

**ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОХРОМАТОГРАФІЧНОГО ТЕСТУ СЕЧІ НА ВМІСТ  
ЛІПОАРАБІНОМАНАНУ (LF-LAM) ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА СКРИНІНГУ АКТИВНОЇ  
ФОРМИ ТБ У ЛЮДЕЙ, ЩО ЖИВУТЬ З ВІЛ**

**КЕРІВНИЦТВО З ПОЛІТИКИ**

ТБ  
ЛЕГЕНЕВА ФОРМА ТБ  
ДІАГНОСТИКА  
РЕКОМЕНДАЦІЇ  
НОВІ ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСИ  
ПОЗАЛЕГЕНЕВА ФОРМА ТБ  
ТБ/ВІЛ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ  
ШВИДКИЙ ТЕСТ НА ТБ  
ЕФЕКТИВНІСТЬ  
ТБ/ВІЛ  
МІКОБАКТЕРІЇ  
НИЗЬКИЙ РІВЕНЬ CD4 ПРИ ВІЛ

**Використання імунохроматографічного тесту сечі на вміст ліпоарабіноманану (LF-LAM) для діагностики та скринінгу активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ**

**Керівництво з політики**

## **Бібліотека ВООЗ: Каталогізація публікацій**

Використання імунохроматографічного тесту сечі на вміст ліпоарабіноманану (LF-LAM) для діагностики та скринінгу активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ. Керівництво з політики.

І. Всесвітня організація охорони здоров'я.

ISBN 978 92 4 150963 3

Предметний покажчик доступний в інституційному репозиторії ВООЗ.

### **© Всесвітня організація охорони здоров'я — 2015**

Усі права захищені. Публікації Всесвітньої організації охорони здоров'я можна знайти на веб-сайті ВООЗ ([www.who.int](http://www.who.int)) або придбати у відділі преси ВООЗ за адресою: Всесвітня організація охорони здоров'я, Авеню Аппія, 20, 1211 Женева 27, Швейцарія (тел.: +41 22 791 3264, факс: +41 22 791 48 57, електронна пошта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)).

Запити на отримання дозволу на відтворення або переклад публікацій ВООЗ — для продажу або некомерційного поширення — слід надсилати до Відділу преси ВООЗ через веб-сайт ВООЗ: ([www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).

Позначення, що використовуються в цій публікації, та матеріали, що у ній наводяться, не відображають думки Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо юридичного статусу будь-якої країни, території, міста, району або їхніх органів влади чи щодо делімітації їхніх кордонів чи меж. Пунктирні лінії на географічних картах позначають приблизні лінії кордонів, щодо яких поки що не існує повної згоди.

Згадка конкретних компаній або продуктів деяких виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я і мають перевагу перед іншими компаніями або продуктами аналогічного характеру, які не згадані у тексті. За винятком допущених помилок і пропусків, назви патентованих продуктів виділені початковими великими літерами.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я були вжиті всі можливі запобіжні заходи для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опубліковані матеріали поширюються без будь-яких прямих чи опосередкованих гарантій. Відповідальність за тлумачення і використання матеріалів покладається на користувачів. Всесвітня організація охорони здоров'я у жодному разі не несе відповідальності за збитки, що можуть виникнути в результаті використання цієї публікації.

Дизайн «GPS Publishing»

Надруковано в (назва країни)

WHO/NTM/TB/2015.25

## Зміст

Резюме	12
1. Загальна інформація	15
2. Методика	18
2.1. Узагальнення доказової бази	18
2.2. Засідання Групи з розробки настанов	21
2.3. Зовнішня спостережна група	23
3. Предмет	24
3.1. Цільова аудиторія	24
4. Доказова база для формування політики	25
4.1. Якість включених досліджень	26
4.2. Точність LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ	27
4.2.1. Загальна точність LF-LAM у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом	27
4.2.2. Загальна точність LF-LAM у порівнянні з комбінованим еталонним стандартом	28
4.2.3. Точність LF-LAM за типом закладу охорони здоров'я	29
4.2.4. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, за пороговим значенням показника CD4	30
4.2.5. LF-LAM у порівнянні з традиційними дослідженнями для діагностики ТБ у дорослих	33
4.2.6. LF-LAM для діагностики ТБ у дітей, що живуть з ВІЛ у порівнянні зі мікробіологічним еталонним стандартом	34
4.3. LF-LAM для скринінгу активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ	35
4.3.1. Загальна точність LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом	35
4.3.2. Загальна точність LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з комбінованим еталонним стандартом	36
4.3.3. LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, за типом закладу охорони здоров'я	36
4.3.4. LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, за пороговим значенням показника CD4	37
4.4. LF-LAM та результативність лікування пацієнтів	38
4.5. Вартість та економічна ефективність використання LF-LAM для діагностики активного ТБ	39
4.6. Варіативність при оцінці різними особами або однією особою, що зчитує результати тесту при дослідженні, включені в огляд	40
5. Узагальнення доказової бази до рекомендацій	41
5.1. LF-LAM для діагностики активного ТБ	41
5.2. LF-LAM для скринінгу на ТБ	42
6. Рекомендації ВООЗ щодо політики	43

7. Застереження щодо впровадження	44
7.1. Плани розповсюдження керівництва ВООЗ з політики застосування LF-LAM	44
8. Потреби в дослідженні	45
9. Таблиці «GRADE»	46
10. Додатки	67
Додаток 1. Учасники	67
Додаток 2. Учасники Зовнішньої спостережної групи	68
Додаток 3. Учасники Керівної групи ВООЗ	70
Додаток 4. Декларації про інтереси	71
Додаток 5. Дослідження, використані для аналізу діагностичної точності LF-LAM	72
Додаток 6. Дослідження, використані для економічного аналізу LF-LAM	77
Додаток 7. Резюме неопублікованих досліджень, включених до аналізу	79

## Таблиці

Таблиця 1. Резюмована інформація щодо точності LF-LAM у діагностиці активної форми ТБ при різних порогових значеннях показника CD4 .....	30
Таблиця 2. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (мікробіологічний еталонний стандарт).....	46
Таблиця 3. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт).....	47
Таблиця 4. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM для діагностики туберкульозу у дітей із ВІЛ.....	48
Таблиця 5. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах .....	49
Таблиця 6. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах .....	50
Таблиця 7. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 200 клітин/мм <sup>3</sup> .....	51
Таблиця 8. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм <sup>3</sup> .....	52
Таблиця 9. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 100 клітин/мм <sup>3</sup> .....	53
Таблиця 10. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм <sup>3</sup> .....	54
Таблиця 11. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм <sup>3</sup> , у стаціонарних умовах ....	55
Таблиця 12. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм <sup>3</sup> , у стаціонарних умовах ....	56
Таблиця 13. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у порівнянні з мікроскопічним дослідженням мокротиння.....	57
Таблиця 14. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у поєднанні з мікроскопічним дослідженням мокротиння.....	59
Таблиця 15. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) у порівнянні з мікроскопічним аналізом мокротиння Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ .....	60
Таблиця 16. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у поєднанні з мікроскопічним аналізом мокротиння Xpert MTB/RIF .....	62
Таблиця 17. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ .....	63
Таблиця 18. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт) .....	64
Таблиця 19. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах .....	65
Таблиця 20. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу	



## Рисунки

Рисунок 1. Тест Alere Determine™ TB LAM Ag .....	16
Рисунок 2. Ступені вираженості для визначення результату проби Determine TB Ag.....	17
Рисунок 3. Відбір досліджень, у яких оцінюється точність LF-LAM для діагностики активної форми ТБ: блок-схема досліджень, виявлених у літературі.....	26
Рисунок 4. Графік ризиків систематичної помилки та проблем застосовності: висновки за кожним із доменів представлені як відсотки за 16-ма включеними дослідженнями <sup>a</sup> .....	27
Рисунок 5. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, що живуть із ВІЛ у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом .....	28
Рисунок 6. Лісова діаграма чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з комбінованим еталонним стандартом.....	28
Рисунок 7. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів у стаціонарних умовах у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом .....	29
Рисунок 8. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів в амбулаторних умовах у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом .....	30
Рисунок 9. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 > 200 клітин/мм <sup>3</sup> у, мікробіологічний еталонний стандарт.....	31
Рисунок 10. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм <sup>3</sup> , мікробіологічний еталонний стандарт.....	31
Рисунок 11. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 > 100 клітин/мм <sup>3</sup> , мікробіологічний еталонний стандарт.....	32
Рисунок 12. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм <sup>3</sup> , мікробіологічний еталонний стандарт.....	32
Рисунок 13. Чутливість та специфічність LF-LAM у поєднанні та у порівнянні з мікроскопічним дослідженням мокротиння для діагностики ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ.....	33
Рисунок 14. Чутливість та специфічність LF-LAM у поєднанні та у порівнянні з аналізом Xpert MTB/RIF для діагностики ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ .....	34
Рисунок 15. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики ТБ у дітей, що живуть з ВІЛ .....	35
Рисунок 16. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих, що живуть з ВІЛ, мікробіологічний еталонний стандарт .....	35
Рисунок 17. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих, що живуть з ВІЛ, комбінований еталонний стандарт.....	36
Рисунок 18. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, у стаціонарних умовах, мікробіологічний еталонний стандарт .....	37



Рисунок 19. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, в амбулаторних умовах, мікробіологічний еталонний стандарт..... 37

## Перелік скорочень і абревіатур

КСБ	кислотостійкі бактерії
ДІ	довірчий інтервал
БДІ	баєсів довірчий інтервал
КЕС	комбінований еталонний стандарт
DALY	роки життя скореговані на непрацездатність
ДІ	Декларація про інтереси
ТМЧ	тест медикаментозної чутливості
GRADE	Система визначення ступеню обґрунтованості аналізу, розробки та оцінювання рекомендацій
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
LAM	ліпоарабіноманан
LF-LAM	імунохроматографічний тест сечі на вміст ліпоарабіноманану
МРТБ	Мультирезистентний туберкульоз
NAAT	метод ампліфікації нуклеїнових кислот
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
PICO	Популяція, Втручання, Порівняння, Результат
QUADAS	Якісне оцінювання досліджень діагностичної точності
ТБ	туберкульоз
USAID	Агентство США з міжнародного розвитку
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я

## **Подяки**

Цей документ був підготований Christopher Gilpin та Alexei Korobitsyn за участі Karin Weyer, Haileyesus Getahun, Alberto Matteelli, Wayne van Gemert та Fuad Mirzayev (Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ), а також Meg Doherty (Департамент ВООЗ з питань ВІЛ) на основі домовленостей, досягнутих у ході засідання Групи з розробки настанов, організованого ВООЗ у Женеві 1 червня 2015 року.

Висновки та рекомендації, сформульовані у ході зазначеного засідання, були представлені Зовнішній спостережній групі у серпні 2015 року. Зовнішня спостережна група погодилася з рекомендаціями Групи з розробки настанов щодо використання імунохроматографічного тесту сечі на вміст ліпарабіноманану (LF-LAM) для діагностики та скринінгу активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ. Цей документ був остаточно доопрацьований з урахуванням усіх коментарів та пропозицій учасників Групи з розробки настанов (Додаток 1) та Зовнішньої спостережної групи (Додаток 2).

ВООЗ із вдячністю відзначає внесок Керівника Групи з розробки настанов (Jan Brozek) та її учасників, а також внесок Зовнішньої спостережної групи у підготовку цього документа. Karen Steingart, Maunank Shah та Jonny Peters (відповідальним за підготовку систематичних оглядів LF-LAM), David Dowdy та Colleen Hanrahan (відповідальним за підготовку систематичних оглядів економічного оцінювання LF-LAM) висловлюється подяка за підготовку систематичних оглядів та представлення відповідних висновків Групи з розробки настанов.

