**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

**Всесвітня організація охорони здоров’я**



Консолідоване

керівництво ВООЗ із туберкульозу:

Модуль 3: Діагноз

Консолідоване керівництво ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу

ISBN 978–92–4-000730–7 (електронна версія)

ISBN 978–92–4-000731–4 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2020 рік**

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

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

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

**Пропоноване цитування**. Консолідоване керівництво ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу. Geneva: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2020. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).

**Бібліографічний запис (БЗ).** БЗ доступний на вебсайті [http://apps.who.int/iris](http://apps.who.int/iris/).

**Продажі, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, див. <http://apps.who.int/bookorders>. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування див. <http://www.who.int/about/licensing>.

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

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

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

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

Технічне редагування здійснюється Cadman, а дизайн – [Inis Communication](http://www.iniscommunication.com/).

Консолідоване

керівництво ВООЗ із туберкульозу:

Модуль 3: Діагноз

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Всесвітня організація охорони здоров’я** |



Зміст

[**Подяка iv**](#bookmark0)

[**Скорочення та абревіатури xv**](#bookmark1)

[**Визначення xvii**](#bookmark2)

[**Коротке резюме xviii**](#bookmark3)

[**Вступ 1**](#bookmark4)

[Сфера застосування документа 2](#bookmark5)

[Цільова аудиторія 2](#bookmark5)

[**Рекомендації 3**](#bookmark6)

[Розділ 1.Молекулярні аналізи, котрі використовуються як початкові тести для діагностики туберкульозу 3](#bookmark6)

[Розділ 2.Петльова ізотермічна ампліфікація 43](#bookmark11)

[Розділ 3.LPA препаратів першого ряду 49](#bookmark14)

[Розділ 4.LPA препаратів другого ряду 55](#bookmark18)

Розділ 5. Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву 61

[**Прогалини у наукових дослідженнях 74**](#bookmark23)

[**Список літератури 77**](#bookmark24)

[**Додаток 1:Методи розробки керівництва 79**](#bookmark25)

[**Вебдодаток 1.Список досліджень, що входять до систематичного огляду 83**](#bookmark26)

[**Вебдодаток 2.Профілі GRADE 83**](#bookmark26)

[**Вебдодаток 3.Таблиці прийняття рішень на основі доказів 83**](#bookmark26)

[**Вебдодаток 4.Узагальнення та аналіз доказів 83**](#bookmark26)



Подяка

Рекомендації та зауваження у цій настанові із боротьби з туберкульозом (ТБ) є результатом спільних зусиль експертів різних спеціальностей. Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) вдячна їм усім за час та підтримку. Кожне керівництво, включене до цього консолідованого керівництва, розроблено окремою групою з розробки керівництва (ГРК); отже, наведені нижче подяки відносяться до кожного керівництва ВООЗ.

**Молекулярні аналізи, котрі використовуються як первинні тести**

**Група з розробки керівництва**

В’єт Нун Нгуен (Viet Nhung Nguyen) (співголова), Національна програма протидії туберкульозу, Міністр охорони здоров’я, Ханой, В’єтнам; Гольгер Шюнеманн (Holger Schünemann) (співголова), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Деніз Аракакі-Санчес (Denise Arakaki-Sanchez), Міністр охорони здоров’я, Бразиліа, Бразилія; Девід Браніган (David Branigan), Група «Дієве лікування, Нью-Йорк, Сполучені Штати Америки (США); Петра де Хаас (Petra de Haas), Фонд протидії туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди; Патрісія Холл (Patricia Hall), Центри контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ), Атланта, США; Руміна Хасан (Rumina Hasan), кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Нагалінесваран Кумарасамі (Nagalineswaran Kumarasamy), головний лікар, Науково-освітній центр із дослідження СНІДу, надання безкоштовних медичних послуг, Ченнаї, Індія; Лін Рігу (Leen Rigouts), Інститут тропічної медицини імені Принца Леопольда, Брюссель, Бельгія; Томас Шиннік (Thomas Shinnick), незалежний консультант, Атланта, США; Сабіра Тахсін (Sabira Tahseen), Національна програма боротьби з туберкульозом, Міністерство з питань регулювання та координації національних служб охорони здоров’я, уряд Пакистану, Ісламабад, Пакистан; Еціо Тавора Дос Сантос Філью (Ezio Tavora Dos Santos Filho), член спеціальної групи громадянського суспільства, Ріо-де-Жанейро, Бразилія; Мерсі Аннапоорані Тірутуадосс (Mercy Annapoorani Thiruthuvadoss), «Блоссом Траст», Таміл Наду, Індія; Керрі Тюдор (Carrie Tudor), директор проекту з туберкульозу, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; Діана Вахрушева, Національний медичний науково-дослідний центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Єкатеринбург, Російська Федерація; Анна Вассалл, лектор з економіки здоров’я, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини (LSHTM), Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії і Північної Ірландії (Великобританія); та Чжао Янлін (Zhao Yanlin), Національний центр боротьби з туберкульозом, Китай ЦКЗ, Пекін, Китай.

**Група зовнішнього рецензування**

Мартіна Касенджі (Martina Casenghi), Фонд дитячих СНІДів Елізабет Глазер, Вашингтон, США; Джеремія Чакая Мухва (Jeremiah Chakaya Muhwa), Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Найробі, Кенія; Моузес Джолоба (Moses Joloba), Угандійська міждержавна довідкова лабораторія (SRL), Кампала, Уганда; Катаріна Кранцер (Katharina Kranzer), LSHTM, Лондон, Великобританія; Ліндіве Мвусі (Lindiwe Mvusi), NTP, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Норберт Нджека (Norbert Ndjeka), НТПNTP, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Маріке ван дер Верф (Marieke van der Werf), ECDC, Стокгольм, Швеція; Френсіс Варейн (Francis Varaine), «Лікарі без кордонів», Париж, Франція.

**Команда систематичного огляду**

Флор Люсія Гонсалес Фернандес (Flor Lucia Gonzalez Fernandez), Міжнародне товариство боротьби проти СНІДу, Женева, Швейцарія; Фредерік Харака (Frederick Haraka), Інститут охорони здоров’я Іфакара, Багамойо, Об’єднана Республіка Танзанія; Девід Дж. Хорн (David J Horne), Університет Вашингтона, Сіетл, США; Александр Кей (Alexander Kay), Медичний коледж Бейлора, Г’юстон, США; Мікашмі Колі (Mikashmi Kohli), Університет Макгілла, Монреаль, Канада; Анна М Мандалакас (Anna M Mandalakas), Медичний коледж Бейлора, Г’юстон, США; Елеонор Очодо (Eleanor Ochodo), Стелленбошський університет, Стелленбош, Південно-Африканська Республіка; Клаус Рейтер (Klaus Reither),

Інститут охорони здоров’я Іфакара, Багамойо, Об’єднана Республіка Танзанія; Карен Стайнгарт (Karen Steingart), група дослідження інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Ємісі Таквоінгі (Yemisi Takwoingi), Інститут прикладних досліджень у галузі охорони здоров’я, Бірмінгемський університет, Бірмінгем, Великобританія; Джеррі Зіфодя (Jerry Zifodya), Університет Тулана, Новий Орлеан, США; та Еліс Цверлінг (Alice Zwerling), Школа епідеміології та охорони здоров’я, Оттавський університет, Канада.

**Консультанти з додатковим технічним досвідом**

Даніела Чірільо (Daniela Cirillo), Лікарня Сан-Раффаеле, Мілан, Італія; Луїс Куевас (Luis Cuevas), Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія; Нора Енгель (Nora Engel), Маастрихтський університет, Нідерланди; Аніса Хаджизаде (Anisa Hajizadeh), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Назір Ісмаїл (Nazir Ismail), Центр туберкульозу, Національний інститут інфекційних хвороб, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Тамара Лотфі (Tamara Lotfi), медичний факультет Американського університету Бейрута, Бейрут, Ліван; Адам Пенн-Ніколсон (Adam Penn-Nicholson), Фонд інноваційної діагностики (FIND), Женева, Швейцарія; Семюел Шумахер (Samuel Schumacher), FIND, Женева, Швейцарія; Роза Сталтері (Rosa Stalteri), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; та Елізабетта Волтерс (Elisabetta Walters), протитуберкульозний центр Дезмонда Туту, кафедра педіатрії та здоров’я дітей, Стелленбошський університет, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка.

**Оглядачі**

Карен Хайхман (Karen Heichman), Інноваційні технологічні рішення, Global Health, Фонд Білла та Мелінди Гейтс, Сіетл, США; Тамара Кредо (Tamara Kredo), Південноафриканська рада з медичних досліджень, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка; Емі Піатек (Amy Piatek), Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, США; Мортен Рувалд (Morten Ruhwald), FIND, Женева, Швейцарія; Рейнел Сквайрс (Raynal Squires), Лабораторії громадського здоров’я, Регіональне бюро ВООЗ у Східному Середземномор’ї, Каїр, Єгипет; Уейн ван Гемерт (Wayne van Gemert), Ринкові стратегії діагностики туберкульозу, Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія; та Мохаммед Яссін (Mohammed Yassin), Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією.

**Керівний комітет ВООЗ**

Роботу над цим керівництвом курирував Олексій Коробіцин за участю Денніса Фальзона (Dennis Falzon), Сесілі Міллер (Cecily Miller), Харалампоса (Бабіса) Сісманідіса (Charalampos (Babis) Sismanidis), Ірвіна Лоу (Irwin Law), Філіппа Глазьо (Philippe Glaziou), Кетрін Флойд (Katherine Floyd), Фуада Мірзаєва та Анни Стукалової (усі вони є учасниками Глобальної програми протидії туберкульозу ВООЗ), Лари Войнов (Lara Vojnov) та Сатвіндер Сінгх (Sathvinder Singh) (обидва – представники Глобальної програми протидії ВІЛ-інфекції), Садія Сіддікі (Sadia Siddiqui) (секретаріат EDL), Жан де Дйо Ірагена (Jean de Dieu Iragena) (ВООЗ / АФРО) під загальною координацією Маттео Зігнол (Matteo Zignol) та Карін Вейєр (Karin Weyer) (Глобальна програма протидії туберкульозу ВООЗ) та керівництвом Терези Касаєвої (Tereza Kasaeva) (директор Глобальної програми протидії туберкульозу ВООЗ).

**Фінансування**

Також висловлюємо подяку за фінансування з боку USAID через консолідований грант USAID – WHO №. US-2016–0961. Погляди фінансового агентства не вплинули на розробку та зміст цього керівництва.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оцінка конфлікту інтересів для членів ГРК та членів ГЗР** | | |
| **Член ГРК** | **Заявлені інтереси** | **Висновок** |
| Гольгер Шюнеманн  (Holger Schünemann) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| В’єт Нун Нгуен (Viet Nhung Nguyen) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Руміна Хасан (Rumina Hasan) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Девід Браніган (David Branigan) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Нагалінесваран Кумарасамі (Nagalineswaran Kumarasamy) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Петра де Хаас (Petra de Haas) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Деніз Аракакі-Санчес (Denise Arakaki-Sanchez) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Чжао Янлін (Zhao Yanlin) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Діана Вахрушева | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Сабіра Тахсін (Sabira Tahseen) | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Еціо Тавора Дос Сантос Філью  (Ezio Tavora Dos Santos Filho) | Координовані суспільно-консультативні ради (СКР) для дослідження PROVE-IT (грант TREAT-TB, Union / USAID) у Бразилії (REDE-TB) з 2010 по 2015 рік. Нині як зацікавлена сторона (не член дослідницької групи, але координатор СКР в інших дослідженнях) працює над впровадженням валідаційного дослідження Truenat у Бразилії, серед інших досліджень співробітництва BRICS. Має намір продовжити дослідження після врегулювання нагляду за СКР та аналізу протоколів у Бразилії та інших країнах-партнерах. | Можливий значний конфлікт інтересів з боку Molbio Truenat. Відсторонено із дискусії стосовно Molbio Truenat. |
| Лін Рігу (Leen Rigouts) | Її дослідницький підрозділ отримав набори Genoscholar безкоштовно для проведення оцінки. Дані про тестування препарату ПЗА опубліковані та планується доповнення. Дані про тестування препаратів другого ряду готуються до публікації. Проводиться тестування ПЗА за підтримки FIND у розмірі приблизно 10 000 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |
| Керрі Тюдор (Carrie Tudor) | Працевлаштування (з січня 2015 року) у Міжнародній раді медсестер. Проект з туберкульозу МРМ отримав фінансування від фонду Eli Lilly – Партнерство Lilly з питань МЛС-ТБ. Отримане фінансування з 2013 по 2019 рік становило приблизно 1 000 000 доларів США. Поточний період фінансування на 2019 рік становить приблизно 100 000 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРК** | **Заявлені інтереси** | **Висновок** |
| Анна Вассалл | Фінансування досліджень щодо проведення діагностики гепатиту С (не пов’язане з ТБ) у FIND на суму 30 000 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |
| Томас Шиннік (Thomas Shinnick) | Колишній співробітник ЦКЗ США, який має подібну місію до місії ВООЗ щодо покращення контролю над поширенням ТБ у світі. У січні 2016 року ЦКЗ фінансував відрядження та дослідження, пов’язані з роботою щодо надання лабораторних послуг, необхідних для контролю за поширенням ТБ.  Як незалежний консультант отримав контракти та фінансування відряджень від ВООЗ, FIND та USAID для роботи, пов’язаної з покращенням рівня послуг, наданих лабораторіями, та розробкою міжнародних керівних документів. | Незначний конфлікт інтересів |
| Патрісія Холл (Patricia Hall) | ЦКЗ має оплачувати всі витрати на поїздки, пов’язані з відвідуванням зборів ГРК. | Незначний конфлікт інтересів |
| Мерсі Аннапоорані Тірутуадосс  (Mercy Annapoorani Thiruthuvadoss) | Організація Unitaid покрила витрати на проїзд та проживання для відвідування засідань ради Unitaid в якості делегованого члена делегації громад Unitaid. Плата за проживання та проїзд здійснюється безпосередньо Unitaid, а не надходить на банківський рахунок. Сума, зазначена тут, стосується одного засідання правління, яке проходить один раз на рік, і включає також незначну суму добових. Сума становить близько 1700 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |
| БРІКП: Бразилія, Російська Федерація, Індія, Китай та Південно-Африканська Республіка; СКР: суспільно-консультативна рада; ЦКЗ: Центри контролю та профілактики захворювань; ГЗР: Група зовнішнього рецензування; FIND: Фонд інноваційної діагностики; ГРК: Група з розробки керівництва; МЛС-ТБ: ТБ із множинною лікарською стійкістю; ПЗА: піразинамід; ТБ: туберкульоз; США: Сполучені Штати Америки; USAID: Агентство США з міжнародного розвитку; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я.  Члени групи зовнішнього рецензування (ГЗР) – Мартіна Касенджі (Martina Casenghi), Марієке ван дер Верф (Marieke van der Werf), Френсіс Варейн (Francis Varaine), Норберт Нджека (Norbert Ndjeka), Ліндіве Мвусі (Lindiwe Mvusi), Джеремія Чакая Мухва (Jeremiah Chakaya Muhwa), Моузес Джолоба (Moses Joloba) – не заявляли жодних інтересів. | | |
| **Заяви про конфлікт інтересів для FIND**  FIND – це центр співпраці ВООЗ, який працює з більш ніж 200 науковими, промисловими, урядовими та некомерційними партнерами по всьому світу над проектами, які охоплюють шість пріоритетних областей хвороби. Усі партнерства у сфері промисловості (в тому числі партнерство з Molbio) підлягають перегляду науково-консультативним комітетом FIND або іншим контрольним органом; критерії відбору технологій та партнерств включають комплексну перевірку, цільовий профіль продукції та вимоги державного сектору. | | |

FIND сприяє оцінці аналізів на ТБ з пріоритетним рівнем для громадськості та впровадження аналізів, затверджених ВООЗ. Для проведення цих оцінок FIND має угоди про оцінку продукції з декількома компаніями приватного сектору, які чітко визначають його незалежність та нейтралітет щодо компаній, продукти яких оцінюються, і які чітко визначають ролі та обов’язки сторін1

**Петльова ізотермічна ампліфікація**

Відповідний розділ цього документу був підготовлений Крістофером Гілпіном (Christopher Gilpin) та Олексієм Коробіциним за участю Вейна ван Гемерта (Wayne van Gemert) та Карін Вейєр (Karin Weyer) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу, узгодженого на засіданні ГРК, скликаному ВООЗ на онлайн вебінарі, що проходив 16 січня 2016 року.

**Керівна група ВООЗ**

Крістофер Гілпін (Christopher Gilpin), Олексій Коробіцин, Фуад Мірзаєв (Fuad Mirzayev), Вейн ван Гемерт (Wayne van Gemert) та Карін Вейєр (Karin Weyer) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

**Члени ГРК ВООЗ**

Ян Брозек (Jan Brozek) (Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; методист кафедри / GRADE), Джеремія Чакая Мухва (Jeremiah Chakaya Muhwa) (Кенійський медичний науково-дослідний інститут, Кенія), Ґевін Черчірд (Gavin Churchyard) (Інститут медичних досліджень Аурум [Aurum Institute], Йоханнесбург, Південно-Африканська Республіка), Даніела Марія Кірілло (Daniela Maria Cirillo) (Лікарня Сан-Раффаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Раффаеле, Італія), Пол Клацер (Paul Klatser) (Королівський тропічний інститут, Нідерланди), Арата Кочі (Arata Kochi) (незалежний консультант, Швейцарія), Сатоші Мітарай (Satoshi Mitarai) (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Беатріче Мутайоба (Beatrice Mutayoba) (Міністерство охорони здоров’я та соціального забезпечення, Об’єднана Республіка Танзанія), Інгрід Окслі Оксленд (Ingrid Oxley Oxland) (Міський університет імені Нельсона Мандели, Південно-Африканська Республіка), Томас М. Шиннік (Thomas M. Shinnick) (незалежний консультант, США), Карен Стінгарт (Karen Steingart) (Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія), Венді Стівенс (Wendy Stevens) (Університет Віттертерсранду, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Франсіс Варейн (Francis Varaine) (»Лікарі без кордонів», Париж, Франція), Анна Вассалл (LSHTM, Лондон, Великобританія) та Ясухіро Ясутомі (Yasuhiro Yasutomi) (Національний інститут біомедичних інновацій, здоров’я та харчування, Японія).

**Автори систематичного огляду**

Адітія Каттаманчі (Adithya Cattamanchi) (провідний автор, систематичний огляд; багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско [UCSF], Сан-Франциско, США), Кетрін Фарр (Katherine Farr) (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США), Прийя Б. Шете (Priya B. Shete) (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США), Хожун Сон (Hojoon Sohn) (провідний автор, економічна оцінка; кафедра епідеміології, біостатистики та охорони праці, університет Макгілла, Монреаль, Канада) та Люк Стрнад (Luke Strnad) (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США).

**Група зовнішнього рецензування**

Кетлін Інгленд (Kathleen England) (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Леван Гагнідзе (Levan Gagnidze) (Міжнародна організація з міграції, Бангкок, Таїланд), Руміна Хассан (Rumina Hassan) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Назір Ісмаїл (Nazir Ismail) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Річард Лам (Richard Lumb) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Енос Масіні (Enos Masini) (Національна програма протитуберкульозних захворювань, Кенія), Ален Нярухіріра (Alaine Nyaruhirira) (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Сомсак Ріентхонг (Somsak Rienthong) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ у Бангкоці, Таїланд), Лін Рігу (Leen Rigouts) (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія) та Марія Еліс Теллес (Maria Alice Telles) (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Бразилія).

1 Для отримання додаткової інформації про політику та керівництво FIND по роботі з партнерами з приватного сектору див [https://www.finddx.org/wp-content/ uploads/2019/03/Private-Sector-Partners-Policy\_PL-02-08-01\_V1.1\_Nov2018.pdf](https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/03/Private-Sector-Partners-Policy_PL-02-08-01_V1.1_Nov2018.pdf) (доступ 12 червня 2020 р.).

**Подяка за фінансову підтримку**

Також висловлюємо подяку за фінансування з боку USAID через консолідований грант USAID – ВООЗ №. GHA-G-00–09–00003/US-2014–741.

**Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії**

Відповідний розділ цього документу був підготовлений Крістофером Гілпіном (Christopher Gilpin) та Олексієм Коробіциним за участю Карін Вейєр (Karin Weyer) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу, узгодженого на засіданні ГРК, скликаному ВООЗ у м. Монтре, Швейцарія, 2 березня 2016 року.

**Керівна група ВООЗ**

Крістофер Гілпін (Christopher Gilpin), Олексій Коробіцин, Фуад Мірзаєв, Уейн ван Гемерт (Wayne van Gemert) і Карін Вейєр (Karin Weyer) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

**Члени ГРК ВООЗ**

Хольгер Шюнеманн (Holger Schünemann) (методист кафедри; Університет МакМастера, Канада), Ґевін Черчірд (Gavin Churchyard) (Інститут Аурума, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Даніела Марія Кірілло (Daniela Maria Cirillo) (Лікарня Сан-Раффаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Раффаеле, Італія), Кріс Колтер (Chris Coulter) (Квінсленд Мікобактеріальна референс-лабораторія, Австралія), Грег Фокс (Greg Fox) (Університет Сіднея, Австралія), Моузес Джолоба (Moses Joloba) (Національна референс-лабораторія Національної програми боротьби з туберкульозом та проказою, Уганда), Джеймс Посі (James Posey) (ЦКЗ, США), Майкл Річ (Michael Rich) (Партнери в галузі охорони здоров’я, США), Лін Рігу (Leen Rigouts) (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія), Томас М. Шиннік (Thomas M. Shinnick) (незалежний консультант, США), Ребекка Тадокера (Rebecca Tadokera) (Науково-дослідна рада з прав людини, Південно-Африканська Республіка) (не може взяти участь), Марі Еліс Теллес (Marie Alice Telles) (незалежна консультантка з питань туберкульозу лабораторії Панамериканської організації охорони здоров’я, Бразилія) та Френсіс Варейн (Francis Varaine) (»Лікарі без кордонів», Париж, Франція).

**Автори систематичного огляду**

Патрік Кудахі (Patrick Cudahy) (Єльський медичний центр, США), Клаудія М. Денкінгер (Claudia M. Denkinger) (FIND, Швейцарія), Руванді Р. Натавітахарана (Ruvandhi R. Nathavitharana) (Медичний центр Бет Ізраїль Діаконесс, США), Мадхукар Пай (Madhukar Pai) (Університет Макгілла, Монреаль, Канада), Самуель Г. Шумахер (Samuel G. Schumacher) (FIND, Швейцарія) та Карен Стейнгарт (Karen Steingart) (Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія).

**Оглядачі**

Севім Ахмедов (Sevim Ahmedov) (USAID, США), Еммануель Камбау (Emmanuelle Cambau) (Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, Франція), Девід Долінгер (David Dolinger) (FIND, Швейцарія), Міранда Лангендам (Miranda Langendam) (Університет Амстердама, Нідерланди), Томас Шон (Thomas Schön) (лікарня округу Кальмар та Університет Лінчепінга, Швеція) та Белай Тессема (Belay Tessema) (FIND, Швейцарія).

**Група зовнішнього рецензування**

Хізер Александер (Heather Alexander) (ЦКЗ, США), Мартіна Касенджі (Martina Casenghi) (»Лікарі без кордонів», питання доступу до медичних препаратів, Швейцарія), Кетлін Інгленд (Kathleen England) (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Руміна Хасан (Rumina Hasan) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Назір Ісмаїл (Nazir Ismail) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Беатріче Лопес (Beatrice Lopez) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ у Буенос-Айресі, Аргентина), Річард Лам (Richard Lumb) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Сатоші Мітарай (Satoshi Mitarai) (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Ален Умубіеї Нярухіріра (Alaine Umubyeyi Nyaruhirira) (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Рохіт Сарін (Rohit Sarin) (Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань LRS, Індія) та Алена Шрахіна (Alena Shrahina) (Національна програма боротьби з туберкульозом, Білорусь).

**Подяка за фінансову підтримку**

Також виказуємо подяку за фінансування Фонду Білла та Мелінди Гейтс та Агентству США з міжнародного розвитку через Консолідований грант USAID-WHO № GHA-G-00-09-00003/US2014-741.

**Декларація та управління конфліктами інтересів**

Усі учасники заповнили форму декларації інтересів (DOI) ВООЗ. Усі декларації були оцінені членами Керівної групи на предмет можливого фінансового конфлікту інтересів з метою визначення підстав для виключення з членства в ГРК чи ГЗР, або з дискусійної частини процесу розробки керівництва. Учасники конфліктів інтересів стосовно інтелектуальної власності не були виключені з членства в ГРК, оскільки більш детальні експертизи з тесту медикаментозної чутливості вважалися частиною критеріїв відбору. Крім того, різноманітність та представництво у групах було досить великим, щоб збалансувати та подолати будь-який потенційний конфлікт інтересів стосовно інтелектуальної власності. Під час процесу розробки керівництва та засідань голова контролював виникнення конфліктів інтересів стосовно інтелектуальної власності, і будь-який сприйнятий конфлікт інтересів стосовно інтелектуальної власності обговорювався з членами ГРК.

Були заявлені наступні інтереси.

**не заявлено**

Холгер Шюнеманн (Holger Schünemann) (голова), Патрік Кудахі (Patrick Cudahy), Клаудія М. Денкінгер (Claudia M. Denkinger), Моузес Джолоба (Moses Joloba), Міранда Лангендам (Miranda Langendam), Руванді Р. Натавітахарана (Ruvandhi R. Nathavitharana), Джеймс Посей (James Posey), Томас Шон (Thomas Schön), Самуель Шумахер (м), Карен Стінгарт (Karen Steingart), Белай Тессема (Belay Tessema), Грант Терон (Grant Theron) та Френсіс Варейн (Francis Varaine) не заявили про конфлікт інтересів.

**Заявлено, визначено як незначні**

Севім Ахмедов (Sevim Ahmedov) заявив, що витрати на його участь у засіданні покриває USAID.

Еммануель Камбау (Emmanuelle Cambau) отримувала відшкодування від Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб за участь у Європейському конгресі з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб з 2012 по 2015 рік.

Гевін Черчірд (Gavin Churchyard) отримав науковий грант для оцінки національної розробки аналізу GeneXpert® MTB/RIF у Південно-Африканській Республіці (Фонд Білла і Мелінди Гейтс надав 11 мільйонів доларів США Інституту Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка).

Даніела Марія Кірілло (Daniela Maria Cirillo) отримала гранти на дослідження від FIND та уряду Італії (17 000 євро) для оцінки нового тесту на ТБ.

Кріс Коултер (Chris Coulter) заявив про участь у короткотермінових консультаціях для ВООЗ (<5000 доларів США), про отримання дослідницького гранту на дослідження передачі ТБ в Австралії, на участь у дослідженні секвенування геномів у цілому (Національна рада з питань охорони здоров’я та медичних досліджень <18 000 доларів США) та про надання послуг лабораторного забезпечення Папуа-Нової Гвінеї (240 000 доларів США на фінансування, надане австралійським урядом Міждержавній референс лабораторії з діагностики ТБ).

Девід Долінгер (David Dolinger) працює у комерційній організації та отримує 190 000 доларів США на рік; він також співпрацює з FIND з метою оцінки нової діагностики ТБ.

Грегорі Фокс (Gregory Fox) отримав нагороду «Otsuka/Union Young Innovators’ Award» на Всесвітній конференції Союзу 2015 року, присвяченій здоров’ю легенів (10 000 доларів США на авіаперельоти, проживання та добові для участі у засіданні).

Майкл Річ (Michael Rich) є співробітником «Partners in Health», де працює над керівництвом з питань клінічної допомоги та програмного ведення ТБ із множинною лікарською стійкістю; він також проводить консультації від імені ВООЗ; і проводить дослідження бедаквіліну та деламаніду в якості одержувача гранту Unitaid «endTB».

Лін Рігу (Leen Rigouts) бере участь в оцінці лінійного зонд-аналізу Nipro для піразинаміду та агентів другого ряду.

Томас М. Шиннік (Thomas M. Shinnick) раніше працював у ЦКЗ США. ЦКЗ фінансував подорожі та дослідження, пов’язані з роботою над наданням лабораторних послуг, необхідних для контролю за поширенням ТБ. Він представляв позиції ЦКЗ щодо лабораторних послуг, необхідних для діагностики, лікування та контролю над поширенням ТБ, і працював у Комітеті з моніторингу даних та безпеки, організованому «Otsuka Pharmaceutical» для клінічного випробування деламаніду. Він заявив, що винагороди не отримував.

Марія Еліс Теллес (Maria Alice Telles) працювала у FIND в якості консультанта, де займалася підготовкою до надання послуг з проведення аналізу GeneXpert MTB/RIF (4000 доларів США) та брала участь у засіданні з мікобактеріальної трубки BACTEC™ (MGIT; Бектон Дікінсон (Becton Dickinson), Франклін Лейкс (Franklin Lakes), США), з Бектон Дікінсон (Beckton Dickinson) фінансували витрати на проїзд та добові.

**Заявлено, визначено як значні**

Жодного

**Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії**

Відповідний розділ цього документу був підготовлений Крістофером Гілпіном (Christopher Gilpin) та Олексієм Коробіциним за участю Карін Вейєр (Karin Weyer) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу, узгодженого на засіданні ГРК, скликаному ВООЗ у м. Монтре, Швейцарія, 2 березня 2016 року.

**Керівна група ВООЗ**

Крістофер Гілпін (Christopher Gilpin), Олексій Коробіцин, Фуад Мірзаєв, Денніс Фальзон (Dennis Falzon), Маттео Зігнол (Matteo Zignol) та Карін Вейєр (Karin Weyer) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

**Члени ГРК ВООЗ**

Хольгер Шюнеманн (Holger Schünemann) (методист кафедри; Університет МакМастера, Канада), Ґевін Черчірд (Gavin Churchyard) (Інститут Аурума, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Даніела Марія Кірілло (Daniela Maria Cirillo) (Лікарня Сан-Раффаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Раффаеле, Італія), Кріс Колтер (Chris Coulter) (Квінсленд Мікобактеріальна референс-лабораторія, Австралія), Грег Фокс (Greg Fox) (Університет Сіднея, Австралія), Моузес Джолоба (Moses Joloba) (Національна референс-лабораторія Національної програми боротьби з туберкульозом та проказою, Уганда), Джеймс Посі (James Posey) (ЦКЗ, США), Майкл Річ (Michael Rich) (Партнери в галузі охорони здоров’я, США), Лін Рігу (Leen Rigouts) (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія), Томас М. Шиннік (Thomas M. Shinnick) (незалежний консультант, США), Ребекка Тадокера (Rebecca Tadokera) (Науково-дослідна рада з прав людини, Південно-Африканська Республіка) (не може взяти участь), Марі Еліс Теллес (Marie Alice Telles) (незалежна консультантка з питань туберкульозу лабораторії Панамериканської організації охорони здоров’я, Бразилія) та Френсіс Варейн (Francis Varaine) (»Лікарі без кордонів», Париж, Франція).

**Автори систематичного огляду**

Карен Стайнгарт (Karen Steingart), група інфекційних хвороб Кокрана, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Грант Терон (Grant Theron), [Стелленбошський університет, кафедра біомедичних наук.](https://www.researchgate.net/institution/Stellenbosch_University)

**Оглядачі**

Севім Ахмедов (Sevim Ahmedov) (USAID, США), Еммануель Камбау (Emmanuelle Cambau) (Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, Франція), Міранда Лангендам (Miranda Langendam) (Університет Амстердама, Нідерланди), Томас Шон (Thomas Schön) (лікарня округу Кальмар та Університет Лінчепінг, Швеція) та Белай Тессема (Belay Tessema) (FIND, Швейцарія).

**Група зовнішнього рецензування**

Хізер Александер (Heather Alexander) (ЦКЗ, США), Мартіна Касенджі (Martina Casenghi) (»Лікарі без кордонів», питання доступу до медичних препаратів, Швейцарія), Кетлін Інгленд (Kathleen England) (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Руміна Хасан (Rumina Hasan) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Назір Ісмаїл (Nazir Ismail) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Беатріче Лопес (Beatrice Lopez) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ у Буенос-Айресі, Аргентина), Річард Лам (Richard Lumb) (Міждержавна референс-лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Сатоші Мітарай (Satoshi Mitarai) (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Ален Умубіеї Нярухіріра (Alaine Umubyeyi Nyaruhirira) (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Рохіт Сарін (Rohit Sarin) (Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань LRS, Індія) та Алена Шрахіна (Alena Shrahina) (Національна програма боротьби з туберкульозом, Білорусь).

