявляется еще 40% пациентов среди отрицательных по результатам микроскопического исследования. У ВОЗ нет однозначного мнения касательно применения TB LAMP в целях диагностики ТБ у людей с ВИЧ ввиду недостаточности доказательной базы.³¹ TB LAMP не может заменить собой микроскопию мокроты для мониторинга терапии. TB LAMP требует контролировать температуру и электричество.

Учитывая превосходство тест-системы Xpert MTB/RIF компании Cepheid по чувствительности и специфичности и ее способность определять наличие устойчивости к рифампину, а также тот факт, что не за горами выпуск платформы Omni с меньшими требованиями к подготовке/обучению персонала, тест-система TB LAMP не обладает большим количеством сравнительных преимуществ. Внедрение нового теста требует подготовки специалистов, упорядочивания схем ОК и снабжения, обслуживания и ремонта и т.д. Это затратно как с финансовой точки зрения, так и по времени, особенно в условиях ограниченности ресурсов. Прибор LAMP (примерно 730 долл. США) обходится дешевле, чем GeneXpert, однако стоимость Omni будет сопоставима со стоимостью инструментов, необходимых для тест-системы TB LAMP. При этом стоимость одного теста при использовании TB LAMP примерно аналогична таковой картриджа MTB/RIF (7 евро или 9,7 долл. США за один тест на TB LAMP против 10 долл. США для MTB/RIF). Как следствие, экономии затрат нет, особенно учитывая тот факт, что LAMP не позволяет выявить устойчивость к рифампину. На каждые шесть образцов LAMP требуется прогнать положительный и отрицательный образец (что добавляет стоимость двух дополнительных тестов на прогон). Таким образом, вложения во внедрение TB LAMP в действительности не оправданы.

МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ С ТИПОСПЕЦИФИЧНЫМИ ЗОНДАМИ (LPA) | ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ | ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Быстрый – получение результатов занимает меньше часа ▪ Низкий уровень биологической безопасности, аналогичный таковому для микроскопии ▪ Более чувствителен, чем микроскопия мокроты (на 15% больше пациентов) ▪ Более доступное по цене оборудование, чем GeneXpert 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Не позволяет дифференцировать ЛУ-ТБ от ЛЧ-ТБ ▪ Менее специфичен, чем микроскопия мокроты – больше ложноположительных результатов (у большего числа людей определяется наличие ТБ, в то время как ТБ у них нет) ▪ Менее чувствителен, чем GeneXpert ▪ Как и GeneXpert, НЕ может применяться для мониторинга терапии, поскольку не может различить живые и мертвые бактерии. Как следствие, для контроля терапии все еще необходима микроскопия мокроты ▪ Процедура теста с помощью TB-LAMP предусматривает несколько этапов, выполняемых вручную (примерно 10), некоторые из которых занимают много времени и усилий специалистов. Таким образом, нужны вложения в подготовку специалистов и ОК

Источник: World Health Organization. The use of loop mediated isothermal amplification for the diagnosis of TB. Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. Доступ по ссылке: http://www.who.int/tb/features_archive/TB_LAMP/en/ (дата обращения: 15 августа 2016 г.)

Global Laboratory Initiative. Practical Considerations for Implementation of TB-LAMP. http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB_LAMP%20info%20note.pdf

Активисты должны:

- обеспечить, чтобы в национальных программах по борьбе с ТБ не прописывалось применение LAMP в условиях с высокой частотой МЛУ-ТБ или ВИЧ или в любых условиях, в которых уже эффективно применяется GeneXpert.

ДИАГНОСТИКА ТБ У ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

А. Внелегочный ТБ

ВЛТБ – ТБ, локализующийся за пределами легких. ВЛТБ страдают 17-52% людей по всему миру.³² При подозрении на наличие у человека ВЛТБ требуется взять образец из участка/органа, предположительно пораженного ТБ-инфекцией – например, в случае подозрения на поражение лимфатических узлов жидкий образец следует взять из центра лимфатического узла с помощью иглы.³³ Высока вероятность того, что исследование мокроты даст отрицательный результат, поскольку заболевание локализуется не в легких. При диагностике ВЛТБ используется комбинация методов, включая МАНК и культуральное исследование. Для ряда образцов, включая отобранные из лимфатического узла, цереброспинальной жидкости и ткани, при диагностике ВЛТБ рекомендуется использовать GeneXpert.^{34,35} Анализ с помощью GeneXpert быстрее, чем использование метода посева, который также применяется для исследования образцов из указанных участков тела. Также весьма полезна биопсия, т.е. исследование образцов тканей из органов, предположительно пораженных инфекцией. К эмпирической терапии следует прибегать в тех случаях, когда результаты теста отрицательны, но сохраняется клиническое подозрение, с оценкой ее эффективности после недели лечения.³⁶ Кровь не подходит в качестве образца при диагностике ВЛТБ, поэтому исследования крови не следует выполнять для проверки подозрения на ВЛТБ.