Також вдячність за фінансування за консолідованим грантом USAID-ВООЗ №GHA-G-00-09-00003 / US 2014-741 висловлюється Агентству США з міжнародного розвитку.

## **Декларації про інтереси**

Учасники Групи з розробки настанов, залучені експерти та учасники Зовнішньої спостережної групи заповнили декларації про інтереси (ДІ). Декларації були перевірені Керівною групою ВООЗ (Додаток 3) перед засіданням Групи з розробки настанов та підготовкою цього керівництва з політики. У процесі перевірки кожної ДІ визначалося, чи був задекларований інтерес і, якщо так, чи є такий інтерес істотним або потенційно істотним. Якщо Керівна група встановлювала, що жодних відповідних інтересів задекларовано не було або задекларований інтерес є не істотним чи мінімальним, відповідна особа запрошувалася до співпраці. Інформація за ДІ резюмована в Додатку 4. Claudia Denkinger заявила, що як працівниця Фонду інноваційної діагностики (FIND), вона надавала консультації виробнику LF-LAM щодо специфікацій інших засобів діагностики виробництва «Alerg» і брала участь у підготовці систематичних оглядів LF-LAM. Було визнано, що ця заява може бути істотною у розрізі можливого конфлікту інтересів. Відповідно, пані Denkinger не брала участі у прийнятті рішень щодо процесу оцінювання за системою GRADE чи відповідних рекомендацій і була присутня на засіданні у якості спостерігача. У деклараціях жодного з учасників ГРН істотних або потенційно істотних інтересів виявлено не було. Учасників команди, яка займалася підготовкою систематичних оглядів, попросили зробити технічний внесок та відповісти на технічні питання. Зазначені особи не брали участі у процесі оцінювання за системою GRADE та підсумкових обговореннях, у ході яких розроблялися рекомендації. Також вони не залучалися до підготовки звіту за результатами засідання Групи з розробки настанов та власне Керівництва з політики ВООЗ.

## Резюме

### Загальна інформація

Проби, принцип роботи яких базується на виявленні мікобактеріального ліпоарабіноманнанового (LAM) антигену або ліпоарабіноманану у сечі, були створені як потенційні тести для виявлення туберкульозу (ТБ) у пунктах надання послуг. LAM-антиген – це ліпополісахарид, що міститься в клітинній стінці мікобактерій, який виділяється з клітинних стінок при метаболічній активності або руйнуванні, і виявляється тільки в осіб з активним ТБ. Тестування зразків сечі має переваги перед тестуванням мокротиння, оскільки сечу легко збирати і зберігати, при цьому відсутні ризики з точки зору інфекційного контролю, пов'язані зі збором мокротиння.

### Мета, обґрунтування, та методи розробки даного керівництва

Документ містить стислий виклад доказової бази та рекомендацій щодо використання LF-LAM для діагностики та скринінгу активного туберкульозу у людей, що живуть з ВІЛ.

Цілі даного керівництва з політики:

- Оцінити доступні дані щодо точності (чутливості та специфічності) імунохроматографічної ліпоарабіноманнанової проби (LF-LAM) для скринінгу та діагностики<sup>1</sup> активного ТБ серед ВІЛ-позитивних дорослих, з різними пороговими значеннями позитивного результату, для застосування на заміну чи в поєднанні з іншими засобами діагностики.
- Оцінити доступні дані щодо точності (чутливості та специфічності) імунохроматографічної ліпоарабіноманнанової проби (LF-LAM) для діагностики активного ТБ у ВІЛ-позитивних дітей.
- Оцінити дані, пов'язані з результативністю лікування пацієнта, як щодо зв'язку позитивного результату проби LAM з результативністю лікування, так і щодо впливу впровадження проби LAM на заміну чи у поєднанні з іншими засобами діагностики на результативність лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів.
- Оцінити доступні дані щодо вартості та економічної ефективності впровадження проби LAM для діагностики або скринінгу активного ТБ серед людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з мікроскопією мокротиння чи аналізом Xpert MTB/RIF.
- Розробити рекомендації з політики ВООЗ щодо належного використання проби LF-LAM для діагностики та скринінгу активного ТБ серед ЛЖВ.

Досліджувана імунохроматографічна ліпоарабіноманнанова проба сечі (LF-LAM) – це наявний на ринку тест для виявлення активного ТБ (Alere Determine TB LAM Ag, Alere Inc, Waltham, MA, USA). Тест проводиться вручну, шляхом нанесення 60 мкл сечі на тест-смужку Determine™ TB LAM Ag та інкубування при кімнатній температурі протягом 25 хвилин. Після цього проводиться візуальна перевірка тест-смужки. Вираженість будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюється шляхом порівняння з інтенсивністю смуг на контрольній картці, яка надається постачальником. До січня 2014 року така контрольна картка включала 5 смуг (від ступеня 1, що показував дуже слабо виражену смугу, до ступеня 5, що показував яскраву/темну смугу). Після січня 2014 року виробник переглянув контрольні картки, які в подальшому містили тільки 4 ступені, а вираженість смуги ступеня 1 в новій картці відповідала вираженості ступеня 2 в попередній.

---

<sup>1</sup> Дослідження з оцінки LF-LAM серед учасників з симптомами, що відповідають ТБ, були класифіковані як "дослідження з діагностики ТБ", а дослідження, що проводили систематичний скринінг з застосуванням LF-LAM серед учасників незалежно від наявності ознак та симптомів були класифіковані як "дослідження скринінгу ТБ".

Кілька досліджень та мета-аналіз тестів LAM-ELISA більш раннього покоління показали покращення чутливості проби сечі LAM при наявності ко-інфекції ВІЛ-ТБ, що дедалі посилюється по мірі зниження показника CD4. Цей виявлений факт контрастує з попередніми методами діагностики ТБ серед ЛЖВ. Кілька гіпотез можуть пояснити вищу чутливість виявлення LAM у сечі серед пацієнтів з імуносупресією, пов'язаною з ВІЛ, включаючи вище бактеріальне та антигенне навантаження, вищу імовірність розвитку ТБ у сечостатевої системі та більшу проникність ниркових клубочків, що призводить до підвищення рівня антигену у сечі.

У відповідь на запити кінцевих користувачів на місцях щодо надання інструкції для належного використання проби LF-LAM та з огляду на потенційну здатність проби допомогти зменшити смертність серед людей, що живуть з ВІЛ, ВООЗ замовила системний огляд використання проби LF-LAM для діагностики та скринінгу активного ТБ серед ЛЖВ. Зважаючи, що тест легкий у використанні, має мінімальні вимоги з точки зору біобезпеки, недорогий, та дедалі ширше використовується в районах з високою поширеністю ВІЛ, було вирішено розробити чіткі інструкції щодо того, які групи пацієнтів слід тестувати, щоб запобігти неналежному застосуванню тесту.

1 червня 2015 року Глобальною програмою ВООЗ з ТБ було скликано Групу з розробки інструкцій у Женеві, Швейцарія, яка мала переглянути доказову базу використання LF-LAM. Групу очолював експерт з синтезу доказової бази. Було розроблено рекомендації на основі консенсусу серед учасників Групи з розробки інструкцій, які в подальшому були підтверджені Зовнішньою експертною комісією. Переглянута доказова база та рекомендації застосовуються до використання проби LF-LAM тільки з огляду на те, що інші проби на основі LAM для використання в медичних закладах не проходили належну валідацію або використовувалися лише в обмежених умовах дослідження. Будь-яка нова чи генерична проба на основі LAM повинна проходити достатню валідацію в умовах, для яких вона призначена. Рекомендації ВООЗ щодо політики, розроблені Групою з розробки інструкцій на основі процесу синтезу доказової бази, узагальнені нижче.

---

## **Рекомендації з політики ВООЗ**

Рекомендації з політики використання імунохроматографічної ліпоарабіноманнаної проби сечі (LF-LAM).

1. Окрім випадків, конкретно описаних нижче, для ВІЛ-позитивних осіб, що мають низький показник **CD4** або **серйозно хворі**<sup>2</sup>, LF-LAM не слід застосовувати для діагностики ТБ (**наполеглива рекомендація, низька якість доказів**).
2. LF-LAM можна використовувати як допоміжний засіб діагностики ТБ у **ВІЛ-позитивних дорослих** в стаціонарних умовах з ознаками та симптомами ТБ (легеневої та позалегенових форм), з показником CD4, що менше чи дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що серйозно хворі, незалежно від показника CD4 чи з невідомим показником CD4 (**умовна рекомендація: низька якість доказів**).

### **Примітки**

- a. Ця рекомендація також застосовується до дорослих ВІЛ-позитивних амбулаторних пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легенева та

---

<sup>2</sup> "серйозно хворі" визначаються за 4 небезпечними ознаками: частота дихання > 30/хв, температура тіла > 39°C, частота пульсу > 120/хв та нездатність ходити без сторонньої допомоги.

World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource constrained settings. World Health Organization 2007.

Доступно за посиланням: [http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic\\_manual/smear\\_neg\\_and\\_extrapulmTb.pdf](http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/smear_neg_and_extrapulmTb.pdf)

позалегеневі форми), що мають показник CD4, який нижче або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що серйозно хворі, незалежно від показника CD4 або з невідомим показником CD4, на основі генералізації даних стаціонарних пацієнтів.

- b. Ця рекомендація також стосується ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневої та позалегневих форм) на основі генералізації даних, зібраних у дорослих, при цьому визнається значна обмеженість даних та застереження щодо низької специфічності проби LF-LAM у дітей.
- 3. LF-LAM не слід використовувати як скринінговий тест на ТБ. (наполеглива рекомендація, низька якість доказів).**

## 1. Загальна інформація

Ключові глобальні пріоритети з лікування та контролю туберкульозу (ТБ) включають вдосконалення виявлення випадків (ТВ) та більш раннє виявлення, в тому числі випадків без бактеріовиділення, які часто пов'язані з інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та молодим віком.

У 2014 році приблизно 1,2 млн (13%) із 9,6 млн людей у світі, в яких розвинувся ТБ, були ВІЛ-позитивні<sup>3</sup>. На Африканський регіон припадає 73% оцінюваної кількості випадків ТБ у ВІЛ-позитивних осіб<sup>3</sup>. В усьому світі люди, що живуть з ВІЛ, мають у 26 разів вищий ризик захворіти на ТБ, ніж ВІЛ-негативні люди<sup>3</sup>. Починаючи з 1980-х років, епідемія ВІЛ призвела до серйозного підвищення захворюваності та смертності від ТБ у багатьох країнах, особливо у південній та східній Африці. ТБ розвивається на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції та без негайної діагностики та лікування скорочує тривалість життя пацієнта. У багатьох ЛЖВ у країнах, що розвиваються, ТБ стає першим проявом СНІДу.

Тести, що базуються на виявленні мікобактеріального ліпоарабіноманнанового антигену (LAM) у сечі були розроблені як потенційні тести на ТБ для застосування у пунктах надання послуг. Тести з застосуванням сечі мають потенційні переваги перед тестуванням мокротиння, оскільки сечу простіше збирати та зберігати, а також відсутні ризики з точки зору інфекційного контролю, пов'язані з дослідженням мокротиння. LAM-антиген є ліпополісахаридом, що міститься в клітинній стінці мікобактерій, який виділяється при метаболічній активності чи руйнуванні бактеріальної клітини. LAM, очевидно, виявляється переважно в осіб з активним ТБ, та показав низьку перехресну реактивність з іншими мікобактеріальними інфекціями, окрім туберкульозу<sup>4</sup>. LAM є цінним потенційним способом діагностики, оскільки поводження зі зразками сечі потребує обмежених заходів інфекційного контролю, наявність LAM в сечі непрямо пов'язана з імунною відповіддю людського організму, а процес її виявлення придатний для застосування в недорогих діагностичних комплексах для пунктів надання послуг. З огляду на те, що рівень їх чутливості нижче оптимального, існуючі проби сечі на основі LAM вважаються непридатними для використання як загальні скринінгові тести на ТБ. Однак на відміну від традиційних методів діагностики ТБ вони показують вищу чутливість при ко-інфекції ВІЛ-ТБ, яка дедалі зростає по мірі зниження показника CD4.