**Декларація та управління конфліктами інтересів**

Усі учасники заповнили форму декларації інтересів (DOI) ВООЗ. Усі декларації були оцінені членами Керівної групи на предмет можливого фінансового конфлікту інтересів з метою визначення підстав для виключення з членства в ГРК чи ГЗР, або з дискусійної частини процесу розробки керівництва. Учасники конфліктів інтересів стосовно інтелектуальної власності не були виключені з членства в ГРК, оскільки більш детальні експертизи з тесту медикаментозної чутливості вважалися частиною критеріїв відбору. Крім того, різноманітність та представництво у групах було досить великим, щоб збалансувати та подолати будь-який потенційний конфлікт інтересів стосовно інтелектуальної власності. Під час процесу розробки керівництва та засідань голова контролював виникнення конфліктів інтересів стосовно інтелектуальної власності, і будь-який сприйнятий конфлікт інтересів стосовно інтелектуальної власності обговорювався з членами ГРК.

Були заявлені наступні інтереси.

**не заявлено**

Холгер Шюнеманн (Holger Schünemann) (голова), Патрік Кудахі (Patrick Cudahy), Клаудія М. Денкінгер (Claudia M. Denkinger), Моузес Джолоба (Moses Joloba), Міранда Лангендам (Miranda Langendam), Руванді Р. Натавітахарана (Ruvandhi R. Nathavitharana), Джеймс Посей (James Posey), Томас Шон (Thomas Schön), Самуель Шумахер (м), Карен Стінгарт (Karen Steingart), Белай Тессема (Belay Tessema), Грант Терон (Grant Theron) та Френсіс Варейн (Francis Varaine) не заявили про конфлікт інтересів.

**Заявлено, визначено як незначні**

Севім Ахмедов (Sevim Ahmedov) заявив, що витрати на його участь у засіданні покриває USAID.

Еммануель Камбау (Emmanuelle Cambau) отримувала відшкодування від Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб за участь у Європейському конгресі з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб з 2012 по 2015 рік.

Гевін Черчірд (Gavin Churchyard) отримав науковий грант для оцінки національної розробки аналізу GeneXpert® MTB/RIF у Південно-Африканській Республіці (Фонд Білла і Мелінди Гейтс надав 11 мільйонів доларів США Інституту Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка).

Даніела Марія Кірілло (Daniela Maria Cirillo) отримала гранти на дослідження від FIND та уряду Італії (17 000 євро) для оцінки нового тесту на ТБ.

Кріс Коултер (Chris Coulter) заявив про участь у короткотермінових консультаціях для ВООЗ (<5000 доларів США), про отримання дослідницького гранту на дослідження передачі ТБ в Австралії, на участь у дослідженні секвенування геномів у цілому (Національна рада з питань охорони здоров’я та медичних досліджень <18 000 доларів США) та про надання послуг лабораторного забезпечення Папуа-Нової Гвінеї (240 000 доларів США на фінансування, надане австралійським урядом Міждержавній референс лабораторії з діагностики ТБ).

Грегорі Фокс (Gregory Fox) отримав нагороду «Otsuka/Union Young Innovators’ Award» на Всесвітній конференції Союзу 2015 року, присвяченій здоров’ю легенів (10 000 доларів США на авіаперельоти, проживання та добові для участі у засіданні).

Майкл Річ (Michael Rich) є співробітником «Partners in Health», де працює над керівництвом з питань клінічної допомоги та програмного ведення ТБ із множинною лікарською стійкістю; він також проводить консультації від імені ВООЗ; і проводить дослідження бедаквіліну та деламаніду в якості одержувача гранту Unitaid «endTB».

Лін Рігу (Leen Rigouts) бере участь в оцінці лінійного зонд-аналізу Nipro для піразинаміду та агентів другого ряду.

Томас М. Шиннік (Thomas M. Shinnick) раніше працював у ЦКЗ США. ЦКЗ фінансував подорожі та дослідження, пов’язані з роботою над наданням лабораторних послуг, необхідних для контролю за поширенням ТБ. Він представляв позиції ЦКЗ щодо лабораторних послуг, необхідних для діагностики, лікування та контролю над поширенням ТБ, і працював у Комітеті з моніторингу даних та безпеки, організованому «Otsuka Pharmaceutical» для клінічного випробування деламаніду. Він заявив, що винагороди не отримував.

Марія Еліс Теллес (Maria Alice Telles) працювала у FIND в якості консультанта, де займалася підготовкою до надання послуг з проведення аналізу GeneXpert MTB/RIF (4000 доларів США) та брала участь у засіданні з мікобактеріальної трубки BACTEC™ (MGIT; Бектон Дікінсон (Becton Dickinson), Франклін Лейкс (Franklin Lakes), США), з Бектон Дікінсон (Beckton Dickinson) фінансували витрати на проїзд та добові.

**Заявлено, визначено як значні**

Жодного

**Подяка за фінансову підтримку**

Також виказуємо подяку за фінансування Фонду Білла та Мелінди Гейтс та Агентству США з міжнародного розвитку через Консолідований грант USAID-WHO № GHA-G-00-09-00003/US2014-741.

**Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)**

**Група з розробки керівництва**

Холгер Шюнеманн (Holger Schünemann), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада (голова); Хізер Александер (Heather Alexander), ЦКЗ, Атланта, США; Гевін Черчірд (Gavin Churchyard), Інститут Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Кетлін Інгленд (Kathleen England), «Лікарі без кордонів», Женева, Швейцарія; Руміна Хасан (Rumina Hasan), кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Діана Хавлір (Diane Havlir), UCSF, Сан-Франциско, США; Нагалінесваран Кумарасамі (Nagalineswaran Kumarasamy), головний лікар, Науково-освітній центр із дослідження СНІДу, надання безкоштовних медичних послуг, Ченнаї, Індія; Грація Віолета Росс Кірога (Gracia Violeta Ross Quiroga), представниця громадянського суспільства з питань туберкульозу, Ла-Пас, Болівія (багатонаціональна держава); Кенлі Сіквезе (Kenly Sikwese), координатор, Консультативна рада Африканської спільноти (AfroCAB), Лусака, Замбія; Венді Стівенс (Wendy Stevens), Національна лабораторія служби охорони здоров’я та Медична школа – Університет Віттертерсранду, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Керрі Тудор (Carrie Tudor), директор проекту з туберкульозу, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; та Анна Вассалл, лекторка з економіки охорони здоров’я, LSHTM, Лондон, Великобританія.

**Група зовнішнього рецензування**

Марія Аліса да Сілва Теллес (Maria Alice da Silva Telles), Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Сан-Паулу, Бразилія; Леван Гагнідзе (Levan Gagnidze), Міжнародна організація з міграції, Бангкок, Таїланд; Джамілія Ісмаїлова (Jamilya Ismailova), проект HOPE, Таджикистан; Андрій Мар’яндишев, Північний університет, Архангельськ, Російська Федерація; Ален Нярухіріра (Alaine Nyaruhirira), Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Рохіт Сарін (Rohit Sarin), Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Нью-Делі, Індія; і Френсіс Варейн (Francis Varaine), «Лікарі без кордонів», Париж, Франція.

**Команда систематичного огляду**

Стефані Б’єрум (Stephanie Bjerrum), кафедра клінічних досліджень науково-дослідного відділення інфекційних хвороб / відділення інфекційних хвороб Університету Південної Данії / Університетська лікарня Оденсе (спільно з:

університетською лікарнею Ага Хана), Найробі, Кенія; Маунанкх Шан (Maunankh Shah), відділ інфекційних хвороб, Центр досліджень туберкульозу та Центр клінічної глобальної медичної освіти, Університет Джона Хопкінса, Балтімор, США; Карен Стайнгарт (Karen Steingart), група дослідження інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; та Еліс Цверлінг (Alice Zwerling), Школа епідеміології та охорони здоров’я, Університет Оттави, Канада.

**Консультанти з додатковим технічним досвідом**

Нім Арінамінпаті (Nim Arinaminpathy), медичний факультет, Школа громадського здоров’я, Імперський коледж Лондона, Великобританія; Клавдія Денкінгер (Claudia Denkinger), відділ тропічної медицини, Гейдельберзький університет, Гейдельберг, Німеччина; Нора Енгель (Nora Engel), Маастрихтський університет, Нідерланди; Хелена Уерга (Helena Huerga), Epicenter / «Лікарі без кордонів», Брюссель, Бельгія; Еммануель Моро (Emmanuel Moreau), FIND, Женева, Швейцарія; Кришна Редді (Krishna Reddy), Центр досліджень та лікування проблем, пов’язаних із вживання тютюнових виробів, багатопрофільна лікарня штату Массачусетс, Центр оцінювання медичної практики, Кембридж, США; Саскія Рікс (Saskia Ricks), Імперський коледж Лондона, Великобританія; Самуель Шумахер (Samuel Schumacher), FIND, Женева, Швейцарія; та Rita Szekely (Rita Szekely), FIND, Женева, Швейцарія.

**Оглядачі**

Патрісія Холл (Patricia Hall), експерт з туберкульозу та клінічного моніторингу, ЦКЗ, Атланта, США; Карен Хайхман (Karen Heichman), Інноваційні технологічні рішення, Global Health, Фонд Білла та Мелінди Гейтс, Сіетл, США; та Уейн ван Гемерт (Wayne van Gemert), ринкові стратегії діагностики туберкульозу, партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія.

**Керівний комітет ВООЗ**

TBРоботу над цими вказівками курирували Крістофер Гілпін (Christopher Gilpin) та Олексій Коробіцин за участю Аннабел Баддлі (Annabel Baddeley), Ліке Гонсалес-Ангуло (Licé González-Angulo) та Фуада Мірзаєва (Fuad Mirzayev) (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ), ВООЗ, Женева, Швейцарія та Мег Догерті (Meg Doherty), Сатвіндер Сінгх (Satvinder Singh) та Лара Войнов (Lara Vojnov) (усі – представники департаменту ВІЛ ВООЗ), ВООЗ, Женева, Швейцарія, під загальною координацією Карін Вейєр (Karin Weyer) (Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ) та керівництвом Терези Касаєвої (Tereza Kasaeva) (директора Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

Керівництво було розроблено Олексієм Коробіциним за участю Аннабел Баддлі (Annabel Baddeley), Крістофера Гілпіна (Christopher Gilpin) та Лари Войнов (Lara Vojnov) на основі консенсусу, досягнутого на засіданні ГРК 14-16 травня 2019 року.

Технічне редагування забезпечувала Хіларі Кадман (Hilary Cadman) та її команда з компанії «Cadman Editing Services», Австралія.

**Фінансування**

Також висловлюємо подяку за фінансування з боку USAID через консолідований грант USAID – WHO №. US-2016–0961. Погляди фінансового агентства не вплинули на розробку та зміст цього керівництва.

|  |  |
| --- | --- |
| Скорочення та абревіатури | |
| **Ag** | антиген |
| **AlereLAM** | Тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag |
| **ДІ** | довірчий інтервал |
| **COI** | конфлікт інтересів |
| **СЕС** | складений еталонний стандарт |
| **СМР** | спинномозкова рідина |
| **ДНК** | дезоксирибонуклеїнова кислота |
| **DOI** | декларація інтересів |
| **ТМЧ** | Тест медикаментозної чутливості |
| **ГЗР** | Група зовнішнього рецензування |
| **EtD** | прийняття рішень на основі доказів |
| **FIND** | Фонд інноваційної діагностики |
| **FL-LPA** | лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії |
| **FujiLAM** | Fujifilm SILVAMP TB LAM |
| **ГРК** | Група з розробки керівництва |
| **GRADE** | Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **LAM** | ліпоарабіноманнан |
| **LAMP** | Петльова ізотермічна ампліфікація |
| **LF-LAM** | Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) |
| **LPA** | лінійний зонд-аналіз |
| **МЛС-ТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **МЛС/Риф-ТБ** | мультирезистентний/рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **МРС** | мікробіологічний референс стандарт |
| **МТБК** | Комплекс *Mycobacterium tuberculosis* |
| **ТАНК** | тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти |
| **НППТ** | національна програма протидії ТБ |
| **ПЛР** | полімеразна ланцюгова реакція |
| **PICO** | кількість населення, заходи, порівняння, результат |
| **ЛЖВ** | люди, які живуть з ВІЛ |
| **QUADAS** | якісна оцінка точності діагностичних досліджень |
| **Риф-ТБ** | рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **SL-LPA** | лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії |
| **ІПДЛ** | ін’єкційний препарат другої лінії |

|  |  |
| --- | --- |
| **STARD** | Стандарти звітності про дослідження діагностичної точності |
| **TБ** | туберкульоз |
| **ООН** | Організація Об’єднаних Націй |
| **США** | Сполучені Штати Америки |
| **USAID** | Агентство США з міжнародного розвитку |
| **УФ** | ультрафіолетове світло |
| **ВООЗ** | Всесвітня організація охорони здоров’я |
| **ШЛС-ТБ** | туберкульоз із широкою лікарською стійкістю |

Визначення

**Прогресуюче захворювання на ВІЛ:** Для дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років «прогресуюче захворювання на ВІЛ» визначається при кількості клітин CD4 менше 200 клітин/мм3, або при клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ при встановленні на облік. Усі діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення за медичною допомогою.

**Вікові групи:** з метою імплементації рекомендацій у цьому керівництві використовуються наступні визначення «дорослих» та «дітей» (країни можуть мати інші визначення відповідно до своїх національних норм)2:

* дорослий – особа віком від 15 років;
* дитина – особа віком до 15 років.

**Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE):** підхід GRADE – система оцінювання якості даних та обґрунтованості рекомендацій; є явним, всеосяжним, прозорим та прагматичним і все частіше приймається організаціями по всьому світу.

**Стаціонар:** лікувально-профілактичний заклад, куди приймають пацієнтів та надають ліжко на період діагностики, лікування та догляду, принаймні на одну ночівлю.

**Амбулаторія:** лікувально-профілактичний заклад, де пацієнти проходять діагностику, отримують лікування та догляд, але не приймаються на ночівлю (наприклад, амбулаторія чи диспансер).

2 У [Розділі 5](#bookmark20). Для ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву застосовувалося наступне визначення для дорослих, підлітків та дітей: дорослий – це особа віком від 19 років; підліток – це особа віком 10–19 років включно; а дитина – це особа віком до 10 років.

Коротке резюме

**Загальна інформація**

Політична декларація на першому засіданні на високому рівні з питань боротьби з туберкульозом (ТБ) ООН, що відбулося 26 вересня 2018 року, включала зобов’язання держав-членів щодо чотирьох нових глобальних цілей.3 Однією з таких цілей є діагностика та лікування 40 мільйонів людей, хворих на ТБ, протягом 5-річного періоду 2018–2022 років. Орієнтовне розподілення цілі становить близько 7 мільйонів людей у 2018 році та близько 8 мільйонів – у наступні роки. Традиційний метод діагностики туберкульозу за допомогою світлового мікроскопа, розроблений більше 100 років тому, в останні роки було критично оцінено через застосування кількох нових методів та інструментів. Ці методи засновані або на виявленні мікобактеріальних антигенів, або на виявленні мікобактеріальної ДНК.

Нові інструменти для виявлення наявності *Mycobacterium tuberculosis* та стійкості до протитуберкульозних препаратів потребують обґрунтованих рекомендацій. Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) опублікувала ряд керівництв, розроблених групами з розробки керівництв ВООЗ (ГРК), які використовували підхід градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE) для узагальнення доказів та формулювання рекомендацій щодо впровадження, а також примітки. Однак зростаюча кількість опублікованих керівництв ускладнює огляд рекомендацій для цільової аудиторії (яка включає медичний персонал, національні програми боротьби з туберкульозом та директивні органи), тож ВООЗ визнала необхідність об’єднання рекомендацій в один документ. Рекомендації у цьому документі представлені у п’яти керівництвах, опублікованих ВООЗ у період з 2016 по 2020 рік, як показано у наведеній нижче виносці. Ранні керівництва щодо діагностики, які не були розроблені відповідно до підходу GRADE, не були включені до цього консолідованого документа.

|  |
| --- |
| **Керівництва з діагностики ВООЗ, включені до цього консолідованого керівництва**   * Молекулярні аналізи, призначені для використання в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей: Оновлення політики 2020. Вперше видається як частина цього документа і відповідає розділу 1. * Використання петльової ізотермічної ампліфікації (TB-LAMP) для діагностики легеневого туберкульозу: керівні вказівки (WHO/HTM/TB/2016.11). Geneva: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2016. * Використання молекулярних лінійних зонд-аналізів для виявлення стійкості до ізоніазиду та рифампіцину (WHO/HTM/TB/2016.12). Geneva: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2016. * Використання молекулярних лінійних зонд-аналізів для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів другого ряду: керівні вказівки (WHO/HTM/TB/2016.07). Geneva: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2016. * Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення політики 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16). Geneva: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2019. |
| 3 Доповідь у рамках Глобальної програми боротьби з туберкульозом у 2019 році (WHO/CDS/TB/2019.15). Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2019 ([https://www.who.int/tb/publications/ global\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/), доступ 26 травня 2020 року). |

Вступ

**Загальна інформація**

Політична декларація на першому засіданні на високому рівні з питань боротьби з туберкульозом (ТБ) Організації Об’єднаних Націй (ООН), що відбулося 26 вересня 2018 року, включала зобов’язання держав-членів щодо чотирьох нових глобальних цілей *(1)*. Однією з таких цілей є діагностування та лікування 40 мільйонів людей, хворих на ТБ, протягом 5-річного періоду (2018–2022 роки). Орієнтовне розподілення цілі становить близько 7 мільйонів людей у 2018 році та близько 8 мільйонів – у наступні роки.

У глобальному масштабі у 2018 році національні програми протидії ТБ (НППТ) виявили 7,0 мільйонів нових випадків захворювання на туберкульоз (тобто нових та рецидивів). Ці цифри були передані Всесвітній організації охорони здоров’я (ВООЗ); і це на 9% більше порівняно з 6,4 мільйона випадків у 2017 році. Згідно з цими даними, було досягнуто ціль на 2018 рік – 7 мільйонів нових випадків та рецидивів для досягнення сукупної цілі, встановленої на засіданні високого рівня ООН з питань туберкульозу, – 40 мільйонів у період 2018–2022 роки *(1)*.

Стратегія ВООЗ щодо ліквідації ТБ вимагає ранньої діагностики ТБ та проведення універсального тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ), цим самим у період після 2015 року ключову роль у швидкому та точному виявленні туберкульозу та медикаментозної резистентності починають відігравати лабораторії *(2)*. Із 7,0 мільйонів нових випадків та рецидивів, які було поставлено на диспансерний облік у 2018 році, 5,9 мільйонів (85%) осіб мали легеневий ТБ. З них 55% випадків були підтверджені бактеріологічно, і ця цифра свідчить про незначне зниження – з 56% у 2017 році та 58% у 2013 році.4 Решту пацієнтів діагностували клінічно, тобто на основі симптомів, патологій на рентгенографії органів грудної клітки або сугестивної гістології.

Діяльність щодо посилення діагностики ТБ повинна розглядатися в контексті останніх глобальних ініціатив з «виявлення пропущених випадків» та нової глобальної цілі, встановленої на засіданні на високому рівні з питань боротьби з туберкульозом ООН у вересні 2018 року. У цьому контексті слід контролювати частку випадків, поставлених на диспансерний облік, які є бактеріологічно підтвердженими. Однак виявлення ТБ за допомогою мікробіологічних методів є першочерговим, оскільки воно дозволяє правильно поставити діагноз та розпочати застосовувати найефективнішу схему лікування якомога раніше. Більшість клінічних особливостей ТБ мають низьку специфічність, що може призвести до помилкових діагнозів захворювання на ТБ, а отже, до взяття людей на облік для лікування ТБ, яке не потрібне. Метою повинно бути збільшення відсотка випадків ТБ, підтверджених бактеріологічно (на основі поширення використання рекомендованої діагностики, яка є більш чутливою, ніж мікроскопія мазка).

Впродовж останніх 10 років ВООЗ схвалила низку нових методів діагностики. Ампліфікація та виявлення нуклеїнових кислот комплексу *M. tuberculosis* (MTБК) – це підтверджено високочутлива та специфічна технологія. Деякі технології ампліфікації мають велику перевагу також у тому, що за їхньою допомогою можна виявити стійкість до обраних протитуберкульозних препаратів. Технологія бокового зсуву, що виявляє антиген MTБК у форматі клінічного тестування, також була схвалена для застосування у певних групах хворих на ТБ. Загалом можна виділити чотири групи технологій:

* полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі (ПЛР) – наприклад, Xpert MTB/RIF® (Ultra) (на основі картриджа) та Truenat ™ (на основі чипа);
* лінійний зонд-аналіз (LPA) – наприклад, GenoType® MTBDR*plus* версій 1 та 2, Genoscholar ™ NTM + MDRTB II і GenoType® MTBDR*sl*;
* петльова ізотермічна ампліфікація (LAMP) – наприклад, (TB-LAMP) та

4 Бактеріологічно підтверджений випадок ТБ – це той, у якого біологічний зразок є позитивним згідно з результатами мікроскопії мазка, бакпосіву або експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ.

• виявлення антигенів у форматі бокового зсуву (на основі біомаркерів) – наприклад, тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag.

ПЛР у реальному часі, застосовувана в деяких інструментах, є технологією, яка зараз найчастіше використовується. Ці інструменти виявляють MTБК ДНК і дозволяють розрізнити мутації в гені, пов’язані зі медикаментозную резистентністю до рифампіцину. Наявні інструменти використовують програмне та апаратне забезпечення (комп’ютери) для звітування про результати, і для них потрібні добре оснащені лабораторні мережі та кваліфікований персонал.

LPA – це ряд тестів (на основі тест-смужок) для оцінки вмісту ДНК МТБК, які можуть виявити штам MTБК та визначити його профіль медикаментозної резистентності. за допомогою структури зв’язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) зондами, орієнтованими на конкретні частини геному MTБК, загальні мутації, пов’язані зі стійкістю до протитуберкульозних агентів або відповідної послідовності ДНК дикого типу *(3)*. LPA є технічно складнішими, ніж тест Xpert MTB/RIF; однак вони можуть виявляти стійкість до ширшого кола агентів першого та другого ряду (наприклад, ізоніазидів, фторхінолонів та ін’єкційних агентів). Платформи для тестування розроблені для використання в умовах референс-лабораторій та є найбільш застосовними для країн з високим рівнем захворюваності на ТБ. Результати можна отримати за 5 годин *(4)*. Існує дві великі групи аналізів:

* ті, що виявляють MTБК та стійкість до протитуберкульозних агентів першого ряду (відомих як LPA першої лінії [FL-LPAs) – наприклад, GenoType MTBDRplus версій 1 та 2, Genoscholar NTM + MDRTB II; і
* ті, що виявляють стійкість до протитуберкульозних агентів другого ряду (відомих як LPA другої лінії [SL-LPA]) – наприклад, GenoType MTBDR*sl*.

Третя технологія заснована на реакції LAMP, де цільова ДНК ампліфікується за фіксованої температури (на відміну від ПЛР, для якої потрібен термоциклер). Виявлення ампліфікованого продукту проводиться візуально, за допомогою ультрафіолетової (УФ) лампи, безпосередньо у реакційних пробірках. Для застосування методу потрібне лише базове обладнання та метод може бути реалізований на найнижчих рівнях мережі лабораторій. Однак за допомогою цієї технології неможливо виявити мутації в генах, пов’язані зі стійкістю.

Пошук тесту для його проведення у клінічних умовах (тобто тесту бокового зсуву, що виявляє або антиген MTБК або антитіла до MTБК) виявився складним завданням. І потенційно можливим тестом для використання з такими цілями виявився тест на антиген мікобактеріального ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі. Доступні на сьогодні аналізи сечі на LAM мають неоптимальну чутливість та специфічність, тому не підходять в якості діагностичних тестів на ТБ у всіх групах населення. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, аналізи сечі ЛАМ демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ.

**Сфера застосування документа**

Цей документ надає підґрунтя, обґрунтування та рекомендації щодо нових інструментів діагностики для виявлення МТБК та наявності чи відсутності мутацій у цільових генах, для яких доведено, що вони асоціюються зі резистентністю до протитуберкульозних лікарських препаратів.

**Цільова аудиторія**

Цільова аудиторія даного керівництва представлена керівництвом лабораторій, лікарями-практиками та іншим медичним персоналом, керівниками програм з протидії ВІЛ і ТБ, регулюючими органами, технічними агентствами, донорами та партнерами-виконавцями, які забезпечують використання діагностики ТБ в умовах обмежених ресурсів.

Для осіб, відповідальних за планування програми, складання бюджету, мобілізацію ресурсів та здійснення навчальних заходів для програмного ведення випадків ТБ зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів, цей документ може також виявитися корисним.

Рекомендації

**Розділ 1. Молекулярні аналізи, котрі використовуються як первинні тести для діагностики ТБ**

Розробка тесту Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) стала головним кроком вперед для покращення діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину в усьому світі. Однак чутливість до Xpert MTB/RIF є недостатньо оптимальною, особливо у хворих на ТБ з негативним мазком мокроти та асоційованою ВІЛ-інфекцією. Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, США), далі – Xpert Ultra, був розроблений компанією «Cepheid» як аналіз нового покоління для подолання цих обмежень. Він використовується на тій самій платформі GeneXpert®, що і Xpert MTB/RIF.

Нові молекулярні аналізи – тести Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Гоа, Індія), далі – Truenat – були розроблені в Індії і можуть потенційно використовуватися на тому ж рівні системи охорони здоров’я, що і Xpert MTB/RIF. З усіх вищезазначених аналізів MTB і MTB Plus використовуються в якості первинних діагностичних тестів на ТБ, тоді як MTB-RIF Dx використовується як контрольний тест для виявлення стійкості до рифампіцину для тих, хто має позитивні результати первинних тестів Truenat. Фонд інноваційної діагностики (FIND) та центр співпраці ВООЗ з оцінки нових діагностичних технологій здійснюють багатоцентрові міжнародні оцінки параметрів цільового використання. Враховуючи схожість експлуатаційних характеристик для Xpert MTB/RIF та Truenat, результати дослідження Truenat були розглянуті в рамках того самого засідання Групи з розробки керівництва (ГРК).

**1.1 Рекомендації**

Цей розділ містить п’ять наборів рекомендацій, причому кожен набір є специфічним для конкретного виду тестування (початкового або повторного) та типу туберкульозу (легеневого або позалегеневого).

|  |
| --- |
| ***1.1.1 Рекомендації щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ*** |
| 1.1 У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокроті слід застосовувати Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту; помірна достовірність доказів щодо важливих для пацієнта результатів*5*)*  1.2 У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні, шлунковому аспіраті, назофарингеальному аспіраті та калі слід застосовувати Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Сильна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні; низька якість доказових даних щодо точності тесту у шлунковому аспіраті, назофарингеальному аспіраті та калі)*  1.3 У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (≤5 років) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (> 5 років з моменту закінчення лікування) в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні слід використовувати Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту)*  1.4 У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та із захворюванням на ТБ в анамнезі та закінченням лікування протягом останніх 5 років в якості первинного діагностичного тесту на ТБ та для виявлення стійкості до рифампіцину у мокротинні може використовуватися Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)*  1.5 У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ, в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні або назофарингеальному аспіраті. *(Сильна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні; дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту у назофарингеальному аспіраті)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 1.2:** Мокротиння може бути відхаркуване та індуковане. Наразі існує недостатня кількість досліджень, що оцінюють вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати у дітей. Вибір зразка залежатиме від прийнятності (для дітей, батьків, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та доцільності збору та підготовки зразків у місцевому контексті. Щодо Xpert MTB/RIF, то якість доказових даних для мокротиння та назофарингеальних аспіратів вища, ніж для інших типів зразків. Цю рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ. Пряма користь від тестування на стійкість до рифампіцину у мокротинні (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) може бути екстрапольована на інші зразки.

**Щодо рекомендації 1.4:** Обґрунтування умовної рекомендації базується на таких аспектах:

* низька якість доказових даних щодо точності тесту;
* невизначеність щодо інтерпретації результатів Xpert Ultra у пацієнтів із захворюванням в анамнезі та пов’язаним з цим високим рівнем ймовірності хибнопозитивних результатів; і
* невизначеність необхідних ресурсів.

5 Смертність, лікування, невдале попереднє лікування, час до діагностики, лікування та смертність у ЛЖВ.

|  |
| --- |
| Для пацієнтів, які мають результати Xpert Ultra, рішення щодо початку лікування повинні враховувати клінічну картину та контекст пацієнта (в тому числі попередню історію лікування, ймовірність рецидиву та інші результати тесту). |
| ***1.1.2 Рекомендації щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ*** |
| 1.6 У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra у спинномозковій рідині (СМР), а не мікроскопію мазка/бакпосів. *(Сильна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra)*  1.7 У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert MTB/RIF може застосовуватися в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту для виявлення відповідної форми позалегеневого ТБ, а не мікроскопія мазка/бакпосів. *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у плевральній рідині; низька якість доказових даних для аспірату лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька якість доказових даних для перикардіальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)*  1.8 У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка/бакпосів, може застосовуватися в аспіраті та біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту на ТБ лімфатичних вузлів. *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*  1.9 У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для виявлення стійкості до рифампіцину слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а не культуральний та фенотипічний ТМЧ. *(Сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних для Xpert Ultra)*  1.10 У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися у крові в якості первинного діагностичного тесту на дисемінований ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 1.6:** Ця рекомендація стосується всіх пацієнтів з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту. Рекомендація для дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту ґрунтується на дуже низькій якості доказових даних щодо точності тесту Xpert MTB/RIF. Немає даних про точність застосування Xpert Ultra для виявлення туберкульозного менінгіту у дітей.

**Щодо рекомендації 1.7:** При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту (> 5%) негативний результат тесту не виключає наявності хвороби. Доступні дані щодо Xpert MTB/RIF для дітей включали аспірат лімфатичних вузлів та біопсію лімфатичних вузлів; враховуючи подібність ефектів, рекомендація для дорослих екстраполюється на дітей.

**Щодо рекомендації 1.8:** Складений еталонний стандарт для Xpert Ultra дав аналогічні результати тому, коли аспірат лімфатичних вузлів порівнювався з біопсією лімфатичних вузлів.

**Щодо рекомендації 1.9:** При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту негативний результат тесту не виключає наявності хвороби.

|  |
| --- |
| **Щодо рекомендації 1.10:** На підставі одного дослідження з невеликою кількістю учасників кров оцінювали лише у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) та за певними технологічними характеристиками *(5)*, з використанням картриджів Xpert MTB/RIF третього покоління. Рекомендація стосується лише певної популяції (ВІЛ-позитивні дорослі з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ). Цю рекомендацію не можна екстраполювати на інші групи пацієнтів. |
| ***1.1.3 Рекомендації щодо повторного тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ6*** |
| 1.11 У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивні результати первинного тесту Xpert Ultra, повторне тестування з використанням тесту Xpert Ultra застосовувати не можна. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*  1.12 У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті, повторне тестування з Xpert MTB/RIF у мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі не застосовується.7 *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків)*  1.13 У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті може використовуватися повторне тестування з використанням тесту Xpert MTB/RIF (загалом два тести) у мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі. *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності випробування у мокротинні і дуже низька в інших зразках)*  1.14 У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert Ultra при первинному тесті повторне тестування з Xpert Ultra у мокротинні або назофарингеальному аспіраторі застосовувати не можна. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*  1.15 У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert Ultra при першому тесті один повторний тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися у зразках мокротиння та назофарингеальному аспіраті. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 1.11:** Результати Xpert Ultra потребують подальшого спостереження, включаючи повторну оцінку клінічних симптомів та інформацію про ТБ в анамнезі. У разі підозри на стійкість до рифампіцину повторне тестування може забезпечити додаткову користь для виявлення, а також початкову спробу оцінити стійкість до рифампіцину.

**Щодо рекомендації 1.13:** ГРК вважає, що реалізація рекомендації залежить від прийнятності (для дітей, батьків чи осіб, що здійснюють догляд, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та доцільності проведення повторного тестування у локальному контексті. Переглянуті дані оцінювали повторами одного і того самого тесту на однотипному зразку. Однак у даних, що переглядаються при порівнянні одиничних тестів на різних типах зразків, виявляється, що немає різниці, незалежно від того, який другий зразок отримано. Рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ (для Xpert MTB/RIF). Це включає врахування прямої користі від виявлення стійкості до рифампіцину

6 На підставі питань PICO 3 та 4.