В. Дети

Вероятность развития активной формы заболевания после инфицирования ТБ у детей значительно выше, чем у взрослых лиц. При этом диагностировать ТБ крайне проблематично. GeneXpert – более чувствительный инструмент, чем микроскопия мокроты, при диагностике ТБ у детей. Поэтому ему отдается предпочтение. Однако даже с помощью GeneXpert точное диагностирование ТБ у детей остается сложной задачей ввиду следующих причин:

- собрать образец мокроты у детей проблематично. В некоторых случаях, чтобы получить образцы у детей, требуется прибегнуть к процедуре промывания желудка, которая является инвазивной и требует особых навыков;
- заболевание ТБ у детей характеризуется олигобациллярностью (т.е. меньшим количеством бактерий в диагностическом материале в сравнении с взрослыми лицами).

Как следствие, зачастую врачи лечат ТБ без микробиологического подтверждения, т.е. проводят так называемую эмпирическую терапию. Врачи могут принять решение о начале эмпирической терапии на следующих основаниях:

- наличие признаков и симптомов активной формы ТБ (скрининг симптомов);
- наличие признаков ТБ-заболевания на рентгеновских снимках органов грудной клетки;
- отслеживание контактов (с инфицированными ТБ, например, с домочадцами); анамнез лица с инфекционным заболеванием ТБ.³⁷

С. Люди с ВИЧ-инфекцией

У людей с ВИЧ риск развития ТБ значительно выше (в 12-20 раз), чем у лиц без ВИЧ.³⁸ У людей с ВИЧ также повышен риск развития ВЛТБ (среди ВИЧ-положительных с ТБ внелегочной формой заболевания страдают 40-80%, среди ВИЧ-отрицательных с ТБ – 10-20%).³⁹ В организме лиц с ВИЧ обнаруживается меньше бактерий (олигобациллярное заболевание). Как следствие, большинство случаев ТБ у людей с ВИЧ не выявляются при микроскопии мокроты. Как отмечалось выше, рентгенография органов грудной клетки, как правило, не подходит для диагностики наличия ТБ у людей с ВИЧ. При диагностике ТБ у людей с ВИЧ в первую очередь рекомендуется выполнять исследование с помощью GeneXpert.

ЛАМ: у людей, живущих с ВИЧ

Другим важным методом диагностики ТБ у некоторых людей с ВИЧ является анализ на ЛАМ. Липоарабиноманнан (ЛАМ) – антиген в клеточной стенке МБТ. ЛАМ обнаруживается только у лиц с активной формой ТБ, особенно у людей с иммуносупрессией (низким иммунитетом, например, вследствие ВИЧ). Компания Alere производит тест-систему Determine LAM TB, предназначенную для выполнения иммунохроматографического анализа по определению наличия ЛАМ в моче (тест очень похож на обычный тест мочи на беременность). ВОЗ

порекомендовала данный тест на ЛАМ в 2015 г. к применению у людей с ВИЧ с числом CD4 клеток 100/миллиметр³ или менее, либо у тяжелобольных. Тест характеризуется низкой чувствительностью (примерно 60%) у этой популяции пациентов и еще меньшей чувствительностью у других, поэтому применять его следует только у рекомендованной популяции. Учитывая ограниченную чувствительность анализа на ЛАМ, его отрицательный результат не позволяет исключить ТБ и требует выполнения другого исследования.

Без анализа на ЛАМ очень сложно диагностировать ТБ у ВИЧ-положительных пациентов с низким числом CD4 клеток, которые находятся в группе крайне высокого риска смерти от ТБ до постановки диагноза. Многим из этих пациентов трудно сдать мочу, поэтому данный тест, для которого требуется образец мочи, имеет большую ценность. Результаты теста готовы уже через 25 минут.⁴⁰ Сам анализ простой и неинвазивный, а стоимость одного анализа составляет примерно 2 долл. США. Анализ на ЛАМ – в настоящее время единственный тест, истинно доступный на МОМП для диагностики ТБ, хотя и подходит к применению только у небольшой группы пациентов. Он также является единственным тестом, показавшим себя в качестве способствующего уменьшению смертности (количества смертей) от ТБ в клиническом испытании.⁴¹ В связи с этим он играет очень важную роль в диагностике ТБ у ВИЧ-положительных лиц с низким числом CD4 клеток. К сожалению, анализ на ЛАМ используется крайне редко, несмотря на его жизнесохраняющий потенциал у очень уязвимой популяции пациентов.