Опубліковані дослідження вказують на значно вищі показники смертності серед ВІЛ-позитивних осіб з низьким показником CD4, у яких вміст LAM в сечі вище рівня, що піддається виявленню імунохроматографічними пробями LAM в сечі (LF-LAM), наявними в продажу (Alere Determine™ TB LAM Ag, Alere Inc, Waltham, MA, USA) у порівнянні з особами, що мають негативний результат імунохроматографічної проби LAM. Якщо проба LF-LAM є точною, її можна застосовувати як корисний засіб для сприяння ранньому початку лікування ТБ та зниження смертності в цій групі пацієнтів. ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів може не виявлятися через наступні причини: бактеріальне навантаження у мокротинні таких пацієнтів зазвичай низьке; в них може бути неможливо зібрати аналіз мокротиння в достатній кількості та якості; значна частина цих пацієнтів має позалегенові форми ТБ без легеневої форми. Зважаючи на високі показники смертності серед цієї групи пацієнтів, проба сечі на основі LAM, в разі

<sup>3</sup> WHO 2015. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22

<sup>4</sup> Qvist T et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:655 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/s12879-014-0655-4.pdf> (Accessed 17 Aug 2015)

її точності, може бути корисним способом для сприяння ранньому початку лікування ТБ, що дозволить надати допомогу людям з ко-інфекцією ВІЛ-ТБ, в яких ТБ важко виявити традиційними діагностичними методами.

У відповідь на запити кінцевих користувачів щодо інструкції стосовно належного використання проби LF-LAM, з огляду на її дедалі ширше використання в країнах з високим тягарем захворювання та зважаючи на її потенційну здатність сприяти зменшенню смертності серед ВІЛ-позитивних осіб, ВООЗ замовила системний огляд проби LF-LAM для діагностики та скринінгу активних форм ТБ серед ЛЖВ. Оскільки тест легкий для проведення, має мінімальні вимоги до біобезпеки, недорогий та все більше використовується в районах з високою поширеністю ВІЛ, вважалось необхідним розробити чітке керівництво щодо того, які групи пацієнтів слід тестувати цією пробою, щоб уникнути неналежного застосування тесту.

Відповідно до стандартів ВООЗ щодо оцінки доказової бази при формуванні рекомендацій щодо політики, було використано підхід GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, див. <http://www.gradeworkinggroup.org/>). GRADE забезпечує структуровану систему оцінки точності діагностичних тестів та впливу нових діагностичних тестів на здоров'я пацієнта та громадське здоров'я. Системний огляд оцінював точність наявних в продажу тестів LF-LAM для діагностики та скринінгу активної форми ТБ серед дорослих ЛЖВ. Досліджувана проба – це наявний в продажу тест для виявлення активного ТБ (Alere Determine TB LAM Ag, Alere Inc, Waltham, MA, USA).

Розглянута доказова база та ці інструкції застосовуються для використання лише доступної в продажу проби LF-LAM. Інші внутрішні проби на основі LAM не пройшли достатню валідацію або перевірку, окрім як в обмежених умовах дослідження. Будь-які нові чи генеричні проби LAM повинні проходити достатню оцінку та валідацію в умовах, для яких вони будуть призначені, згідно з політикою ВООЗ<sup>5</sup>.

### ***Рисунок. 1. Тест Alere Determine™ TB LAM Ag***

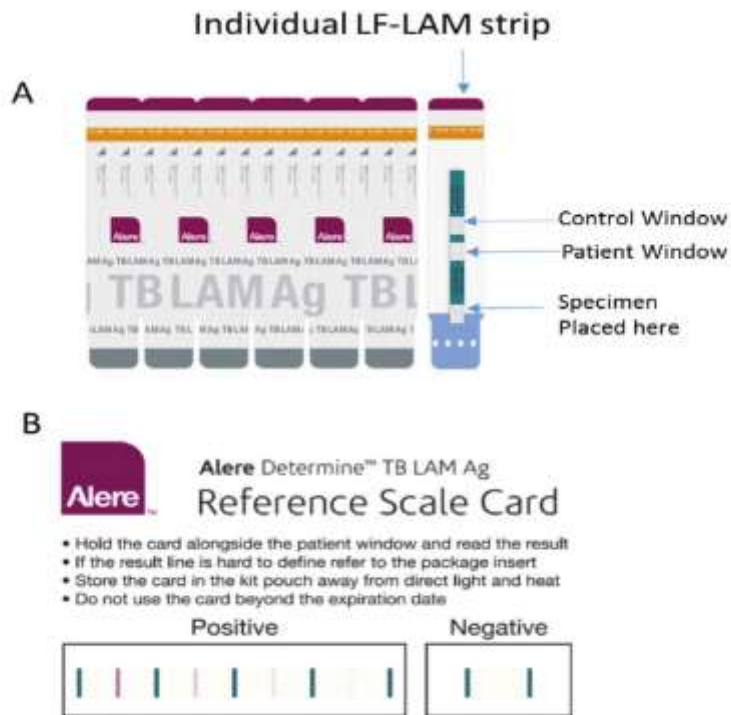
(A) Тест Alere Determine™ TB LAM Ag. У вікно тест-смужки (біла пластинка, позначена стрілками) наносять 60 мкл сечі і зчитують проявлені смуги через 25 хвилин.

(B) Контрольна картка, що надається в комплекті з тест-смужками, щоб оцінити ступінь вираженості реакції та виявити, чи є результат позитивним (33). Захищено авторським правом Alere Inc., відтворюється з дозволу компанії.

---

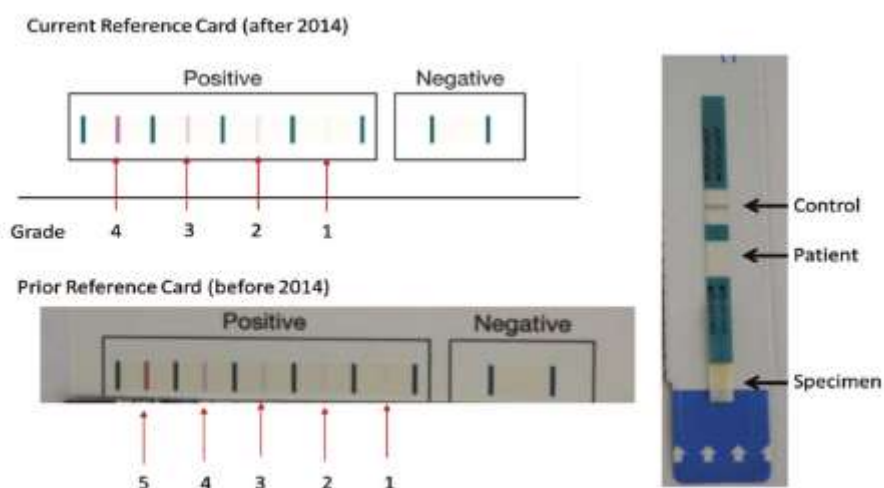
<sup>5</sup> WHO 2015. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy Framework. WHO/HTM/TB/2015.11 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1)





Тест проводиться вручну, шляхом внесення 60 мкл сечі на тест-смужку Determine™ TB LAM Ag та інкубації при кімнатній температурі протягом 25 хвилин (Рис. 1)<sup>6</sup>. Потім тест-смужка проходить візуальний огляд. Вираженість будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюється шляхом порівняння зі смугами, вказаними у контрольній картці, яка надається постачальником. До січня 2014 року така контрольна картка включала 5 смуг (від ступеня 1, що показував дуже слабо виражену смугу, до ступеня 5, що показував яскраву/темну смугу). Після січня 2014 року виробник переглянув контрольні картки, які в подальшому містили тільки 4 ступені, а вираженість смуги ступеня 1 в новій картці відповідала вираженості ступеню 2 в попередній (Рис. 2).

**Рисунок. 2. Ступені вираженості для визначення результату проби Determine TB Ag**



<sup>6</sup> Alere. Alere Determine™ TB LAM Ag Product Information. <http://www.alere.com/ww/en/productdetails/determine-tb-lam.html> (accessed 16 Nov 2014).

## 2. Методика

### 2.1. Узагальнення доказової бази

У червні 2015 року Група з розробки настанов була скликана Глобальною програмою боротьби з туберкульозом ВООЗ для аналізу доступних даних щодо використання LF-LAM. ВООЗ розпочала проведення систематичних оглядів використання LF-LAM для діагностики та скринінгу ТБ в осіб з ВІЛ, а також аналіз доступності та економічної ефективності LF-LAM. Зважаючи на заявлену кінцевими користувачами нагальну потребу в керівництві з належного використання LF-LAM (як це описано вище), огляди охоплювали як опубліковані, так і неопубліковані дослідження.

Для визначення якості доказів і отримання інформації про потенціал рекомендацій на основі погоджених Групою з розробки настанов питань «PICO», у процесі оцінювання використовувалася система «GRADE». В аббревіатурі «PICO» закладені чотири елементи питань, на яких ґрунтується систематичний пошук доказів: Популяція, на яку спрямована дія заходів або втручання (у випадку систематичного огляду точності діагностичних тестів, P — популяція, що досліджується); Втручання (I — діагностичний тест, що досліджується); Порівняння (C — тест(и), із яким(и) проводиться порівняння); Результат (O — як правило, чутливість та специфічність). Питання «PICO», що використовувалися для огляду, наведені у Вставці 1.

#### **Вставка 1. Питання «PICO» для проведення систематичного огляду з метою оцінювання точності LF-LAM для діагностики туберкульозу у дорослих і дітей**

##### ***I. Тест сечі LAM для діагностики ТБ***

Загальна точність у дорослих і дітей

1а. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (мікробіологічний еталонний стандарт)?

1b. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт)?

1с. Чи має LF-LAM використовуватися для діагностики туберкульозу у дітей із ВІЛ?

За типом закладу охорони здоров'я

2а. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах?

2b. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах?

За пороговим значенням CD4

3аі. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 200?

3аіі. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200?

3бі. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 100?

3біі. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100?

3сі. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 у стаціонарних умовах?

3сіі. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 у стаціонарних умовах?

LF-LAM та існуючі тести

4а. Для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ має використовуватися LF-LAM (ступінь 2) чи мікроскопічне дослідження мокротиння?

4б. Чи має LF-LAM (ступінь 2) у поєднанні з мікроскопічним дослідженням мокротиння використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ?

4с. Для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ має використовуватися LF-LAM (ступінь 2) чи

аналіз мокротиння методом Xpert MTB/RIF?

4d. Чи має LF-LAM (ступінь 2) у поєднанні з аналізом мокротиння методом Xpert MTB/RIF використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ?

## **II. LF-LAM для скринінгу ТБ**

Загальна точність у дорослих

5a. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ (мікробіологічний еталонний стандарт)?

5b. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт)?

За типом закладу охорони здоров'я

6a. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах?

6b. Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах?

За пороговим значенням CD4

7ai. Чи має LF-LAM використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 200?

7aii. Чи має LF-LAM використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200?

7bi. Чи має LF-LAM використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 100?

7bii. Чи має LF-LAM використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100?

Систематичний огляд проводився згідно зі стандартами, визначеними Кокранівською співпрацею у Посібнику Кокрана<sup>7</sup>. 2 лютого 2015 року був проведений комплексний пошук за такими базами даних — без обмежень за датою чи мовою: Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register; PubMed; EMBASE; ISI Web of Knowledge; MEDION; LILACS; BIOSIS; та SCOPUS. Також проводилися пошуки у мета-Реєстрі контрольованих досліджень (mRCT) та на пошуковому порталі ВООЗ «Міжнародна платформа для реєстрації клінічних випробувань» ([www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch)) для виявлення досліджень, що тривають, а також в онлайн-базі даних «ProQuest Dissertations & Theses A&I» — для виявлення відповідних дисертацій.