7 В умовах низької поширеності ефект другого тесту був менш вираженим.

|  |
| --- |
| у зразках мокротиння (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту), що можна екстраполювати на інші зразки. Рекомендація стосується помірного або високого рівня ймовірності наявності хвороби до проведення тесту (> 5%). Якщо результат першого тесту є позитивним, тест не слід повторювати. В умовах середньої та високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту інкрементальний результат більше, ніж двох тестів, невідомий.  **Щодо рекомендації 1.15:** Бажані та небажані явища були визнані помірними, але тестування двічі при помірних та високих рівнях імовірності (>5%) в цілому може забезпечити більше користі, ніж шкоди. Рекомендація застосовна для мокротиння та назофарингеального аспірату. Не було виявлено даних для калу та шлункових аспіратів. |
| ***1.1.4 Рекомендації щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на виявлення легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, дорослих з ознаками та симптомами ТБ або рентгенограмою грудної клітки з патологіями легень, або обома8*** |
| 1.16 Серед загальної популяції дорослих, які мали ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігаються патології легень, або обидва варіанти, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra може використовуватися замість посіву, який робиться в якості первинного тесту на легеневий ТБ. *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra)*  1.17 Серед загальної популяції дорослих, які або мали позитивний скрин симптомів ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігаються патології легень, або обидва варіанти, в якості первинного тесту на легеневий ТБ може бути використаний один, а не два тести Xpert Ultra. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 1.16:** Ця рекомендація була підтверджена даними нещодавніх національних досліджень стосовно поширеності захворюваності на ТБ у чотирьох країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. Опосередкованість даних була класифікована як серйозна, адже методи, застосовані у дослідженнях, мета яких – визначити рівень поширеності ТБ, відрізняються від звичайних програмних умов (наприклад, скрин симптомів, обмежений кашлем, що триває більше 14 днів, і вимога проведення досліджень, результат яких вимагає і скрин симптомів, і рентгенографії органів грудної клітки). Крім того, невідповідність даних також була класифікована як серйозна внаслідок мінливості даних різних країн. Як результат, визначеність в оцінках явища була знижена до низької для чутливості і помірної для специфічності. **Рекомендація стосується лише застосування Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для ведення клінічних випадків у ситуаціях, коли потрібно негайно прийняти рішення щодо лікування пацієнта, і застосовування додаткових тестів неможливе або викликає затримки.** Це не стосується наукових досліджень з іншими цілями, такими як достовірна оцінка поширеності захворюваності на ТБ у громаді, для яких потрібні альтернативні алгоритми тестування (зокрема, для вирішення питання хибнопозитивних результатів, як це проілюстровано у [Таблиці 1.17](#bookmark10)). Рекомендації щодо алгоритмів скринінгу та діагностики, які слід використовувати в таких дослідженнях, виходять за межі повноважень цієї ГРК. Рекомендації щодо алгоритму діагностики, які слід рекомендувати у національних дослідженнях, що стосуються поширеності ТБ, спеціально розробляються ВООЗ і плануються до випуску в 2020 році.

**Щодо рекомендації 1.17:** Виникають занепокоєння щодо втрати глобальної та національної спроможності до культурального тестування – нинішнього референс стандарту для виявлення випадків активної форми туберкульозу. Результат Xpert Ultra у цих дослідженнях вважався негативним. Більше хибнопозитивних результатів очікується при виконанні Xpert Ultra при легеневому ТБ. **Рекомендація стосується лише використання Xpert Ultra для ведення клінічних випадків.** Коли Xpert Ultra дає позитивний результат, слід вводити клінічне лікування

8 На основі питання PICO 5.

|  |
| --- |
| відповідно до національних вказівок. Коли Xpert Ultra дає негативний результат, пацієнту слід повторно провести клінічне дослідження. У разі позитивного результату культурального дослідження слід проводити клінічне лікування відповідно до національних вказівок. У разі негативно вираженого результату культурального дослідження пацієнту слід повторно провести клінічні аналізи. Рекомендація не поширюється на наукові дослідження, які мають інші цілі, такі як достовірна оцінка поширеності захворюваності на ТБ у громаді, які можуть вимагати альтернативні алгоритми тестування (наприклад, використання більш ніж одного тесту). Рекомендації щодо алгоритмів діагностики, які будуть використовуватися в таких дослідженнях, виходять за межі повноважень цієї ГРК. Рекомендації щодо алгоритму діагностики, які слід рекомендувати у національних дослідженнях, що стосуються поширеності ТБ, спеціально розробляються ВООЗ і плануються до випуску в 2020 році. |
| ***1.1.5 Рекомендації щодо Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ9*** |
| 1.18 У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ може використовуватися Truenat MTB або MTB Plus, а не мікроскопія мазка/бакпосів. *(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо точності тесту)*  1.19 У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та позитивним результатом Truenat MTB або MTB Plus, в якості первинного тесту на стійкість до рифампіцину може використовуватися Truenat MTB-RIF Dx, а не культуральний тест та фенотипічний ТМЧ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 1.18:** Рекомендація стосується пацієнтів, які мають негативний мазок. Щодо використання цих аналізів у ЛЖВ існує певна невизначеність. У пацієнтів, чий мазок виявився негативним, чутливість нижча, ніж у всіх інших пацієнтів. Непрямі дані про точність тесту у пацієнтів з негативними мазками (враховуючи відсутність даних про ЛЖВ для цієї версії Truenat) дали змогу екстраполювати цю рекомендацію на ЛЖВ. Однак визначеність даних щодо точності тесту необхідно зменшити для врахування додаткової опосередкованості. Якщо йдеться про дітей, то не було даних про оцінку точності тесту в різних зразках, і не було достатньо опосередкованих даних для екстраполяції на зразки, відмінні від мокротиння. Ця рекомендація екстраполюється на дітей, у яких в якості зразка бралося мокротиння, хоча очікується, що аналізи у дітей будуть менш чутливими.

**Щодо рекомендації 1.19:** Truenat – це контрольний (двоетапний) тест на стійкість до рифампіцину. Отже, рекомендація щодо Truenat MTB-RIF Dx застосовується лише для пацієнтів з позитивними результатами Truenat MTB або MTB Plus.

9 На основі питання PICO 7.

|  |
| --- |
| **1.2 Описи тестів**  Xpert MTB/RIF – це автоматизований ПЛР-тест (молекулярний тест), що працює на платформі GeneXpert (Рис. 1.1). Xpert MTB/RIF – це єдиний тест, який може виявити як бактерії MTБК, так і стійкість до рифампіцину протягом 2 годин після початку тестування, з мінімальним технічним часом (6). |
| **Рис. 1.1. Чотиримодульний прилад GeneXpert та тестовий картридж Xpert MTB/RIF** |
|  |
| Джерело: Надано компанією «Cepheid». |
| В обробці зразків Xpert MTB/RIF, на відміну від звичайних тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК), ампліфікація та виявлення ПЛР інтегровані у єдиний внутрішній тестовий блок, тобто картридж Xpert MTB/RIF. Після завантаження зразка всі етапи аналізу автоматизовані і проходять у картриджі. Крім того, реактив для проведення аналізу зразка, який використовується для зрідження мокротиння, є туберкулоцидним (тобто він має здатність вбивати бактерії ТБ), що значною мірою усуває занепокоєння щодо біобезпеки під час процедури тестування. Ці особливості дозволяють проводити аналіз не у центральній лабораторії або референс-лабораторії, а ближче до пацієнтів. Однак Xpert MTB/RIF вимагає безперебійного та стабільного електропостачання, контролю температури та щорічної калібрування модулів приладу *(7)*. |
| Xpert Ultra використовує ту ж платформу GeneXpert, що й Xpert MTB/RIF; він був розроблений компанією «Cepheid» в якості аналізу нового покоління для подолання обмежень чутливості для діагностики ТБ. Для підвищення чутливості аналізу для виявлення MTБК аналіз Xpert Ultra включає дві різні цілі ампліфікації мультикопій (IS6110 та IS1081) і має більшу камеру реакції ДНК, ніж Xpert MTB/RIF (50 мкл ПЛР в Xpert Ultra проти 25 мкл в Xpert MTB/RIF, [Рис. 1.2](#bookmark8)). Xpert Ultra також включає споріднені ампліфікації нуклеїнових кислот, більш швидкий термічний кругообіг та покращені флюїдики та ферменти. Результатом цього є те, що Xpert Ultra має обмеження у виявленні – до 16 колонієутворюючі одиниці (КУО) бактерій на мілілітр (порівняно з 114 КУО/мл для Xpert MTB/RIF). Для підвищення точності виявлення стійкості до рифампіцину тест Xpert Ultra використовує аналіз на основі температури плавлення, а не ПЛР у реальному часі. Зокрема, чотири зонди ідентифікують мутації стійкості до рифампіцину в області, що визначає стійкість до рифампіцину гена *rpoB*, шляхом виявлення зрушень температури плавлення в стороні від дикого типу *(8)*. |

|  |
| --- |
| **Рис. 1.2. (a) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою 50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена)** |
|  |
| Джерело: Надано компанією «Cepheid». |

Нові молекулярні аналізи, тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx, розроблені в Індії, потенційно можуть використовуватися на тому ж рівні системи охорони здоров’я, що і Xpert MTB/RIF. Ця політика спрямована на такі пристрої Molbio та діагностичні тести:10

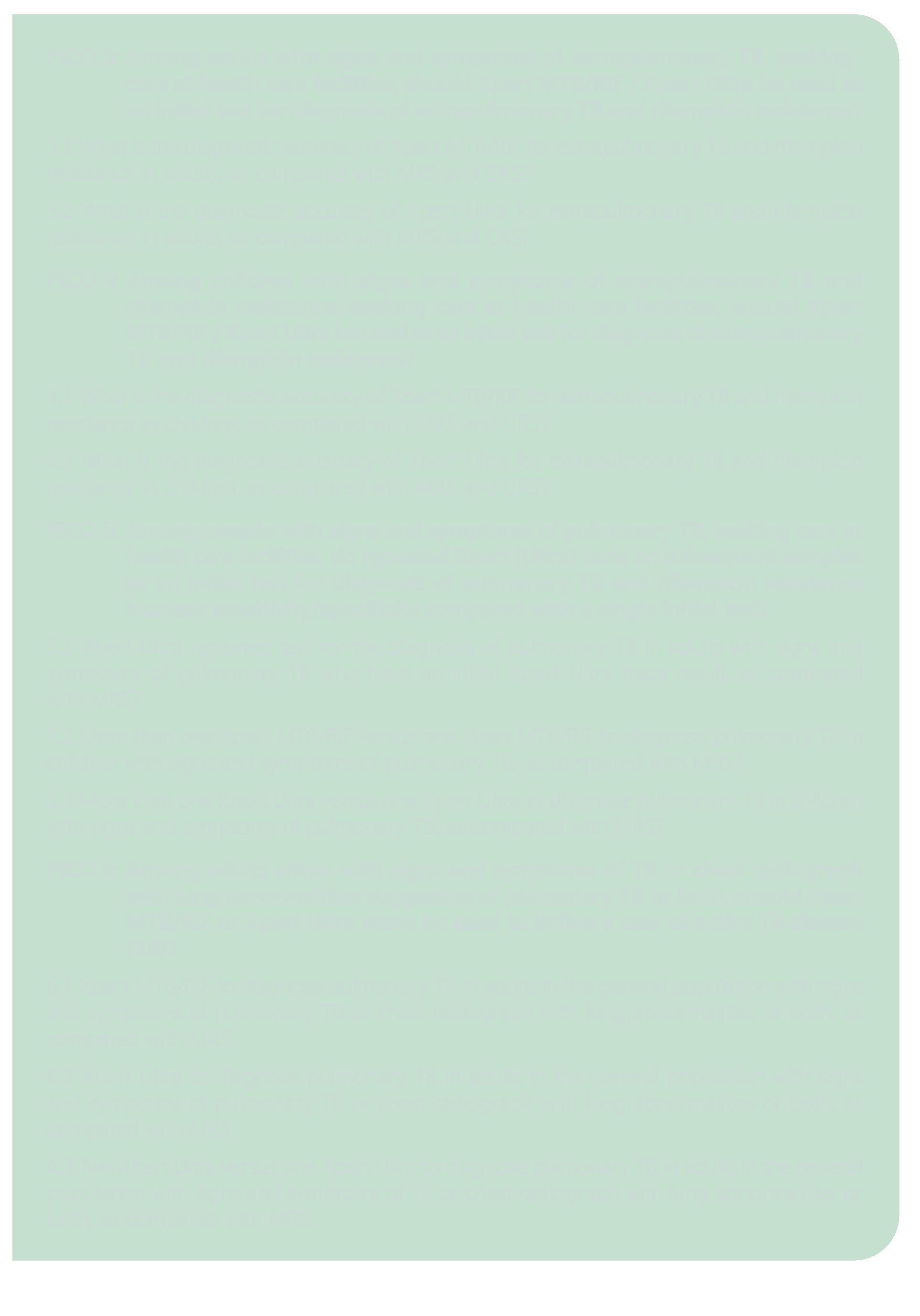
* Система екстракції ДНК Trueprep Auto;
* Мікро-ПЛР аналізатори Truelab DuoDx та Truelab QuattroDx;
* Чип Truelab MTB;
* Чип Truelab MTB Plus; і
* Чип Truelab MTB-RIF Dx.

Тести Truenat MTB і MTB Plus та контрольний аналіз для виявлення стійкості до рифампіцину (Truenat MTB-RIF Dx) (Molbio Diagnostics, Індія) використовують мікрокристалічну рентгенографію в реальному часі для виявлення *M. tuberculosis* та вибраної стійкості до рифампіцину у ДНК, вилученій із зразка мокротиння пацієнта ([Рис. 1.3](#bookmark9)). Для аналізів використовуються автоматизовані пристрої, що працюють на батареях, для екстракції, ампліфікації та підтвердження наявності специфічних локусів геномної ДНК, що дозволяє швидко діагностувати туберкульозні інфекції з мінімальним втручанням користувача. Ці пристрої призначені для експлуатації у периферійних лабораторіях з мінімальною інфраструктурою, а технічні працівники, які мають лише мінімальну підготовку, можуть легко проводити ці тести на регулярній основі у своїх закладах та повідомляти результати менше ніж за 1 годину. Більше того, за допомогою цих пристроїв тестування на ПЛР можна також розпочати на місцевому рівні, у медичному закладі.

Якщо результат аналізу Truenat MTB позитивний, то користувач може потім взяти іншу аликвоту екстрагованої ДНК і провести тест MTB-RIF Dx, щоб виявити наявність вибраних мутацій, пов’язаних із стійкістю до рифампіцину. Діагностична ефективність цих аналізів була оцінена в комплексному перспективному клінічному дослідженні, проведеному FIND, центром співпраці ВООЗ з оцінки нових діагностичних технологій, в умовах цільового призначення у чотирьох країнах (Індія, Перу, Ефіопія, Папуа-Нова Гвінея).

10 Див <http://www.molbiodiagnostics.com/products-listing.php>.

|  |
| --- |
| **Рис. 1.3. Обладнання Molbio для запуску тестів Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx: (а) Інструмент Trueprep для підготовки зразків; (б) інструмент ПЛР у реальному часі Truelab Uno Dx для проведення тестів та (в) чип для ПЛР у реальному часі.** |
|  |
| ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція.  Джерело: Надано компанією «Molbio Diagnostics» |
| **1.3 Обґрунтування та докази**  Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення керівництва та запровадила систематичний огляд на використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ у людей з ознаками та симптомами ТБ. Дані про використання систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx були сформовані багатосторонніми міжнародними оцінками в умовах цільового використання, реалізованих FIND.  Питання щодо кількості населення, заходів, порівняння, результату (PICO) були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних. |
| **PICO 1: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**  1.1. Яким є вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?  1.2 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF у виявленні легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину порівняно з референс стандартом мікробіологічного дослідження (МРС)?11  1.3 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у порівнянні з МРС?  **PICO 2: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**  2.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та складеним еталонним стандартом (СЕС)?12  2.2 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?  **Вставка 1.1. Питання та підпитання PICO** |
| 11 Посів.  12 Позитивний посів або клінічне рішення про початок лікування ТБ. |



**PICO 3: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих порівняно з МРС та СЕС?
2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС та СЕС?

**PICO 4: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?
2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?

**PICO 5: Чи підвищують чутливість / специфічність повторні тести Xpert (Ultra), які проводяться на наступних зразках, в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину, порівняно з єдиним початковим тестом cеред людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?**

1. Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Xpert Ultra, порівняно з МРС?
2. Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?
3. Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

**PICO 6: Серед дорослих людей, які мають ознаки та симптоми ТБ, або рентгенографію грудної клітки з патологіями легень, що свідчать про легеневий ТБ, або обох, чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу *(10)?***

1. Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.
2. Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.
3. 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.

|  |
| --- |
| **PICO 7: Чи слід застосовувати Molbio Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**  7.1 Яка діагностична точність Truenat MTB для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?  7.2 Яка діагностична точність Truenat MTB Plus для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?  7.3 Яка діагностична точність Truenat MTB-RIF Dx для діагностики стійкості до рифампіцину у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?  **Додаткові питання**  1. Якими є порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження систем Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?  2. Чи є наслідки щодо доцільності, доступності, рівності можливостей для пацієнтів та стосовно забезпечення прав людини від впровадження систем Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx? |
| Для узагальнення поточної літератури щодо точності діагностики Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ та стійкості до рифампіцину були проведені систематичні огляди. Це було зроблено в рамках процесу розробки ВООЗ оновлених вказівок щодо використання молекулярних аналізів, призначених в якості первинних тестів для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Дані про дітей, якщо можливо, повідомлялися окремо від даних про дорослих.  Оціночне дослідження Truenat проводилося у 19 клінічних закладах (на базі кожного функціонує центр проведення мікроскопічних досліджень) та семи референс-лабораторій у чотирьох країнах. Діагностичну точність аналізів оцінювали при їхньому проведенні у призначених для цього умовах (тобто в центрах проведення мікроскопічних досліджень) у порівнянні з результатами мікробіологічного аналізу (культурального підтвердження) в якості референс стандарту. В рамках цієї оцінки показники аналізу Truenat також порівнювалися з результатами Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, отриманих на тих же зразках в референс-лабораторіях.  Якість доказових даних оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій «Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій» (GRADE) 13, який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації. Якість доказових даних оцінюється як висока, середня, низька або дуже низька. Ці чотири категорії «передбачають градієнт довіри до оцінок» *(11)*. У підході GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики несуть функцію спостереження, вони починаються як доказові дані.1  Щонайменше два автори оглядів незалежно один від одного провели якісну оцінку точності діагностичних досліджень-2 (QUADAS). Будь-які незгоди були вирішені шляхом обговорення або консультацій з третім автором рецензії.  Нарешті, де це застосовано, були проведені метааналізи для оцінки об’єднаної чутливості та специфічності окремо для Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra та окремо для ТБ (легеневої чи позалегеневої форм) та стійкості до рифампіцину.  Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком питань PICO. Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені у **Вебдодатку 1.1** «Молекулярні аналізи в якості первинних тестів». Підсумок    13 Див. <https://www.gradeworkinggroup.org/>. |

результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних доступний у **Вебдодатку 2.1** «Молекулярні аналізи профілю GRADE».

**PICO 1: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF / Xpert Ultra серед дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

***1.1. Яким є вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?***

Метою огляду було оцінити вплив на важливі для пацієнта результати діагностичних стратегій за допомогою Xpert MTB/RIF порівняно зі стратегіями за допомогою мікроскопії мазка. Були розглянуті наступні результати: **загальна смертність, невдале попереднє лікування, лікування, час до діагностування та час до початку лікування**.

Для встановлення впливу Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати щодо лікування ТБ було включено сім досліджень (16 421 учасник): два індивідуальні рандомізовані дослідження (Mupfumi 2014; Theron 2014), чотири кластерні рандомізовані дослідження (Churchyard 2015; Cox 2014; Ngwira LG 2017; Durovni 2014) та метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (МА ІДП) (Di Tanna 2019) (детальну інформацію про ці та інші дослідження див. у **Вебдодатку 1**). Усі дослідження проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ та з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Було проведено два дослідження у Південно-Африканській Республіці (Churchyard 2015; Cox 2014), один у Зімбабве (Mupfumi 2014), один у Малаві (Ngwira LG 2017), один у Бразилії (Durovni 2014) та два багатонаціональні дослідження на базі медичних закладів Південної Африки, Об’єднаної республіки Танзанії, Замбії та Зімбабве (Theron 2014, Di Tanna 2019). Усі дослідження проводилися в амбулаторних умовах та включали учасників віком від 18 років.

**Вебдодаток 4.1:** Вплив діагностичного тесту Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта наслідки лікування ТБ: систематичний огляд.

***1.2. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у порівнянні з МРС?***

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF щодо легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих. Були включені рандомізовані дослідження, поперечні дослідження та когортні дослідження з використанням зразків, взятих із дихальних шляхів, які оцінювали Xpert MTB/RIF самостійно або разом з Xpert Ultra у порівнянні з референс стандартами посіву на виявлення ТБ та ТМЧ на основі посіву або MTBDR*plus* на стійкість до рифампіцину. До уваги бралися тільки дослідження, в яких брали участь дорослі (віком > 15 років). Для оцінки виявлення ТБ були включені дослідження, які оцінювали індексні тести у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, за винятком досліджень ЛЖВ, де дослідження могли бути включеними незалежно від ознак та симптомів легеневого ТБ (наприклад, дослідження, в ході яких проводилися обстеження на ТБ у ЛЖВ як частина посиленого виявлення випадків або до профілактичної протитуберкульозної терапії).

Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом 94 дослідження. З них 85 досліджень (40 652 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, а дев’ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. З 94 досліджень 50 (53%) проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, а 54 (57%) – у країнах з високим рівнем захворюваності на туберкульоз/ВІЛ. Більшість досліджень мали низький ризик стандартної похибки. Крім того, більшість досліджень невисоку актуальність, оскільки учасники цих досліджень оцінювались в установах закладів первинної медико-санітарної допомоги, місцевих лікарнях або в обох установах.

Для виявлення стійкості до рифампіцину 57 досліджень (8287 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF. 27 з 57 досліджень проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ із множинною лікарською стійкістю (MЛС-TБ). Більшість досліджень вважалися такими, що мали низький ризик стандартної похибки.

**Вебдодаток 4.2:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

***1.3. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у порівнянні з МРС?***

Для виявлення легеневого ТБ загалом дев’ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Для Xpert Ultra також застосовували складений еталонний стандарт, який включав клінічні компоненти, визначені авторами первинного дослідження. Для виявлення стійкості до рифампіцину оцінювали Xpert MTB/RIF у восьми дослідженнях (1039 учасників). Загальна кількість досліджень Xpert Ultra включає одне дослідження, яке надало дані для двох груп; тому ми класифікували їх як два різних дослідження – Mishra 2019a та Mishra 2019b. Більшість досліджень вважалися такими, що мали високу якість доказових даних.

**Вебдодаток 4.2:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

**PICO 2: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

***2.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?***

Початковий пошук виявив 835 окремі записи з одним додатковим посиланням, визначеним через інші джерела, що загалом склало 836 записів, з яких 707 було виключено. Спочатку було знайдено решту 129 статей. Після огляду всього тексту в кількісний метааналіз було включено 50 досліджень; з них 40 (80%) припадало на країни з високим рівнем захворюваності на ТБ та 10 – на країни з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Для виявлення легеневого ТБ було включено 43 дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей, і три, які оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Сорок два дослідження оцінювали випадки легеневого ТБ з використанням референс стандарту посіву, а одне дослідження оцінювало легеневий ТБ лише за допомогою мікроскопії мазка.

З точки зору методологічної якості, у галузі відбору пацієнтів більшість досліджень (83%), що оцінювали легеневий ТБ, вважали такими, що мають низький ризик стандартної похибки. В області індексного тестування всі дослідження вважалися такими, що мають низький ризик стандартної похибки. В області потокового і часового тестування більшість досліджень (88%) вважалися такими, що мають низький ризик стандартної похибки. Що стосується області референс стандарту стосовно МРС, у 47% досліджень було визнано невизначений ризик стандартної похибки, оскільки для виключення ТБ використовувався лише один посів. Що стосується складеного еталонного стандарту, то в усіх дослідженнях було визнано незрозумілий ризик стандартної похибки через недосконалу точність складеного еталонного стандарту та різні визначення цього стандарту, що використовуються авторами первинного дослідження. Що стосується застосовності, то в області вибору пацієнтів 50% досліджень було оцінено як такі, що мають високий або нечіткий ризик стандартної похибки, оскільки учасників оцінювали виключно як пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були неясними. Щодо застосовності індексного тесту, більшість досліджень (72%) були оцінені як такі, що мають невелике значення через стандартизоване застосування індексних тестів. В одинадцяти дослідженнях, в яких оцінювався кал як зразок для Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, було визнано, що існує незрозумілий ризик стандартної похибки через відсутність стандартизованого протоколу підготовки калу. Застосування референс стандарту було розглянуто як таке, що має незначне відношення до більшості досліджень (93%).

Для отримання даних щодо виявлення стійкості до рифампіцину було включено шість досліджень. Усі шість досліджень (223 учасники) оцінювали лише Xpert MTB/RIF та проводились у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ та у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ іх множинною лікарською стійкістю (MЛС-TБ). Серед досліджень 50% мали низький ризик стандартної похибки щодо вибору пацієнта, тоді як усі дослідження мали низький ризик стандартної похибки щодо референс стандарту. Ризик стандартної похибки вважався низьким для референс стандарту, якщо використовувався автоматизований процес або було зрозуміло, що результати референс стандарту інтерпретуються без знання результатів індексних тестів. У всіх шести дослідженнях виникали проблеми щодо підбору пацієнтів через зарахування виключно до стаціонарних або третинних центрів.

Для метааналізу в цілому 23 дослідження (6612 учасників) оцінювали зразки мокротиння; 14 досліджень (3468 учасників) оцінювали зразки, взяті зі шлунку; у чотирьох дослідженнях (1125 учасників) оцінювалися

назофарингеальні зразки; та 11 досліджень (1592 учасники) оцінювали зразки калу – в усіх цих дослідженнях оцінювалися лише результати Xpert MTB/RIF. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у назофарингеальних зразках.

***2.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?***

У жодному дослідженні не оцінювалося лише Xpert Ultra. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у назофарингеальних зразках.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

**PICO 3: Серед дорослих з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ, які звернулися до лікувальних закладів, чи слід використовувати Xpert MTB/RIF / Xpert Ultra в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

***3.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих порівняно з МРС та СЕС?***

Існують труднощі з отриманням позалегеневих зразків як у дітей, так і у дорослих, а також технічні обмеження звичайних бактеріологічних методів для полегшення діагностики. Таким чином, різні нелегеневі зразки та складені референс стандарти часто використовуються при оцінці працездатності нових діагностичних технологій при позалегеневому ТБ.

Для виявлення позалегеневого ТБ було включено 65 досліджень. Всього 63 дослідження (13 144 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, у тому числі п’ять, які оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra. Включені дослідження оцінювали Xpert MTB/RIF на зразках спинномозкової рідини (СМР), що включають аспірат лімфатичних вузлів, біопсію лімфатичних вузлів, плевральну рідину, сечу, синовіальну рідину, перитонеальну рідину, перикардіальну рідину та кров.

Із загального обсягу, що дорівнює 65 дослідженням, 39 (60%) проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, а 41 (63%) – у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Стосовно добору пацієнтів, індексного тестування, потокового тестування та часового тестування оцінювали ризик стандартної похибки як низький; і високий або незрозумілий стосовно референс стандарту, оскільки в ході багатьох досліджень стерильні зразки перед щепленням культуральної інокуляції знезаражуються. Що стосується застосовності, то для більшості досліджень в області вибору пацієнтів було виражено високе або нечітке занепокоєння, оскільки учасників оцінювали виключно як пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були неясними.

**Додаток 4.3:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих людей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

***3.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС?***

Шість досліджень (507 учасників) оцінювали Xpert Ultra для виявлення позалегеневого ТБ. Включені дослідження оцінювали тест на зразках СМР, що включає біопсію лімфатичних вузлів, плевральну рідину, сечу та синовіальну рідину. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо того, що дані є непрямими; ці проблеми стосувалися застосовності (тобто докази були зібрані у третинних реферальних медичних центрах) та неточності доказів, пов’язаних здебільшого з низькою кількістю учасників, які брали участь у дослідженнях. Достовірність даних, як правило, оцінювалася як низька і дуже низька.

**Вебдодаток 4.3:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих людей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

**PICO 4: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

1. ***Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?***
2. ***Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СЕС?***

Для оцінки виявлення позалегеневого ТБ були включені дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей з ознаками або симптомами ТБ лімфатичних вузлів чи туберкульозного менінгіту.

Для діагностики ТБ лімфатичних вузлів шість досліджень (210 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на показник МРС мазка або посіву на зразках лімфи з лімфатичного вузла. Два дослідження (105 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на основі складеного еталонного стандарту на ТБ лімфатичних вузлів. Що стосується туберкульозного менінгіту, шість досліджень (241 учасник) оцінювали Xpert MTB/RIF у посіві СМР. Крім того, два дослідження (155 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на основі складеного еталонного стандарту, який включав клінічний діагноз туберкульозного менінгіту. Достовірність даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності виявлення як туберкульозного менінгіту, так і ТБ лімфатичних вузлів.

Жодних досліджень, які б оцінювали точність Xpert Ultra для виявлення туберкульозного менінгіту або ТБ лімфатичних вузлів, не виявлено.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

**PICO 5: Чи підвищують чутливість / специфічність повторні тести Xpert (Ultra), які проводяться на наступних зразках, в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину, порівняно з єдиним початковим тестом cеред людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?**

***5.1. Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Xpert Ultra, порівняно з МРС?***

Для дорослих із початковими результатами Xpert Ultra було виявлено три дослідження: Mishra 2019a (4 учасники), Piersimoni 2019 (4 учасники) та Dorman 2018 (42 учасники) (детальну інформацію про включені дослідження див. у **Вебдодатку 1**). Piersimoni 2019 повторно перевірив той самий початковий зразок, тоді як Dorman 2018 повторно зібраний зразок мокротиння. Mishra 2019a повторно перевіряв лише тих учасників, які мали невідповідні результати (тобто за допомогою тесту Ultra виявлено позитивні/негативні результати слідів у посіві), і повторно перевірив нові зразки після первинного тестування середньої величини, що дорівнює 444 дням (діапазон 245–526 днів). Через обмежені дані метааналіз не проводився. Дані були зменшені на один рівень невідповідності та два рівні точності. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо непослідовності, і дуже серйозні занепокоєння щодо неточності. Певна кількість даних була визнана дуже низькою для визначення як чутливості, так і специфічності.

**Вебдодаток 4.2:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

***5.2. Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

Що стосується дітей, було включено п’ять досліджень (2119 учасників), які оцінювали діагностичну точність декількох тестів Xpert MTB/RIF порівняно з одним тестом. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо

непрямості, оскільки пацієнтів проходили стаціонарне лікування у третинних медичних закладах, що може призвести до прийому дітей з більш розвиненою хворобою. Також були висловлені серйозні занепокоєння щодо неточності, пов’язаної з низькою кількістю дітей з легеневим ТБ, що сприяли цьому аналізу на спостережувану чутливість. В цілому визначеність доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

***5.3. Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

Що стосується дітей, було включено одне дослідження (163 учасники), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra у мокротинні порівняно з одним тестом. Достовірність даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності через серйозні побоювання щодо непрямості та неточності. Крім того, було включено одне дослідження (130 учасників), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra у назофарингеальних аспіратах порівняно з одним тестом. В цілому якість доказових даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та специфічності через серйозні побоювання щодо непрямості та неточності.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

**PICO 6: Серед дорослих людей, які мають ознаки та симптоми ТБ, або рентгенографію грудної клітки з патологіями легень, що свідчать про легеневий ТБ, або обох, чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу *(10)?***

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra щодо легеневого ТБ у дорослих (≥15 років) серед загальної популяції дорослих. Були включені дані чотирьох національно репрезентативних та двох субнаціональних аналізів масштабів поширеності активної форми туберкульозу, представлених у поперечному розрізі. У цих обстеженнях використовувалися зразки мокротиння, за допомогою яких оцінювали Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra на основі референс стандарту посіву для виявлення ТБ. Для оцінки виявлення ТБ в обстеженнях оцінювалися результати індексних тестів у дорослих (віком ≥15 років) з патологіями рентгенографії органів грудної клітки або симптомами, що свідчать про легеневий ТБ (або обох). Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом дані шістьох обстежень.

***6.1. Якими є результати Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігається патологія легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС?***

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох обстежень 49 556 учасників. Оцінка якості даних виявила серйозні недоліки в якості даних.