ЛАМ АКТИВНАЯ ФОРМА ТБ У ЛЮДЕЙ С ВИЧ И НИЗКИМ ЧИСЛОМ CD4 НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Легкость получения образца: мочу собрать проще, чем мочу (особенно у тяжелобольных пациентов) ▪ Быстрый – используются индикаторные полоски; результаты готовы через 25 минут ▪ Простой ▪ Недорогой ▪ Помогает выявить ТБ у людей, живущих с ВИЧ, с низким числом CD4, и тяжелобольных 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Низкая чувствительность (56%) у тяжелобольных людей с ВИЧ с симптомами ТБ и субоптимальная специфичность. Как положительные, так и отрицательные результаты требуют последующего анализа с помощью GeneXpert или других лабораторных тестов. ▪ Не предоставляет данных о лекарственной чувствительности ▪ Может применяться только у особой популяции – людей с низким числом CD4 и тяжелобольных (низкая специфичность у ВИЧ-отрицательных лиц) ▪ Не может дифференцировать МБТ от не микобактерий ▪ В случае отрицательного результата для исключения ТБ требуется выполнить другой анализ

Источник: 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. Geneva: World Health Organization; 2015. Доступ по ссылке: http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statement_lam_web.pdf (дата обращения: 27 июля 2016 г.)

Global Laboratory Initiative. Study finds LF-LAM-guided TB treatment initiation reduces mortality in HIV-positive hospital inpatients.

http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LF_LAM%20info%20note.pdf

Активисты, проживающие в областях с высокой нагрузкой ТБ/ВИЧ, должны:

- настаивать на том, чтобы соответствующие национальные программы по ТБ и ВИЧ безотлагательно обеспечили доступность (приобрели и внедрили) теста на ЛАМ к применению у рекомендуемой популяции лиц

IV. ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ТБ-ИНФЕКЦИИ

Лечение латентной ТБ-инфекции (ЛТБИ или «дремлющего» ТБ, при котором человек не болен и не способен заразить других ТБ) или профилактическая терапия крайне важны в профилактике ТБ, и позволяют уменьшить бремя, связанное с ТБ, в сообществе или стране. Доступны несколько способов диагностирования латентной ТБ-инфекции, которые описаны в данном разделе. Однако золотого стандарта диагностики ЛТБИ нет, и тесты на ЛТБИ не могут выявить различие между активной и латентной формой ТБ. Также невозможно с помощью современных тестов определить, у кого с латентной ТБ-инфекцией разовьется заболевание. Учитывая огромную пользу превентивной терапии у людей с ВИЧ и детей, и трудности, связанные с диагностикой ЛТБИ, ВОЗ рекомендует начинать профилактическое лечение людям с ВИЧ и детям младше пяти лет, проживающим с больными ТБ, без результатов обследования на ЛТБИ,⁴² в тех случаях, когда можно исключить наличие активной формы заболевания. В действительности, наиболее важным этапом в определении стратегии профилактического лечения является исключение активной формы ТБ, поскольку начало профилактической терапии человеку, фактически страдающему активной формой ТБ, может привести к таким последствиям, как неадекватно подобранная терапия, развитие лекарственной устойчивости и передача заболевания кому-то еще.⁴³

На данный момент существуют соответствующие тесты, позволяющие обнаружить ЛТБИ. Тесты на ЛТБИ выявляют латентный ТБ не напрямую, т.е. не через поиск собственно МБТ, а через выявление ответа, осуществляемого клетками иммунной системы в организме человека. Положительный результат означает, что человек подвергался экспозиции к антигенам МБТ, части клетки МБТ, запускающей иммунный ответ в организме человека (такой как выработка антител или Т-лимфоцитов памяти). Учитывая, что оба теста оценивают иммунный ответ организма, а не выявляют собственно МБТ, положительный результат не позволяет сказать, каким штаммом ТБ инфицирован человек – лекарственно-устойчивым или лекарственно-чувствительным.

А. Туберкулиновая кожная проба (ТКП)

Туберкулиновая кожная проба (ТКП) – старейший метод выявления латентной ТБ-инфекции. ТКП – это всем известная проба Манту. Процедура заключается в введении в руку очищенного белкового деривата (ОБД) туберкулина. При наличии ТБ-инфекции появится папула («пуговка»), размер которой измеряют в миллиметрах. Результаты пробы оценивают через 48-72 часа.⁴⁴

ТКП ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ФОРМЫ ТБ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ СКАЗАТЬ, РАЗОВЬЕТСЯ ЛИ ТБ В БУДУЩЕМ	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">■ Широко используется; низкая стоимость■ Не требует особого лабораторного оснащения или инфраструктуры	<ul style="list-style-type: none">■ Необходимость второго визита пациента в медицинское учреждение■ Результаты готовы через 48-72 часа■ Требуется проведение инъекции в кожу■ Необходим надлежащим образом обученный персонал■ Низкая специфичность у лиц, вакцинированных бациллой Кальметта-Герена (прививка БЦЖ), ложноположительные результаты в первые десять лет после вакцинации**■ Низкая чувствительность у иммунокомпрометированных лиц (например, у людей с ВИЧ) – ложноотрицательные результаты■ Требуется хранить в холодильнике