Для розрахунку показників чутливості і специфічності та 95%-х довірчих інтервалів (ДІ) в окремих дослідженнях були сформовані дані у форматі TP (істинно-позитивний результат), FP (хибно-позитивний результат), FN (хибно-негативний результат), TN (істинно-негативний результат). Результати окремих досліджень були відображені графічно — із використанням «Review Manager» були побудовані лісові діаграми розрахункових показників чутливості та специфічності (та їхніх 95%-х ДІ). Таким чином, окремі дослідження на парних лісових діаграмах мають довірчий інтервал 95%, а не баєсові довірчі інтервали.

Разом із цим у рамках мета-аналізу для отримання зведених розрахункових показників чутливості та специфічності за багатьма дослідженнями використовувалися двовимірні моделі з випадковими ефектами та баєсовий підхід. Баєсовий підхід дозволяє визначати 95%-і баєсові довірчі інтервали (БДІ). 95%-й БДІ є баєсовим еквівалентом 95%-го ДІ у класичній (частотній) статистиці. 95%-й ДІ для розрахункових показників в окремих дослідженнях та 95%-й БДІ для зведених розрахункових показників були визначені належним чином. 95%-й БДІ може тлумачитися як інтервал із 95%-ю ймовірністю фіксації істинного значення невідомого показника з урахуванням наявних даних та попередньої інформації.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane handbook of systematic reviews for interventions, version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011 (доступно за адресою: <http://www.cochrane-handbook.org>).

Вибір оптимального еталонного стандарту є надзвичайно важливим для аналізу точності діагностичних тестів, оскільки такий стандарт використовується для визначення наявності чи відсутності цільового захворювання. Цільовим захворюванням вважалася активна форма ТБ (включаючи легеневий та позалегеновий). Стратегія пошуку для визначення досліджень, які підлягають включенню, ґрунтувалася на зазначених нижче еталонних стандартах (обох або одному з них):

Мікробіологічний еталонний стандарт наявності ТБ був визначений як позитивний результат культурального дослідження на *M. tuberculosis complex* або позитивний результат аналізу за методом ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT)<sup>8</sup>. Відсутність ТБ була визначена як негативний результат культурального дослідження на *M. tuberculosis complex* або негативний результат аналізу за NAAT<sup>8</sup> (якщо такий проводився).

Комбінований еталонний стандарт включав щонайменше один із перелічених нижче компонентів: Позитивний результат культурального дослідження на *M. tuberculosis complex* або позитивний результат аналізу за NAAT<sup>8</sup>, позитивний результат мазку на кислотостійкі бактерії або клінічне рішення про початок лікування туберкульозу із клінічним підтвердженням після щонайменше одного місяця лікування. Відсутність туберкульозу була визначена як негативний результат культурального дослідження та/ або негативний результат аналізу за NAAT (якщо такий проводився), негативний результат мазку на кислотостійкі бактерії, лікування ТБ та регресія ознак і симптомів туберкульозу при спостереженні.

Коли це було можливо, для узагальнення результатів незалежних досліджень використовувався мета-аналіз. Відповідні результати відображалися у вигляді лісових діаграм. Коли застосування мета-аналізу було недоцільним через неоднорідність, докази представлялися у формі нарративного синтезу.

Для аналізу точності LF-LAM у діагностиці активної форми ТБ у дорослих і дітей, що живуть з ВІЛ і мають ознаки чи симптоми ТБ, та аналізу точності LF-LAM у скринінгу активної форми ТБ у дорослих і дітей, що живуть з ВІЛ і мають ознаки чи симптоми ТБ, були підготовані профілі доказів «GRADE».

У рамках системи «GRADE» розрахункові показники чутливості та специфічності тестів використовувалися як опосередковані показники результату лікування пацієнта. Ці результати ґрунтувалися на відносній важливості або впливі хибно-позитивного та хибно-негативного результатів: Результатом низької чутливості буде хибно-негативний результат — ТБ у пацієнта не буде виявлено, що матиме негативні наслідки у розрізі часу початку лікування, захворюваності, смертності та передачі захворювання. Результатом низької специфічності буде хибно-позитивний результат — пацієнтові, який не має ТБ, буде призначене непотрібне лікування а альтернативна діагностика не буде проведена.

Відсоток істинно-позитивних, істинно-негативних, хибно-позитивних та хибно-негативних результатів розраховувався із використанням апріорної ймовірності на основі наявної літератури. Тобто ймовірна розповсюдженість ТБ серед ВІЛ-інфікованих осіб, незалежно від наявності ознак і симптомів ТБ складала 1%, ймовірна

---

<sup>8</sup> NAAT включно; GenoType MTBDRplus (HAIN Lifesciences, Nehren, Germany); та аналіз Xpert® MTB/RIF («Cepheid», Саннівейл, США).

розповсюдженість ТБ серед ВІЛ-інфікованих осіб, які мають симптоми ТБ, складала 10%, ймовірна розповсюдженість ТБ серед серйозно хворих ВІЛ-інфікованих осіб, госпіталізованих із ознаками і симптомами ТБ, складала 30%.

Оцінювання впливу на пацієнтів ґрунтувалося співвідношенні таких показників:

*істинно-позитивні результати:* користь для пацієнтів в результаті швидкого діагностування та початку лікування;

*істинно-негативні результати:* користь для пацієнтів, які уникнули непотрібного лікування; вигода в результаті впевненості пацієнтів та альтернативного діагностування;

*хибно-позитивні результати:* ймовірність тривоги та виникнення суб'єктивних клінічних симптомів через додаткові медичні дослідження, непотрібне лікування та можливі небажані ефекти; можлива стигма у зв'язку з діагностуванням ТБ; ймовірність припинення подальшої діагностики у зв'язку з виявленням хибно-позитивного результату;

*хибно-негативні результати:* підвищений ризик захворюваності та смертності, затримка початку лікування та тривалий ризик передачі ТБ.

## 2.2. Засідання Групи з розробки настанов

Керівна група ВООЗ (Додаток 3) відповідала за визначення предмету настанов, підготовку переліку питань «PICO» та нагляд за отриманням та аналізом доказів. Керівна група також відповідала за відбір учасників Групи з розробки настанов (Додаток 1) та Зовнішньої спостережної групи (Додаток 2), управління деклараціями про інтереси та організацію засідань, присвячених розробці настанов. Короткі біографії кожного з учасників Групи з розробки настанов були відкриті для публічного доступу на веб-сайті Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ ([http://www.who.int/tb/laboratory/policy\\_statements/en](http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en)) за два тижні до проведення засідання Групи.

Питання «PICO» були підготовлені Керівною групою ВООЗ та надані Групі з розробки настанов для обговорення та внесення необхідних коректив. Керівна група також підготувала початковий перелік відповідних результатів, включаючи бажані та небажані ефекти, і попросила Групу з розробки настанов визначити будь-які інші важливі результати.

Зважаючи на відсутність комплексних досліджень щодо побажань та цінностей пацієнтів стосовно діагностичних тестів, онлайн-форум «Global Health Delivery» (<http://www.ghdonline.org/new-tb-diagnostics/discussion/patient-preferences-for-new-tb-diagnostic-tests>) був організований перед засіданням Групи з розробки настанов для отримання інформації щодо вигод аналізів сечі для діагностики та/ або скринінгу ТБ у людей, що живуть з ВІЛ, від низки зацікавлених сторін у ТБ-спільноті. До обговорень у рамках форуму залучалися також технічні партнери, що працюють з ураженими спільнотами. Однак такий підхід мав істотний недолік — не завжди було зрозуміло, чи є респонденти в дискусії достатньо кваліфікованими для того, щоб представляти погляди уражених пацієнтів чи їхніх спільнот. Тим не менш, найчастіші відповіді були згруповані у зазначені нижче теми, які могли цікавити пацієнтів стосовно нового діагностичного тесту.

- Ідеальний тест є точним, найменш інвазивним, швидким, доступним, простим у проведенні і може використовуватися на місцях;
- Ідеальний тест повинен мати більшу чутливість, ніж специфічність;
- Тести повинні характеризуватися прийнятними рівнями ймовірності хибно-позитивних та хибно-негативних результатів — переваги повинні переважувати недоліки;
- Пацієнти віддадуть перевагу тесту з нижчим рівнем імовірності хибно-негативного ніж хибно-позитивного результату;
- У місцях із низькою розповсюдженістю захворювання пацієнтам потрібен тест із низьким рівнем імовірності хибно-позитивних та хибно-негативних результатів;
- Перед початком емпіричного лікування пацієнтам потрібні докази за результатами тестів;
- Наявність у пацієнтів інформації про ненадійність тесту (можливість хибно-негативного ніж хибно-позитивного результату) може вплинути на їхні рішення про початок емпіричного лікування або виконання призначеного лікування;
- Пацієнти менш схильні виконувати призначене лікування, якщо результат не підтверджений точним тестом.

Перед засіданням з учасниками Групи з розробки настанов був проведений вебінар для уточнення і остаточного доопрацювання запропонованих результатів та оцінювання їхньої відносної значущості. За кожним питанням «PICO» були визначені такі результати (показник їхньої значущості був погоджений одногосно):

- Критично важливі результати: діагностична точність, що виражається у істинно-позитивному, істинно-негативному, хибно-позитивному та хибно-негативному результатах; час до початку лікування; смертність.
- Важливі результати: тяжкість захворювання, варіативність тесту при оцінювання його результатів однією особою та кількома особами, вартість.

У ході вебінару Групою з розробки настанов був також обговорений і погоджений формат таблиць «Докази — Рекомендації» (Д — Р). Було вирішено включити до таблиць такі розділи: опис проблеми; точність діагностичного тесту; цінності та побажання пацієнтів; достовірність доказів щодо точності тестів; користь та шкода від використання тесту; необхідні ресурси; справедливість; прийнятність; обґрунтованість та нейтральність мова для формулювання рекомендацій.

Таблиці «Докази — Рекомендації» були розроблені за кожним питанням «PICO» для спрямування процесу розробки рекомендацій. Вони були заповнені під час засідання і зосереджуються на трьох пріоритетних групах питань «PICO», для яких, на думку, Групи, було достатньо доказів для формулювання рекомендацій:

- Чи має LF-LAM використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ із використанням мікробіологічного еталонного стандарту та реакції ступеню 2? (Додаток 8. Таблиця Д — Р 1а)
- Чи має LF-LAM використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4  $\leq$  100 клітин/мм<sup>3</sup> із використанням мікробіологічного еталонного стандарту та реакції ступеню 2? (Додаток 8. Таблиця Д — Р 3сii)
- Чи має LF-LAM використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ із використанням мікробіологічного еталонного стандарту та реакції ступеню 2? (Додаток 8. Таблиця Д — Р 5а)

Засідання очолював спеціаліст із методології розробки настанов, який має експертні знання та досвід щодо процесів та методів розробки настанов. Спеціаліст із методології брав участь у початковому плануванні, визначенні предмету та розробці ключових питань для засідання Групи з розробки настанов. У ході засідання спеціаліст із

методології допомагав групі формулювати рекомендації на основі представлених доказів. Рішення ухвалювалися на основі консенсусу, який був визначений як одноголосна згода між усіма учасниками Групи з розробки рекомендацій. Консенсус був досягнутий щодо трьох згаданих вище таблиць «Докази — Рекомендації». Решта таблиць «Докази — Рекомендації» була заповнена Керівною групою ВООЗ та надана Групі з розробки настанов на погодження після засідання. Так, усі таблиці були погоджені учасниками Групи з розробки рекомендацій на основі консенсусу.