Опосередкованість: популяція в цих обстеженнях на поширеність ТБ відрізнялася від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скрин симптомів обмежувався кашлем впродовж 14 днів і більше) та наявністю результатів як скрин симптомів, так і рентгенографії органів грудної клітки у більшості учасників, включених у дослідження. Дані були знижені на один рівень для опосередкованості.

Невідповідність: оцінка чутливості для Бангладеш становила 84%, що було вище, ніж оцінки чутливості для інших трьох країн (діапазон 68–69%). Нижчий рівень поширеності ВІЛ у Бангладеш міг лише частково пояснити невідповідність. Дані були знижені на один рівень для невідповідності. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

***6.2. Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.***

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох обстежень 11 488 учасників. Серед країн, що входять до обстеження, – М’янма, Південно-Африканська Республіка (проект TREATS) та Замбія (проект TREATS). Середній рівень поширеності захворюваності на ТБ у цих країнах становив 2,8% (діапазон 1,6–6,7%).

Опосередкованість: популяція в цих обстеженнях на поширеність ТБ відрізнялася від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скрин симптомів обмежувався кашлем впродовж 14 днів і більше) та наявністю результатів як скрин симптомів, так і рентгенографії органів грудної клітки у більшості учасників, включених у дослідження. Дані були знижені на один рівень для опосередкованості.

Неточність: порівняно мало учасників, які брали участь у цьому аналізі, і широкий 95% довірчий інтервал (ДI). 95% ДІ стосовно істинно позитивних та хибнонегативних результатів можуть призвести до різних рішень, залежно від того, які межі передбачаються. Дані були знижені на один рівень для неточності. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

***6.3. 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.***

В аналізі повідомлялося про результати трьох обстежень 5080 учасників. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо того, що дані є непрямими Це пояснюється тим, що більшість даних походили з М’янми, і результати можуть не застосовуватися до інших параметрів. Крім того, були висловлені дуже серйозні занепокоєння щодо неточності, оскільки аналіз базувався на даних лише для невеликої кількості осіб. 95% ДІ для двох аналізів Xpert Ultra та одного аналізу Xpert Ultra були широкими. В цілому визначеність доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

**PICO 7: Чи слід застосовувати Molbio Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?**

***7.1. Яка діагностична точність*** [***Truenat MTB для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС***](https://gdt.gradepro.org/projects/p_ksteingart_bd52b6b8-8013-4436-af4d-8e2bdd683161/evidence-syntheses/8f9fe538-8f62-45a4-99ec-a785cab03541/quality_of_evidence)***?***

Докази використання тестів Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих були отримані завдяки багатоцентровому проспективному клінічному дослідженню, проведеному FIND. Дослідження проводилося у 19 клінічних закладах (на базі кожного функціонує центр проведення мікроскопічних досліджень) та семи референс-лабораторій у чотирьох країнах. Метою було визначити діагностичну точність аналізів Truenat при їхньому проведенні у призначених для цього умовах (тобто у центрах проведення мікроскопічних досліджень) у порівнянні з результатами мікробіологічного аналізу (культурального підтвердження) в якості референс стандарту. Ефективність тестів Truenat також порівнювалася при рівних умовах (на тих самих зразках) з Xpert або Ultra у референс-лабораторіях як частина цієї оцінки. Усі заклади проводили аналіз Xpert, за винятком лабораторій у Перу, які проводили аналіз Ultra. В аналізі для Truenat MTB повідомлялося про результати для 1336 учасників. Серйозне занепокоєння висловлювалося з приводу неточності та неузгодженості доказів, пов’язаних з чутливістю. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості, але високою для специфічності.

***7.2.*** [***Яка діагностична точність Truenat MTB Plus для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***](https://gdt.gradepro.org/projects/p_ksteingart_bd52b6b8-8013-4436-af4d-8e2bdd683161/evidence-syntheses/8f9fe538-8f62-45a4-99ec-a785cab03541/quality_of_evidence)

В аналізі для Truenat MTB Plus повідомлялося про результати для 1336 учасників. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо неточності стосовно чутливості, пов’язаної з невеликою кількістю учасників, які брали участь в аналізі. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості та високою для специфічності.

***7.3. Яка діагностична точність Truenat MTB-RIF Dx для діагностики стійкості до рифампіцину у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

При проведенні аналізу застосування тесту Truenat MTB-RIF Dx повідомлялося про результати для 186 учасників. Для чутливості були серйозні побоювання щодо опосередкованості (Індія та Перу надали більшість даних для визначення стійкості до рифампіцину) та неузгодженості (змінні оцінки чутливості: 100% для Перу на основі семи зразків, стійких до рифампіцину; 100% для Ефіопії на основі одного зразка, стійкого до рифампіцину; 100% для Папуа-Нової Гвінеї на основі одного зразка, стійкого до рифампіцину; і 81% для Індії на основі 42 зразків, стійких до рифампіцину). Ці результати можуть не застосовуватися до інших параметрів. Крім того, дуже точні занепокоєння були висловлені з приводу неточності через невелику кількість учасників, які брали участь у цьому аналізі. В цілому визначеність даних була визнана дуже низькою для чутливості. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо опосередкованості щодо специфічності, пов’язаної з низькою кількістю випадків, стійких до рифампіцину, та тим, що більшість із них походили з Індії та Перу.

**Вебдодаток 4.5:** Звіт про діагностичну точність аналізів на туберкульоз та стійкість до рифампіцину Molbio Truenat в умовах цільового використання.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1.4 Ефективність молекулярних аналізів**  **Таблиця 1.1. PICO 1.1: Який вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (наприклад, виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?** | | | | | | |
| **Результат, важливий для пацієнта** | **Дослідження/структура** | **Достовірність даних** | **Пацієнти з результатом дослідження / всі пацієнти** | | **Ефект** | |
| **Xpert MTB/RIF** | **Мікроскопія мазка** | **Відносний** | **Абсолютний** |
| Смертність | 5/РД | Помірна | 248/5265 (4,7%) | 292/5144 (5,7%) | ВіР 0,88 | на 7 менше на 1000 |
| Виліковність | 2/РД | Висока | 1786/2500 (71,4%) | 1443/2080 (69,4%) | КР 1,09 | на 18 більше на 1000 |
| Невдале попереднє лікування | 3/РД | Помірна | 81/642 (12,6%) | 95/523 (18,2%) | ВіР 0,59 | на 74 менше на 1000 |
| Час до діагностики | 2/РД | Висока | 956 | 968 (10%) | ВР 1,05 | на 5 більше на 1000 |
| Лікування | 4/РД | Помірна | 4055 | 4153 (10%) | ВР 1,00 | на 0 менше на 1000 |
| Смертність серед ВІЛ-інфікованих осіб | 2/РД | Помірна | 66/1211 (5,5%) | 75/1055 (7,1%) | ВіР 0,76 | на 17 менше на 1000 |
| ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; ВР: відношення ризиків; КР: коефіцієнт ризиків; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ВіР: відносний ризик; РД: рандомізоване дослідження. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.2. PICO 1.2: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **ЛTБ, МРС у дорослих** | Se: 0,85 | 70 (10 409) | Висока | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 85/ХН: 15 | ІП: 255/ХН: 45 |
| Sp: 0,98 | 70 (26 828) | Висока | ІН: 965 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 693 / ХП: 7 |
| **ЛTБ, SS–, МРС у дорослих** | Se: 0,67 | 45 (2315) | Висока | ІП: 17/ХН: 8 | ІП: 67/ХН: 33 | ІП: 201/ХН: 99 |
| Sp: 0,98 | 45 (16 647) | Висока | ІН: 956 / ХП: 19 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |
| **ЛTБ, ВІЛ+, МРС у дорослих** | Se: 0,81 | 14 (1159) | Висока | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 81/ХН: 19 | ІП: 243/ХН: 57 |
| Sp: 0,98 | 14 (3505) | Висока | ІН: 956 / ХП: 19 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |
| **ЛTБ, ТБ в анамнезі, МРС у дорослих** | Se: 0,86 | 14 (2197) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 86/ХН: 14 | ІП: 258/ХН: 42 |
| Sp: 0,95 | 14 (2998) | Помірна | ІН: 924 / ХП: 51 | ІН: 853 / ХП: 47 | ІН: 664 / ХП: 36 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.3. PICO 1.2: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Достовірність даних** | **Поширеність *2%*** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **ЛTБ, Риф-ТБ у дорослих** | Se: 0,96 | 48 (1775) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 144/ХН: 6 |
| Sp: 0,98 | 48 (6245) | Висока | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.4. PICO 1.3: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо легеневого ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **ЛTБ, МРС у дорослих** | Se: 0,90 | 6 (960) | Висока | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 90/ХН: 10 | ІП: 269/ХН: 31 |
| Sp: 0,96 | 6 (1694) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **ЛTБ, SS– у дорослих** | Se: 0,77 | 6 (378) | Висока | ІП: 19/ХН: 6 | ІП: 77/ХН: 23 | ІП: 231/ХН: 69 |
| **МРС** | Sp: 0,96 | 6 (1671) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **ЛTБ, ВІЛ+, МРС у дорослих** | Se: 0,88 | 2 (149) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 88/ХН: 12 | ІП: 265/ХН: 35 |
| Sp: 0,95 | 2 (430) | Висока | ІН: 923 / ХП: 52 | ІН: 852 / ХП: 48 | ІН: 663 / ХП: 37 |
| **ЛTБ, ТБ в анамнезі, МРС у дорослих** | Se: 0,84 | 4 (127) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 84/ХН: 16 | ІП: 251/ХН: 49 |
| Sp: 0,86 | 4 (475) | Низькі | ІН: 842 / ХП: 133 | ІН: 778 / ХП: 122 | ІН: 605 / ХП: 95 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.5. PICO 1.3: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність *2%*** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **ЛTБ, Риф-ТБ у дорослих** | Se: 0,94 | 5 (240) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 94/ХН: 6 | ІП: 141/ХН: 9 |
| Sp: 0,99 | 5 (690) | Висока | ІН: 970 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.6. PICO 2.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та СЕС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Мокротиння дітей, МРС** | Se: 0,65 | 23 (493) | Помірна | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 65/ХН: 35 | ІП: 129/ХН: 71 |
| Sp: 0,99 | 23 (6119) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **Мокротиння у дітей, СЕС** | Se: 0,20 | 16 (1541) | Низькі | ІП: 2 / ХН:8 | ІП: 20/ХН: 80 | ІП: 40/ХН: 160 |
| Sp: 1,00 | 16 (2838) | Помірна | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |
| **SS–, мокротиння, МРС у дітей** | Se: 0,59 | 12 (184) | Низькі | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 59/ХН: 41 | ІП: 118/ХН: 82 |
| Sp: 0,99 | 12 (2934) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, мокротиння, МРС у дітей** | Se: 0,72 | 10 (88) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 72/ХН: 28 | ІП: 144/ХН: 56 |
| Sp: 0,99 | 10 (554) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ША дітей, МРС** | Se: 0,73 | 14 (272) | Дуже низька | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73 / ХН:27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,98 | 14 (3311) | Низькі | ІН: 971 / ХП: 19 | ІН: 883 / ХП: 17 | ІН: 785 / ХП: 15 |
| **ША дітей, СЕС** | Se: 0,32 | 6 (461) | Дуже низька | ІП: 3/ХН: 7 | ІП: 32/ХН: 68 | ІП: 64/ХН: 136 |
| Sp: 0,99 | 6 (472) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, ША, МРС у дітей** | Se: 0,73 | 3 (50) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,99 | 3 (584) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **НФА дітей, МРС** | Se: 0,46 | 4 (144) | Помірна | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 46/ХН: 54 | ІП: 92/ХН: 108 |
| Sp: 1,00 | 4 (981) | Висока | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Кал дітей, МРС** | Se: 0,61 | 11 (174) | Низькі | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 62/ХН: 38 | ІП: 123/ХН: 77 |
| Sp: 0,98 | 11 (1418) | Помірна | ІН: 975 / ХП: 15 | ІН: 887 / ХП: 13 | ІН: 788 / ХП: 12 |
| **Кал дітей, СЕС** | Se: 0,16 | 10 (879) | Низькі | ІП: 2/ХН: 8 | ІП: 16/ХН: 84 | ІП: 32/ХН: 168 |
| Sp: 0,99 | 10 (860) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, кал, МРС у дітей** | Se: 0,70 | 4 (53) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 70/ХН: 30 | ІП: 140/ХН: 60 |
| Sp: 0,98 | 4 (473) | Висока | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 784 / ХП: 16 |
| СЕС: складений еталонний стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ША: шлунковий аспірат; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: назофарингеальний аспірат; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.7. PICO 2.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дітей у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність *2%*** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Мокротиння дітей, Риф, МРС** | Se: 0,90 | 6 (20) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 2 | ІП: 90/ХН: 10 | ІП: 135/ХН: 15 |
| Sp: 0,98 | 6 (203) | Помірна | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: стійкість до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.8. PICO 2.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та СЕС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Мокротиння дітей, МРС** | Se: 0,73 | 3 (136) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,97 | 3 (551) | Висока | ІН: 960 / ХП: 30 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Мокротиння у дітей, СЕС** | Se: 0,24 | 3 (498) | Низькі | ІП: 2/ХН: 8 | ІП: 24/ХН: 76 | ІП: 48/ХН: 152 |
| Sp: 0,97 | 3 (255) | Низькі | ІН: 965 / ХП: 25 | ІН: 878 / ХП: 22 | ІН: 780 / ХП: 20 |
| **НФА дітей, МРС** | Se: 0,46 | 1 (35) | Дуже низька | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 46/ХН: 54 | ІП: 92/ХН: 108 |
|  | Sp: 0,98 | 1 (160) | Низькі | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 784 / ХП: 16 |
| СЕС: складений еталонний стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: назофарингеальний аспірат; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.9. PICO 3.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **СМР, МРС у дорослих** | Se: 0,70 | 28 (521) | Помірна | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 70/ХН: 30 | ІП: 141/ХН: 59 |
| Sp: 0,97 | 28 (2582) | Висока | ІН: 944 / ХП: 31 | ІН: 871 / ХП: 29 | ІН: 774 / ХП: 26 |
| **СМР, СЕС у дорослих** | Se: 0,41 | 12 (774) | Низькі | ІП: 10/ХН: 15 | ІП: 41 / ХН:59 | ІП: 81/ХН: 119 |
| Sp: 0,99 | 12 (1123) | Помірна | ІН: 970 / ХП: 5 | ІН: 896 / ХП: 4 | ІН: 796 / ХП: 4 |
| **LNA, МРС у дорослих** | Se: 0,89 | 14 (627) | Помірна | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 89 / ХН:11 | ІП: 177/ХН: 23 |
| Sp: 0,86 | 14 (961) | Дуже низька | ІН: 839 / ХП: 136 | ІН: 774 / ХП:126 | ІН: 688 / ХП:112 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **LNA, СЕС у дорослих** | Se: 0,81 | 4 (377) | Низькі | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 81/ХН: 19 | ІП: 162/ХН: 38 |
| Sp: 0,96 | 4 (302) | Низькі | ІН: 935 / ХП: 40 | ІН: 863 / ХП: 37 | ІН: 767 / ХП:33 |
| **LNB, МРС у дорослих** | Se: 0,82 | 11 (220) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 82/ХН: 18 | ІП: 164/ХН: 36 |
| Sp: 0,79 | 11 (566) | Дуже низька | ІН: 773 / ХП: 202 | ІН: 714 / ХП:186 | ІН: 634 / ХП:166 |
| **Дорослі, плевральна рідина, МРС** | Se: 0,50 | 24 (589) | Дуже низька | ІП: 12/ХН: 13 | ІП: 50/ХН: 50 | ІП: 99/ХН: 101 |
| Sp: 0,99 | 24 (2337) | Висока | ІН: 962 / ХП: 13 | ІН: 888 / ХП: 12 | ІН: 790 / ХП: 10 |
| **Дорослі, плевральна рідина, СЕС** | Se: 0,19 | 10 (616) | Помірна | ІП: 5/ХН: 20 | ІП: 19/ХН: 81 | ІП: 39/ХН: 161 |
| Sp: 0,99 | 10 (408) | Висока | ІН: 964 / ХП: 11 | ІН: 890 / ХП: 10 | ІН: 791 / ХП: 9 |
| **Дорослі, перитонеальна рідина, МРС** | Se: 0,59 | 13 (94) | Низькі | ІП: 15/ХН: 10 | ІП: 59/ХН: 41 | ІП: 118/ХН: 82 |
| Sp: 0,97 | 13 (486) | Висока | ІН: 949 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 778 / ХП: 22 |
| **Дорослі, перикардіальна рідина, МРС** | Se: 0,60 | 5 (57) | Дуже низька | ІП: 15/ХН: 10 | ІП: 60 / ХН:40 | ІП: 121/ХН: 79 |
| Sp: 0,88 | 5 (124) | Низькі | ІН: 856 / ХП: 119 | ІН: 790 / ХП:110 | ІН: 702 / ХП: 98 |
| **Дорослі, перикардіальна рідина, СЕС** | Se: 0,66 | 2 (60) | Дуже низька | ІП: 16/ХН: 9 | ІП: 66/ХН: 34 | ІП: 132/ХН: 68 |
| Sp: 0,96 | 2 (17) | Дуже низька | ІН: 936 / ХП:39 | ІН: 864 / ХП: 36 | ІН: 768 / ХП: 32 |
| **Сеча, МРС у дорослих** | Se: 0,85 | 9 (72) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 85/ХН: 15 | ІП: 169/ХН: 31 |
| Sp: 0,97 | 9 (871) | Помірна | ІН: 949 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 778 / ХП: 22 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, МРС** | Se: 0,97 | 6 (110) | Помірна | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 97/ХН: 3 | ІП: 194/ХН: 6 |
| Sp: 0,94 | 6 (361) | Дуже низька | ІН: 914 / ХП: 61 | ІН: 843 / ХП: 57 | ІН: 750 / ХП: 50 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, СЕС** | Se: 0,88 | 2 (161) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 88/ХН: 12 | ІП: 177/ХН: 23 |
| Sp: 0,98 | 2 (44) | Дуже низька | ІН: 955 / ХП: 20 | ІН: 881 / ХП: 19 | ІН: 783 / ХП: 17 |
| **Дорослі, ВІЛ+, кров, МРС** | Se: 0,56 | 1 (9) | Дуже низька | ІП: 14/ХН: 11 | ІП: 56/ХН: 44 | ІП: 112/ХН: 88 |
| Sp: 0,94 | 1 (65) | Дуже низька | ІН: 917 / ХП: 58 | ІН: 846 / ХП: 54 | ІН: 752 / ХП: 48 |
| СЕС: складений еталонний стандарт; СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; LNA: аспірат лімфатичних вузлів; LNB: біопсія лімфатичних вузлів; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.10. PICO 3.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність *2%*** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Риф, МРС у дорослих** | Se: 0,96 | 23 (165) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 144/ХН: 6 |
| Sp: 0,99 | 23 (919) | Висока | ІН: 969 / ХП: 11 | ІН: 890 / ХП: 10 | ІН: 841 / ХП: 9 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: стійкість до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.11. PICO 3.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність**  **даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **СМР, МРС у дорослих** | Se: 0,87 | 4 (40) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 87/ХН: 13 | ІП: 174/ХН: 26 |
| Sp: 0,88 | 4 (143) | Низькі | ІН: 855 / ХП: 120 | ІН: 789 / ХП:111 | ІН: 702 / ХП: 98 |
| **LNA, МРС у дорослих** | Se: 0,78 | 1 (9) | Дуже низька | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 78/ХН: 22 | ІП: 156/ХН: 44 |
| Sp: 0,78 | 1 (64) | Дуже низька | ІН: 761 / ХП: 214 | ІН: 702 / ХП:198 | ІН: 624 / ХП: 176 |
| **LNA, СЕС у дорослих** | Se: 0,70 | 1 (30) | Дуже низька | ІП: 17/ХН: 8 | ІП: 70/ХН: 22 | ІП: 156/ХН: 44 |
| Sp: 1,00 | 1 (43) | Низькі | ІН: 975 / ХП: 0 | ІН: 702 / ХП:198 | ІН: 624 / ХП: 176 |
| **LNB, МРС у дорослих** | Se: 0,90-1,00 | 2 (23) | Дуже низька | ІП: 23-25 / ХН: 0-2 | ІП: 90-100 / ХН: 0-10 | ІП: 180-200 / ХН: 0-20 |
| Sp: 0,38-0,87 | 2 (108) | Дуже низька | ІН: 371-848 / ХП: 127-604 | ІН: 342-783 / ХП: 117-558 | ІН: 304-696 / ХП: 104-496 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність**  **даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **LNB, СЕС у дорослих** | Se: 0,67 | 1 (22) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,96 | 1 (57) | Дуже низька | ІН: 936 / ХП: 39 | ІН: 864 / ХП:36 | ІН: 768 / ХП: 32 |
| **Дорослі, плевральна рідина, МРС** | Se: 0,71 | 3 (101) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 71/ХН: 29 | ІП: 142/ХН: 58 |
| Sp: 0,71 | 3 (156) | Дуже низька | ІН: 694 / ХП: 281 | ІН: 641 / ХП:259 | ІН: 570 / ХП: 230 |
| **Дорослі, плевральна рідина, СЕС** | Se: 0,38-0,61 | 2 (156) | Дуже низька | ІП: 10-15 / ХН: 10-15 | ІП: 38-61 / ХН: 39-62 | ІП: 76-122 / ХН: 78-122 |
| Sp: 0,96-0,99 | 2 (107) | Помірна | ІН: 936-965 / ХП: 10-39 | ІН: 864-891 / ХП:9-36 | ІН: 768-792 / ХП: 8-32 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, МРС** | Se: 0,96 | 1 (52) | Дуже низька | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 192/ХН: 8 |
| Sp: 0,97 | 1 (34) | Дуже низька | ІН: 946 / ХП: 29 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, СЕС** | Se: 0,96 | 1 (111) | Низькі | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 192/ХН: 8 |
| Sp: 0,97 | 1 (34) | Дуже низька | ІН: 946 / ХП: 29 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Сеча, МРС у дорослих** | Se: 1,00 | 1 (12) | Дуже низька | ІП: 25/ХН: 0 | ІП: 100/ХН: 0 | ІП: 200/ХН: 0 |
| Sp: 1,00 | 1 (12) | Дуже низька | ІН: 975 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |
| СЕС: складений еталонний стандарт; СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; LNA: аспірат лімфатичних вузлів; LNB: біопсія лімфатичних вузлів; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.12. PICO 3.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС та СЕС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність *2%*** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Риф, МРС у дорослих** | Se: 0,97 | 3 (19) | Низькі | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 97/ХН: 3 | ІП: 145/ХН: 5 |
| Sp: 0,99 | 3 (84) | Помірна | ІН: 968 / ХП: 12 | ІН: 889 / ХП: 11 | ІН: 840 / ХП: 10 |
| СЕС: складений еталонний стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: стійкість до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.13. PICO 4.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дітей у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 5%** | **Поширеність 10%** |
| **СМР, МРС у дітей** | Se: 0,54 | 6 (28) | Дуже низька | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 27/ХН: 23 | ІП: 54/ХН: 46 |
| Sp: 0,94 | 6 (213) | Низькі | ІН: 929 / ХП: 61 | ІН: 891 / ХП: 59 | ІН: 844 / ХП: 56 |
| СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.14. PICO 5.1: Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Ultra, порівняно з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Повторний тест Ultra для виявлення ЛТБ у дорослих з початковим результатом, МРС** | Se: 0,69-1,00 | 3 (15) | Дуже низька | ІП: 17-25 / ХН: 0-8 | ІП: 69-100 / ХН: 0-31 | ІП: 207-300 / ХН: 0-93 |
| Sp: 0,47-1,00 | 3 (25) | Дуже низька | ІН: 458-975 / ХП: 0-571 | ІН: 423-900 / ХП: 0-477 | ІН: 329-700 / ХП: 0-371 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.15. PICO 5.2: Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?** | | | | | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту**  **(1 MTB/RIF)** | **Точність тесту**  **(>1 MTB/RIF)** | **Достовірність**  **даних** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 10%** | | **Поширеність 20%** | |
| **1**  **MTB/RIF** | **>1 MTB/RIF** | **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** | **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у мокротинні дітей, МРС** | 5 (180) | Se: 0,46 | Se: 0,59 | Низькі | ІП: 5 | ІП: 6 | ІП: 46 | ІП: 59 | ІП: 92 | ІП: 118 |
|  |  |  |  | ХН: 5 | ХН: 4 | ХН: 54 | ХН: 41 | ХН: 108 | ХН: 82 |
| 5 (1939) | Sp: 1,00 | Sp: 0,99 | Висока | ІН: 989 | ІН: 980 | ІН: 899 | ІН: 891 | ІН: 799 | ІН: 792 |
|  |  |  |  | ХП: 1 | ХП: 10 | ХП: 1 | ХП: 9 | ХП: 1 | ХП: 8 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у ША дітей, МРС** | 1 (32) | Se: 0,09 | Se: 0,23 | Дуже низька | ІП: 1 | ІП: 2 | ІП: 9 | ІП: 23 | ІП: 19 | ІП: 46 |
|  |  |  |  | ХН: 9 | ХН: 8 | ХН: 91 | ХН: 77 | ХН: 181 | ХН: 154 |
| 1 (903) | Sp: 0,99 | Sp: 0,99 | Низькі | ІН: 980 | ІН: 980 | ІН: 891 | ІН: 891 | ІН: 792 | ІН: 792 |
|  |  |  |  | ХП: 10 | ХП: 10 | ХП: 9 | ХП: 9 | ХП: 8 | ХП: 8 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у НФА дітей, МРС** | 2 (91) | Se: 0,41 | Se: 0,54 | Дуже низька | ІП: 4 | ІП: 5 | ІП: 41 | ІП: 54 | ІП: 82 | ІП: 108 |
|  |  |  |  | ХН: 6 | ХН: 5 | ХН: 59 | ХН: 46 | ХН: 118 | ХН: 92 |
| 2 (614) | Sp: 0,99 | Sp: 0,98 | Помірна | ІН: 980 | ІН: 970 | ІН:891 | ІН: 882 | ІН:792 | ІН: 784 |
|  |  |  |  | ХП: 10 | ХП: 20 | ХП: 9 | ХП: 18 | ХП: 8 | ХП: 16 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у калі дітей, МРС** | 1 (17) | Se: 0,25 | Se: 0,35 | Низькі | ІП: 3 | ІП: 3 | ІП: 25 | ІП: 35 | ІП: 50 | ІП: 70 |
|  |  |  |  | ХН: 7 | ХН: 7 | ХН: 75 | ХН: 65 | ХН: 150 | ХН: 130 |
| 1 (230) | Sp: 0,99 | Sp: 0,99 | Низькі | ІН: 980 | ІН: 980 | ІН: 891 | ІН: 891 | ІН: 792 | ІН: 792 |
|  |  |  |  | ХП: 10 | ХП: 10 | ХП: 9 | ХП: 9 | ХП: 8 | ХП: 8 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ША: шлунковий аспірат; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: назофарингеальний аспірат; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.16. PICO 5.3: Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?** | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | |  |  | | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 10%** | | **Поширеність 20%** | |
| **Популяція пацієнтів** | **Дослідження (осіб)** | | **Точність тесту**  **(1 Ultra)** | **Точність тесту**  **(>1 Ultra)** | | **Достовірність даних** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** |
| **1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у дітей, МРС** | 1 (28) | | Se: 0,64 | Se: 0,75 | | Дуже низька | ІП: 6  ХН: 4 | ІП: 8  ХН: 2 | ІП: 64  ХН: 36 | ІП: 75  ХН: 25 | ІП: 128  ХН: 72 | ІП: 150  ХН: 50 |
| 1 (135) | | Sp: 1,0 | Sp: 0,98 | | Дуже низька | ІН: 990  ХП: 0 | ІН: 970  ХП: 20 | ІН: 900  ХП: 0 | ІН: 882  ХП: 18 | ІН: 800  ХП: 0 | ІН: 784  ХП: 16 |
| **1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у НФА дітей, МРС** | 1 (24) | | Se: 0,38 | Se: 0,54 | | Дуже низька | ІП: 4  ХН: 6 | ІП: 5  ХН: 5 | ІП: 38  ХН: 62 | ІП: 54  ХН: 46 | ІП: 76  ХН: 124 | ІП: 108  ХН: 92 |
| 1 (106) | | Sp: 0,98 | Sp: 0,96 | | Низькі | ІН: 970  ХП: 20 | ІН: 950  ХП: 40 | ІН: 882  ХП: 18 | ІН: 864  ХП: 36 | ІН: 784  ХП: 16 | ІН: 768  ХП: 32 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: назофарингеальний аспірат; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tаблиця 1.17. PICO 6.1–6.2: Чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу порівняно з МРС серед загальної популяції дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ або рентгенограми грудної клітки з патологіями легенів або обома?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 3%** | **Поширеність 7%** |
| **Xpert MTB/RIF у дорослих для виявлення ЛТБ, МРС** | Se: 0,73 | 4 (867) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 22/ХН: 8 | ІП: 51/ХН: 19 |
| Sp: 0,99 | 4 (48 689) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 960 / ХП: 10 | ІН: 921 / ХП: 9 |
| **Xpert Ultra у дорослих для виявлення ЛТБ, МРС** | Se: 0,68 | 4 (345) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 20/ХН: 10 | ІП: 48/ХН: 22 |
| Sp: 0,98 | 4 (12 025) | Помірна | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 951 / ХП: 19 | ІН: 911 / ХП: 19 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1,18. PICO 6,3: 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.** | | | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 3%** | | **Поширеність 7%** | |
| **Популяція пацієнтів** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту**  **(>1 Ultra)** | **Точність тесту**  **(1 Ultra)** | **Достовірність**  **даних** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** |
| **1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у дорослих з ЛТБ, МРС** | 3 (187) | Se: 0,75 | Se: 0,64 | Дуже низька | ІП: 8  ХН: 2 | ІП: 6  ХН: 4 | ІП: 23  ХН: 7 | ІП: 19  ХН: 11 | ІП: 53  ХН: 17 | ІП: 45  ХН: 25 |
| 3 (4893) | Sp: 0,97 | Sp: 0,98 | Помірна | ІН: 960  ХП: 30 | ІН: 970  ХП: 20 | ІН: 941  ХП: 29 | ІН: 951  ХП: 19 | ІН: 902  ХП: 28 | ІН: 911  ХП: 19 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.19. PICO 7.1: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, МРС** | Se: 0,73 | 1 (258) | Помірна | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 220/ХН: 80 |
| Sp: 0,98 | 1 (1078) | Висока | ІН: 957 / ХП: 18 | ІН: 884 / ХП: 16 | ІН: 687 / ХП: 13 |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, у SS+, MЕС**a | Se: 0,92 | 1 (174) | Середня | ІП: 23/ХН: 2 | ІП: 92/ХН: 8 | ІП: 276/ХН: 24 |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, у SS–, МРС** | Se: 0,39 | 1 (84) | Низькі | ІП: 10/ХН: 15 | ІП: 39/ХН: 61 | ІП: 117/ХН: 183 |
| Sp: 0,98 | 1 (1078) | Висока | ІН: 955 / ХП: 20 | ІН: 881 / ХП: 19 | ІН: 685 / ХП: 15 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; SS+: мазок мокротиння позитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. a Метааналіз на специфічність був неможливий через мінливість даних. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.20. PICO 7.2: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB Plus щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ, МРС** | Se: 0,80 | 1 (258) | Помірна | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 80/ХН: 20 | ІП: 239/ХН: 61 |
| Sp: 0,96 | 1 (1078) | Висока | ІН: 940 / ХП: 25 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| **Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ, у SS+ МРС** | Se: 0,96 | 1 (176) | Помірна | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 288/ХН: 12 |
| **Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ у SS–, МРС** | Se: 0,46 | 1 (84) | Низькі | ІП: 12/ХН: 13 | ІП: 47/ХН: 53 | ІП: 142/ХН: 158 |
| Sp: 0,97 | 1 (1078) | Висока | ІН: 940 / ХП: 35 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; SS+: мазок мокротиння позитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1.21. PICO 7.3: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB RIF Dx щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність *2%*** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Truenat MTB-RIF Dx для Риф** | Se: 0,84 | 1 (51) | Дуже низька | ІП: 17/ХН: 3 | ІП: 84/ХН: 16 | ІП: 126/ХН: 24 |
| Sp: 0,97 | 1 (258) | Помірна | ІН: 954 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 827 / ХП: 23 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: стійкість до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

**1.5 Аналіз економічної ефективності**

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове питання:

***Які порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження систем Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?***

Було проведено систематичний огляд, основною метою якого стало проведення економічних оцінок молекулярних тестів для діагностики активної форми туберкульозу. Тести включали GeneXpert MTB/RIF (далі – Xpert MTB/RIF), новий тест Xpert Ultra і новий тест Molbio Truenat MTB. Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, економічності та доступності цих молекулярних тестів для діагностики ТБ. Було визначено двадцять вісім досліджень, які відповідали критеріям включення та вирішували одне із актуальних питань PICO. Було виявлено лише одне дослідження, що оцінювало економічну ефективність Truenat, але жодних досліджень, які б оцінювали економічну ефективність Xpert Ultra. Більшість досліджень оцінювали Xpert MTB/RIF в амбулаторних умовах у країнах Африки; однак також були включені дослідження серед пацієнтів амбулаторій та госпіталізованих пацієнтів в інших країнах, таких як Бразилія, Китай, Німеччина, Спеціальний адміністративний регіон Гонконг (САР), Індія, Південна Африка та США.