**Farhat M, Greenway C, et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Nov 1;10(11): 1192-204. Доступ по ссылке: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2006/00000010/00000011/art00003>

В. Тест, основанный на высвобождении гамма-интерферона (IGRA)

Для анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA) берется проба крови и выполняется оценка иммунной реактивности человека к МБТ. Лейкоциты человека, инфицированного МБТ, высвобождают небольшой белок под названием «гамма-интерферон» в ответ на присутствие антигенов МБТ. В целях IGRA смешивают свежие пробы крови с антигенами и контролями для сравнения реакций.⁴⁵ В основе его результатов лежит оценка количества высвобождаемого гамма-интерферона.⁴⁶ Для выявления ТБ-инфекции рекомендуются к применению два вида IGRA-тестов: T-SPOT.TB ELISPOT и Quantiferon Gold компании Qiagen. Эти тесты быстрее (результаты готовы через 24 часа) ТКП, и в отличие от ТКП не дают ложноположительных результатов вследствие ранее выполненной вакцинации БЦЖ. Это объясняется тем, что в IGRA-тестах используются другие антигены для стимуляции, нежели в ТКП. Как отмечалось выше, в случае ТКП вводят очищенный белковый дериват, смесь из более 200 различных соединений разных микобактериальных клеток. А в IGRA-тестах используются антигены, относительно специфические для МБТ. Как следствие, IGRA-тесты характеризуются большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с ТКП.⁴⁷

IGRA ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ФОРМЫ ТБ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ СКАЗАТЬ, РАЗОВЬЕТСЯ ЛИ У ЧЕЛОВЕКА ТБ В БУДУЩЕМ	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">▪ Необходим один визит пациента в медицинское учреждение▪ Быстрее ТКП, результаты готовы через 24-48 часов▪ Высокая специфичность в популяции лиц, вакцинированных БЦЖ; в отличие от ТКП не дает ложноположительных результатов.	<ul style="list-style-type: none">▪ Дорогой▪ Требуется проба крови▪ Требуется специализированные расходуемые материалы и инфраструктура▪ Пробы крови следует проанализировать в течение 8-30 часов после отбора▪ IGRA-тесты не могут заменить ТКП в областях с низкой обеспеченностью ресурсами из-за дороговизны теста при сопоставимых функциональных характеристиках в сравнении с другими тестами▪ Ограниченные данные по применению у детей младше 5 лет, людей, ранее подвергавшихся воздействию микобактерий ТБ, и иммунокомпрометированных лиц▪ IGRA и ТКП не позволяют спрогнозировать риск развития у инфицированных лиц активной формы ТБ-заболевания▪ IGRA и ТКП не следует применять для диагностики активной формы заболевания▪ Необходим надлежащим образом обученный персонал▪ IGRA-тесты ненадежны при повторном обследовании

Источники: World Health Organization. Implementing TB diagnostics. World Health Organization. 2015 Geneva: WHO policy framework. Доступ по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 29 июля 2016 г.)

Module Four TB Diagnostics. Treatment Action Group. 2016 New York: TB/HIV advocacy toolkit

Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, et al. Reproducibility of interferon gamma (ifn- γ) release assays. A systematic review. Ann Am Thorac Soc. 2014 Oct;11(8): 1267-1276. doi: 10.1513/AnnalsATS.201405-1880C

Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: a Markov model. Sci Rep. 2016 Jul 29;6:30781. doi: 10.1038/srep30781.

Активисты должны:

- активно выступать за отказ от использования IGRA и ТКП для выявления активной формы ТБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ.
 - » Конкретный IGRA-тест (QuantiFERON-TB Gold компании Qiagen) неправомерно применяли в частном секторе в Индии для выявления активной формы ТБ в обход запрета использования тестов в Индии в целях диагностики активной формы ТБ. Активисты отреагировали, обратившись в диагностическую компанию с требованием добросовестного маркетинга IGRA с тем, чтобы доктора в Индии применяли IGRA только для диагностики латентной формы ТБ;
- отстаивать доступность профилактического лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ, несмотря на практическую реализацию IGRA или ТКП;
- быть активными сторонниками исследований по изучению того, кто находится в группе риска перехода латентной формы ТБ в активную, и как выявлять этих людей.