Повний набір таблиць «Докази — Рекомендації» наведений в окремому онлайн-Додатку 8, доступному за посиланням: <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en>

### **2.3. Зовнішня спостережна група**

Висновки та рекомендації за результатами засідання Групи з розробки настанов були надіслані Зовнішній спостережній групі міжнародних експертів у сфері лабораторної діагностики ТБ, до складу якої увійшли представники Мережі супранациональних довідкових лабораторій з діагностики ТБ ВООЗ (WHO TB Supranational Reference Laboratory Network), Стратегічно-технічної консультативної групи ВООЗ з питань туберкульозу (WHO TB Strategic and Technical Advisory Group (STAG-TB)) та ключові учасники робочої групи «Глобальна лабораторна ініціатива» партнерства «Стоп ТБ» (Global Laboratory Initiative Working Group of the Stop TB Partnership). Зовнішня спостережна група погодила рекомендації Групи з розробки настанов та Керівництво з політики ВООЗ.



### 3. Предмет

У цьому документі стисло викладені доказова база та рекомендації щодо використання LF-LAM для діагностики та скринінгу активної форми туберкульозу у людей, що живуть з ВІЛ. Його слід розглядати разом із Рамковою основою політики ВООЗ щодо проведення діагностики ТБ 2015 року, яка містить інструкції із використання засобів та методів діагностики, затверджених ВООЗ з урахуванням національного контексту інфраструктури, ресурсів та епідеміології ТБ та ВІЛ. Зазначені документи доступні за посиланням <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en>

#### 3.1. Цільова аудиторія

Це керівництво з політики призначене для використання керівниками та директорами лабораторій, що працюють у програмах боротьби з ТБ і ВІЛ, у координації із зовнішніми лабораторними консультантами, донорськими організаціями, технічними консультантами, лабораторними техніками, спеціалістами із закупівлі лабораторного обладнання, постачальниками послуг у приватному секторі, відповідними органами виконавчої влади та партнерами з імплементації, які беруть участь у нарощуванні потенціалу лабораторій, що займаються діагностикою ТБ та ВІЛ на національному рівні. Цей документ може бути також корисним особам, відповідальним за програмне планування, розробку кошторисів, мобілізацію ресурсів та проведення навчальних заходів, присвячених послугам діагностики ТБ та ВІЛ.

Дата перегляду: 2018 рік або раніше (у разі появи нових істотних доказів).



#### 4. Доказова база для формування політики

Під час огляду літератури було виявлено 19 досліджень (Рис. 3). Вони включали три поточні дослідження, які надавали дані щодо важливих для пацієнта результатів, але не містили інформації щодо діагностичної точності LF-LAM.

Інші 16 досліджень оцінювали застосування LF-LAM у 6588 ВІЛ-позитивних осіб, в тому числі 1789 (27%)

осіб з мікробіологічним діагнозом ТБ. Ці дослідження оцінювали точність LF-LAM для діагностики активного ТБ або в осіб з ВІЛ, що мали ознаки або симптоми ТБ, або у людей з ВІЛ незалежно від наявності ознак або симптомів ТБ. Всі дослідження проводилися в країнах з низьким або середнім рівнем доходу.

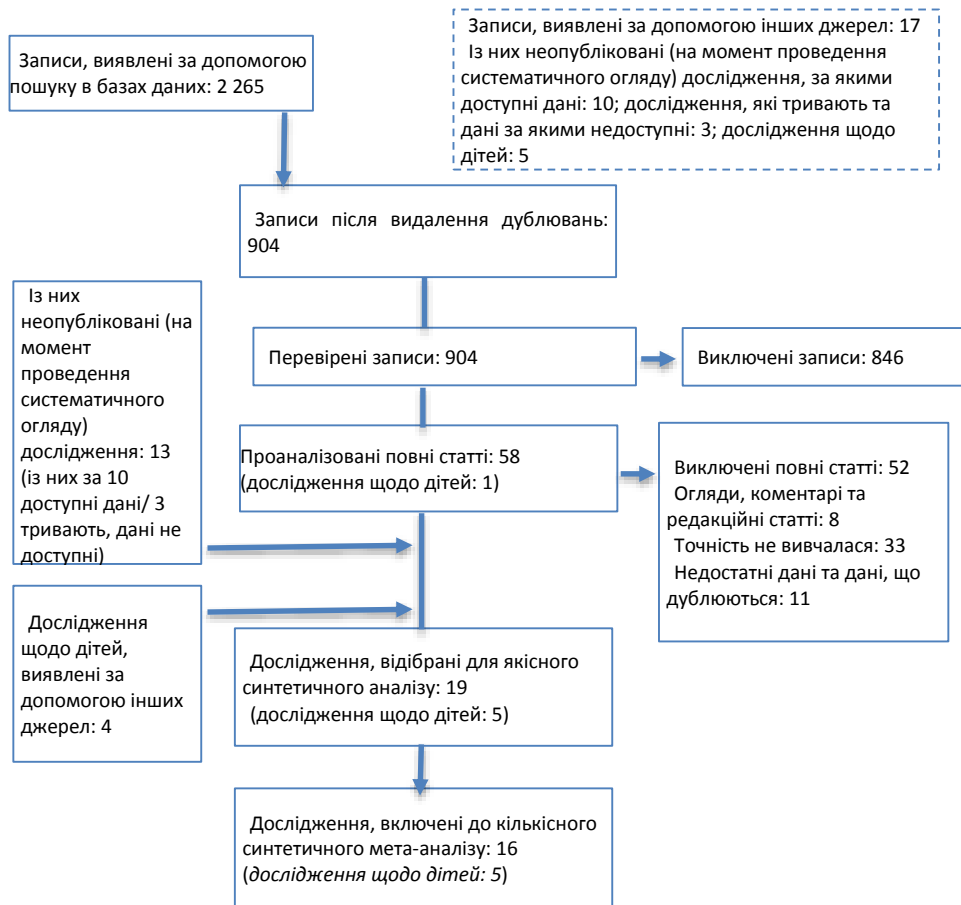
З 16 досліджень, включених в кількісний аналіз, 6 являли собою повні тексти статей, опублікованих у рецензованих журналах, інші 10 не були опубліковані на момент проведення системного огляду. Що стосується неопублікованих досліджень, набори даних були одержані безпосередньо від команд дослідників, якість даних оцінювалася за такою ж методикою, як і для опублікованих досліджень. Два із 10 неопублікованих досліджень, включених в огляд, були надруковані у рецензованих журналах на момент виходу цього керівництва з політики, 6 були включені як автореферати в матеріали конференцій, а 2 дослідження залишаються неопублікованими. Автори 2 неопублікованих досліджень, до яких звернулися в процесі підготовки огляду, погодилися надати резюме своєї роботи (Додаток 6). Два неопубліковані дослідження були включені в мета-аналіз і таблиці GRADE з огляду на обмежену кількість опублікованих повнотекстових досліджень.

В усіх дослідженнях було помічено суттєві відмінності наступних характеристик: мета застосування LF-LAM (діагностика у порівнянні зі скринінгом); умови (стаціонарні у порівнянні з амбулаторними); порогове значення для оцінки результату LF-LAM як позитивного (ступінь 1 у порівнянні зі ступенем 2); включення або виключення учасників в дослідження за ознакою того, чи можна взяти у них аналіз мокротиння; чи проходили пацієнти обстеження на позалегенові форми ТБ; та тип контрольного стандарту (мікробіологічний у порівнянні з комбінованим).

Чутливість та специфічність проби визначалася для ступеню 1 та ступеню 2 як граничному значенні позитивного результату (ступені, що використовувалися до січня 2014). Для дорослих в остаточну оцінку GRADE були включені тільки результати зі ступенем 2 за визначенням виробника. Що стосується дітей, аналіз використовував поєднання реакцій ступеню 1 та 2 через обмеженість даних. Якщо інше чітко не визначено, всі аналізи специфічності та чутливості виконувалися з дотриманням мікробіологічного контрольного стандарту.

Сім із 16 досліджень проводили оцінку LF-LAM в осіб з симптомами, які відповідають ТБ, та класифікувалися як "дослідження діагностики активної форми ТБ". Інші 9 досліджень проводили систематичний скринінг LF-LAM серед осіб незалежно від наявності ознак та симптомів та були класифіковані як "скринінгові дослідження для виявлення активної форми ТБ". Посилання на опубліковані та неопубліковані дослідження, включені в огляд, містяться в Додатку 5.

**Рисунок 3. Відбір досліджень, у яких оцінюється точність LF-LAM для діагностики активної форми ТБ: блок-схема досліджень, виявлених у літературі**



Систематичний огляд обмежувався дослідженнями щодо дорослих. Однак, у якості доповнення до огляду був проведений швидкий аналіз досліджень, що оцінюють застосування LF-LAM для діагностики у дітей. Одне дослідження було виявлене за допомогою пошуку в електронних джерелах 2 лютого 2015 року. Після цього шляхом контактування з відповідними дослідниками було виявлено ще чотири дослідження (три тривають, по одному доступне резюме). Ці дослідження визначені окремо у Додатку 5.

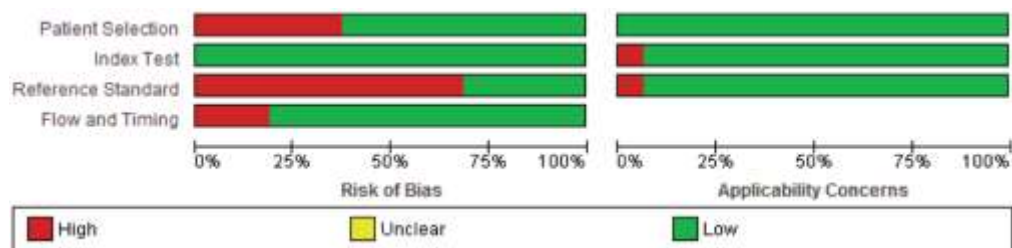
#### 4.1. Якість включених досліджень

Для оцінювання включених в огляд досліджень використовувалася система «QUADAS-2»<sup>9</sup>, що включає п'ять доменів: відбір пацієнтів, дослідження точності, еталонний стандарт, хід та строки. Для кожного результату якість доказів за системою «GRADE» від початку оцінювалася як «висока», оскільки усі дослідження були перехресними або когортними і перспективно включали пацієнтів, що знаходяться у групі ризику легеневого чи позалегенового ТБ. Зниження якості ґрунтувалося на обмеженнях досліджень, визначених за допомогою шести критеріїв «GRADE»: (1) дизайн дослідження; (2) ризик систематичної помилки; (3) прямота; (4) непослідовність; (5) неточність; (6) систематичні помилки, пов'язані з публікацією чи передачею інформації.

<sup>9</sup> Whiting PF et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 155:529–536.

Загальна інформація щодо якості 16 досліджень, відібраних для огляду, продемонстрована на рисунку 4.

**Рисунок 4. Графік ризиків систематичної помилки та проблем застосовності: висновки за кожним із доменів представлені як відсотки за 16-ма включеними дослідженнями<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Оцінювання досліджень, які не були опубліковані на момент проведення систематичного огляду, здійснювалося аналогічно до оцінювання опублікованих досліджень.

## 4.2. Точність LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ

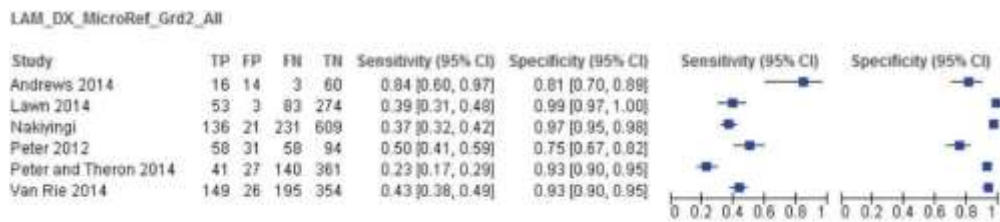
7 із 16 включених в огляд досліджень (44%) стосувалися точності LF-LAM для діагностування пацієнтів, які мають ознаки та симптоми активної форми ТБ. Середній показник CD4 у рамках цих семи досліджень знаходився в інтервалі від 71 до 210 клітин/мм<sup>3</sup>. Усі сім досліджень містили дані щодо результатів ступеню 1 (3 126 пацієнтів, 39% із ТБ), шість із семи (86%) також містили дані щодо результатів ступеню 2 (3 037 пацієнтів, 38% із ТБ). Зазначені шість досліджень були включені до підсумкового оцінювання за системою «GRADE».