У дослідженнях було використано безліч різних моделюючих підходів, популяцій та умов. Включені дослідження варіювали за вартістю, ефективністю та епідеміологічними параметрами, що робить прямі порівняння між дослідженнями складними. Крім того, були різні варіанти того, які параметри витрат, витрати на впровадження та подальші витрати були включені в різні дослідження.

Хоча багато досліджень продемонстрували, що Xpert MTB/RIF може бути економічно ефективним у діагностиці легеневого ТБ, ключові умови впровадження та параметри мають сильний вплив на економічну ефективність і повинні враховуватися при впровадженні цього тесту. Показано, що економічна ефективність Xpert MTB/RIF була покращена серед певних груп населення: за умов із більшою поширеністю туберкульозу, ЛЖВ та тих, де рівень емпіричного лікування був низьким. На економічну ефективність Xpert MTB/RIF значною мірою впливають такі фактори, як розташування апаратів GeneXpert (тобто централізовані установи у порівнянні з децентралізованими), тестовий обсяг, основна поширеність ТБ, рівень емпіричного лікування та невдале попереднє лікування.

Було виявлено лише одне дослідження, що оцінювало економічну ефективність Molbio’s Truenat MTB. Це дослідження свідчить про те, що Truenat MTB, ймовірно, буде економічно ефективним, якщо його застосовувати у клінічних умовах в Індії. Однак дослідження спирається на кілька важливих припущень моделювання, зокрема вдосконалення прив’язки до пунктів надання допомоги та збільшення випадків початку лікування; ці припущення слід оцінювати під час дослідження ефективності в умовах клінічної практики (як це було зроблено для впровадження Xpert MTB/RIF у Південно-Африканській Республіці).

Слід застосовувати обережність при узагальненні економічної ефективності та економічних оцінок у різних умовах. Необхідно враховувати місцеві умови та параметри впровадження, а місцеві дослідження щодо впровадження можуть бути корисними для оцінки можливого впливу на пошук випадків, довгострокові результати та економічну ефективність.

Існує велика кількість економічних даних щодо впровадження та масштабування Xpert MTB/RIF у різних умовах, особливо серед пацієнтів амбулаторій, що мають ознаки та симптоми ТБ. Більшість цих досліджень показали, що Xpert MTB/RIF, ймовірно, буде економічно ефективним, але були деякі винятки, і було зрозуміло, що відмінності в підходах та умовах можуть мати важливий вплив на економічну ефективність. У дослідженнях використовувався широкий спектр моделюючих та аналітичних підходів, припущень, діагностичних алгоритмів та компараторів, а також оцінювалися різні параметри дослідження шляхом складних порівнянь між дослідженнями та узагальненнями інших параметрів.

Дослідження підкреслювали, що при узагальненні результатів економічної ефективності для різних параметрів потрібно враховувати чинники та параметри впровадження. Важливими факторами, що визначають,

чи може Xpert MTB/RIF бути економічно ефективним в будь-яких заданих умовах, включають поточний рівень допомоги, рівень емпіричного лікування, наявні заклади, де проводяться тестування, місце розташування Xpert MTB/RIF (централізовані або децентралізовані заклади), поширеність ТБ, кількість пацієнтів, невдале попереднє лікування та існуюча прив’язка до закладів, які надають допомогу. Інші важливі складові витрат включають, чи враховуються витрати на впровадження, пов’язані зі збільшенням проведення тестувань із застосуванням Xpert MTB/RIF, та чи включаються подальші витрати (наприклад, на лікування ТБ та MЛС-ТБ, антиретровірусну терапію та допомоги при ВІЛ).

**Вебдодаток 4.6**: Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених в якості первинних тестів діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей.

**1.6 Перспективи тестування**

У цьому розділі йдеться про наступне питання:

***Чи є наслідки щодо доцільності, доступності, рівності можливостей для пацієнтів та стосовно забезпечення прав людини від впровадження систем Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?***

Результати якісного дослідження свідчать про те, що учасники приділяють велику цінність здатності Xpert14 покращувати діагностику стійкого до лікарських засобів туберкульозу; вони також показують вплив на пацієнтів, якщо ті не можуть отримати доступ до тестування на медикаментозну резистентність за допомогою цієї технології. Вплив на повідомлення про випадки захворювання та цінність Xpert для пошуку більшої кількості захворювань на ТБ був менш чітким через широко розповсюджене клінічне лікування, тривалий час виконання результатів та проблеми, пов’язані з доцільністю та використанням Xpert.

Хоча доступ покращився, не всі, хто потребують цього, можуть отримати доступ до тестування Xpert. Прості лабораторні процедури не автоматично перетворюються на практичну доцільність впровадження. Доцільніше припустити, що доцільність тестування Xpert залежить від готовності уряду забезпечити функціональну інфраструктуру та стабільну потужність, постачання картриджів та функціональних лабораторних послуг, інвестиції в експертизу для обробки (невідповідних) результатів, ефективні послуги з ремонту, персонал з можливостями моніторингу, функціонування системи транспортування зразків, стійкі моделі фінансування та прозорі донорські угоди та прості діагностичні алгоритми.

Що стосується прийнятності, хоча Xpert полегшив лабораторні роботи завдяки зручності та автоматизації, перевага Xpert у лабораторії може мати небажані наслідки для моніторингу лікування за допомогою мікроскопії та для повернення до мікроскопії, якщо інструменти GeneXpert стануть нефункціональними. Довіра клініцистів до результатів Xpert досить висока, проте проблеми з технічно-економічною можливістю та використанням означають, що клініцисти часом відштовхуються від замовлення тестів Xpert.

***1.6.1 Підсумок результатів***

1. **Xpert не в змозі усунути нестачу взаємодії або відсутність потужності в наданні загальних лабораторних послуг**. Учасники оцінили можливість використання зразка, відмінного від мокротиння, але наявність апаратів GeneXpert, доступних у державному секторі, не обов’язково означає, що наявні можливості та потужності для взяття та використання цих зразків. Наприклад, послуги з гістопатологічних та бактеріологічних досліджень в одній країні можуть не надаватися, а відправлення зразка на гістопатологію у приватному секторі, наприклад, може означати, що зразок не повернеться до апарату GeneXpert у державному секторі.
2. **Результати Xpert Ultra ускладнюють прийняття рішень**. Лабораторне та клінічне застосування результатів рідко було однозначним. Учасники дослідження повідомили про проблеми з отриманням другого свіжого зразка, коли пацієнти вийшли із закладу або яким було розпочато лікування і не могли легко здати мокроту. Якщо повторні тести проводяться після отримання результатів, виникає плутанина, якщо другий тест має відмінний від першого результат (наприклад, негативний). Деякі керівники лабораторій не знають, про які

14 Якщо не вказано, цей термін застосовується як до Xpert MTB/RIF, так і до Xpert Ultra.

результат звітувати, а від клініцистів вимагається компетентність та досвід для проведення більш обширного обстеження для пацієнтів, які отримали позитивні результати тестів. Це спричиняє проблеми у периферійних умовах, і коли час проведення підтверджуючих тестів (наприклад, фенотипічного ТМЧ та LPA) уповільнює прийняття клінічних рішень.

1. **Розбіжні результати повторних тестів та підтверджувальних тестів можуть викликати плутанину навколо того, що слід вважати загальноприйнятим стандартом.** Особливо це стосується випадків, коли якість зразка виявляється низькою. Розуміння та контекстуалізація розбіжних результатів вимагає постійного навчання, підвищення компетентності та досвіду.
2. **Збирання ретельного анамнезу хворих на ТБ є рідкістю, і «раніше проліковані пацієнти» визначаються по-різному.** Це має наслідки для отримання потенційно хибнопозитивних результатів, отриманих при тестуванні Xpert. Потрібні чіткі вказівки щодо того, як визначити раніше пролікованих пацієнтів, як обробляти результати Xpert та як точно фіксувати результати у національних базах даних.
3. **Відсутність кваліфікованих консультантів та інформації, яка надається пацієнтам щодо діагностики, має негативні наслідки.** Пацієнти можуть не бажати приймати свій діагноз і вкладати час і гроші на відвідування клініки, подальші тести та лікування. Для продовження довгого процесу діагностики та лікування пацієнти потребують більш якісного консультування медичними працівниками; таке консультування повинно включати інформацію про діагностичну технологію та міркування щодо подальшого тестування.
4. **Постійне невикористання апаратів GeneXpert ускладнюється проблемами затримок через транспортування зразків, виходу з ладу модулів, нестачі картриджів або складних діагностичних алгоритмів**. Наявність місцевих засобів Cepheid є ключовим для ремонту. Однак велике навантаження та плинність кадрів у поєднанні з інфраструктурою та екологічними умовами все ще викликають часті виходи з ладу модулів, а ремонтні роботи можуть бути повільними або послуги вважатись недостатніми. Проблеми нестачі картриджів призводять до значних затримок та порушення робочих процесів, що, в свою чергу, призводить до недостатнього використання апаратів.
5. **Діагностичні алгоритми, яких легко дотримуватися у конкретному закладі (наприклад, перевірити всіх хворих на туберкульоз), є більш вірогідними для використання та вони розширюють можливості використання, але ця простота залежить від вартості та витрат**. Запаси картриджів або непомірні витрати можуть ускладнювати діагностичні алгоритми, роблячи їх менш можливими для дотримання, і, таким чином, недостатнього подальшого використання. В Уганді критерії придатності тестування Xpert повинні були тимчасово обмежитися певними групами пацієнтів через нестачу картриджів, що ускладнило алгоритм.
6. **Актуальні донорські угоди з урядами щодо впровадження нових діагностичних технологій не є достатньо прозорими, щоб громадянське суспільство могло нести відповідальність та слідкувати за ними**. Залучення громадянського суспільства до переговорів щодо угод та соціальних договорів на національному рівні та на місцевому рівні може підвищити відповідальність та швидкість реагування урядів, що призведе до вдосконалення процесів впровадження та доступу до діагностики.

**Вебдодаток 4.7**: Звіт про перспективи тестування Xpert: результати якісного дослідження.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.7 Підсумковий огляд змін у керівництві 2013 року та оновленому керівництві 2020 року** | | |
| **Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update (2013) *(12)*** | **Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update (2020) *(13)*** | **Зміни** |
| Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей  1. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, посіву та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дорослих людей, які підозрюються на наявність МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційований ТБ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних).  2. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, посіву та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дітей, які підозрюються на наявність МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  3. Xpert MTB/RIF може використовуватися замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у дорослих, які підозрюються на наявність ТБ (умовна рекомендація, що підтверджується ресурсами, висока якість доказових даних).  4. Xpert MTB/RIF може використовуватися замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у дітей, які підозрюються на наявність ТБ (умовна рекомендація, що підтверджується ресурсами, дуже низька якість доказових даних).  5. Xpert MTB/RIF може використовуватися в якості подальшого тесту на мікроскопію у дорослих людей, які підозрюються на ТБ, але без ризику виникнення МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, особливо коли необхідні подальші тестування для мазок-негативних зразків (умовна рекомендація, що підтверджує наслідки для ресурсів, висока якість доказових даних). | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів для дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та для виявлення стійкості до рифампіцину замість звичайної мікроскопії / посіву та ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту та помірна якість доказових даних щодо важливих для пацієнта результатів).  2. У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (<5 років після закінчення лікування) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (>5 років з моменту закінчення лікування) слід використовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічного ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту).  3. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та захворюванням на ТБ в анамнезі із закінченням лікування протягом останніх 5 років можна використовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні замість мікроскопії мазка / посіву та фенотипічного ТМЧ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту).  4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту на ТБ замість мікроскопії мазка / посіву у мокротинні (помірна якість доказових даних щодо точності тесту), шлунковому аспіраті (низька достовірність доказів щодо точності тесту), назофарингеальному аспіраті (помірна якість доказових даних щодо точності тесту) або зразках калу (низька якість доказових даних щодо точності тесту) (сильна рекомендація).  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ замість мікроскопії мазка / посіву у мокротинні (низька якість доказових даних щодо точності тесту) та назофарингеальному аспіраті (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) (сильна рекомендація). | 1. Сильна рекомендація щодо застосування Xpert MTB/RIF як первинного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у всіх дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.  2. Xpert Ultra рекомендується до застосування в якості первинного тесту на ТБ та стійкість до рифампіцину у всіх дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.  3. У дітей рекомендоване застосування Xpert MTB/RIF поширюється на шлунковий аспірат, носоглотковий аспірат та кал. Застосування Xpert Ultra поширюється на назофарингеальний аспірат. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update (2013) *(12)*** | **Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update (2020) *(13)*** | **Зміни** |
| Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей  1. Xpert MTB/RIF слід використовувати на перевагу звичайній мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у зразках СМР у пацієнтів, які підозрюються на туберкульозний менінгіт (сильна рекомендація з огляду на терміновість швидкої діагностики, дуже низька якість доказових даних).  2. Xpert MTB/RIF може використовуватися в якості замісного тесту у звичайній практиці (в тому числі звичайна мікроскопія, посів чи гістопатологія) для тестування конкретних зразків, взятих не з дихальних шляхів (лімфатичні вузли та інші тканини) у пацієнтів, які підозрюються на позалегеневий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів для дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ  1. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra слід застосовувати у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт (сильна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних для Xpert Ultra).  2. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту для відповідних форм позалегеневого ТБ (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у плевральній рідині; низька для аспірату лімфатичних вузлів, шлункової рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька для біопсії перикарда, лімфатичних вузлів).  3. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого туберкульозу Xpert Ultra може застосовуватися в аспіраті та біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  4. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для виявлення стійкості до рифампіцину замість посіву або ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту на Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних для Xpert Ultra).  5. У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися у крові в якості діагностичного тесту на дисемінований ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | 1. Підвищена якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF при використанні у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт.  2. Висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra при використанні у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт.  3. Використання Xpert MTB/RIF в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту на відповідну форму позалегеневого ТБ.  4. Використання Xpert Ultra в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту на відповідну форму позалегеневого ТБ.  5. Використання Xpert Ultra для виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ.  6. Використання Xpert MTB/RIF у крові для діагностики дисемінованого ТБ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update (2013) *(12)*** | **Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update (2020) *(13)*** | **Зміни** |
|  | Повторне тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивні результати первинного тесту Xpert Ultra, повторне тестування з Ultra застосовувати не можна (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту).  2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert MTB/RIF при початковому тесті повторне тестування з Xpert MTB/RIF у мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі не застосовується (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків).  3. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% та більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті може застосовуватися повторне тестування з Xpert MTB/RIF (за результатами двох тестів) у мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків).  4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert Ultra при первинному тесті повторне тестування з Xpert Ultra у мокротинні або назофарингеальному аспіраті застосовувати не можна (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту).  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert Ultra при першому тестуванні повторний один тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися у зразках мокротиння та назофарингеальному аспіраті (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | 1. Не рекомендується повторне застосування Xpert Ultra дорослим, у яких при первинному тестуванні Xpert Ultra було отримано позитивний результат.  2. Не рекомендується повторне застосування Xpert MTB/RIF дітям в умовах низького рівня поширеності захворюваності.  3. Рекомендовано повторне застосування Xpert MTB/RIF у дітей в умовах високого рівня поширеності захворюваності у зразках мокротиння, шлункової рідини, назофарингеальному аспіраті та калі.  4. Рекомендовано повторне застосування Xpert Ultra дітям в умовах як низького, так і високого рівня поширеності захворюваності у зразках мокротиння та назофарингеальному аспіраті. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update (2013) *(12)*** | **Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update (2020) *(13)*** | **Зміни** |
|  | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на легеневий ТБ серед загальної популяції дорослих, дорослих з ознаками та симптомами ТБ або рентгенограмою грудної клітки з патологіями легень, або обома  1. Серед загальної популяції дорослих, які мали ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігається патологія легенів, або обидва варіанти, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra можуть замінити культуральний тест, який робиться в якості первинного тесту на легеневий ТБ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra).  2. Серед загальної популяції дорослих, які мали або позитивний скрин симптомів ТБ, на рентгенографії грудної клітки яких спостерігається патологія легень, або і тим, і тим, може бути використаний один тест Xpert Ultra, а не два тести Xpert Ultra в якості первинного тесту на легеневий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | Умовна рекомендація щодо використання Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для індивідуального ведення випадків у осіб з рентгенологічними патологіями (але не в обстеженнях, що оцінюють рівень захворюваності). |
|  | Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ може використовуватися Truenat MTB або MTB Plus, а не мікроскопія мазка/бакпосів (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту).  2. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та позитивним результатом Truenat MTB або MTB Plus, в якості первинного тесту на стійкість до рифампіцину може використовуватися Truenat MTB-RIF Dx (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | 1. В якості первинного тесту на ТБ рекомендуються новітні молекулярні тести Truenat MTB та MTB Plus.  2. Новий молекулярний аналіз Truenat MTB-RIF Dx рекомендується в якості первинного тесту на стійкість до рифампіцину у осіб, які мають позитивний результат Truenat MTB або MTB Plus. |
| СМР: спинномозкова рідина; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; MЛС-TБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; ТБ: туберкульоз. | | |

|  |
| --- |
| **Розділ 2. Петльова ізотермічна ампліфікація**  Принцип дії комерційного молекулярного аналізу для виявлення комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (MTБК), для якого використовується набір LoopampTM (Eiken Chemical Company, Токіо, Японія), ґрунтується на реакції петльової ізотермічної ампліфікації (LAMP). Його називають TВ-LAMP, і це мануальний аналіз, для проведення якого потрібно менше 1 години, а читати його результати можна неозброєним оком під УФ-світлом. Оскільки він потребує незначної кількості оснащення і є порівняно простим у використанні, TB-LAMP розглядається як швидкий діагностичний тест, який стане альтернативою мікроскопії мазка в умовах обмежених ресурсів. Методи LAMP використовувались для виявлення малярії та декількох забутих тропічних захворювань.  У 2012 році ВООЗ скликала групу ГРК, яка визнала TB-LAMP як такий, що пропонує мануальний молекулярний підхід до виявлення ТБ, який, можливо, буде застосовуватися у лабораторіях мікроскопії периферійного рівня після того, як лаборанти пройдуть належну підготовку. Переваги TB-LAMP полягають у тому, що він має відносно високу пропускну здатність, не потребує використання складних інструментів, а також має вимоги до біобезпеки, аналогічні вимогам мікроскопії мазка мокротиння. З 2012 року було проведено близько 20 додаткових досліджень у 17 країнах. У січні 2016 року ВООЗ скликала засідання ГРК для розгляду даних систематичного огляду та метааналізу даних окремих учасників цих досліджень. |
| **2.1 Рекомендації** |
| 2.2 TB-LAMP може використовуватися як замісний тест для мікроскопії мазка мокротиння для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*  2.3 TB-LAMP може використовуватися у якості подальшого тесту для мікроскопії мазка у дорослих з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність легеневого ТБ, особливо коли необхідно додаткове тестування зразків негативного мазка мокротиння. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)* |

**2.2 Примітки**

1. Ці рекомендації стосуються умов, за яких можна проводити звичайну мікроскопію мазка мокротиння.
2. TB-LAMP не повинен використовуватися замість молекулярних швидких тестів, за допомогою яких виявляють ТБ та стійкість до рифампіцину, особливо серед популяцій, що схильні до МЛС-ТБ.
3. Тест має обмежене додаткове діагностичне значення для мікроскопії мазка мокротиння для тестування ЛЖВ, які мають ознаки та симптоми, що свідчать про наявність ТБ.
4. Ці рекомендації стосуються лише застосування TB-LAMP для тестування зразків мокротиння у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність легеневого ТБ.
5. З огляду на узагальнені дані дорослих, ці рекомендації екстраполюються на використання TB-LAMP у дітей, але з урахуванням труднощів зі збиранням зразків мокротиння у дітей.

**2.3 Опис тестів**

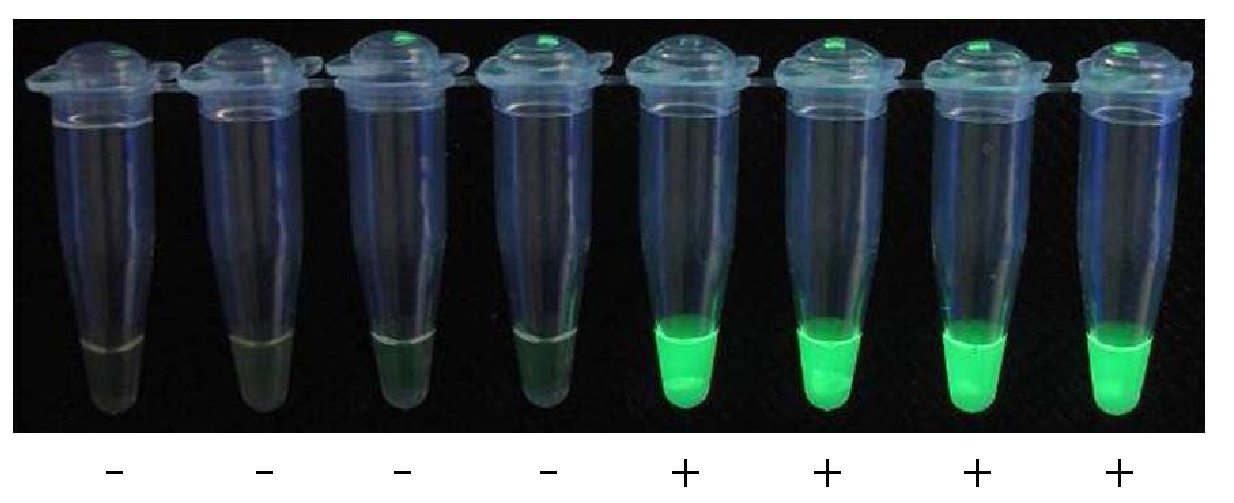
Основна реакція ампліфікації вимагає чотирьох типів праймерів, які є комплементарними до шести областей цільового гена. При температурі приблизно 65°С дволанцюгова ДНК знаходиться в стані динамічної рівноваги, і один з праймерів LAMP може ренатурувати комплементарну послідовність дволанцюгової цільової ДНК, ініціюючи синтез ДНК з полімеразою ДНК; активність витіснення ланцюга

потім витісняє і вивільняє одноланцюгову ДНК. Завдяки комплементарності 5’-кінцевого переднього внутрішнього праймера (відомого як FIP) і зворотного внутрішнього праймера (BIP) у сусідніх областях цільового амплікона утворюються петлеподібні структури. Це дозволяє формувати різні розміри структур, що складаються з поперемінно перевернутих повторів цільової послідовності на одному ланцюгу, що формуються у швидкій послідовності.

Додавання петельних праймерів, які містять комплементарні одноланцюговій петлевій області на 5’-кінцевій структурі шпилькоподібні послідовності, прискорюють реакцію, забезпечуючи більшу кількість вихідних точок синтезу ДНК. За допомогою циклічних праймерів можна досягти ампліфікації у 109–1010 разів протягом 15–30 хвилин. Оцінювана версія TB-LAMP включає циклічні праймери загалом на шість праймерів, що зв’язуються з вісьмома місцями. Ця вимога до однорідних послідовностей на кількох ділянках зв’язування зберігає специфічність аналізу навіть за відсутності зонда.

Метод LAMP є відносно нечутливим до накопичення ДНК та побічних продуктів ДНК (пірофосфатні солі), тому реакція триває до утворення великої кількості амплікона. Ця особливість дозволяє візуально виявити успішну ампліфікацію за допомогою дволанцюгових ДНК-зв’язувальних барвників, таких як SYBR зелений, шляхом виявлення помутніння, спричиненого осадженням пірофосфату магнію, або за допомогою неінгібіторного флуоресцентного реагенту, який гаситься у присутності двовалентних катіонів. На Рис. 2.1 показано кальцеїн, не погашений через засвоєння пірофосфатом двовалентних катіонів, що флуоресцують в УФ-світлі. Мутний, флуоресцентний продукт легко побачити неозброєним оком.

**Рис. 2.1. Візуальне відображення результатів TB-LAMP в УФ-світлі**



LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; ТБ: туберкульоз; УФ: ультрафіолетове світло.

Процедура проведення тесту має три основні етапи ([Рис. 2.2](#bookmark12)):

1. Підготовка зразків – бактерії піддають термічній обробці для інактивації та лізису. Цей етап також включає екстракцію ДНК.
2. Ампліфікація – зразок поміщають в нагрівальний блок при температурі 67°C. За цієї температури фермент полімерази підсилює цільову ДНК.
3. Візуалізація – у пробірці міститься дволанцюгова молекула, що зв’язує ДНК, яка буде світитися під впливом ультрафіолетового світла, що означає, що виявлення може бути легко здійснено неозброєним оком.

|  |
| --- |
| **Рис. 2.2. Опис послідовності дій при виконанні тесту TB-LAMP** |
| **Послідовність дій при виконанні тесту TB-LAMP**  **2. Екстракція ДНК за допомогою набору LoopampTM PURE**  Представлено візуалізовану послідовність дій. Завжди користуйтеся останніми версіями «Інструкції з використання».  Інкубуйте реакційну пробірку за температури 67°С протягом 40 хв. у реакційному блоці. Інактивація проводиться  шляхом подальшої стадії інкубації за температури 80°С протягом 5 хв.  **Використовуйте піпетку-60 для повільного збору**  **найбільш гнійної порції кожного зразка мокротиння. Потріть кінчиком піпетки по дну чашки, щоб уникнути і вирізати ланцюги.**  **4. Читання результату**  Позитивні результати світяться зеленим.  Вставте трубку у вимірювальний пристрій та увімкніть УФ-світло.  Струшуйте реакційну пробірку до тих пір,  поки реакційна суміш не збереться на дні.  Змішайте вміст пробірки, перевернувши п’ять разів.  Інкубуйте пробірку догори дном,  поки температура досягне необхідної величини для відновлення реагентів у ковпачку.  Зніміть ковпачок адсорбентної трубки, але не викидайте його  Накрутіть нагрівальну трубку на адсорбентну трубку.  Змішайте лізовану пробу з  порошком у пробірці для проведення адсорбції, ретельно струшуючи.  Струшуйте пробірку до отримання розчину молочного кольору.  Накрутіть ковпачок для ін’єкцій на іншу сторону пробірки для проведення адсорбції.  Екстрагують 30 мкл ДНК безпосередньо  в реакційну пробірку, видавлюючи пробірку для проведення адсорбції.  Інкубуйте трубку в нагрівальному агрегаті HumaLoop T за температури 90°C протягом 5 хв.  Змішайте вміст пробірки, струшуючи її.  Повільно помістіть зразок у нагрівальну трубку. Повільно промийте кінчик один раз, щоб видалити мокротиння.  **Перенесіть 60 мкл мокротиння.**  **Зніміть ковпачок, щоб відкрити нагрівальну трубку з набору для екстракції ДНК Loopamp™ PURE.**  **3. Петльова ізотермічна ампліфікація**  **1. Передача зразків та лізис** |
| LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; ТБ: туберкульоз.  Джерело: Courtesy of Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH |
| **2.4 Обґрунтування та докази** |
| Розглянуті дані та це керівництво щодо політики застосовуються лише до використання комерційного ручного аналізу TB-LAMP. Відповідно до стандартів ВООЗ щодо оцінки даних при формулюванні рекомендацій щодо політики,застосовувався підхід GRADE. GRADE забезпечує структуровану основу для визначення якості даних та надання інформації про силу рекомендацій, використовуючи питання PICO, погоджені ГРК. PICO посилається на наступні чотири елементи, які слід включити до питань, що регулюють систематичний пошук даних: *популяція*, на яку спрямовано дію чи заходи (у випадку систематичного огляду точності діагностичних тестів, P – це популяція, яка вивчається), *заходи* (I – індексний тест), *порівняння* (C – порівняльний тест або тести) та результат (O – це зазвичай чутливість та специфічність). Питання PICO для огляду наведено у [Вставці 2.1](#bookmark13). |

|  |
| --- |
| **Вставка 2.1. Питання PICO, відповідь на які має надати ГРК**   1. Яка діагностична точність TB-LAMP для виявлення легеневого ТБ у дорослих, коли TB-LAMP використовується в якості замісного тесту для мікроскопії мазка мокротиння порівняно з посівом в якості референс стандарту? (Результати були стратифіковані за ВІЛ-статусом). 2. Яка діагностична точність TB-LAMP для виявлення легеневого ТБ у дорослих, коли TB-LAMP використовується в якості додаткового тесту після отримання негативного результату мікроскопії мазка мокротиння порівняно з посівом в якості референс стандарту? 3. Яка різниця в діагностичній точності між TB-LAMP та тестом Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, США) для виявлення легеневого ТБ щодо мікобактеріального посіву серед усіх дорослих? 4. Яка частка невизначених або недійсних результатів, коли TB-LAMP використовується для виявлення легеневого ТБ серед усіх дорослих та серед ВІЛ-позитивних дорослих? |
|  |

Огляд включав усі перспективні дослідження, які оцінювали використання TB-LAMP на зразках мокротиння у дорослих з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на легеневий ТБ, які проводилися в умовах із проміжним або високим рівнем захворюваності на ТБ. Було визначено двадцять досліджень, включаючи всі дослідження, які були безпосередньо проведені FIND або фінансувалися FIND після подання заявок. Учасники дослідження, яких не могли класифікувати як таких, що мають позитивний або негативний результат аналізу на ТБ на основі описаних нижче референс стандартів, були виключені.

Для класифікації статусу наявності ТБ використовували перелічені нижче референс стандарти мікобактеріального посіву. В дослідженнях, які відповідали критеріям відбору, проводили один або кілька посівів мокротиння у твердих середовищах (Левенштайн-Дженсен (Löwenstein–Jensen)) або у рідких середовищах, використовуючи мікобактеріальну індикаторну пробірку для росту BACTEC™ (MGIT; Becton Dickinson, Franklin Lakes, США), або у рідких і твердих середовищах. Для врахування різної кількості посівів, проведених в ході досліджень, та різної кількості результатів посівів, доступних для учасників, для оцінки діагностичної точності були використані три ієрархічні орієнтири на основі посівів.

**Стандарт 1** містив:

* ТБ: принаймні одна позитивна культура була з підтвердженим MTBК методом тестування.
* ТБ відсутній: на двох різних зразках мокротиння відсутні позитивні та є принаймні два негативні результати посівів.

**Стандарт 2** містив:

* ТБ: принаймні одна позитивна культура була з підтвердженим MTBК методом тестування.
* ТБ відсутній: На хоча б одному зразку мокротиння відсутні позитивні та є принаймні два негативні результати посівів.

**Стандарт 3** містив:

* ТБ: принаймні одна позитивна культура була з підтвердженим MTBК методом тестування.
* ТБ відсутній: Відсутні позитивні та є принаймні один негативний результат посівів.

В усіх трьох стандартах очікується компроміс між результатом підтвердженого діагнозу ТБ (найвищий – за Стандартом 1 та найнижчий – за Стандартом 3) та кількістю досліджень або учасників, що брали участь в аналізі (найнижчий – за Стандартом 1 та найвищий – за Стандартом 3). Таким чином, використовуючи Стандарт 1, можливість отримання хибнонегативних результатів індексного тестування є найвищою, а для хибнопозитивних результатів індексного тестування – найнижчою. Також, використовуючи Стандарт 1, очікується, що кількість врахованих досліджень та учасників, які брали участь у дослідженні, буде найменшою, оскільки вона виключає дослідження, які проводилися лише на одному посіві, та учасників дослідження, для яких був доступний лише один негативний результат посіву через зараження посіву; і навпаки, використовуючи Стандарт 3, кількість досліджень та учасників дослідження є найвищою.

З 4760 дорослих, які відповідають критеріям відбору для включення до аналізу, 1810 учасників (38%) у семи дослідженнях отримали статус «Стандарт 1», 3110 учасників (65%) у 10 дослідженнях отримали статус «Стандарт 2», та 4596 учасників (97%) у 13 – отримали статус «Стандарт 3» (Табл. 2.1).