V. НЕОДОБРЕННЫЕ ВОЗ ТЕСТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ

A. Серологические тесты

Все доступные в настоящее время серологические (также называемые серодиагностическими), основанные на исследовании крови, тесты для выявления легочного ТБ и ВЛТБ не являются рекомендованными ВОЗ к применению. В действительности, ВОЗ выпустила негативную рекомендацию (означающую «не использовать») в отношении серологических тестов на ТБ.⁴⁸ Основанные на исследовании крови тесты для выявления активной формы ТБ не рекомендуются к применению по той причине, что они характеризуются низкой чувствительностью (высокий процент ложноотрицательных результатов) и низкой специфичностью (высокий процент ложноположительных результатов). Активисты рекомендовали запретить эти тесты к применению в Индии, например, в частном секторе, и их старания увенчались успехом – обсуждаемые тесты были запрещены в Индии.

Активисты должны:

- отслеживать применение запрещенных серологических тестов для целей диагностики ТБ в своих сообществах;
- создать систему контроля и учета, позволяющую отслеживать ненадлежащее применение или маркетинг этих тестов лабораториями, компаниями;
- требовать надзора со стороны правительства для защиты от применения или маркетинга этих тестов.

B. IGRA для диагностики активной формы заболевания

Как указывалось выше, ВОЗ не рекомендует использовать IGRA-тесты для целей диагностики активной формы ТБ.

Активисты должны:

- призывать правительства и частный сектор к недопущению применения IGRA для диагностики активной формы ТБ.

C. Genedrive

Разработан новый МАНК для выявления ТБ и рифампин-устойчивого ТБ; однако его чувствительность (ноль процентов в отрицательных мазках мокроты) и специфичность (45,6 процентов в положительных мазках мокроты) ниже, чем у микроскопии мазков.⁴⁹ Таким образом, Genedrive характеризуется высоким показателем ложноотрицательных результатов, пропускает большое количество случаев и не имеет преимуществ в сравнении с микроскопией мокроты. Тест малорезультативен в обнаружении ТБ в отрицательных мазках мокроты и положи-

тельных по культуре образцах.⁵⁰ Genedrive производства компании Genedrive (ранее – Epistem) не удовлетворяет требованиям ВОЗ ввиду своей низкой точности.

Активисты должны:

- настоятельно рекомендовать не применять Genedrive ни в каких условиях и призывать регуляторный орган Индии (Генеральное управление по контролю за лекарственными средствами Индии) отозвать разрешение на маркетинг Genedrive в Индии;
- подталкивать Genedrive к приостановлению реализации своего продукта до тех пор, пока не будут опубликованы заслуживающие доверия рецензируемые данные, свидетельствующие в пользу его применения.

VI. СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

алгоритм:	набор правил, которым нужно следовать; в контексте диагностики туберкулеза, поскольку для определения подходящей стратегии лечения может потребоваться большое количество тестов, под алгоритмом понимают порядок их выполнения, т.е. на каком этапе проводить определенные тесты в конкретной популяции пациентов
антитело:	белок в крови, являющийся компонентом иммунного ответа организма, и который собственно производит иммунная система для борьбы со специфическим антигеном
антиген:	инородная субстанция, при появлении которой в организме запускается иммунный ответ, как правило, характеризующийся выработкой антител
биомаркер (биологический маркер):	любой объективный показатель медицинского состояния, который можно точно и воспроизводимо измерить. ⁵¹ Примеры биомаркеров – число CD4 клеток как показатель прогрессирования влияния ВИЧ на иммунную систему, и вирусная нагрузка у ВИЧ-инфицированного как хороший биомаркер эффективности терапии ВИЧ. В случае ТБ подходящих биомаркеров, определяющих заболевание, эффективность терапии и выздоровление, нет.
биологическая безопасность:	уровень безопасности в лаборатории, как правило, необходимый во избежание распространения бактерий и/или вируса в лабораториях. Чем более опасен вирус или бактерия или менее безопасен тест, используемый для выявления вируса или бактерии, тем выше требуемый уровень безопасности.
ложноотрицательный:	результат, ошибочно указывающий на отсутствие заболевания или инфекции у человека, в действительности больного или инфицированного (низкая чувствительность приводит к ложноотрицательным результатам, следствием чего может стать неполучение пациентом правильного и достаточного лечения, или «недостаточное лечение»)
ложноположительный:	результат, ошибочно указывающий на наличие заболевания или инфекции у человека, в действительности не больного или не инфицированного (низкая специфичность приводит к ложноположительным результатам, следствием чего может стать получение терапии пациентом, в ней не нуждающимся, или «избыточное лечение»)
флуоресценция:	способность поглощать свет с более короткими волнами и испускать уже с более длинными; в контексте диагностики ТБ флуоресценция может улучшить чувствительность микроскопии – использование флуоресцентных молекул для окрашивания образца позволяет улучшить видимость <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , благодаря чему их проще обнаружить
промывание желудка:	удаление из желудка его содержимого; применительно к ТБ промывание желудка – полезная процедура (хотя и инвазивная), поскольку позволяет обнаружить <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в содержимом желудка при отсутствии возможности получения образца мокроты (в частности, у детей)
генотипирование:	исследование генетической основы (ДНК или РНК) микроорганизма; применительно к ТБ генотипические исследования, такие как МАНК, позволяют определить наличие как ТБ, так и определенных вариантов лекарственной устойчивости.
гемоптизис:	отхаркивание мокроты с кровью
высокая пропускная способность:	при описании техники или технологии означает ее способность обрабатывать большое количество образцов, отбираемых из организма
инвазивный:	тесты или процедуры, требующие введения инструментов или субстанций в организм и, как правило, сопряженные с дискомфортом или риском
изоляты:	выделенные образцы
ЛАМ:	липоарабиноманнан (компонент – антиген или белок – клеточной стенки <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , обнаруживаемый у людей с активной формой туберкулеза)
очаг:	место поражения в организме в результате заболевания или повреждения; применительно к ТБ, например, следствием проникновения бактерий <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в легкие является активизация иммунной системы и ответная реакция организма, которая выражается отграничением повреждения от окружающих структур. В дальнейшем из этих участков формируются очаги (также иногда называемые гранулемами), которые могут привести к гибели ткани. Это поражение можно выявить с помощью рентгенологических исследований.