Шість (86%) із семи досліджень проводилися виключно або здебільшого у стаціонарних умовах, чотири із семи досліджень (57%) включали пацієнтів амбулаторних закладів.

### 4.2.1. Загальна точність LF-LAM у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом

Аналізом загальної точності LF-LAM (ступінь 2) було охоплено шість досліджень, у яких взяли участь загалом 3 037 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 1 163 (38%) з яких мали мікробіологічно підтверджений ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 23% до 84%, розрахунковий показник специфічності — від 75% до 99%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 44% (95%-й БДІ, 31–60%) зведений показник специфічності — 92% (95% БДІ, 83–96%) (Рисунок 5). Найнижчий показник чутливості (23%) був зафіксований у дослідженні Peter and Theron. Відмінності між зазначеним дослідженням та іншими дослідженнями, охопленими аналізом, включали: місце проведення дослідження (лише амбулаторні пацієнти), акцент лише на легеневому ТБ (позалеженеві зразки не забиралися) та виключення пацієнтів, що не виділяли мокротиння.

**Рисунок 5. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, що живуть із ВІЛ у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Grd — ступінь.

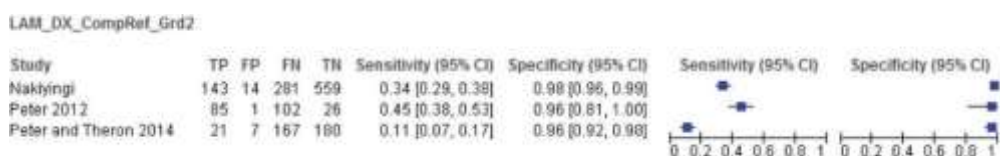
На рисунку продемонстрована розрахункова чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (чорна горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.2. Загальна точність LF-LAM у порівнянні з комбінованим еталонним стандартом

Аналізом були охоплені три дослідження за участі 1 586 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 799 із яких (50%) мали ТБ на основі комбінованого еталонного стандарту. У рамках цих досліджень 270 пацієнтів (17%) були визначені такими, що не підлягають класифікації із використанням комбінованого еталонного стандарту (54 LAM-позитивні, 216 LAM-негативні). В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 11% до 45%, розрахунковий показник специфічності — від 96% до 98%. Зведений показник чутливості дорівнював 28% (95%-й БДІ, 13–51%) зведений показник специфічності — 97% (95% БДІ, 93–99%) (Рисунок 6).

У порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом зведена чутливість LF-LAM (ступінь 2) при використанні змішаного еталонного стандарту зменшилася з 44% до 28%, у той час як зведена специфічність зросла з 92% до 97%. Збільшення специфічності та зменшення чутливості пояснюється широким визначенням еталонного стандарту, яке окрім мікробіологічних критеріїв охоплює також критерії клінічні — рішення про початок лікування і після щонайменше одного місяця спостереження встановлення клінічного діагнозу ТБ.

**Рисунок 6. Лісова діаграма чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з комбінованим еталонним стандартом**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; CompRef — комбінований еталонний стандарт; Gr — ступінь.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість

результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.3. Точність LF-LAM за типом закладу охорони здоров'я

У дослідженнях, які проводилися у стаціонарних умовах зведена чутливість виявилася вищою, а зведена специфічність — нижчою у порівнянні з дослідженнями, які проводилися в амбулаторних умовах (див. нижче). Вищий показник чутливості у стаціонарних умовах свідчить про те, що чутливість LF-LAM є вищою у пацієнтів із вираженою тяжкістю захворювання або високим бактеріальним навантаженням. Нижча зведена специфічність у стаціонарних умовах може бути пов'язана з невірною класифікацією пацієнтів (особливо тих, які мають позалегеновий ТБ) та субоптимальністю еталонного стандарту. Відповідно, для аналізу точності за типом закладу охорони здоров'я використовувалися лише дослідження з мікробіологічним еталонним стандартом.

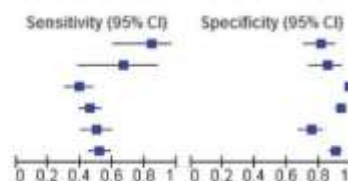
##### 4.2.3.1. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів у стаціонарних умовах

Аналізом було охоплено шість досліджень за участі 1 895 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 781 із яких (41%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 39% до 84%, розрахунковий показник специфічності — від 75% до 99%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 54% (95%-й БДІ, 43–67%) зведений показник специфічності — 90% (95% БДІ, 79–95%). Після виключення трьох досліджень із високим ступенем ризику систематичної помилки щодо еталонного стандарту (Andrews 2014, Bjerrum 2014 та Peter 2012) специфічність зросла до 95% (95%-й БДІ, 32–61%). Це свідчить про те, що застосування еталонного стандарту, за яким пацієнти могли хибно класифікуватися як такі, що не мають ТБ, впливало на розрахунковий показник специфічності (Рисунок 7).

**Рисунок 7. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів у стаціонарних умовах у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом**

LAM\_All\_MicroRef\_Grd2\_Inpt

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Andrews 2014	16	14	3	60	0.84 [0.60, 0.97]	0.81 [0.70, 0.89]
Bjerrum 2014	10	8	5	47	0.67 [0.38, 0.88]	0.85 [0.73, 0.94]
Lawn 2014	53	3	83	274	0.39 [0.31, 0.48]	0.99 [0.97, 1.00]
Nakiyingi	114	19	132	287	0.46 [0.40, 0.53]	0.94 [0.90, 0.96]
Peter 2012	58	31	58	94	0.50 [0.41, 0.59]	0.75 [0.67, 0.82]
Van Rie 2014	130	26	119	251	0.52 [0.46, 0.59]	0.91 [0.87, 0.94]



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Gr — ступінь; Inpt — стаціонарні умови.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

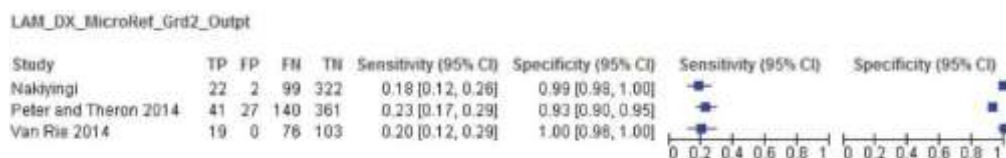
##### 4.2.3.2. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів в амбулаторних умовах

Аналізом було охоплено три дослідження за участі 1 212 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 397 із яких (33%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості



варіювався від 18% до 23%, розрахунковий показник специфічності — від 93% до 100%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 21% (95%-й БДІ, 12–34%) зведений показник специфічності — 97% (95% БДІ, 87–99%) (Рисунок 8).

**Рисунок 8. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів в амбулаторних умовах у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Gr — ступінь; Outpt — амбулаторні умови.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.4. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, за пороговим значенням показника CD4

Аналізом було охоплено п'ять досліджень за участі 2 314 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із визначеними пороговими значеннями показника CD4, 819 із яких (35%) мали ТБ. Інформація про зведені розрахункові показники чутливості та специфічності LF-LAM (ступінь 2) за пороговими значеннями показника CD4 резюмована в Таблиці 1.

Взаємозв'язок «доза — реакція» спостерігався при підвищенні показника зведеної чутливості LF-LAM та збільшенні ступеню імунодефіциту (тобто, зменшенні кількості CD4) з 15% (95%-й БДІ, 8–27%) у пацієнтів із кількістю CD4 >200 клітин/мм<sup>3</sup> до 49% (95%-й БДІ, 34–66%) у пацієнтів із кількістю CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup> і до 56% (95%-й БДІ, 41–70%) у пацієнтів із кількістю CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>. Зведена специфічність також варіювалася за класами CD4. Однак ці відмінності були меншими ніж у випадку зведеної чутливості і мало ймовірно є статистично значущими (накладання ДІ): 96% (95%-й БДІ, 89–99%) при CD4 > 200, 92% (95% БДІ, 78–97%) при CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> та 90% (95% БДІ, 81–95%) при CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>.

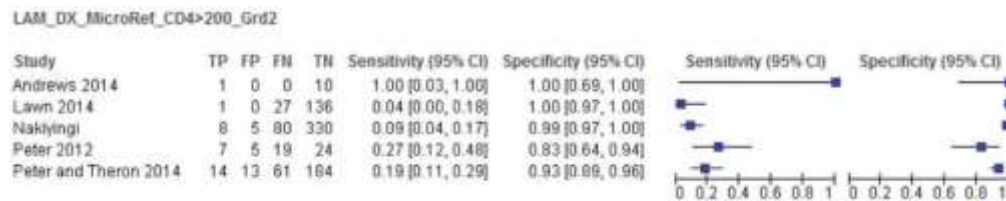
**Таблиця 1. Резюмована інформація щодо точності LF-LAM у діагностиці активної форми ТБ при різних порогових значеннях показника CD4**

CD4 Порогове значення	Дослідження (всього учасників, % з ТБ)	Зведена чутливість (95%-й баєсовий довірчий інтервал)	Зведена специфічність (95%-й баєсовий довірчий інтервал)
CD4 > 200	5 досліджень (925, 24% з ТБ)	15% (8, 27)	96% (89, 99)
CD4 ≤ 200	5 досліджень (1 344, 45% з ТБ)	49% (34, 66)	90% (78, 95)
CD4 > 100	5 досліджень (1 410, 30% з ТБ)	26% (16, 46)	92% (78, 97)
CD4 ≤ 100	5 досліджень (859, 47% з ТБ)	56% (41, 70)	90% (81, 95)

#### 4.2.4.1. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ і мають показник CD4 більший за 200 клітин/мм<sup>3</sup>

Аналізом було охоплено п'ять досліджень за участі 925 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із показником CD4 більшим за 200 клітин/мм<sup>3</sup>, 218 із яких (24%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 4% до 100%, розрахунковий показник специфічності — від 83% до 100%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 15% (95%-й БДІ, 8–27%) зведений показник специфічності — 96% (95% БДІ, 89–99%) (Рисунок 9).

**Рисунок 9. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup> у мікробіологічний еталонний стандарт**



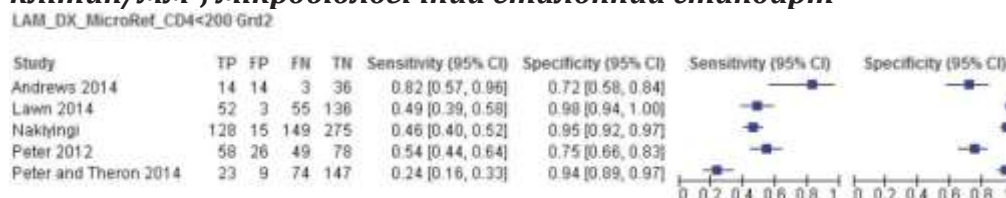
TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Gr — ступінь.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.4.2. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ і мають показник CD4 менший за або рівний 200 клітин/мм<sup>3</sup>

Аналізом було охоплено п'ять досліджень за участі 1 344 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із показником CD4 меншим за або рівним 200 клітин/мм<sup>3</sup>, 605 із яких (45%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 24% до 82%, розрахунковий показник специфічності — від 72% до 98%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 49% (95%-й БДІ, 34–66%) зведений показник специфічності — 90% (95% БДІ, 78–95%) (Рисунок 10).