Ефективність тесту була розрахована за допомогою трьох різних референс стандартів для наступних сценаріїв:

1. TB-LAMP в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння;
2. TB-LAMP в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння серед ЛЖВ;
3. TB-LAMP в якості додаткового тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння в осіб з негативним результатом; та
4. TB-LAMP при рівних умовах порівняння з Xpert MTB/RIF.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1. TB-LAMP в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка: оцінки об’єднаної чутливості та специфічності** | | | |
|  | **Референс стандартa** | **Об’єднана чутливістьб** | **Об’єднана специфічністьб** |
| **Заміна мікроскопії мазка мокротиння** | Стандарт 1 | 77,7 (71,2-83,0) | 98,1 (95,7-99,2) |
| Стандарт 2 | 76,0 (69,9-81,2) | 98,0 (96,0-99,0) |
| Стандарт 3 | 80,3 (70,3-87,5) | 97,7 (96,1-98,7) |
| **Заміна мікроскопії мазка для ЛЖВ** | Стандарт 1 | н/з | н/з |
| Стандарт 2 | 63,8 (49,0-76,4) | 98,8 (85,1-99,9) |
| Стандарт 3 | 73,4 (51,9-87,6) | 95,0 (64,0-99,5) |
| **Додатковий тест для мікроскопії мазка мокротиння в осіб з негативним результатом** | Стандарт 1 | 42,1 (30,0-55,3) | 98,4 (95,9-99,4) |
| Стандарт 2 | 42,2 (27,9-57,9) | 98,0 (96,0-99,0) |
| Стандарт 3 | 40,3 (27,9-54,0) | 97,7 (96,1-98,6) |
| **Порівняно з Xpert MTB/RIF** | Стандарт 1 | 81,1 (70,6-88,5) | 98,2 (95,9-99,2) |
| Стандарт 2 | 80,4 (73,4-85,9) | 97,4 (94,9-98,7) |
| Стандарт 3 | 84,0 (75,6-90,0) | 97,2 (94,4-98,6) |
| LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; н/з: не застосовується; ЛЖВ: люди, які живуть з вірусом імунодефіциту людини; SSM: мікроскопія мазка мокротиння; ТБ: туберкульоз.  a Всі референс стандарти класифікують хворих на ТБ наступним чином: якщо у ≥1 позитивному результаті посіву було підтверджено *M. tuberculosis* методом тестування. Щоб віднести пацієнта до осіб без підтвердженого захворювання на туберкульоз, у нього не повинно бути позитивних та (i) принаймні двох негативних результатів посівів на двох різних зразках мокротиння (Стандарт 1), (ii) щонайменше двох негативних результатів посівів на одних і тих же зразках мокротиння (Стандарт 2) або (iii) принаймні один негативний результат посіву (Стандарт 3).  б Значення – це відсотки (95% довірчі інтервали). | | | |

**2.5 Аналіз економічної ефективності**

Для аналізу витрат було проведено аналіз мікровитрат за принципом «знизу вгору» – метою було визначити, виміряти та оцінити всі ресурси, що мають значення для забезпечення TB-LAMP та тестами Xpert MTB/RIF як звичайними діагностичними тестами у периферійних лабораторіях Малаві та В’єтнаму. Дві стратегії TB-LAMP (використовувані в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння і в якості додаткового тесту до мікроскопії мазка мокротиння для подальшого тестування у пацієнтів з негативним результатом мазка) порівнювали з алгоритмом базового випадку з мазком мокротиння, мікроскопією мазка з подальшим клінічним діагнозом у пацієнтів з негативним результатом мікроскопії.

Середньозважений показник на тест TB-LAMP становив 13,78–16,22 дол. США, а для тесту Xpert MTB/RIF – 19,17–28,34 дол. США, коли ці тести використовувались в якості звичайних діагностичних тестів в усіх лабораторіях периферійного рівня в обох країнах. Витрати першого року, необхідні для впровадження в периферійні лабораторії із середнім навантаженням (10–15 тестів мікроскопії мазка мокротиння на день) у В’єтнамі, склали 26 917 доларів США для TB-LAMP та 43 325 доларів США для тесту Xpert MTB/RIF. Ці витрати були приблизно на 3000 доларів США нижчі у Малаві через менші експлуатаційні витрати та витрати на персонал. Аналогічно, TB-LAMP був значно дешевшим для впровадження, становивши 9,33% звітного гнучкого бюджету на 2014 рік, у Малаві та 17,2% у В’єтнамі; для порівняння: впровадження тесту Xpert MTB/RIF становило 18% звітного гнучкого бюджету для боротьби з ТБ у Малаві та 37% у В’єтнамі. В ході аналізу економічної ефективності обидва сценарії TB-LAMP покращили рівень виявлення випадків захворювання, і обидві стратегії були економічно ефективними у порівнянні з пороговими рівнями готовності ВООЗ.

Результати аналізу економічної ефективності свідчать про те, що TB-LAMP є потенційно ефективною альтернативою базовому випадку мікроскопії мазка мокротиння та клінічної діагностики в умовах, коли тест Xpert MTB/RIF не може бути проведений через інфраструктурні вимоги, включаючи безперервне живлення. Однак враховуючи нездатність TB-LAMP виявити рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ) та його неоптимальну чутливість до виявлення ТБ серед ЛЖВ, національні розробники політики повинні обережно оцінювати придатність до експлуатації та фактори вартості перед впровадженням цієї технології.

**2.6 Міркування щодо впровадження**

Систематичний огляд підтримує використання TB-LAMP в якості замісного тесту для мікроскопії мазка, для діагностики легеневого ТБ у країнах з проміжним або високим рівнем захворюваності на туберкульоз. Однак тест Xpert MTB/RIF повинен залишатися кращим діагностичним тестом для тих, у кого підозрюється ТБ, за умови наявності достатніх ресурсів та інфраструктури для підтримки його проведення, враховуючи дані, його здатність одночасно ідентифікувати стійкість до рифампіцину та той факт, що він автоматизований.

* Для реалізації TB-LAMP потрібно вирішити кілька оперативних питань, таких як, наприклад, потреба в електроенергії, відповідне зберігання та утилізація відходів, моніторинг запасів та контроль температури у місцях зберігання, коли температури перевищують рекомендації виробника (зараз це 30°C для TB-LAMP).
* TB-LAMP розроблений та оцінений для виявлення *M. tuberculosis* у зразках мокротиння. Його використання в інших зразках (наприклад, в сечі, сироватці, плазмі крові, СМР чи інших рідинах організму) не було оцінене належним чином.
* Прийняття TB-LAMP не виключає необхідності проведення мікроскопії мазка, яка повинна використовуватися для контролю за лікуванням хворих на ТБ. Однак попит на звичайну мікроскопію мокротиння може зменшитися в умовах, коли TB-LAMP повністю або частково замінює звичайну мікроскопію мокротиння.
* TB-LAMP не повинен замінювати тест Xpert MTB/RIF, оскільки останній одночасно виявляє *M. tuberculosis* та стійкість до рифампіцину, є автоматизованим і порівняно простим у виконанні.
* В умовах, коли тест Xpert MTB/RIF неможливо здійснити (наприклад, через невідповідне електропостачання або надмірну температуру, вологість чи пил), TB-LAMP може бути прийнятною альтернативою.

**Розділ 3. LPA першого ряду**

У 2008 р. ВООЗ схвалила використання комерційних LPA для виявлення MTBК у поєднанні зі стійкістю до рифампіцину та ізоніазиду у позитивних зразках мокротиння (пряме тестування) та в посівних ізолятах MTBК (непряме тестування). Під час проведення систематичного огляду того часу оцінювалася діагностична точність двох комерційно доступних LPA – аналізу INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Гент, Бельгія) та GenoType® MTBDR*plus* (версія 1), далі – Hain, версія 1 – та отримані дані подавалися на схвалення ВООЗ *(14, 15)*. Відмінну точність було зареєстровано для обох тестів на виявлення стійкості до рифампіцину, проте їх діагностична точність щодо стійкості до ізоніазиду мала нижчу чутливість, незважаючи на високу специфічність. Оскільки було недостатньо даних, які дозволяли б провести стратифікацію за статусом мазка, рекомендація ВООЗ щодо використання LPA обмежувалася ізолятами посіву або позитивними результатами мазка зразками мокротиння. Подальші дані були опубліковані про використання LPA; розроблені новіші версії технології LPA, такі як Hain GenoType MTBDR*plus* версія 2, далі – Hain, версія 2; та інші виробники вийшли на ринок, включаючи Nipro (Токіо, Японія), який розробив Genoscholar ™ NTM + MDRTB II, далі – Nipro.

У 2015 році FIND оцінив LPA Nipro та Hain версії 2 та порівняв їх з Hain версії 1. Дослідження продемонструвало еквівалентність між цими трьома доступними у продажу тест-системами LPA для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду *(4)*.

|  |
| --- |
| **3.1 Рекомендації** |
| 3.1 Для осіб з позитивним мазком мокротиння або культивованим ізолятом МТБК комерційні молекулярні LPA можуть використовуватися в якості первинного тесту замість ТМЧ на основі фенотипічної культури для виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. *(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**3.2 Примітки**

1. Ці рекомендації стосуються використання LPA для тестування позитивних результатів мікроскопії зразків мокротиння (пряме тестування) та культуральних ізолятів МТБК (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок.
2. LPA не рекомендується проводити для прямого тестування зразків негативного мазка мокротиння.
3. Ці рекомендації стосуються виявлення МТБК та діагностики МЛС-ТБ, але визнають, що точність виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду відрізняється, а отже, і точність діагнозу МЛС-ТБ в цілому знижується.
4. Ці рекомендації не виключають потреби у звичайному ТМЧ на основі бакпосіву, який буде необхідний для визначення стійкості до інших протитуберкульозних засобів та контролю за появою додаткової медикаментозної резистентності.
5. Звичайний ТМЧ на основі посіву на ізоніазид все ще може використовуватися для оцінки пацієнтів, коли результат LPA не виявляє стійкості до ізоніазиду. Це особливо важливо у популяціях з високою ймовірністю стійкості до ізоніазиду.
6. Ці рекомендації стосуються використання LPA у дітей на основі узагальнення даних дорослих.

**3.3 Опис тестів**

LPA – це сімейство тестів на основі ДНК-смужок, які можуть виявити штам МТБК та визначити його профіль медикаментозної резистентності за схемою зв’язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) зондами, орієнтованими на наступне: конкретні частини геному МТБК (для виявлення МТБК), найбільш поширені мутації, пов’язані зі стійкістю, до агентів першого та другого ряду або відповідна послідовність ДНК дикого типу (для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів) *(3)*.

LPA засновані на технології зворотної гібридизації ДНК-смужок і включають три етапи: Екстракцію ДНК з ізолятів культури *M. Tuberculosis* або безпосередньо зі зразків пацієнта з подальшою мультиплексною ампліфікацією ПЛР, а потім зворотною гібридизацією з візуалізацією зв’язування амплікона (або його відсутності) на зонди дикого типу та мутації *(4)*.

Хоча LPA є технічно складнішими, ніж тест Xpert MTB/RIF, вони можуть виявляти стійкість до ізоніазидів. Платформи для тестування розроблені для референс-лабораторії і тому є найбільш застосовними для країн з високим рівнем захворюваності на ТБ. Результати можна отримати за 5 годин.

Деякі з цих етапів можна автоматизувати, зробивши метод більш швидким і надійним, а також зменшивши ризик зараження.

Аналізи Hain версії 1 та версії 2 включають зонди *rpoB* для виявлення стійкості до рифампіцину, зонди *katG* для виявлення мутацій, асоційованих з високим рівнем стійкості до ізоніазидів, та промоторні зонди *inhA* для виявлення мутацій, як правило, пов’язаних із стійкістю до ізоніазидів низького рівня. Зонди, що використовуються для виявлення дикого типу та специфічних мутацій, однакові для обох версій LPA Hain ([Рис. 3.1a](#bookmark15)).

Аналогічно, аналіз Nipro дозволяє ідентифікувати МТБК та стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Аналіз Nipro також відрізняє *M. avium*, *M. Intracellulare* та *M. kansasii* від інших нетуберкульозних мікобактерій ([Рис. 3.1б](#bookmark15)).

Промоторні зонди мутації *rpoB*, *katG* та *inhA* однакові для трьох аналізів, за винятком мутації *katG* S315N, яка включена в аналіз Nipro, але не в Hain версії 1 чи версії 2. Існують деякі незначні зміни у кодонових областях, охоплених для дикого типу, серед Hain версій 1 та версії 2 та Nipro.

|  |
| --- |
| **Рис. 3.1. Приклади показань зчитування смужки лінійного зонд-аналізу: (a) Hain GenoType MTBDRplus версії 1 та версії 2 (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина) та (б) діагностичний набір 2 Nipro NTM + MDRTB (Nipro, Токіо, Японія)** |
| зонд R8a katG  зонд R8b katG  зонд R2 rpoB  зонд R4a rpoB  зонд R4b rpoB  зонд R5 rpoB  зонд R6a inhA  зонд R6b inhA  зонд R6c inhA  зонд R6d inhA  зонд avi  зонд int  зонд kan  зонд TБ  локусний контроль katG  зонд S7 katG  зонд S8 katG  зонд S9 katG  зонд S10 katG    локусний контроль inhA  зонд S6 inhA  локусний контроль rpoB  зонд SI1 rpoB  зонд S2 rpoB  зонд S3 rpoB  зонд S4 rpoB  зонд S5 rpoB  Контроль фарбування  Контроль ампліфікації  Стійкість  локусний контроль inhA  inhA дикого типу зонд 1 (inhA Д1)  inhA дикого типу зонд 2 (inhA Д2)  inhA мутаційний зонд 1 (inhA МУТ1)  inhA мутаційний зонд 2 (inhA МУТ2)  inhA мутаційний зонд 3А (inhA МУТ3А)  inhA мутаційний зонд 3В (inhA МУТ3В)  пофарбований маркер  локусний контроль katG  katG дикого типу зонд (katG ДТ)  katG мутаційний зонд 1 (katG МУТ1)  katG мутаційний зонд 2 (katG МУТ2)  локусний контроль rpoB  rpoB дикого типу зонд 1 (rpoB ДТ1)  rpoB дикого типу зонд 2 (rpoB ДТ2)  rpoB дикого типу зонд 3 (rpoB ДТ3)  rpoB дикого типу зонд 4 (rpoB ДТ4)  rpoB дикого типу зонд 5 (rpoB ДТ5)  rpoB дикого типу зонд 6 (rpoB ДТ6)  rpoB дикого типу зонд 7 (rpoB ДТ7)  rpoB дикого типу зонд 8 (rpoB ДТ8)  rpoB мутаційний зонд 1 (rpoB МУТ1)  rpoB мутаційний зонд 2А (rpoB МУТ2А)  rpoB мутаційний зонд 2В (rpoB МУТ2В)  rpoB мутаційний зонд 3 (rpoB МУТ3)  Контроль кон’югації [CCI  Контроль ампліфікації IACI  Комплекс M. *Tuberculosis* (ТУБ) |
| Джерело: Courtesy of the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). |

**3.4 Обґрунтування та докази**

У 2015 році ВООЗ замовила оновлений систематичний огляд точності комерційних LPA для виявлення МТБК та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Всього було виявлено 74 дослідження, що включають 94 унікальні набори даних (див. **Додаток 1.3**). З цих 94 наборів даних 83 давали оцінку аналізам Hain версії 1, п’ять – Hain версії 2, а шість – аналізові Nipro. Тільки в одному з досліджень було проведено тестування з порівнянням всіх трьох цільових ЛПА в однакових умовах на безпосередньо випробуваних клінічних зразках та непрямо випробуваних ізолятах, і ці дані були включені у шість окремих наборів даних *(16)*. У жодному дослідженні не проводилося тестування LPA на зразках та культуральних ізолятах у тих самих пацієнтів, що не виключало прямих порівнянь дослідження.

Після систематичного огляду, проведеного у 2015 році, у березні 2016 року за рішенням Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ було скликано ГРК з метою проведення оцінки даних та оновлення рекомендацій щодо політики 2008 року про використання комерційних LPA для виявлення МТБК та стійкості до ізоніазиду та рифампіцину. Питання PICO наведено у [Вставці 3.1](#bookmark16).

LPA порівнювали з референс стандартом ТМЧ на основі фенотипічного посіву та складеним еталонним стандартом, який поєднував результати генетичного секвенування з результатами ТМЧ на основі фенотипічного посіву. Фенотипічний ТМЧ був основним референс стандартом, застосовуваним до всіх учасників для всіх аналізів. Ці аналізи були стратифіковані, по-перше, за чутливістю або стійкістю до рифампіцину або ізоніазиду (або обох) та, по-друге, за типом тестування LPA (непряме тестування або пряме тестування).

|  |
| --- |
| 1. Чи слід використовувати LPA для прийняття клінічних рішень щодо використання рифампіцину при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культуральних ізолятів у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ? 2. Чи слід використовувати LPA для прийняття клінічних рішень щодо використання ізоніазиду при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культуральних ізолятів у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ? 3. Чи слід використовувати LPA для діагностики МЛС-ТБ у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ? 4. Чи слід застосовувати LPA для діагностики ТБ у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ, але чиї результати мазка мокротиння негативні?   **Вставка 3.1. Питання PICO** |
| Кілька досліджень свідчили або про чутливість (відсутні істинно негативні і хибнопозитивні результати), або про специфічність (відсутні істинно позитивні і хибнонегативні результати), але не про обидва. Для цих досліджень був проведений однофакторний метааналіз випадкових ефектів оцінок чутливості або специфічності окремо для оптимального використання даних. Результати однофакторного аналізу (з використанням всіх досліджень) порівнювали з результатами двофакторного аналізу підмножини досліджень, що сприяло оцінкам як чутливості, так і специфічності.  Якщо було щонайменше чотири дослідження для індексних тестів із даними, які свідчили лише про чутливість або специфічність, для оцінки однієї сумарної оцінки проводили однофакторний метааналіз випадкових ефектів, не допускаючи кореляції між чутливістю та специфічністю. У випадках, коли було менше чотирьох досліджень, або коли на форест-діаграмах, які представляють результати метааналізу, було виявлено істотну неоднорідність, яка перешкоджала метааналізу, для цих індексних тестів проводили описовий аналіз. Форест-діаграми візуально оцінювалися на гетерогенність серед досліджень в рамках кожного індексного тесту та в підсумкових графіках, на мінливість в оцінках та ширину області прогнозування (ширша область прогнозування передбачає більшу неоднорідність).  Виконання тестів узагальнено в [Таблиці 3.1](#bookmark17). Результати ґрунтуються на різній кількості досліджень та протестованих зразків. В деяких випадках для метааналізу було доступно занадто мало досліджень. Результати єдиного порівняння трьох тестів в однакових умовах представлені в правих колонках для порівняння. Наведені дані – це всі порівняння з ТМЧ на основі фенотипічного посіву в якості референс стандарту. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taблиця 3.1. Виконання трьох тестів LPA для виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду з ТМЧ на основі фенотипічного посіву в якості референс стандарту** | | | | | |
|  |  | **Meta-analysis pooled performance** | | **Nathavitharana et al. 2017 (16)a** | |
|  | **Лінійний зонд-аналіз** | **Чутливість (%)b** | **Специфічність (%)** | **Чутливість (%)** | **Специфічність (%)** |
| **Рифампіцин**  **Зразки**  **мокротиння** | Hain версії 1 | 96,8 (94,7-98,1) | 98,1 (96,9-98,8) | 97,1 (93,3-99,0) | 97,1 (94,3-98,7) |
| Hain версії 2 | 95,8 (92,6-97,6) | 98,4 (96,9-99,2) | 98,2 (95,0-99,6) | 97,8 (95,3-99,2) |
| Nipro | 75-100в | 96,5-100в | 96,5 (92,5-98,7) | 97,5 (94,8-99,0) |
| **Ізоніазид**  **Зразки**  **мокротиння** | Hain версії 1 | 88,4 (84,4-91,6) | 98,3 (97,4-98,9) | 94,4 (90,2-97,2) | 96,4 (93,2-98,3) |
| Hain версії 2 | 94,5 (91,4-96,5) | 99,3 (92,6-100,0) | 95,4 (91,5-97,9) | 98,8 (96,5-99,8) |
| Nipro | 50-94,9в | 96,5-97,8в | 94,9 (90,9-97,5) | 97,6 (94,8-99,1) |
| **Рифампіцин**  **ізоляти**  **посіву** | Hain версії 1 | 97,3 (95,7-98,3) | 99,5 (98,8-98,8) | 91,3 (86,0-95,0) | 97,1 (94,3-98,7) |
| Hain версії 2 | 91.3г | 98.0г | 91,3 (86,0-95,0) | 97,1 (94,3-98,7) |
| Nipro | 92.8-98.9 в | 97,3-98,2в | 92,4 (87,4-95,9) | 97,5 (94,3-99,2) |
| **Ізоніазид**  **ізоляти**  **посіву** | Hain версії 1 | 91,5 (89,0-93,5) | 99,8 (99,3-100) | 89,4 (84,3-93,3) | 98,9 (96,0-99,9) |
| Hain версії 2 | 89.4г | 98.9г | 89,4 (84,3-93,3) | 98,9 (96,0-99,9) |
| Nipro | 61.6-91.6в | 99,4-100в | 89,9 (84,9-93,8) | 99,4 (96,9-100) |
| ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; LPA: лінійний зонд-аналіз.  a Результати порівняльного дослідження трьох LPA від Nathavitharana et al. 2017. *(16)*  б Значення чутливості та специфічності показано з 95% довірчим інтервалом у дужках.  в Менше чотирьох досліджень – метааналіз не можливий.  г Одне дослідження. | | | | | |

**3.5 Міркування щодо впровадження**

Використання LPA для виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазидів не виключає потреби у здатності до звичайного посіву та ТМЧ. ТМЧ на основі посіву та фенотипічного посіву відіграє вирішальну роль у моніторингу результатів лікування пацієнтів та виявленої додаткової стійкості до препаратів другого ряду.

* LPA необхідно вводити поетапно, починаючи з національних або центральних референс-лабораторій або тих, хто має перевірені можливості проводити молекулярні тестування. Розширення може розглядатися в рамках планів країни щодо покращення матеріально-технічної бази лабораторій, наявності відповідного персоналу в периферійних центрах та якості системи транспортування зразків.
* Слід забезпечити належну та відповідну лабораторну інфраструктуру та обладнання, щоб забезпечити дотримання необхідних запобіжних заходів щодо біобезпеки та запобігання зараженню – обробку зразків для посіву та процедури поводження з посівами слід проводити в кабінетах біологічної безпеки в лабораторіях, що захищені від зараження ТБ.
* Для проведення LPA на базі лабораторій потрібно оснастити щонайменше три окремі приміщення: для екстракції ДНК, попередньої ампліфікації та процедур ампліфікації та післяампліфікації. Щоб уникнути зараження, доступ до приміщень, де проводиться молекулярний аналіз, необхідно обмежити та реалізувати однонаправлений робочий процес та встановлення жорстких протоколів щодо очищення.
* Персонал лабораторії, який проводитиме процедур LPA, має пройти відповідне навчання. Представник керівного складу лабораторії, який має належну підготовку та досвід проведення молекулярного аналізу, має контролювати роботу персоналу. Програма зовнішньої оцінки якості роботи лабораторій, що проводять LPA, повинна розроблятися як пріоритетна.
* Необхідно встановити механізми швидкого повідомлення результатів LPA клініцистам, щоб без зволікання розпочати лікування, скориставшись ранньою діагностикою. Та ж інфраструктура, яка використовується для виконання LPA, може використовуватися і для виконання LPA з препаратами другого ряду.
* LPA призначені для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду при безпосередньому тестуванні оброблених зразків мокротиння та при непрямому тестуванні культуральних ізолятів MTБК. Використання LPA з іншими респіраторними зразками (наприклад, з бронхоальвеолярного промивання або шлункової аспірації) або позалегеневими зразками (наприклад, зразками тканин, СМР чи іншими рідинами організму) оцінено недостатньою мірою.
* Наявність препаратів другого ряду є критично важливою у випадку виявлення стійкості до рифампіцину, ізоніазиду або обох.
* Пацієнтам з підтвердженим МЛС- або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ) рекомендується призначати LPA препаратами другого ряду для виявлення додаткової стійкості до протитуберкульозних препаратів другої лінії.

**Розділ 4. LPA другого ряду**

Генотипічні (молекулярні) методи мають значні переваги для розширення програмного управління та спостереження за стійким до лікарських засобів ТБ, пропонуючи швидку діагностику, стандартизоване тестування, потенціал високої пропускної здатності та менші вимоги до лабораторної біобезпеки. Молекулярні тести на виявлення медикаментозної резистентності, наприклад, аналіз GenoType MTBDR*sl* (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина), надалі іменується MTBDR*sl (17)*, продемонстрували перспективу для діагностики стійкого до препаратів ТБ. Ці тести швидкі (результат можна отримати за один робочий день) і виявляють наявність мутацій, пов’язаних із медикаментозною резистентністю. MTBDR*sl* належить до категорії молекулярно-генетичних тестів, які називаються LPA другого ряду (SL-LPA).

MTBDR*sl* (версія 1.0) був першим комерційним SL-LPA для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів другого ряду. У 2015 році виробник розробив і виготовив доступну для продажу версію 2.0 аналізу MTBDR*sl*. Версія 2.0 виявляє мутації, пов’язані зі стійкістю до фторхінолонів та стійкістю до ін’єкційних препаратів другого ряду, виявлені версією 1.0, та додаткові мутації. Після встановлення діагнозу MЛС/Риф-TБ, SL-LPA можна використовувати для виявлення додаткової стійкості до препаратів другого ряду.

Тест MTBDR*sl* включає в себе зонди для виявлення мутацій в генах, пов’язаних зі стійкістю до фторхінолонів або ІПДЛ (*gyr*A та *rrs* для версії 1.0 і цих генів плюс *gyrB* та промотеру *eis* для версії 2.0). Наявність мутацій на цих ділянках не обов’язково означає стійкість до всіх препаратів у межах певного класу. Хоча специфічні мутації на цих ділянках можуть бути пов’язані з різними рівнями стійкості (тобто різними мінімальними інгібіторними концентраціями) до кожного лікарського засобу в межах цих класів, ступінь перехресної стійкості не повністю зрозумілий.

|  |
| --- |
| **4.1 Рекомендації** |
| 4.1 Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися в якості первинного тесту замість фенотипічного ТМЧ на основі посіву для виявлення стійкості до фторхінолонів.  4.2 Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися в якості первинного тесту замість фенотипічного ТМЧ на основі посіву для виявлення стійкості до ІПДЛ. |

**4.2 Примітки**

* Ці рекомендації стосуються використання SL-LPA для тестування позитивних зразків мокротиння (пряме тестування) та культуральних ізолятів *M. tuberculosis* (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок. Безпосереднє тестування на зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування.
* Ці рекомендації стосуються прямого тестування зразків мокротиння хворих на MЛС/Риф-TБ, незалежно від стану мазка, при цьому визнаючи, що невизначений рівень вищий при тестуванні зразків мазків мокротиння з негативним результатом, ніж у зразках позитивного мокротиння.
* Ці рекомендації стосуються діагностики ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-TБ), одночасно визнаючи, що точність виявлення стійкості до фторхінолонів та ІПДЛ відрізняється, а отже, точність діагнозу ШЛС-TБ в цілому знижується.
* Ці рекомендації не виключають потреби у звичайному фенотипічному ТМЧ на основі посіву, який буде необхідний для визначення стійкості до інших протитуберкульозних засобів та контролю за появою додаткової медикаментозною резистентністю.
* Традиційний фенотипічний ТМЧ може бути корисним для оцінки пацієнтів з негативним результатом SL-LPA, особливо у популяціях з високою ймовірністю стійкості до ізоніазиду до проведення тесту.
* Ці рекомендації стосуються використання SL-LPA у дітей з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ на основі узагальнення даних дорослих.
* Мутації стійкості, виявлені SL-LPA, значною мірою корелюються з фенотипічною стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину. Однак кореляція цих мутацій з фенотипічною стійкістю до моксифлоксацину та гатифлоксацину є незрозумілою, а включення моксифлоксацину або гатифлоксацину у схему лікування МЛС-ТБ найкраще застосовувати згідно з результатами фенотипічного ТМЧ.
* Мутації, що надають стійкість, виявлені за допомогою SL-LPA, сильно корелюються з фенотипічною стійкістю до ІПДЛ і є показанням до застосування схеми лікування MЛС-TБ, яка відповідним чином посилена.
* Зважаючи на високу специфічність виявлення стійкості до фторхінолонів та ІПДЛ, позитивні результати SL-LPA можуть бути використані для прийняття рішення про виконання відповідних заходів з метою запобігання інфекції.

**4.3 Опис тестів**

SL-LPA базується на тому ж принципі, що і LPA першого ряду. Процедура аналізу може проводитися **безпосередньо, напряму,** з використанням обробленого зразка мокротиння або **опосередковано, непрямо,** з використанням ДНК, виділеної та ампліфікованої з посіву *M. tuberculosis*.Пряме тестування включає наступні кроки:

1. Деконтамінація (наприклад, гідроксидом натрію) та концентрація зразка мокротиння центрифугуванням.
2. Ізоляція та ампліфікація ДНК.
3. Виявлення продуктів ампліфікації шляхом зворотної гібридизації.
4. Візуалізація з використанням кольорової реакції лужної фосфатази, сполученої стрептавідином.

Непряме тестування включає лише Етапи 2–4. Спостережувані смуги, кожна з яких відповідає зонду дикого типу або генотипу стійкості, можуть використовуватися для визначення профілю медикаментозної чутливості аналізованого зразка. Аналіз можна провести і отримати результати протягом одного робочого дня.