Т-клетки памяти:	антитела, которые могут победить вирус или бактерии, «помня» стратегию, использованную ранее для нейтрализации инфекций, проникших в организм
микробиологическое подтверждение:	определение наличия инфекции или заболевания путем выявления собственно возбудителя (например, бактерии), а не реакции на него. Применительно к ТБ, например, к методам микробиологического подтверждения относят МАНК, культуральное исследование и микроскопию, но не рентгенографию.
МАНК:	метод амплификации нуклеиновых кислот, тест, позволяющий амплифицировать и обнаружить генетический материал; во многих тестах на туберкулез, описанных в данном руководстве, наличие туберкулеза выявляют путем обнаружения генетического материала <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
фенотипирование:	исследование по определению наличия определенного признака путем анализа физической экспрессии микроорганизма, а не его генетического материала. Применительно к ТБ под фенотипированием понимают исследование культуры для определения лекарственной чувствительности.
подтвердить:	определить наличие у человека заболевания; высокоспецифичный тест, дающий положительный результат, подтверждает наличие заболевания, однако отрицательный результат может все еще требовать дополнительного исследования из-за недостаточной чувствительности теста (напр., анализ на ЛАМ)
исключить:	определить отсутствие у человека заболевания; высокочувствительный тест, дающий отрицательный результат, исключает наличие заболевания, однако положительный результат может потребовать дополнительного обследования для подтверждения наличия ТБ (напр., скрининг симптомов)
чувствительность:	доля пациентов с заболеванием, у которых диагностический тест правильно определяет наличие искомого состояния (заболевания). Низкая чувствительность приводит к высокому показателю ложноотрицательных результатов. Чувствительный тест помогает исключить заболевание (в случае отрицательного результата).
специфичность:	доля пациентов без заболевания, у которых тест правильно определяет отсутствие искомого состояния (заболевания). Низкая специфичность приводит к высокому показателю ложноположительных результатов. Очень специфичный тест (в случае положительного результата) помогает подтвердить наличие заболевания.
мокрота:	смесь слюны и слизи, отделяемая при кашле из дыхательных путей, как правило, вследствие наличия инфекции или другого заболевания, и часто используемая в качестве исследуемого диагностического материала в целях диагностики ТБ
индукция мокроты:	процедура, применяемая у пациентов с непродуктивным кашлем, способствующая отделению мокроты; во время процедуры пациенты вдыхают водно-солевые пары, и создаваемая при этом дополнительная влага в легких способствует разжижению мокроты и ее отхождению.
Т-клетка:	разновидность лейкоцитов, созревающих в тимусе и играющих важную роль в иммунном ответе. CD4-клетки – вид Т-клеток, которые являются главными мишенями ВИЧ. Т-клетки также участвуют в иммунном ответе при ТБ, хотя неясно, что именно задействовано в эффективном иммунном ответе на ТБ.
«отсеивающий» тест:	тест, предусматривающий сортировку пациентов в зависимости от тяжести заболевания или нарушения с тем, чтобы выявить тех, которым следует отдать приоритет в прохождении дальнейшей диагностики или получении лечения. Применительно к ТБ в качестве «отсеивающего» теста, как правило, используют рентгенографию органов грудной клетки при ее доступности, поскольку она позволяет выявить лиц, которых следует направить на микробиологическое подтверждение. Другое название – скрининговый тест или инструмент.
выход:	произведенное количество. Применительно к ТБ под выходом часто понимают долю пациентов с выявленным при скрининге ТБ; большой выход соответствует большой доле пациентов с ТБ от общего числа прошедших скрининг и может отражать эффективное использование ресурсов.