**Рисунок 10. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>, мікробіологічний еталонний стандарт**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Gr — ступінь.

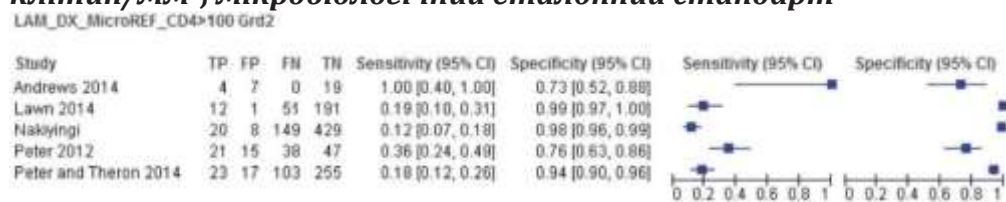
На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість

результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.4.3. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ і мають показник CD4 більший за 100 клітин/мм<sup>3</sup>

Аналізом було охоплено п'ять досліджень за участі 1 410 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із показником CD4 більшим за 100 клітин/мм<sup>3</sup>, 421 із яких (30%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 12% до 100%, розрахунковий показник специфічності — від 73% до 99%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 26% (95%-й БДІ, 16–46%) зведений показник специфічності — 92% (95% БДІ, 72–97%) (Рисунок 11).

**Рисунок 11. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup>, мікробіологічний еталонний стандарт**



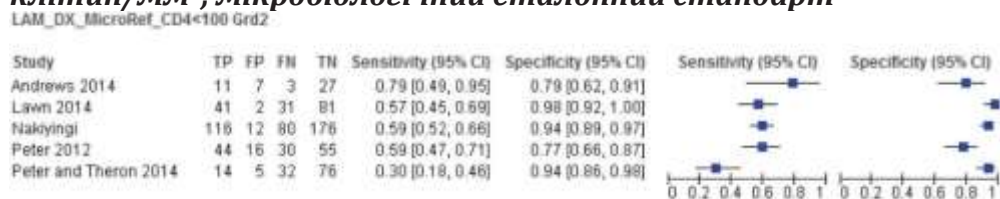
TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Gr — ступінь.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.4.4. LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ і мають показник CD4 менший за або рівний 100 клітин/мм<sup>3</sup>

Аналізом було охоплено п'ять досліджень за участі 859 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із показником CD4 меншим за або рівним 100 клітин/мм<sup>3</sup>, 402 із яких (47%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 30% до 79%, розрахунковий показник специфічності — від 79% до 98%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 56% (95%-й БДІ, 41–70%) зведений показник специфічності — 90% (95% БДІ, 91–95%) (Рисунок 12).

**Рисунок 12. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>, мікробіологічний еталонний стандарт**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Dx — діагностика; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Gr — ступінь.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках



результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.2.5. LF-LAM у порівнянні з традиційними дослідженнями для діагностики ТБ у дорослих

Було визначено чотири дослідження (Lawn 2014, Nakiyingi 2014, Peter 2012, Peter and Theron 2014) за участі 800 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ (36%) та 2 200 ВІЛ-інфікованих пацієнтів без ТБ, у яких проводилося пряме порівняння LF-LAM з мікроскопічним дослідженням мокротиння у тих самих пацієнтів.

Три дослідження (Lawn 2014, Nakiyingi 2014 та Peter and Theron 2014) за участі 1 223 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, з яких 433 (35,4%) мали ТБ, були визначені як такі, що прямо порівнюють LF-LAM з аналізом Xpert MTB/RIF. Зважаючи на те, що для проведення традиційних досліджень потрібне мокротиння, аналіз був обмежений до тих пацієнтів, що його виділяли. Існує ймовірність того, що внаслідок цього у відборі пацієнтів була зроблена систематична помилка. Зважаючи на це, результати слід тлумачити з обережністю.

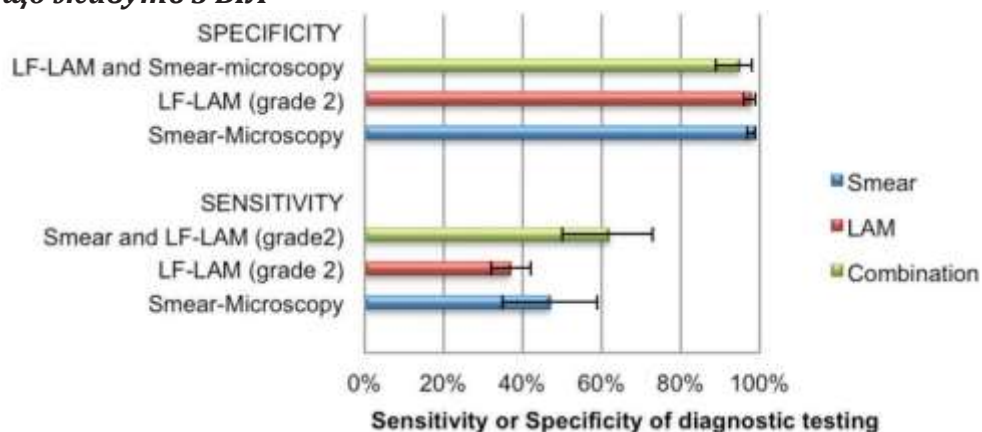
##### 4.2.5.1. LF-LAM у порівнянні з мікроскопією для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ

Зведений показник чутливості LF-LAM дорівнював 37% (95%-й БДІ, 32–42%). Той самий показник мікроскопічного дослідження мокротиння складав 47% (95% БДІ, 35–59%) (із використанням мікробіологічного еталонного стандарту). Зведений показник специфічності LF-LAM дорівнював 95% (95%-й БДІ, 93–97%). Той самий показник мікроскопічного дослідження мокротиння складав 98% (95% БДІ, 93–100%) (Рисунок 13).

##### 4.2.5.2. LF-LAM у поєднанні з мікроскопією для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ

Зведений показник чутливості LF-LAM у поєднанні з мікроскопічним дослідженням мокротиння (один із тестів позитивний, мікробіологічний еталонний стандарт) дорівнював 62% (95% БДІ, 50–73%), тобто був вищим ніж для кожного із тестів окремо. Зведений показник специфічності LF-LAM у поєднанні з мікроскопічним дослідженням мокротиння (мікробіологічний еталонний стандарт) дорівнював 91% (95% БДІ, 73–96%), тобто був нижчим ніж для кожного із тестів окремо (Рисунок 13).

**Рисунок 13. Чутливість та специфічність LF-LAM у поєднанні та у порівнянні з мікроскопічним дослідженням мокротиння для діагностики ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ**



Стовпці відображають розрахункові зведені показники чутливості чи специфічності тестів окремо чи в поєднанні. Планки похибки відображають 95%-і баєсові довірчі інтервали.

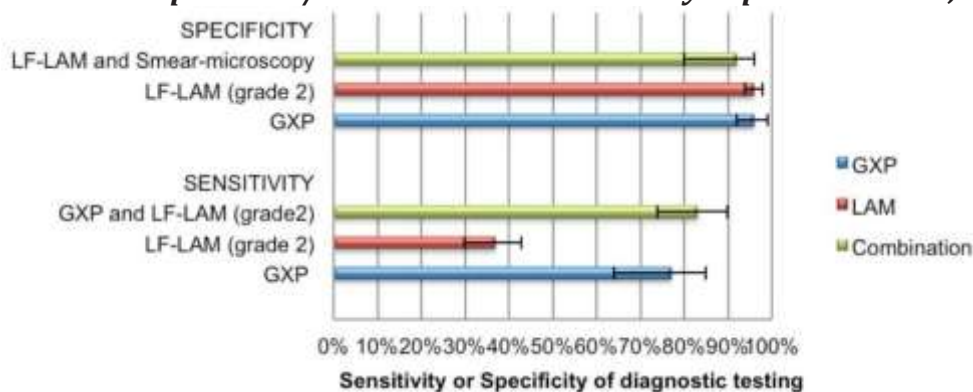
#### 4.2.5.3. LF-LAM у порівнянні з аналізом Xpert MTB/RIF для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ

Зведений показник чутливості аналізу Xpert MTB/RIF дорівнював 77% (95%-й БДІ, 64–85%), тобто був значно вищим ніж показник чутливості LF-LAM, який дорівнював 37% (95%-й БДІ, 30–43%) з використанням мікробіологічного еталонного стандарту. Зведений показник специфічності LF-LAM складав 96% (95%-й БДІ, 94–98%). Той самий показник аналізу Xpert MTB/RIF дорівнював 96% (95%-й БДІ, 92–99%) (Рисунок 14). Дослідження обмежувалися тими пацієнтами, що виділяли мокротиння. Існує ймовірність того, що внаслідок цього у відборі пацієнтів була зроблена систематична помилка. Зважаючи на це, результати слід тлумачити з обережністю.

#### 4.2.5.4. LF-LAM у поєднанні з аналізом Xpert MTB/RIF для діагностики активної форми ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ

Зведений показник чутливості LF-LAM у поєднанні з аналізом Xpert MTB/RIF (один із тестів позитивний) дорівнював 83% (95% БДІ, 74–90%), тобто був дещо вищим ніж показник аналізу Xpert MTB/RIF окремо (див. п. 4.2.5.3) із використанням мікробіологічного еталонного стандарту. Зведений показник специфічності дорівнював 91% (95% БДІ, 81–96%), тобто був нижчим ніж для кожного з аналізів окремо (див. п. 4.2.5.3, Рисунок 14).

**Рисунок 14. Чутливість та специфічність LF-LAM у поєднанні та у порівнянні з аналізом Xpert MTB/RIF для діагностики ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ**



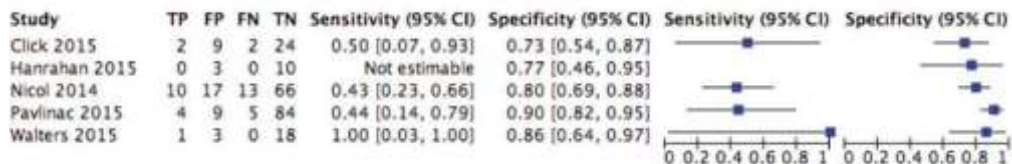
Умовні позначення: GXP, аналіз мокротиння Xpert MTB/RIF. Стовпці відображають розрахункові зведені показники чутливості чи специфічності аналізів окремо чи у поєднанні. Планки похибки відображають 95%-і баєсові довірчі інтервали.

#### 4.2.6. LF-LAM для діагностики ТБ у дітей, що живуть з ВІЛ у порівнянні зі мікробіологічним еталонним стандартом

Аналізом були охоплені п'ять досліджень (три тривають досі) за участі 280 ВІЛ-інфікованих педіатричних пацієнтів, 37 (12%) із яких мають ТБ. Дослідження Nicol 2014 стало джерелом даних щодо 23 (62%) пацієнтів з ТБ. Усі дослідження були перспективними когортними дослідженнями із періодом спостереження від трьох до шести місяців. Дослідження проводилися як у стаціонарних, так і в амбулаторних закладах охорони здоров'я. Три дослідження проводилися у Південній Африці, два — у Кенії. Дослідження відрізнялися за кількістю і типом зразків, що відбиралися для підтвердження ТБ.

В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 43% до 100%, розрахунковий показник специфічності — від 73% до 90%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 47% (95%-й БДІ, 27–69%) зведений показник специфічності — 82% (95% БДІ, 71–89%) (Рисунок 15). У підгрупі з чотирьох досліджень, у яких брали участь діти від народження до чотирьох років (141 ВІЛ-інфікованих дітей, дев'ять із яких (6%) мали ТБ), зведений показник чутливості дорівнював 47% (95%-й БДІ, 17–80%) зведений показник специфічності — 82% (95% БДІ, 68–91%). Для проведення мета-аналізу даних щодо дітей у віці від 5 до 14 років даних було не достатньо.