Індексний тест, який використовувався, – MTBDR*sl,* а характеристики, що відрізняються для версій 1.0 та 2.0, представлені у [Таблиці 4.1](#bookmark19). SL-LPA виявляють специфічні мутації, пов’язані зі стійкістю до класу фторхінолонів (включаючи офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин і гатифлоксацин) та ІПДЛ (включаючи канаміцин, амікацин та капреоміцин) в MTБК. Версія 1.0 виявляє мутації у ділянці, що визначає стійкість до хінолону *gyrA* (кодони 85–97) та *rrs* (кодони 1401, 1402 та 1484). Версія 2.0 додатково виявляє мутації у ділянці, що визначає стійкість до хінолону *gyrB* (кодони 536–541) та ділянці промотору *eis* (кодони –10–14) *(17)*.Мутації у цих ділянках можуть викликати додаткову стійкість до фторхінолонів або ІПДЛ відповідно; таким чином, очікується, що версія 2.0 покращить чутливість до стійкості до цих класів лікарських засобів. Мутації у деяких ділянках (наприклад, ділянці промотору *eis*) можуть бути причиною того, що вони викликають стійкість до одного лікарського засобу у класі більше, ніж до інших лікарських засобів цього класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов’язана з стійкістю до канаміцину у штамів зі Східної Європи *(18)*. Версія 1.0 також виявляє мутації в *embB*, які можуть кодувати стійкість до етамбутолу. Оскільки етамбутол є препаратом першого ряду і його було вилучено з версії 2.0, цей огляд не визначив точності стійкості до етамбутолу.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблиця 4.1. Характеристики GenoType MTBDRsl версій 1.0 та 2.0, відповідно до даних виробника** | | |
| **Виявлення** | **Версія 1.0**  **MTБК та стійкість до фторхінолонів, ІПДЛ та етамбутолу** | **Версія 2.0**  **MTБК та стійкість до фторхінолонів та ІПДЛ** |
| **Зразки** | Позитивні мазки і культуральні ізоляти | Позитивні і негативні мазки і культуральні ізоляти |
| **Стійкість до фторхінолону** | Мутації у ділянці, що визначає стійкість гена *gyrA* | Мутації у ділянках, що визначають стійкість генів *gyrA* та *gyrB* |
| **Стійкість до ІПДЛ** | Мутації у ділянці, що визначає стійкість гена *rrs* | Мутації у ділянці гену *rrs*, що визначає стійкість, і ділянка промотору *eis* |
| **Стійкість до етамбутолу** | Мутації гена *embB* | Не входить |
| MTБК: Комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; ІПДЛ: ін’єкційний препарат другої лінії. | | |

|  |  |
| --- | --- |
| Необхідно більше даних, щоб краще зрозуміти співвідношення наявності певних мутацій, що надають стійкість до фторхінолону, з фенотипічною стійкістю до ТМЧ та з результатами пацієнта.  На Рис. 4.1 показаний приклад MTBDR/ результатів для версій 1.0 та 2.0. Діапазон для виявлення MTBК (діапазон «TУБ»), а також два внутрішні елементи управління (кон’югати і контролі ампліфікації) та контроль для кожного локусу гена (версія 2.0: gyrA, gyrB, rrs, eis). Два внутрішні контролі плюс кожен контроль локусу гена повинні бути позитивними, інакше аналіз не може бути оцінений для цього конкретного препарату. Результат може бути невизначеним для одного локусу, але дійсним для іншого (на підставі невдалого генного контролю локусу). | |
| **Рис. 4.1. Приклади тлумачення різних показників GenoType MTBDRs** | |
| **GenoType MTBDR*sl***Вер. 1.0 | **GenoType MTBDR*sl***Вер. 2.0 |
| Контроль кон’югації (CC)  Контроль ампліфікації (AC)  Комплекс M. Tuberculosis (ТУБ)  gyrA локусний контроль (gyrA)  gyrA дикого типу зонд 1 (gyrA ДТ1)  gyrA дикого типу зонд 2 (gyrA ДТ2)  gyrA дикого типу зонд 3 (gyrA ДТ3)  gyrA мутаційний зонд 1 (gyrA МУТ1)  gyrA мутаційний зонд 2 (gyrA МУТ2)  gyrA мутаційний зонд 3А (gyrA МУТ3А)  gyА мутаційний зонд 3В (gyrA МУТ3В)  gyrА мутаційний зонд 3С (gyrA МУТ3С)  gyrА мутаційний зонд 3D (gyrA МУТ3D)  rrs локусний контроль (rrs)  rrs дикого типу зонд 1 (rrs ДТ1)  rrs дикого типу зонд 2 (rrs ДТ2)  rrs мутаційний зонд 1 (rrs МУТ1)  rrs мутаційний зонд 2 (rrs МУТ2)  embB локусний контроль (embB)  embB дикого типу зонд 1 (embB ДТ1)  embB мутаційний зонд 1A (embB MУT1A)  embB мутаційний зонд 1В (embB MУT1В)  пофарбований маркер | Контроль кон’югації (CC)  Контроль ампліфікації (AC)  Комплекс M. Tuberculosis (ТУБ)  gyrA локусний контроль (gyrA)  gyrA дикого типу зонд 1 (gyrA ДТ1)  gyrA дикого типу зонд 2 (gyrA ДТ2)  gyrA дикого типу зонд 3 (gyrA ДТ3)  gyrA мутаційний зонд 1 (gyrA МУТ1)  gyrA мутаційний зонд 2 (gyrA МУТ2)  gyrA мутаційний зонд 3А (gyrA МУТ3А)  gyА мутаційний зонд 3В (gyrA МУТ3В)  gyrА мутаційний зонд 3С (gyrA МУТ3С)  gyrА мутаційний зонд 3D (gyrA МУТ3D)  gyrB локусний контроль (gyrB)  gyrB дикого типу зонд 1 (gyrB ДT1)  gyrB мутаційний зонд 1 (gyrB MУT1)  gyrB мутаційний зонд 2 (gyrB MУT2)  rrs локусний контроль (rrs)  rrs дикого типу зонд 1 (rrs ДТ1)  rrs дикого типу зонд 2 (rrs ДТ2)  rrs мутаційний зонд 1 (rrs MУT1)  rrs мутаційний зонд 2 (rrs MУT2)  eis локусний контроль eis  eis дикого типу зонд 1 eis ДТ1  eis дикого типу зонд 2 (eis ДT2)  eis дикого типу зонд 3 (eis ДT3)  eis мутаційний зонд 1 (eis MУT1)  пофарбований маркер |
| Різниця між двома версіями позначена червоним кольором |
| Джерело: Courtesy of the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). |  |

|  |
| --- |
| Виробник надає шаблон, щоб допомогти користувачеві зчитувати результати смужки, де характер окресленості оцінюються візуально, записуються та повідомляються. У умовах, коли проводиться велика кількість досліджень, GenoScan®, автоматизований зчитувач, можна вбудувати для автоматичної інтерпретації характер окресленості та надання запропонованої інтерпретації. Якщо оператор погоджується з інтерпретацією, результати автоматично завантажуються, тим самим зменшуючи можливі помилки транскрипції. |
| **4.4 Обґрунтування та докази** |
| У березні 2016 року Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ скликала ГРК для оцінки наявних даних щодо використання тесту MTBDR*sl*. ВООЗ замовила систематичний огляд точності та клінічного використання аналізів для виявлення мутацій, пов’язаних зі стійкістю до фторхінолонів та ІПДЛ, у людей з MЛС/Риф-TБ.  Питання PICO у Вставці 4.1 були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних. |
| **Вставка 4.1. Питання PICO**  **1. Чи слід використовувати тест MTBDR*sl* для прийняття клінічних рішень щодо використання фторхінолонів у пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ?**   * Пряме тестування (стратифіковано за ступенем мазка: мазок негативний; недостатній; 1+; ≥2+). * Непряме тестування.   **2. Чи слід використовувати тест MTBDR*sl* для прийняття клінічних рішень щодо використання ІПДЛ у пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ?**   * Пряме тестування (стратифіковано за ступенем мазка: мазок негативний; недостатній; 1+; ≥2+). * Непряме тестування. |

Виявлено двадцять дев’ять унікальних досліджень; з них 26 оцінювали аналіз MTBDR*sl* версії 1.0 (включаючи 21 дослідження з оригінального огляду Cochrane). В трьох дослідження (одне опубліковане та два неопубліковані) оцінювалася версія 2.0. Дані для версії 1.0 та версії 2.0 тесту MTBDR*sl* були проаналізовані окремо. Для первинних аналізів використовувався референс стандарт ТМЧ на основі фенотипічного посіву. Ці аналізи були стратифіковані, по-перше, за чутливістю або стійкістю до конкретного препарату та, по-друге, за типом тестування SL-LPA (непряме тестування або пряме тестування).

**4.4 Ефективність SL-LPA на зразках мокротиння та культуральних ізолятах**

У пацієнтів з MЛС/Риф-TБ у разі отримання позитивного результату SL-LPA щодо стійкості до фторхінолону (як класу препаратів) або стійкості до ІПДЛ (як препарату групи) можна з упевненістю застосовувати у лікуванні. Діагностична точність SL-LPA аналогічна, коли вона проводиться безпосередньо на зразках мокротиння або культивованих ізолятів *M. tuberculosis*.

Враховуючи впевненість у позитивному результаті та здатність тесту забезпечити швидкі результати, ГРК вважає, що SL-LPA може розглядатися для використання в якості первинного тесту на стійкість до фторхінолонів та ІПДЛ. Однак якщо результат тесту негативний, може бути необхідним проведення ТМЧ на основі фенотипічного посіву, особливо в умовах з високою вірогідністю стійкості до фторхінолонів або ІПДЛ (або обох) до проведення тесту. Використання SL-LPA у рутинній допомозі має зменшити час діагностики фторхінолону та ІПДЛ, особливо при використанні для прямого тестування зразків мокротиння пацієнтів із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Раннє виявлення медикаментозної резистентності має дозволяти раніше розпочати відповідну терапію пацієнтам та покращити результати лікування пацієнта. В цілому тест є ефективним безпосередньому при прямому тестуванні зразків мокротиння у пацієнтів з підтвердженим MЛС/Риф-TБ, хоча

невизначений рівень вищий при тестуванні зразків мазків мокротиння з негативним результатом, ніж у зразках позитивного мокротиння.

Коли аналіз MTBDR*sl* використовується для прямого тестування зразків мазків мокротиння з негативним результатом з популяції пацієнтів з ТБ з підтвердженою стійкістю до лікарських засобів, до 44% результатів можуть бути невизначеними (менше, ніж при застосуванні версії 2.0, хоча дані дуже обмежені), отже, потрібно повторне або додаткове тестування. Однак якщо той самий тест слід було б застосувати для тестування зразків негативного мазка мокротиння у пацієнтів без підтвердженого ТБ або стійкого до лікарських засобів ТБ (тобто пацієнтів, у яких підозрюють ТБ зі стійкістю до лікарських препаратів), невизначений рівень тесту був би значно вищим. Враховуючи чутливість та специфічність тесту, коли SL-LPA проводиться безпосередньо у мокротинні, ГРК вважає, що SL-LPA можна використовувати для тестування всіх зразків мокротиння у пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ незалежно від того, чи є результат мікроскопії позитивним, чи негативним.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 4.2. Точність GenoType MTBDRsl (версії 1.0) щодо стійкості до фторхінолону та ІПДЛ, а також ШЛС-ТБ, непрямого та прямого тестування (зразки мазків з-позитивним результатом), референс стандарту ТМЧ на основі посіву** | | | | | |
| **Об’єднана**  **чутливість**  **(95% ДI)** | **Об’єднана**  **Специфічність:**  **(95% ДI)** | **Об’єднана**  **чутливість**  **(95% ДI)** | **Об’єднана**  **Специфічність:**  **(95% ДI)** | **Об’єднана чутливість**  **Значення *P* a** | **Об’єднана специфічність**  **Значення *P* a** |
| Фторхінолони, непряме тестування  (19 досліджень, 2223 учасники) | | Фторхінолони, пряме  тестування  (9 досліджень, 1771 учасники) | |  |  |
| 85,6% (79,2-90,4%) | 98,5% (95,7-99,5%) | 86,2% (74,6-93,0%) | 98,6% (96,9-99,4%) | 0,932 | 0,333 |
| ІПДЛ, непряме тестування  (16 досліджень, 1921 учасник) | | ІПДЛ, пряме тестування  (8 досліджень, 1639 учасник) | |  |  |
| 76,5% (63,3-86,0%) | 99,1% (97,3-99,7%) | 87,0% (38,1-98,6%) | 99,5% (93,6-100,0%) | 0,547 | 0,664 |
| ШЛС-ТБ, непряме тестування  (8 досліджень, 880 учасник) | | ШЛС-ТБ, пряме тестування  (6 досліджень, 1420 учасник) | |  |  |
| 70,9% (42,9-88,8%) | 98,8% (96,1-99,6%) | 69,4% (38,8-89,0%) | 99,4% (95,0-99,3%) | 0,888 | 0,855 |
| ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ІПДЛ: ін’єкційні препарати другого ряду; ШЛС-ТБ: туберкульоз із широкою лікарською стійкістю.  а Тест коефіцієнта відношення ймовірності для підтвердження значної різниці між оцінками точності. | | | | | |

З причин, зазначених вище (неадекватні дані через занадто малу кількість досліджень із застосуванням версії 2.0), результати для версії 2.0 тут не представлені. Для MTBDR*sl* версії 2.0 дані були або надто небагаточисленними, або занадто неоднорідними, щоб об’єднати їх у метааналізі або порівняти результати непрямого та прямого тестування.

Три дослідження оцінювали MTBDR*sl* версії 2.0 у 562 осіб, включаючи 111 підтверджених випадків захворювання на ТБ зі стійкістю до фторхінолону шляхом непрямого тестування на посіві *M. tuberculosis* порівняно з референс стандартом ТМЧ на основі фенотипічного посіву. Оцінки чутливості становили від 84% до 100%, а специфічність – від 99% до 100%.

Див. **Вебдодаток 4.8** для детальної інформації про концентрації лікарських засобів, які використовуються у ТМЧ на основі посіву для оцінки ефективності SL-LPA у кожному включеному дослідженні.

**4.5 Міркування щодо впровадження**

SL-LPA слід застосовувати лише для тестування зразків пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ. Застосування SL-LPA не виключає необхідності у проведенні традиційного посіву та можливості ТМЧ. Незважаючи на хорошу специфічність SL-LPA для виявлення стійкості до фторхінолонів та ІПДЛ, необхідно провести культуральний та фенотипічний ТМЧ, щоб повністю виключити стійкість до цих класів лікарських засобів, а також до інших лікарських засобів другого ряду. Застосовуються наступні міркування щодо впровадження:

* SL-LPA не може визначити стійкість до окремих лікарських засобів у класі фторхінолонів. Мутації стійкості, виявлені SL-LPA, значною мірою корелюються з фенотипічною стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину. Однак кореляція цих мутацій з фенотипічною стійкістю до моксифлоксацину та гатифлоксацину є незрозумілою, а включення моксифлоксацину або гатифлоксацину у схему лікування МЛС-ТБ найкраще застосовувати згідно з результатами фенотипічного ТМЧ.
* Мутації у деяких ділянках (наприклад, ділянці промотору *eis*) можуть бути причиною того, що вони викликають стійкість до одного лікарського засобу у класі більше, ніж до інших лікарських засобів цього класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов’язана з стійкістю до канаміцину у штамів зі Східної Європи.
* SL-LPA слід використовувати для прямого тестування зразків мокротиння, незалежно від того, чи є зразки негативними, чи позитивними.
* SL-LPA призначені для виявлення ТБ та стійкості до фторхінолонів та ІПДЛ у зразках мокротиння. Інші респіраторні зразки (наприклад, з бронхоальвеолярного промивання або шлункової аспірації) або позалегеневі зразки (наприклад, зразки тканин, СМР чи інших рідин організму) оцінено недостатньою мірою.
* ТМЧ на основі посіву та фенотипічного посіву відіграє вирішальну роль у моніторингу результатів лікування пацієнтів та виявленої додаткової стійкості до препаратів другого ряду.
* SL-LPA підходить для використання на рівні центральної або національної референс-лабораторії і може використовуватися на регіональному рівні, якщо можна забезпечити відповідну інфраструктуру (потрібні три окремі приміщення).
* Усі пацієнти, захворювання яких виявлено за допомогою SL-LPA, повинні мати доступ до відповідного лікування та допоміжних препаратів.

**Розділ 5. Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)**

Тести на виявлення антигену ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі, стали потенційними точковими тестами на ТБ. Наявні на сьогодні аналізи сечі LAM мають субоптимальну чутливість, і тому не підходять в якості загальних діагностичних тестів на туберкульоз. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, вони демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ. Оцінена чутливість ще більша у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4. На цей час тест-смужки для проведення ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву у сечі (LF-LAM) Alere Determine TB LAM Ag (США), далі – AlereLAM – це єдиний комерційно доступний тест сечі LAM, який потенційно можна використовувати в якості тесту на ТБ у пацієнтів з розвиненою ВІЛ-імунодепресією, а також сприяти ранньому початку лікування ТБ.

|  |
| --- |
| **5.1 Рекомендації** |
| **У стаціонарних умовах**  **5.1 У стаціонарних умовах ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:**  1. з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого)  *(***сильна** *рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів)*; або  2. із запущеною ВІЛ-хворобою15 або тяжко хворими16  *(***сильна** *рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів)* [1];17 або  3. незалежно від ознак та симптомів ТБ та кількості клітин CD4, що становить менше  200 клітин/мм3  *(***сильна** *рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів)* [2].  **В амбулаторних умовах**  **5.2 ВООЗ рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:**  1. з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) або важко хворих  *(***умовна** *рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тестувань)* [3]; та  2. незалежно від ознак та симптомів ТБ та кількості клітин CD4, що становить менше 100 клітин/мм3  *(***умовна** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань)* [4].  **В амбулаторних умовах**  **5.3 ВООЗ рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:**  1. без оцінки симптомів ТБ  *(***сильна** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань)* [5];  2. без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4, або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітинам/мм3  *(***сильна** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань)* [6]; та  3. без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100-200 клітин/мм3.  *(***умовна** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань)* [7]. |

15 Для дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років «прогресуюче захворювання на ВІЛ» визначається при кількості клітин CD4, яка становить менше 200 клітин/мм³, або клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ при ставанні на облік. Усі діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення за медичною допомогою.

16 Статус «важко хворий» визначається основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв., температура понад 39°С, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.

17 Цифри у квадратних дужках вказують номер відповідної таблиці «прийняття рішень на основі доказів» (EtD) у Вебдодатку 3.

**5.2 Примітки**

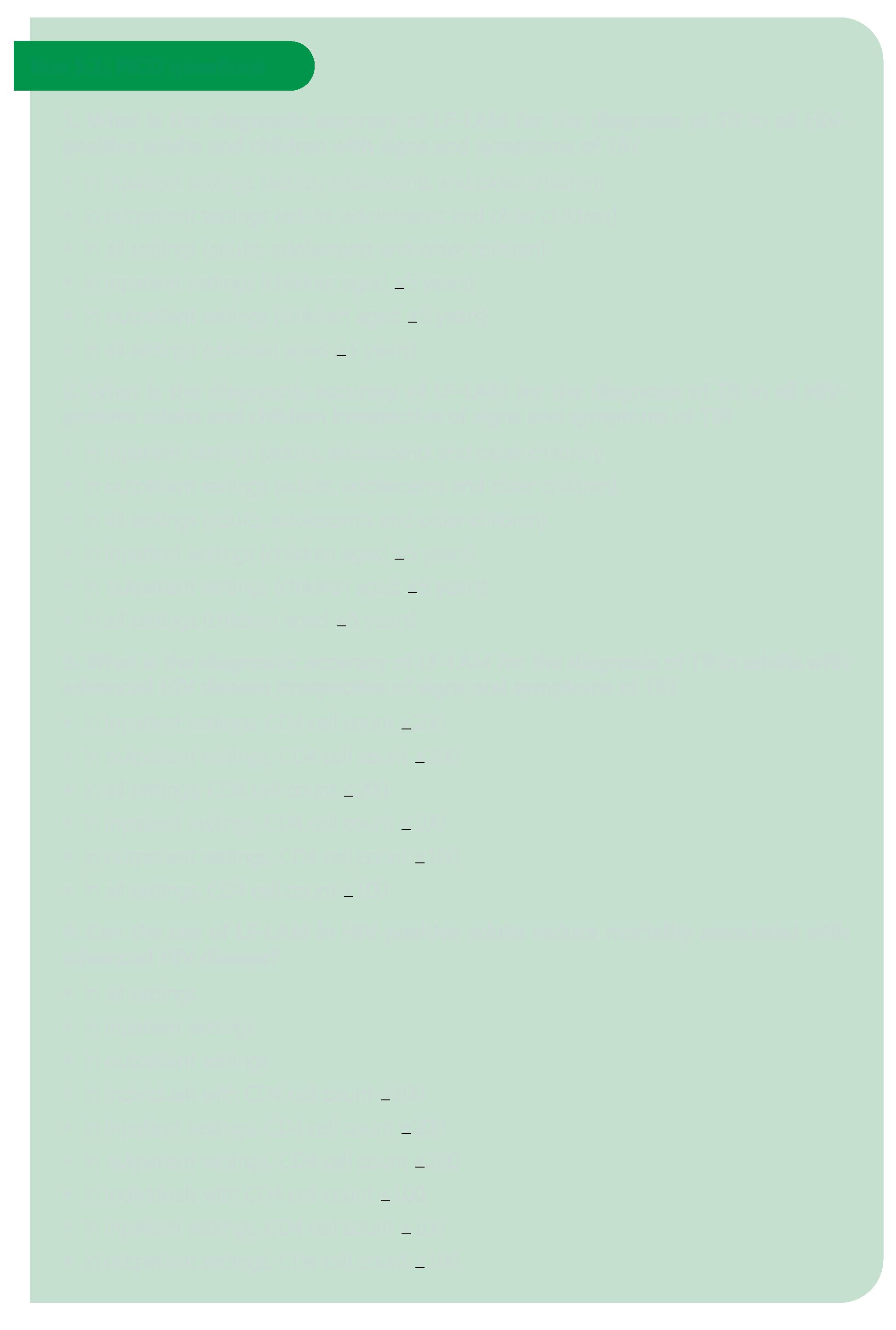
1. Розглянуті дані та рекомендації стосуються тільки використання AlereLAM, оскільки інші внутрішні аналізи на основі LAM не були належним чином перевірені або використані поза обмежених параметрів досліджень. Будь-який новий або загальний аналіз на основі LAM має пройти адекватну валідацію в умовах цільового використання.
2. Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого ТБ, у яких виділяється мокротиння, повинні надати як мінімум один зразок мокротиння для аналізу Xpert® MTB/RIF (Ultra) в якості первинного діагностичного тесту. Сюди також відносяться діти та підлітки, що живуть з ВІЛ, які можуть надати зразок мокротиння.
3. Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних про дорослих, враховуючи дуже обмежені дані для цих груп населення.
4. LF-LAM слід використовувати як доповнення до клінічного судження у поєднанні з іншими тестами; він не повинен використовуватися як заміна або триадний тест.

**5.3 Опис тестів**

Тест сечі LF-LAM AlereLAM – це комерційно доступний тест для діагностики активної форми ТБ в умовах стаціонару *(19)*. AlereLAM – це імуноаналіз із захопленням антигену або антитіла, який виявляє антиген LAM у сечі, LAM – ліпополісахарид, присутній у клітинних стінках мікобактерій, який звільняється від метаболічно активних або дегенеруючих бактеріальних клітин під час захворювання на ТБ*(19, 20)*.

AlereLAM виконується вручну шляхом нанесення 60 мкл сечі на тест-смужку (білий тампон, позначений символами стрілок на Рис. 5.1А) та витримування за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Потім смужку оглядають візуально, щоб відшукати видимі смуги. Інтенсивність будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюють, порівнюючи її з інтенсивністю смуг на контрольній картці, що постачається виробником (як показано в прикладі на Рис. 5.1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рис. 5.1. Alere Determine TB LAM Ag тести (AlereLAM): (A) індивідуальна тест-смужка та (Б) контрольна картка, що додається до тест-смужки для «оцінки за шкалою» результату тесту та визначення позитивності** | | |
|  | Індивідуальна смужка LF-LAM | |
|  | |  |
| Контрольне віконце |
| Віконце результату пацієнта |
| Розмістити зразок тут |
| Негативний результат  Позитивний результат   * Тримайте картку поруч з вікном пацієнта і читайте результат * Якщо рядок результатів важко визначити, зверніться до листка-вкладишу * Зберігайте картку в сумці-наборі подалі від прямого світла і тепла * Не використовуйте картку після закінчення терміну придатності   Тест для діагностики туберкульозу **Alere** Determine™ TB LAM Ag  Довідкова картка зі шкалою | |  |
| Copyright© (2019) Abbott Inc: відтворено з дозволу *(19).*  AlereLAM розглядається як діагностичний тест, який може використовуватися в поєднанні з існуючими тестами для діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ.  **5.4 Обґрунтування та докази**  ВООЗ замовила проведення систематичного огляду, що узагальнює наявну наукову літературу щодо точності AlereLAM для діагностики ТБ у ЛЖВ як частини процесу ВООЗ для розробки оновлених рекомендацій щодо використання аналізу AlereLAM.  Питання PICO у Вставці 5.1 були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних. | | |



**Bставка 5.1. Питання PICO**

**1. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у всіх ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами ТБ?**

* у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
* в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
* в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
* у стаціонарних умовах (діти **<** 5 років)
* в амбулаторних умовах (діти **<** 5 років)
* в усіх умовах (діти **<** 5 років)

**2. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у всіх ВІЛ-позитивних дорослих та дітей, незалежно від ознак та симптомів ТБ?**

* у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
* в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
* в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
* у стаціонарних умовах (діти **<** 5 років)
* в амбулаторних умовах (діти **<** 5 років)
* в усіх умовах (діти **<** 5 років)

**3. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у дорослих з прогресуючим захворюванням ВІЛ, незалежно від ознак та симптомів ТБ?**

* у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 <200
* в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 < 200
* в усіх умовах, кількість клітин CD4 < 200
* у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 <100
* в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 < 100
* в усіх умовах, кількість клітин CD4 < 100

**4. Чи може використання LF-LAM у ВІЛ-позитивних дорослих зменшити смертність, пов’язану з прогресуючою ВІЛ-хворобою?**

* в усіх умовах
* у стаціонарних умовах
* в амбулаторних умовах
* в осіб з кількістю клітин CD4 <200
* у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 <200
* в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 < 200
* в осіб з кількістю клітин CD4 <100
* у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 <100
* в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 < 100

|  |
| --- |
| **5. Додаткові питання:**   * Які порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження LF-LAM (AlereLAM проти FujiLAM) на основі огляду опублікованої літератури та оцінок? * Чи можливі наслідки для принципу рівності пацієнтів від впровадження LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM) на основі огляду опублікованої літератури та оцінок? * Які наслідки щодо прав людини від впровадження LF-LAM на основі огляду опублікованої літератури та порівняльного аналізу двох доступних LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM)? |
|  |

В огляді виявлено 15 унікальних опублікованих досліджень, які оцінювали точність AlereLAM у дорослих, та інтегровано дев’ять нових досліджень, виявлених після первинних оглядів ВООЗ та Cochrane у 2015 та 2016 роках відповідно*(21, 22)*. Всі дослідження, включені до систематичного огляду, проводилися у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Про позитивні результати AlereLAM повідомлялося відповідно до оновлених рекомендацій виробника щодо інтерпретації тестів (класифіковано за шкалою від 1 до 4, залежно від інтенсивності смуги). Усі аналізи були виконані відповідно до МРС.

У 15 включених дослідженнях брали участь 6814 учасників, з яких 1761 (26%) мали ТБ. У ході восьми досліджень оцінювалася точність AlereLAM для діагностики ТБ в учасників з ознаками та симптомами ТБ; у цих дослідженнях брали участь 3449 учасників, з них 1277 (37%) хворіли на ТБ. Сім досліджень оцінювали точність AlereLAM для діагностики невибраних учасників, які мали або не мали ознак та симптомів ТБ при реєстрації; у цих дослідженнях було задіяно 3365 учасників, з яких 439 (13%) мали ТБ.

Усі дослідження проводилися в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ, які були віднесені до країн з низьким або середнім рівнем доходу. Дослідження мали суттєві відмінності за такими характеристиками: досліджувана популяція («дослідження з учасниками симптоматики» та «дослідження з невибраними учасниками»), умови (стаціонарні проти амбулаторних), середня кількість клітин CD4, поширеність ТБ, включення та виключення учасників на основі можливості виробляти мокротиння, а також включення пацієнтів на основі їх обстеження на легеневий ТБ або/та позалегеневий ТБ.

Більшість досліджень повідомили, що дійсний результат AlereLAM був отриманий при першій спробі всіх тестів. Незрозумілі результати тесту (<1%) були зареєстровані тільки в трьох дослідженнях *(23-25)*.

**5.4 Підсумок результатів**

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, які мають ознаки та симптоми ТБ, діагностична точність AlereLAM така:

* у *стаціонарних* умовах чутливість становить 52% (40–64%)18, а специфічність – 87% (78–93%);
* в *амбулаторних* умовах чутливість становить 29% (17-47%), а специфічність – 96% (91-99%); та
* в *усіх* умовах чутливість становить 42% (31-55%), а специфічність – 91% (85-95%).

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, незалежно від ознак та симптомів ТБ, діагностична точність AlereLAM така:

* у *стаціонарних* умовах чутливість становить 62% (41-83%), а специфічність – 84% (48-96%);
* в *амбулаторних* умовах чутливість становить 31% (18-47%), а специфічність – 95% (87-99%); та
* в *усіх* умовах чутливість становить 35% (22-50%), а специфічність – 95% (89-98%).

18 Цифри в дужках показали 95% достовірний інтервал (CrI).

Для діагностики ТБ у дорослих з прогресуючим захворюванням на ВІЛ, незалежно від ознак та симптомів ТБ, діагностична точність AlereLAM (обмежені дані) є наступною:

* у *стаціонарних* умовах кількість клітин CD4 ≤200, чутливість – 64% (35–87%), а специфічність – 82% (67–93%) (одне дослідження);
* в *амбулаторних* умовах кількість клітин CD4 ≤200, чутливість – 21% (8-48%), а специфічність – 96% (89-99%);
* в *усіх* умовах кількість клітин CD4 ≤200, чутливість – 26% (9-56%), а специфічність – 96% (87-98%);
* у *стаціонарних* умовах кількість клітин CD4 ≤100, чутливість – 57% (33-79%), а специфічність – 90% (69-97%);
* в *амбулаторних* умовах кількість клітин CD4 ≤100, чутливість – 40% (20-64%), а специфічність – 87% (68-94%); а
* в *усіх* умовах кількість клітин CD4 ≤100, чутливість – 47% (30-64%), а специфічність – 90% (77-96%).

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дітей діагностична точність AlereLAM (обмежені дані) є наступною:

• в *усіх* умовах, в тому числі для всіх дітей, в ході індивідуальних досліджень показники чутливості та специфічності були:

– 42% (15-72%) та 94% (73-100%) (одне дослідження, проведене в амбулаторних умовах);

– 56% (21-86%) та 95% (90-98%) (одне дослідження, проведене у стаціонарних умовах); а також

– 43% (23-66%) та 80% (69-88%) (одне дослідження, проведене як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах).

Для використання AlereLAM для зниження смертності, пов’язаної з перенесеною ВІЛ-хворобою (два рандомізовані дослідження):

* об'єднаний коефіцієнт ризику для смертності становив 0,85 (0,76-0,94); та
* абсолютний ефект був на 35 менше смертей на 1000 (від 14 до 55 менше) (PICO 4).

У [Таблиці 5.1](#bookmark22) представлені об’єднані результати чутливості та специфічності для AlereLAM щодо МРС, згрупованого за популяцією дослідження, діагностики ТБ серед «симптоматичних учасників» та діагностики ТБ серед «невибраних учасників”.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tаблиця 5.1. AlereLAM об’єднана чутливість і специфічність для діагностики ТБ в залежності від досліджуваної популяції** | | | | | | | | |
| **Тип аналізу** | **Симптоматичні учасники** | | | | **Невибрані учасники** | | | |
| **населення**  **(всього**  **учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість**  **(95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** | **населення**  **(всього**  **учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість**  **(95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** |
| **Сумарна похибка** | 8 досліджень  (3449) | 1277  (37%) | 42%  (31-55%) | 91%  (85-95%) | 7 досліджень  (3365) | 432  (13%) | 35%  (22-50%) | 95%  (89-98%) |
| **В умовах** | | | | | | | | |
| **стаціонару** | 6 досліджень  (2253) | 868  (39%) | 52%  (40-64%) | 87%  (78-93%) | 3 досліджень  (537) | 159  (30%) | 62%  (41-83%) | 84%  (48-96%) |
| **амбулаторії** | 4 досліджень  (1196) | 409  (34%) | 29%  (17-47%) | 96%  (91-99%) | 6 досліджень  (2828) | 273  (10%) | 31%  (18-47%) | 95%  (87-99%) |
| **За кількістю клітин CD4** | | | | | | | | |
| **CD4>200** | 3 досліджень  (738) | 163  (22%) | 16%  (8-31%) | 94%  (81-97%) | 1 дослідженняa  (156) | 11  (7%) | Не застосовується | Не застосовується |
| **CD4 <200** | 4 досліджень  (1825) | 722  (40%) | 45%  (31-61%) | 89%  (77-94%) | 2 досліджень  (706) | 82  (12%) | 26%  (9-56%) | 96%  (87-98%) |
| **CD4>100** | 4 досліджень  (1519) | 425  (28%) | 17%  (10-27%) | 95%  (89-98%) | 4 досліджень  (952) | 115  (12%) | 20%  (10-35%) | 98%  (95-99%) |
| **CD4 <100** | 4 досліджень  (1239) | 512  (41%) | 54%  (38-69%) | 88%  (77-94%) | 3 досліджень  (417) | 130  (31%) | 47%  (40-64%) | 90%  (77-96%) |
| **CD4 101-200** | 4 досліджень  (586) | 210  (36%) | 24%  (14-38%) | 90%  (77-96%) | 1 дослідженняb  (103) | 13  (13%) | Не застосовується | Не застосовується |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип аналізу** | **Симптоматичні учасники** | | | | **Невибрані учасники** | | | |
| **населення**  **(всього**  **учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість**  **(95% CrI)** | **Об'єднана специфічність**  **(95% CrI)** | **населення**  **(всього**  **учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість**  **(95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** |
| **За кількість клітин CD4 та умов** | | | | | | | | |
| **CD4 ≤200 у стаціонарних умовах** | 2 досліджень  (1009) | 348  (34%) | 54%  (34-73%) | 80%  (58-91%) | 1 дослідженняc  (54) | 14  (26%) | Не застосовується | Не застосовується |
| **CD4 ≤100 у стаціонарних умовах** | 2 досліджень  (734) | 270  (37%) | 61%  (40-78%) | 81%  (61-91%) | 2 досліджень  (200) | 84  (42%) | 57%  (33-79%) | 90%  (69-97%) |
| **CD4 101-200 у стаціонарних умовах** | 2 досліджень  (275) | 78  (28%) | 32%  (16-57%) | 81%  (55-92%) | 1 дослідження01  (9) | 4  (44%) | Не застосовується | Не застосовується |
| **CD4 ≤200 в амбулаторних умовах** | 1 дослідження6  (249) | 97  (39%) | Не застосовується | Не застосовується | 2 досліджень  (652) | 68  (10%) | 21%  (8-48%) | 96%  (89-99%) |
| **CD4 ≤100 в амбулаторних умовах** | 1 дослідженняf  (121) | 48  (40%) | Не застосовується | Не застосовується | 2 досліджень  (217) | 46  (21%) | 40%  (20-64%) | 87%  (68-94%) |
| **CD4 101-200 в амбулаторних умовах** | 1 дослідження9  (128) | 51  (40%) | Не застосовується | Не застосовується | 1 дослідженняh  (94) | 9  (10%) | Не застосовується | Не застосовується |

AlereLAM: Ліпоарабіноманнановий аналіз на ТБ Alere Determine ™; CrI: достовірний інтервал; ТБ: туберкульоз.

a *(7, 26)*, чутливість 27% (6–61%); специфічність 99% (96–100%).