VII. Сводная таблица инструментов для диагностики ТБ

Название теста	Чувствительность	Специфичность	ТЛЧ	Скорость	Доступность на месте оказания медицинской помощи	Отсутствие обременительных требований к лаборатории / биологической безопасности	Не требуются реактивы/расходные материалы	Не требуется образец мокроты	Целесообразность применения у особых групп населения		
									Дети	ВИЧ	ВЛТБ
ТЕСТЫ на ЗАБОЛЕВАНИЕ ТБ											
GeneXpert MTB/RIF	✓	✓	✓ RIF	2 ч		✓	Требуются картриджи	(допустимо использовать некоторые другие диагностические материалы)	✓	✓	✓
Система MGIT, посев на жидкой среде	✓	✓	✓	7-14 дней для положительных мазков мокроты 4 недели для отрицательных мазков мокроты			Требуются жидкие среды	(допустимо использовать некоторые другие диагностические материалы)	✓	✓	✓
Культуральное исследование с применением твердой среды		✓	✓	2 мес			Требуются твердые среды	(допустимо использовать некоторые другие диагностические материалы)	✓	✓	✓
Метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами – первой линии	✓	✓	✓	1-2 дня (в зависимости от партий)			Требуются детали для инструмента	(допустимо использовать некоторые другие диагностические материалы)	✓	✓	
Метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами – второй линии (MTBRDsI)	✓	✓	✓ LEV OFX KAN AMK CAP ETH	1-2 дня (в зависимости от партий)			Требуются детали для инструмента	(допустимо использовать некоторые другие диагностические материалы)	✓	✓	
Рентгенография органов грудной клетки	✓	Низкая				✓	Требуются детали для инструмента		✓	✓	
Цифровая рентгенография органов грудной клетки	✓	Средняя			✓	✓	Требуются детали для инструмента		✓	✓	
Микроскопия мокроты	Низкая			1 день		✓	Требуются детали для инструмента				
Микроскопия с использованием СД	Средняя					✓	Требуются детали для инструмента				
ЛАМ	Низкая	✓		25 мин	✓	✓		✓ Моча	✓ (ВИЧ+ и CD4 < 100)	✓ (CD4 < 100)	✓ (ВИЧ+ и CD4 < 100)
ТЕСТЫ на ТБ ИНФЕКЦИЮ (ЛАТЕНТНЫЙ ТБ)											
ТКП	Средняя	Низкая		48-72 ч		✓		✓ Кожа	✓		
Quantiferon	Средняя	✓		24-48 ч		✓		✓ Кровь			
Elispot	Средняя	✓		1 день		✓		✓ Кровь			

*ВЛТБ=внегочный туберкулез

Концевые сноски

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_executive_summary.pdf (Accessed 2016 November 7)
2. Ibid
3. Frick M. 2016 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005–2015: No Time To Lose. New York. Treatment Action Group; 2016. Available from: http://www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/TB_FUNDING_2016_WEB.pdf (Accessed 2016 November 7)
4. Stop TB Partnership. The global plan to Stop TB 2011-2015. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf (Accessed 2016 August 8)
5. TB Facts.Org. TB tests, skin test, sputum and other tests. Available from: <http://www.tbfacts.org/tb-tests/> (Accessed 2016 July 29)
6. Module Four TB Diagnostics. Treatment Action Group. 2016. New York: TB/HIV advocacy toolkit
7. Ibid
8. Ibid
9. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf (Accessed 2016 November 7)
10. Ibid
11. World Health Organization. Improving early detection of active TB through systematic screening. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: http://www.who.int/tb/publications/tbscreening_factsheet.pdf?ua=1 (Accessed 2016 July 29)
12. Toman K. Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy: Questions and Answers. Geneva: World Health Organization; 1979. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=6C8B27ED9A0DC7F54A6A5A87490DA79B?doi=10.1.1.461.2145&rep=rep1&type=pdf> (Accessed 2017 January 30)
13. World Health Organization. Chest radiography in TB detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252424/1/9789241511506-eng.pdf> (Accessed 2016 December 15)
14. Delft Imaging Systems. Computer Aided Detection for Tuberculosis (CAD4TB). Veenendaal: Delft Imaging Systems; 2016. Available from: [http://www.delftimagingsystems.com/computer-aided-detection-for-tuberculosis-\(cad4tb\)--delft-imaging-systems.html](http://www.delftimagingsystems.com/computer-aided-detection-for-tuberculosis-(cad4tb)--delft-imaging-systems.html) (Accessed 13 December 2016)
15. World Health Organization. Implementing TB diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2015: WHO policy framework http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44602/1/9789241501613_eng.pdf?ua (Accessed 2016 July 28)
16. Ibid
17. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf (Accessed 2016 November 22)
18. Foundation for Innovative New Diagnostics. FIND negotiated product pricing. Available from <http://www.finddx.org/pricing/> (Accessed 2016 November 7)
19. 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. doi: 10.1186/1471-2334-13-352.
20. Implementing TB diagnostics. World Health Organization. 2015 Geneva: WHO policy framework. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Accessed 2016 July 28)
21. Ibid
22. Cepheid. GeneXpert IV [Internet]. (cited 2016 November 7). Available from <http://www.cepheid.com/us/cepheid-solutions/systems/genexpert-systems/genexpert-iv>

23. World Health Organization. WHO endorses new rapid tuberculosis test. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from http://www.who.int/tb/features_archive/new_rapid_test/en/ (accessed 2016 November 22)
24. Foundation for Innovative New Diagnostics. Available from <http://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/> (Accessed 2016 November 22)
25. Ibid
26. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line tuberculosis drugs. Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf> (Accessed 2016 July 28)
27. Foundation for Innovative New Diagnostics. Available from http://www.rdt-interactive-guide.org/programs/tb/find_activities/line_probe_assay_2.html (Accessed 2016 July 29)
28. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line tuberculosis drugs. Policy Guidance. Geneva. World Health Organization; 2016. Available from <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf> (Accessed 2016 July 28)
29. Eiken Chemical Co., Ltd. The principle of LAMP method [Internet]. (cited 2016 August 2) Available from <http://loopamp.eiken.co.jp/e/lamp/>
30. World Health Organization. The use of loop mediated isothermal amplification (TB LAMP) for the diagnosis of TB: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from <http://www.who.int/tb/publications/lamp-diagnosis-molecular/en/> (Accessed 2016 August 15)
31. World Health Organization. The use of loop mediated isothermal amplification (TB LAMP) for the diagnosis of TB: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249154/1/9789241511186-eng.pdf> (Accessed 2016 August 15)
32. Mazza-Stalder J, Nicod JL, Janssens JP. [Extrapulmonary tuberculosis] *Rev Mal Respir.* 2012 Apr;29(4): 556-578. doi: 10.1016/j.rmr.2011.05.021. Available from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842512000423> (Accessed 2016 November 22)
33. World Health Organization. Improving the diagnosis of smear negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf (Accessed 2016 August 9)
34. World Health Organization. Xpert MTB/RIF test. Geneva: World Health Organization. Available on http://www.who.int/tb/publications/Xpert_factsheet.pdf (Accessed 2016 August 2)
35. Denkinger CM, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* [Internet]. 2014 Apr 4 [cited 2016 August 2]; 44(2):435-46. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696113>
36. World Health Organization. Improving the diagnosis of smear negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf (Accessed 2016 August 9)
37. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). TB in children in the United States. [Internet] 2014 October 10. (cited 2016 November 8). Available from <http://www.cdc.gov/tb/topic/populations/tbinchildren/>
38. Luetkemeyer, A. "Tuberculosis and HIV". University of California San Francisco. Available from <http://hivinsite.ucsf.edu/> (Accessed 2016 November 8)
39. Sterling T, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis.* 2010 May 15;50: Suppl 3:S223-S230. doi: 10.1086/651495.
40. 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. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statement_lam_web.pdf (Accessed 2016 July 27)
41. Peter JG, Ziejenah 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): 1187-1197. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01092-2.

42. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf (Accessed 2016 November 22)
43. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Latent Tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. [Internet]. (cited 2016 August 2). Available from <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/diagnosis.htm>
44. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Tuberculin Skin test. [Internet] (cited 2016 August 2). Available from <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>
45. Module Four TB Diagnostics. 2016. Treatment Action Group. TB/HIV Advocacy Toolkit.
46. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Latent Tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. [Internet]. (cited 2016 August 2). Available from <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/diagnosis.htm>
47. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T, et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Dis.* 2005 Aug 19;24(8): 529-536. Available from <http://link.springer.com/article/10.1007/s10096-005-1377-8>
48. World Health Organization. Commercial serodiagnostics tests for the diagnosis of TB. Policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44652/1/9789241502054_eng.pdf (Accessed 2016 November 22)
49. Shenai S, Armstrong DT, Valli E, et al. Analytical and clinical evaluation of the epistem genedrive assay for detection of *mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2015 Dec 16;54(4): 1051-1057. doi: 10.1128/JCM.02847-15.
50. Shenai S, Armstrong DT, Valli E, et al. Analytical and clinical evaluation of the epistem genedrive assay for detection of *mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2015 Dec 16;54(4): 1051-1057. doi: 10.1128/JCM.02847-15.
51. Strimbu K, Tavel A. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Nov;5(6): 463-466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.