б *(7, 26)*, чутливість 38% (14–68%); специфічність 99% (94–100%).

в *(7, 26)*, чутливість 64% (35-87%); специфічність 82% (67-93%).

г *(7, 26)*, чутливість 75% (19-99%); специфічність 100% (48–100%).

д *(4, 23)*, чутливість 24% (16-33%); специфічність 94% (89-97%).

е *(4, 23)*, чутливість 30% (18-46%); специфічність 93% (85-98%).

є *(4, 23)*, чутливість 18% (8-31%); специфічність 95% (87-99%).

ж *(7, 26)*, чутливість 22% (3-60%); специфічність 99% (94–100%).

Більш детально наведено у **Вебдодатку 4.9** LF-LAM для виявлення активної форми туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд.

**5.5 Аналіз економічної ефективності**

Економічні докази впровадження та розширення LF-LAM обмежені. Проведені дослідження демонструють стійку тенденцію, припускаючи, що LF-LAM може бути економічно ефективним у популяції дорослих у країнах Африки, що живуть з ВІЛ (особливо серед госпіталізованих пацієнтів).

Більш детально наведено у **Вебдодатку 4.10** Економічні оцінки LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд.

**5.6 Перспективи тестування**

Для якісного дослідження перспектив користувачів, протягом лютого та березня 2019 року було проведено 15 напівструктурованих інтерв’ю з клініцистами, медсестрами, співробітниками програм, працівниками лабораторії та адвокатами пацієнтів у Кенії, Південно-Африканській Республіці та Уганді. Результати показали, що LF-LAM чітко відповідає потребам та відіграє важливе значення для популяції, в якій важко діагностувати ТБ. Відповідно до глобального дискурсу щодо LF-LAM, учасники цього дослідження, як правило, розглядали LF-LAM як простий у використанні швидкий тест, який вимагає невеликого обслуговування та обладнання, а головне, для його застосування необхідно зібрати не мокроту, а сечу – зразок, який доступніший та безпечніший. Проте, передбачувані переваги зразка, час виконання, зручність для користувача, вартість і вимоги до технічного обслуговування також можуть створювати проблеми, в залежності від конкретної ситуації та можливостей, в яких використовується тест. Так само, вимоги до інфраструктури мінімальні, але все ще можуть виникнути проблеми з запасами, відсутністю місткостей для сечі та терміном зберігання. Нарешті, хоча передбачається, що час обробки складає всього 25 хвилин, у багатьох випадках лікування не починається до наступного дня.

В цілому, результати якісного дослідження свідчать про те, що вигоди переважують проблеми, особливо з огляду на відсутність життєздатних діагностичних альтернатив для даної групи пацієнтів. Ці результати також демонструють, що важливо звернути увагу на те, як функціонує діагностика. Не дивлячись на те, що технологія швидша, простіша у використанні та дешевша, ніж існуюча діагностика, це не означає, що вона обов'язково є більш успішною у впровадженні.

Більш детально викладено у **Вебдодатку 4.11** Перспективи запровадження тесту ТБ-ЛАМ для діагностики активної форми туберкульозу: результати якісного дослідження.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **5.7 Підсумковий огляд змін у керівництві 2015 року та оновленому керівництві 2019 року** | | |
| **The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance (2015) *(22)*** | **Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Policy update (2019) *(27)*** | **Зміни** |
| LF-LAM може використовуватися для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих стаціонарних пацієнтів з ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), у яких кількість клітин CD4 ≤100 клітин/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнті, які є важко хворимиa, незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4 (умовна рекомендація; низька якість доказових даних). | **У стаціонарних умовах** ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) (сильна рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів); *або*  • з прогресуючим захворюванням ВІЛ;б або  • з важким захворюванням (сильна рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів); або  незалежно від ознак та симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 <200 (сильна рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів). | Підвищена сила рекомендації.  Поліпшення якості доказів.  Збільшена сфера застосування рекомендації:  – усі симптоматичні або важкохворі стаціонарні пацієнти, незалежно від кількості клітин CD4;  – усі стаціонарні пацієнти з прогресуючою ВІЛ-інфекцією; і  – стаціонарні пацієнти з ознаками та симптомами ТБ або без них, кількість клітин CD4 <200. |
| Ця рекомендація стосується також ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), у яких кількість клітин CD4 ≤100 клітин/мкл, або ВІЛ-позитивних важко хворих пацієнтів, незалежно від кількості клітин CD4, або з невідомим числом клітин CD4 на основі узагальнення даних стаціонарних пацієнтів. | **В амбулаторних умовах** ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), або важко хворих (умовна рекомендація; низька якість доказових даних щодо точності випробувань); та  • незалежно від ознак та симптомів ТБ, а також з кількістю клітин CD4 <100 (умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності випробувань). | Збільшена сфера застосування рекомендації:  – усі амбулаторні хворі з ознаками та симптомами ТБ або важкохворі; а також  – амбулаторні хворі з кількістю клітин CD4 <100, незалежно від ознак та симптомів ТБ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance (2015) *(22)*** | **Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Policy update (2019) *(27)*** | **Зміни** |
| За винятком випадків, детально описаних нижче, для людей з ВІЛ-інфекцією з низькою кількістю клітин CD4 або важкохворих, LF-LAM не слід використовувати для діагностики ТБ (сильна рекомендація, низька якість доказових даних). | **В амбулаторних умовах** ВООЗ не рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  • без оцінки симптомів ТБ (сильна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування);  • без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4, або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 ≥200 (сильна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування); або  • без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100-200 (умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування). | Краще визначення груп пацієнтів для негативної рекомендації проти використання LF-LAM. |
| LF-LAM **не слід** використовувати як скринінговий тест на ТБ (сильна рекомендація, низька якість доказових даних). | Див. наведені вище рекомендації для застосування в амбулаторних та стаціонарних хворих, в яких LF-LAM пропонується для використання, незалежно від ознак і симптомів ТБ.  Див. вище рекомендації для застосування в амбулаторних пацієнтів для ситуацій, в яких ВООЗ не рекомендує використання LF-LAM. | Уточнення рекомендації щодо використання серед осіб з ознаками та симптомами ТБ та без них (тобто, незалежно від ознак та симптомів):  – LF-LAM сильно рекомендується для пацієнтів, хворих на ВІЛ, а також людей, які мають кількість клітин CD4 <200, незалежно від симптомів; та  LF-LAM пропонується для амбулаторних пацієнтів із кількістю клітин CD4 <100, незалежно від симптомів.  Див. вище для пацієнтів з рекомендаціями проти використання. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance (2015) *(22)*** | **Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Policy update (2019) *(27)*** | **Зміни** |
| Ці рекомендації стосуються також ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) на основі узагальнення даних від дорослих, беручи до уваги дуже обмежені дані та стурбованість щодо низької специфічності аналізу LF-LAM у дітей. | Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних від дорослих, визнаючи, що дані для цих груп населення обмежені. |  |
| ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я.  a Статус «важкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв., температура понад 39°С, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.  б Для дорослих, підлітків і дітей віком від 5 років «прогресуюча ВІЛ-хвороба» визначається при числі клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усі  Діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення за медичною допомогою. | | |

Прогалини у наукових дослідженнях

Поточні рекомендації щодо різних методів та інструментів не повинні перешкоджати чи обмежувати подальші дослідження нових швидких молекулярних тестів на чутливість до препаратів, особливо для аналізів, які можуть бути використані якомога ближче до місця, де виявлено пацієнтів із передбачуваним діагнозом ТБ та місця, де можна розпочати лікування. Пріоритети подальших оперативних досліджень діагностики наведені нижче, згруповані за кожною технологією.

**Молекулярні аналізи, котрі використовуються як первинні тести**

* Оцінка впливу тестування Xpert Ultra на важливі для пацієнта результати (вилікування, смертність, час діагностики та час початку лікування).
* Оцінка діагностичної точності Xpert Ultra у зразках шлункового аспірату чи калу на легеневий ТБ та позалегеневий ТБ у дітей.
* Оцінка комбінаторної переваги декількох видів зразків. Дані, що свідчать про те, що комбінація неінвазивних зразків є порівняно з традиційними зразками шлункового аспірату або індукованими зразками мокротами, недостатні.
* Додаткові оперативні та якісні дослідження для визначення найкращого підходу до збору малоінвазивних зразків.
* Дослідження впровадження методу всмоктування для назофарингеального аспірату, що підходить в умовах з низьким рівнем кваліфікації або з низьким рівнем ресурсів.
* Серйозні оперативні дослідження щодо використання калу як діагностичного зразка з точки зору інтеграції в звичайні діагностичні клінічні шляхи, визначення лабораторних протоколів, які успішно врівноважують простоту впровадження та діагностичну ефективність, а також вплив тестування калу на важливі для пацієнта результати. Існує нестача якісних досліджень, що визначають переваги дитини та сім’ї та прийнятність порівняльних діагностичних підходів.
* Визначення вдосконаленого референс стандарту, який точно визначає захворювання на ТБ у дітей та в олігобацилярних зразках, оскільки чутливість усіх доступних діагностичних засобів є недостатньою.
* Розробка нових інструментів для правильної діагностики більшої частки захворювань на ТБ у дітей. В ідеалі нові інструменти будуть швидкими, доступними, можливими та прийнятними для дітей та їхніх батьків.
* Порівняння різних тестів, включаючи Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, щоб визначити, які тести (або стратегії) дають високу діагностичну точність. Краща структура дослідження – це така модель, у якій всі учасники отримують усі доступні діагностичні тести або випадково призначаються для отримання певного тесту. Дослідження повинні включати дітей та ВІЛ-позитивних людей. Майбутні дослідження повинні визнати занепокоєння, пов’язане з посівом як референс стандартом, а також розглянути шляхи вирішення цього обмеження.
* Розробка швидких діагностичних тестів на позалегеневий ТБ для проведення у клінічних умовах. Дослідницькі групи повинні зосередитися на розробці діагностичних тестів та стратегій, які використовують легко доступні клінічні зразки, такі як сеча, а не зразки, які потребують інвазивних процедур збору.
* Оперативні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів в умовах за призначенням.
* Оцінка діагностичної точності Truenat (MTB, MTB Plus та MTB-RIF) у конкретних групах пацієнтів, таких як ЛЖВ, колишні хворі на легеневий або позалегеневий ТБ серед дорослих та дітей.

**TB-LAMP**

* Оцінка діагностичних алгоритмів у різних епідеміологічних та географічних умовах та популяціях пацієнтів.
* Проведення більш ретельних досліджень з більш високими референс стандартами якості (включаючи кілька видів зразків, в тому числі позалегеневі) для підвищення довіри до оцінок специфічності.
* Визначення потреб у навчанні та оцінки компетентності та якості.
* Збір додаткових даних щодо впливу на початок лікування ТБ, захворюваність та смертність.
* Виконання конкретних для країни аналізів економічної ефективності та вартості та вигод для цільового використання TB-LAMP в різних програмних умовах.
* Дотримання стандартів звітності про діагностичні дослідження точності (STARD) для майбутніх досліджень.19

**LPA препаратів першого ряду**

* Розробка вдосконаленого розуміння взаємозв’язку між виявленням мутацій, що надають стійкість, за допомогою ТМЧ на основі посіву та результатами пацієнта.
* Огляд доказів для підтвердження або перегляду різних критичних концентрацій, використовуваних у методах, заснованих на ТМЧ на основі посіву.
* Визначення межі виявлення для LPA при виявленні гетеростійкості.
* Визначення потреб у навчанні, оцінка компетентності та забезпечення якості.
* Збір додаткових даних щодо впливу початку відповідного лікування МЛС-ТБ на смертність.
* Дотримання STARD для майбутніх досліджень.
* Виконання конкретних для країни аналізів економічної ефективності та вартості та вигод для цільового використання LPA у різних програмних умовах.

**LPA препаратів другого ряду**

* Розробка вдосконаленого розуміння взаємозв’язку між виявленням мутацій, що надають стійкість, за допомогою фенотипічного ТМЧ та результатами пацієнта.
* Розробка вдосконалених знань про наявність специфічних мутацій, виявлених за допомогою SL-LPA, співвідносних з мінімальними інгібуючими концентраціями для окремих лікарських засобів у межах класів фторхінолонів та ІПДЛ.
* Визначення межі виявлення для SL-LPA для виявлення гетеростійкості.
* Збір додаткових даних щодо впливу MTBDR*sl* на відповідне лікування МЛС-ТБ та смертність.
* Сильно рекомендувати, щоб при проведенні майбутніх досліджень виконувалися рекомендації у заяві STARD *(28)* для покращення якості звітності.
* Виконання конкретних для країни аналізів економічної ефективності та вартості та вигод для цільового використання SL-LPA у різних програмних умовах.

**LF-LAM**

* Розробка простих, більш точних тестів, заснованих на виявленні LAM, з потенціалом використання для ВІЛ-негативних груп населення.
* Оцінка використання LF-LAM у ЛЖВ без ознак та симптомів ТБ.
* Оцінка використання LF-LAM у дітей та підлітків із ВІЛ.
* Оцінка поєднання паралельного використання LF-LAM та швидкої якісної системи підрахунку клітин CD4.
* Проведення дослідження впровадження прийнятності, масштабування і впливу LF-LAM у звичайних клінічних умовах.
* Проведення якісного дослідження перспектив користувача LF-LAM щодо питань доцільності, доступності та рівності.

19 Див. <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>.

* Проведення дослідження впровадження LF-LAM, інтегрованого в пакети допомоги при ВІЛ.
* Оцінка ефективності LF-LAM в ході розвитку епідемії ВІЛ-інфекції та госпіталізації більшого числа людей, які отримують лікування з придушенням вірусного навантаження.
* Оцінка економічної ефективності LF-LAM.
* Оцінка інших швидких тестів на основі LAM, таких як FujiLAM.

Список літератури

1. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva: World Health Organization; 2019 (https:// [www.who.int/tb/publications/global\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/), accessed 26 May 2020).
2. Implementing the End TB strategy: the essentials. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www>. who.int/tb/publications/2015/end\_tb\_essential.pdf, accessed 26 May 2020).
3. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2018 (<http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/>documents/LPA\_test\_web\_ready.pdf, accessed 26 May 2020).
4. Report for WHO: non-inferiority evaluation of Nipro NTM+MDRTB and Hain GenoType MTBDRplus V2 line probe assays. Geneva: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2015 (<http://www.finddx.org/wp-content/>uploads/2016/04/LPA-report\_noninferiority-study\_oct2015.pdf, accessed 26 May 2020).
5. Feasey NA, Banada P P, Howson W, Sloan DJ, Mdolo A, Boehme C et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms Mycobacterium tuberculosis bacteremia as an indicator of poor prognosis. J Clin Microbiol. 2013;51(7):2311–6 (<https://pubmed.ncbi>. nlm.nih.gov/23678061/, accessed 26 May 2020).
6. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB. Geneva: World Health Organization; 2013 (https:// apps.who.int/iris/handle/10665/112472, accessed 1 June 2020).
7. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational ‘How-to’; practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/>handle/10665/44593/9789241501569\_eng.pdf?sequence=1, accessed 1 June 2020).
8. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF (WHO/HTM/TB/2017.04). Geneva: World Health Organization; 2017 (https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-20;jsessionid=52D5C956DADE369AE6 77BE443C4DF574?sequence=1, accessed 15 December 2019).
9. Molbio: Our products [website]. (<http://www.molbiodiagnostics.com/products-listing.php>, accessed 11 June 2020).
10. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who>. int/tb/advisory\_bodies/impact\_measurement\_taskforce/resources\_documents/thelimebook/en/, accessed 1 February 2020).
11. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Bmj. 2008;336(7653):1106–10 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483053/, accessed 1 June 2020).
12. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva, World Health Organization: 2013 ([https://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/](https://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rifassay-diagnosis-policy-update/en/), accessed 5 June 2020).
13. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>, accessed 5 June 2020).
14. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. Eur Respir J. 2008;32(5):1165–74 (<https://erj.ersjournals.com/content/32/5/1165>, accessed 1 June 2020).
15. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/tb/laboratory/>line\_probe\_assays/en/, accessed 1 June 2020).
16. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2017;49(1):1601075.
17. Rapid diagnosis of tuberculosis brochure. Nehren, Germany: Hain Lifescience; 2015 ([http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb\_eng.pdf](http://www.hainlifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf), accessed 1 June 2020).
18. Gikalo MB, Nosova EY, Krylova LY, Moroz AM. The role of eis mutations in the development of kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region. J Antimicrob Chemother. 2012;67(9):2107-9.
19. Alere Determine™ TB LAM Ag: Rapid rule-in TB-HIV co-infection [website]. Abbott; 2019 (<https://www>. alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html, accessed 26 May 2020).
20. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis. 2003;83(1–3):91–7 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12758196/>, accessed 26 May 2020).
21. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. Cochrane Database of Syst Rev. 2016;(5)(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163343/>, accessed 26 May 2020).
22. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (https:// [www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/](http://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/), accessed 26 May 2020).
23. Peter J, Theron G, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M et al. Test characteristics and potential impact of the urine LAM lateral flow assay in HIV-infected outpatients under investigation for TB and able to self-expectorate sputum for diagnostic testing. BMC Infect Dis. 2015;15(1)(<https://bmcinfectdis.biomedcentral>. com/articles/10.1186/s12879-015-0967-z, accessed 26 May 2020).
24. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. Eur Respir J. 2012;40(5):1211–20 (<https://erj.ersjournals.com/content/40/5/1211>, accessed 26 May 2020).
25. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, Clowes P, Lesosky M, Gina P 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;387(10024):1187–97 (<http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01092-2>, accessed 26 May 2020).
26. Bjerrum S, Kenu E, Lartey M, Newman MJ, Addo KK, Andersen AB et al. Diagnostic accuracy of the rapid urine lipoarabinomannan test for pulmonary tuberculosis among HIV-infected adults in Ghana–findings from the DETECT HIV-TB study. BMC Infect Dis. 2015;15(1)([http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1151-1](http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-11511), accessed 26 May 2020).
27. Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/tb/>publications/2019/diagnose\_tb\_hiv/en/, accessed 5 June 2020).
28. Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, Gatsonis C, Glasziou P, Irwig L et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ 351: h5527. 2015.

Додаток 1: Методи розробки керівництва

**Методи, що використовуються для розробки керівництв Всесвітньої організації охорони здоров’я**

Для розробки нових або оновлення існуючих керівництв щодо методів та інструментів діагностики туберкульозу (ТБ) Глобальна програма боротьби з туберкульозом проводить систематичні огляди щодо ефективності або використання відповідного інструменту чи методу. Систематичний огляд містить підсумок поточної літератури щодо діагностичної точності або аспектів користувача, діагностики ТБ або виявлення медикаментозної резистентності, які використовуються в анти-ТБ терапії у дорослих чи дітей (або обох) з ознаками та симптомами ТБ.

Достовірність даних оцінюється послідовно для документально підтверджених даних з використанням підходу градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE). GRADE дає загальну оцінку якості (або визначеності) даних та основу для перетворення даних у рекомендації. Якість доказових даних оцінюється як висока, середня, низька або дуже низька. Ці чотири категорії передбачають градієнт довіри до оцінок. Навіть якщо дослідження точності діагностики має спостережну структуру, воно спочатку вважатиметься високоякісним доказом у підході GRADE.20

Крім того, Глобальна програма боротьби з туберкульозом проводить систематичні огляди для збору даних у галузі використання ресурсів (тобто витрат та економічної ефективності), а також перспектив кінцевих споживачів щодо конкретних діагностичних тестів чи заходів. Цей процес «від даних до рекомендацій» впливає на такі сфери, як доцільність, доступність, рівність та значення для кінцевих споживачів.

Якщо дані про систематичний огляд відсутні або їх мало, можливі наступні ефекти можуть бути змодельовані як для діагностичної точності, так і для економічної та вартісної ефективності. Наприклад, поширеність цієї хвороби в поєднанні з чутливістю та специфічністю певного тесту може бути використана для оцінки кількості помилкових позитивних результатів та хибнонегативних результатів у популяції. Аналогічно, дані про видатки та співвідношення витрат та ефективності можна оцінювати та моделювати на основі економічних та епідеміологічних даних. Нарешті, якісні дані щодо точки зору кінцевого користувача при використанні певного тесту можна отримати за допомогою інтерв’ю з кінцевим користувачем, якщо загальнодоступних даних мало.

Після систематичного огляду Глобальна програма боротьби з туберкульозом скликає засідання Групи з розробки керівництва (ГРК) для розгляду зібраних даних. ГРК складається із зовнішніх експертів, центральним завданням яких є розробка рекомендацій, заснованих на даних. ГРК також виконує важливе завдання щодо уточнення сфери застосування та ключових питань керівництва у форматі PICO (тобто кількість населення, заходи, порівняння та результат).

Цю групу слід створити на початку процесу розробки керівництва, після того як керівна група визначила загальний обсяг та цільову аудиторію керівництва та розпочала розробку ключових питань. Група ГРК повинна складатися з відповідних технічних експертів; кінцевих споживачів, таких як керівники програм та медичні працівники, які приймуть, адаптують та впроваджують керівництво; представників груп, на яких найбільшим чином вплинули рекомендації керівних принципів, таких як користувачі послуг та представники груп, які перебувають у несприятливих умовах; експертів з оцінки даних та розробки керівництва, поінформованих доказами; та інших технічних експертів за потребою (наприклад, економіста з охорони здоров’я або експерта з питань рівності, прав людини та статі).21

20 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Bmj. 2008;336(7653):1106–10 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483053/>, accessed 1 June 2020).

21 Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/publications/guidelines/ handbook\_2nd\_ed.pdf?ua=1](https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1), accessed 12 June 2020).

Рекомендації розробляються на основі консенсусу членів ГРК, де це можливо. Коли не вдається досягти консенсусу, проводиться голосування. Коли проект керівництва розробляється керівним комітетом ВООЗ, його спочатку розглядають члени ГРК, а згодом – Група зовнішнього рецензування (ГЗР). ГЗР складається з осіб, зацікавлених у цій темі, і може включати ті самі категорії фахівців, що і ГРК. Коли ГЗР переглядає остаточне керівництво, її роль полягає у виявленні будь-яких помилок або відсутніх даних, а також коментування чіткості, умов, конкретних питань та наслідків для впровадження, а не у змінюванні рекомендації, сформульованих ГРК.21

**Формулювання рекомендацій**

Дані синтезуються та представляються у таблицях даних GRADE. Структура прийняття рішень на основі доказів (EtD) використовується для подальшого полегшення розгляду доказів та розробки структурованих та прозорих рекомендацій. Нарешті, рекомендації розробляються на основі консенсусу членів ГРК, де це можливо. Коли досягти консенсусу неможливо, відбувається голосування. Рішення щодо напряму та сили рекомендацій також приймаються з огляду на структуру EtD.

Факторами, які впливали на напрямок та силу рекомендації в цих керівництвах, були:

* пріоритет проблеми;
* точність тесту;
* баланс між бажаними та небажаними ефектами;
* визначеність:

– даних щодо точності тестування;

– даних прямої користі та шкоди від тесту;

– керівництва за результатами тестування;

– зв’язку між результатами випробувань та управлінням;

* впевненість у цінностях та уподобаннях та їх мінливість;
* вимоги до ресурсу;
* ефективність витрат;
* капітал;
* прийнятність; та
* здійсненність.

Ці фактори обговорюються нижче.

**Пріоритет проблеми**

ГРК розглядає, чи є загальні наслідки проблеми (наприклад, підвищення захворюваності, смертності та економічного впливу) серйозними та нагальними. Враховується глобальна ситуація та переглядаються наявні дані. У більшості випадків проблема повинна бути серйозною та нагальною, щоб її розглядала група ГРК.

**Точність тесту**

Оцінюється об’єднана чутливість та специфічність, представлена у профілі даних GRADE. Переважно і за наявності огляд включає дослідження як з мікробіологічними референс стандартами (посів), так і з композиційними референс стандартами (наприклад, у дітей та пацієнтів із позалегеневим ТБ).

**Баланс між бажаними та небажаними ефектами**

Відповідно до цього компонента, учасникам ГРК пропонується оцінити очікувані переваги та шкоду від відповідного тесту, включаючи прямі наслідки тесту (наприклад, користь, така як швидша діагностика, та шкоду, таку як несприятливі наслідки від використання тесту). Крім того, слід включати можливі наступні наслідки тесту; наприклад, наслідки лікування після позитивного діагнозу (вилікування або зниження смертності), а також ефекту відсутності лікування або подальшого тестування після негативного результату тесту.

Дані, за можливості отримані з систематичних оглядів рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) тесту, повинні інформувати ГРК про ці наслідки нижче. Якщо даних РКВ немає, можна використовувати діагностичні дослідження точності. Тоді істинно позитивні та істинно негативні діагностовані випадки приймаються як корисні, тоді як хибнопозитивні та хибнонегативні випадки сприймаються як шкода.

**Достовірність даних**

Достовірність даних точності тестувань оцінюється за шкалою від дуже низької, низької та помірної до високої. Достовірність даних про прямі вигоди та шкоду від тесту оцінюється та підраховується аналогічно.

**Достовірність ведення**

Для визначення достовірності ведення за результатами випробувань ГРК зосереджується на тому, чи має ведення відрізнятися, якщо воно буде базуватися на результатах тесту.

Для впевненості зв’язку між результатами тестування та управлінням, група оцінює, наскільки швидко та ефективно результати тестування перенесуться на рішення щодо ведення пацієнта.

**Впевненість у цінностях та уподобаннях та їхня мінливість**

Значення тесту для поліпшення діагностики та його впливу на догляд за пацієнтами оцінюється та підраховується за допомогою доказів якісних досліджень. Вплив на повідомлення та, крім того, здатність тесту збільшувати повідомлення про випадки також оцінюється та враховується, враховуючи весь діагностичний каскад, включаючи, наприклад, питання, пов’язані з доцільністю впровадження, швидкістю використання, впевненістю персоналу у результатах тестування та час для отримання результатів.

**Вимоги до ресурсу**

Щодо вимог до ресурсів, було надано відповіді на три питання:

* Наскільки великі вимоги до ресурсів для запровадження тесту?
* Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах?
* Економічна ефективність заходів сприяє проведенню заходів або порівнянню?

**Ефективність витрат**

Наявні дані про ефективність витрат оцінюються та підраховуються.

**Рівність**

Члени ГРК розглядають, чи матиме впровадження інструменту чи методу позитивний або негативний вплив на доступ до медичної допомоги (наприклад, чи вдасться виконати тест на різних рівнях охорони здоров’я чи шляхом самоуправління, чи існують інші способи виготовлення інструментів чи метод, доступний для всіх рівнів системи охорони здоров’я).

**Прийнятність**

Щодо прийнятності, комісія розглядає, чи буде прийнятним новий тест для всіх зацікавлених сторін, таких як медичні працівники, керівники закладів охорони здоров’я та пацієнти.

**Придатність**

ГРК розглядають, наскільки можливо реалізувати інструмент чи метод у різних умовах. Такі аспекти, як потреби у навчанні та підвищенні кваліфікації, час для практики, вимоги біобезпеки, час на отримання результатів,

обслуговування та підтримка, калібрування та вплив на діагностичні алгоритми враховуються у підсумковому балі.

Більш детальна інформація про перехід від даних до рекомендацій наведена у **Вебдодатку 3. Таблиці прийняття рішень на основі доказів**.

**Управління конфліктом інтересів**

Перш ніж його буде запрошено до членства у ГРК, кожному з потенційних членів ГРК пропонується подати заповнену форму декларації інтересів (DOI) та надати резюме. Крім того, проводиться скорочений та зосереджений пошук у мережі Інтернет, «щоб виявити будь-які очевидні суспільні суперечки чи інтереси, які можуть призвести до компрометуючої ситуації для ВООЗ та відповідного експерта». Члени керівного комітету оцінюють резюме, DOI та інформацію потенційного члена, отриману з мережі Інтернет, щоб визначити, чи існують конфлікти інтересів (або можуть бути конфлікти інтересів), і якщо це так, чи потрібен план управління. Управління COI базується на керівництві ВООЗ щодо DOI для експертів,22 індивідуальних консультацій із членом Команди з питань етики з Управління з питань дотримання, управління ризиками та етики ВООЗ та *Посібнику ВООЗ щодо розробки керівництв*.23

Розглядаються як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Значний» COI включає:

* "інтелектуальна упередженість", коли людина, можливо, неодноразово займала публічну позицію щодо розглядуваного питання, що може вплинути на об'єктивність та незалежність індивіда в процесі розробки глобальної політики;
* участь у дослідженні чи публікації матеріалів, що стосуються розглядуваного питання; і
* Грошова винагорода вище 5000 дол.

З очевидних причин, розробники будь-якого аналізу ніколи не беруть участь у процесі розробки політики.

22 Декларація інтересів для експертів ВООЗ – форми для подання. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/about/ declaration-of-interests/en/](https://www.who.int/about/declaration-of-interests/en/), accessed 12 June 2020).

23 Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/publications/guidelines/ handbook\_2nd\_ed.pdf?ua=1](https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1), accessed 12 June 2020).

**Вебдодатки**

**Вебдодаток 1. Список досліджень, що входять до систематичного огляду**

**Вебдодаток 1.1 Молекулярні аналізи в якості первинних тестів**

**Вебдодаток 1.2 TB-LAMP**

**Вебдодаток 1.3 FL-LPA**

**Вебдодаток 1.4 SL-LPA**

**Вебдодаток 1.5 LF-LAM**

**Вебдодаток 2. Профілі GRADE**

**Вебдодаток 2.1 Молекулярні аналізи профілів GRADE**

**Вебдодаток 2.2 FL-LPA профілів GRADE**

**Вебдодаток 2.3 SL-LPA профілів GRADE**

**Вебдодаток 2.4 LF-LAM профілів GRADE**

**Вебдодаток 3. Таблиці прийняття рішень на основі доказів**

**Вебдодаток 3.1 Таблиці прийняття рішень на основі доказів для молекулярних аналізів**

**Вебдодаток 3.2 Таблиці прийняття рішень на основі доказів для TB-LAMP**

**Вебдодаток 3.3 Таблиці прийняття рішень на основі доказів для FL-LPA**

**Вебдодаток 3.4 Таблиці прийняття рішень на основі доказів для SL-LPA**

**Вебдодаток 3.5 Таблиці прийняття рішень на основі доказів для LF-LAM**

**Вебдодаток 4. Узагальнення та аналіз доказів**

**Вебдодаток 4.1 Вплив діагностичного тесту Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта наслідки туберкульозу: систематичний огляд**

**Вебдодаток 4.2 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд**

**Вебдодаток 4.3 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ: оновлений систематичний огляд**

**Вебдодаток 4.4 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд**

**Вебдодаток 4.5 Звіт про діагностичну точність аналізів на туберкульоз та стійкість до рифампіцину Molbio Truenat в умовах цільового використання**

**Вебдодаток 4.6 Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених як первинні тести для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей**

**Додаток 4.7 Звіт про перспективи тестування Xpert: результати якісного дослідження**

**Вебдодаток 4.8 Концентрації лікарських засобів, що застосовуються у ТМЧ SL-LPA на основі посіву**

**Вебдодаток 4.9 LF-LAM для виявлення активної форми туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд**

**Вебдодаток 4.10 Економічні оцінки LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб: оновлений систематичний огляд**

**Вебдодаток 4.11 Перспективи запровадження тесту TB-LAM для діагностики активної форми туберкульозу: результати якісного дослідження**



За додатковою інформацією звертайтесь:

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland Global TB Programme

Вебсайт: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)

**Всесвітня організація охорони здоров’я**