**Рисунок 15. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для діагностики ТБ у дітей, що живуть з ВІЛ**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал

На рисунку продемонстрована розрахункова чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів аналізу позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

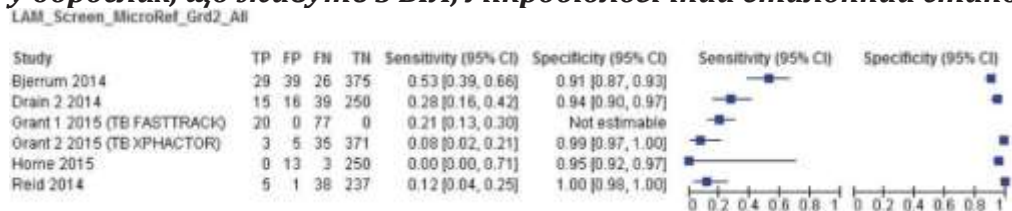
### 4.3. LF-LAM для скринінгу активної форми ТБ у людей, що живуть з ВІЛ

#### 4.3.1. Загальна точність LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом

До аналізу було включено шість досліджень за участі 1 847 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 290 із яких (16%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 0% до 53%, розрахунковий показник специфічності — від 91% до 100%.

Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 23% (95%-й БДІ, 13–37%) зведений показник специфічності — 96% (95% БДІ, 92–98%) (Рисунок 16). Розрахункові показники точності LF-LAM для скринінгу відрізняються від показників LF-LAM для діагностики (зведена чутливість — 44% (31% та 60%), зведена специфічність — 92% (83% та 96%).

**Рисунок 16. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих, що живуть з ВІЛ, мікробіологічний еталонний стандарт**



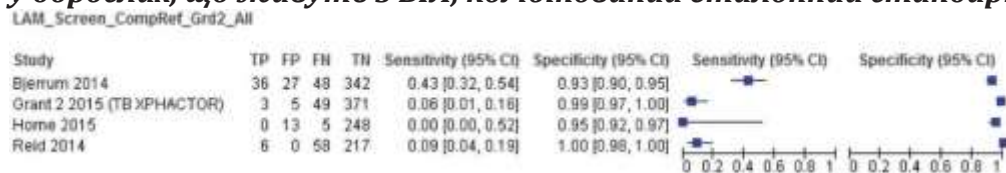
TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Screen — скринінг; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Grd — ступінь.

На рисунку продемонстрована розрахункова чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.3.2. Загальна точність LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з комбінованим еталонним стандартом

Аналізом було охоплено шість досліджень за участі 1 428 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 205 із яких (14%) мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 0% до 43%, розрахунковий показник специфічності — від 93% до 100%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 18% (95%-й БДІ, 7–35%) зведений показник специфічності — 97% (95% БДІ, 92–99%) (Рисунок 17). У порівнянні з мікробіологічним еталонним стандартом (зведена чутливість 23% (95%-й БДІ, 13–37%)), при використанні комбінованого еталонного стандарту зведена чутливість знижувалася, у той час як специфічність майже не змінювалася (97% при використанні комбінованого і 96% при використанні мікробіологічного стандарту).

**Рисунок 17. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих, що живуть з ВІЛ, комбінований еталонний стандарт**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Screen — скринінг; CompRef — комбінований еталонний стандарт; Grd — ступінь.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів тесту (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

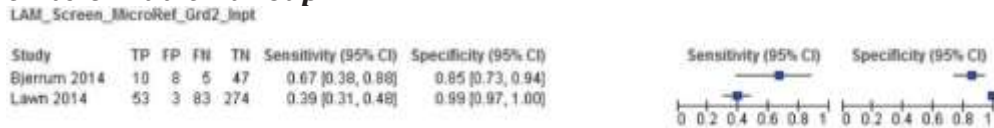
#### 4.3.3. LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, за типом закладу охорони здоров'я

##### 4.3.3.1. LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів у стаціонарних умовах

Було виявлено два дослідження за участі 483 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 151 із яких (31%) мав ТБ. Показники чутливості, зафіксовані у рамках цих двох досліджень, дорівнювали 39% та 67%, показники специфічності — 99% та 85% відповідно. Зведений показник чутливості дорівнював 52% (95%-й БДІ, 29–76%) зведений показник специфічності — 94% (95% БДІ, 74–98%) (Рисунок 18).



**Рисунок 18. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, у стаціонарних умовах, мікробіологічний еталонний стандарт**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Screen — скринінг; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Grd — ступінь; Inpt — стаціонарні умови.

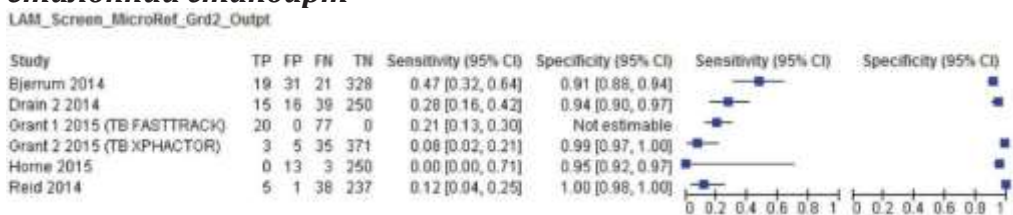
На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів аналізу (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.3.3.2. LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів в амбулаторних умовах

Було виявлено шість досліджень за участі 1 777 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, 275 (15%) із яких мали ТБ. В окремих дослідженнях розрахунковий показник чутливості варіювався від 0% до 47%, розрахунковий показник специфічності — від 91% до 100%. Зведений показник чутливості за всіма дослідженнями дорівнював 22% (95%-й БДІ, 13–35%), зведений показник специфічності — 96% (95% БДІ, 93–98%) (Рисунок 19).

У порівнянні з LF-LAM для скринінгу ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у стаціонарних умовах, показник зведеної чутливості в амбулаторних умовах був значно нижчим (22% проти 52%), у той час як показник специфічності був подібним (96% проти 94%).

**Рисунок 19. Лісові діаграми чутливості та специфічності LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, в амбулаторних умовах, мікробіологічний еталонний стандарт**



TP — істинно-позитивний; FP — хибно-позитивний; FN — хибно-негативний; TN — істинно-негативний; CI — довірчий інтервал; Screen — скринінг; MicroRef — мікробіологічний еталонний стандарт; Grd — ступінь; Outptt — амбулаторні умови.

На рисунку продемонстровані розрахункові чутливість та специфічність для кожного дослідження (квадрат) та 95%-й ДІ (горизонтальна лінія). Числа у колонках результатів аналізу (лише реакції LF-LAM 2-го ступеню) позначають кількість результатів кожного типу (істинно-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та істинно-негативних).

#### 4.3.4. LF-LAM для скринінгу ТБ у дорослих людей, що живуть з ВІЛ, за пороговим значенням показника CD4

Було виявлено чотири дослідження, у рамках яких аналіз проводився лише за результатами LF-LAM ступеню 1, згрупованими за рівнями CD4. Результат LF-LAM ступеню 1 — смуга із дуже низьким ступенем інтенсивності забарвлення, який

виробник більше не рекомендує використовувати. Для проведення аналізу скринінгу ТБ на основі результату LF-LAM ступеню 2 за рівнями CD4 даних було недостатньо, тому таблиці «GRADE» за питанням «PICO» №7 не створювалися.

#### 4.4. LF-LAM та результативність лікування пацієнтів

Результативність лікування пацієнтів, на додачу до діагностичної точності, не можна системно оцінити через обмежені дані. Незважаючи на це, було узагальнено будь-які доступні дані щодо результативності лікування пацієнтів у дослідженнях, включених в огляд, в тому числі дані вторинних аналізів.

Шість із 19 досліджень, включених в огляд, містили дані щодо зв'язку результатів LF-LAM та смертності, як в рецензованих публікаціях і пов'язаних звітах, так і в неопублікованих даних (Balcha 2014, Lawn 2012a, Nakiyingi 2014, Peter and Theron 2014, Bjerrum 2014, Drain 2015). Ці дослідження проводилися як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах. Дані щодо результативності лікування пацієнтів переважно обмежувалися апостеріорним аналізом в рамках того ж дослідження. Незважаючи на це, доступні дані узгоджено вказують на більшу тяжкість захворювання серед пацієнтів з ТБ з позитивним результатом LF-LAM, ніж серед пацієнтів з ТБ, що мають негативний результат проби. Всі 6 досліджень показали стійке виявлення зв'язку підвищеної смертності з позитивним результатом проби LF-LAM, попри значну різницю у тривалості періоду подальшого спостереження, методі діагностики ТБ та надання лікування. Оскільки проба LF-LAM не використовувалася для прийняття рішення щодо початку лікування в жодному з досліджень, цей зв'язок може бути результатом того, що в осіб з позитивним результатом проби LF-LAM діагностика ТБ до тестування LF-LAM не проводилася чи проводилася надто пізно.

Дослідження Balcha 2014 показувало значно вищу смертність (20% проти 3%,  $p < 0.001$ ) в пацієнтів з позитивним результатом LF-LAM, ніж в пацієнтів з негативним результатом. Аналогічно, інше дослідження, яке проводилося Manabe 2014<sup>10</sup> (вторинний аналіз проведено Nakiyingi 2014) показувало вищу смертність (28% у порівнянні з 13%,  $p = 0.035$ ) серед пацієнтів з ТБ з позитивним результатом проби LF-LAM, крім цього, виявлено вищий рівень смертності серед пацієнтів з позитивним результатом проби LF-LAM без мікробіологічного підтвердження ТБ (34% у порівнянні з 19% для пацієнтів з позитивним та негативним результатом тесту LF LAM, відповідно). Дослідження, проведене Lawn 2012, виявило, що серед 23 пацієнтів з ТБ, що мали позитивний результат LF-LAM, 5 пацієнтів померли (22%), при цьому серед 36 пацієнтів з негативним результатом проби LF-LAM не помер жоден. Інше дослідження (Lawn 2013<sup>11</sup>) повідомляло, що чутливість LF-LAM становила 100% серед пацієнтів з ТБ, що померли, у порівнянні з 25% серед пацієнтів з ТБ, що залишалися живим протягом 90 днів ( $p = 0.002$ ). Peter and Theron повідомляли про смертність у 25% (9/32) серед групи з позитивним результатом LF-LAM та 11% (40/361) серед групи пацієнтів з негативним результатом. Неопубліковане дослідження 2 (Reid et al.) повідомляло, що серед 469 пацієнтів 40% із групи з позитивним результатом проби LAM померли у порівнянні з 13% пацієнтів з негативним результатом LF-LAM ( $p < 0.001$ ). Серед 55 пацієнтів з ТБ, 52% пацієнтів з позитивним результатом LAM померли, порівняно з 12% пацієнтів з негативним результатом LF-LAM ( $p=0.002$ ).

Bjerrum 2014, повідомляє, що серед 38 пацієнтів з ТБ, які проходили лікування ТБ, 22% (4/18) із тих, хто мав позитивний результат проби LF-LAM, померли, у порівнянні з лише 5% (1/20) пацієнтів, які мали негативний результат LF-LAM.

---

<sup>10</sup> Annex 5 -Related report 1

<sup>11</sup> Annex 5 -Related report 2

В цьому дослідженні результати LF-LAM були недоступні для клінічних спеціалістів для прийняття рішень щодо терапії. Ще один апостеріорний аналіз (Peter 2013) повідомляв, що серед стаціонарних пацієнтів, група пацієнтів з ТБ, що мали позитивний результат проби LF-LAM та в яких не було розпочате раннє лікування за емпіричним обстеженням, мали нижчий показник CD4 та вищий медіанний показник ступеню тяжкості захворювання, у порівнянні з пацієнтами, які одержували раннє лікування, рішення про яке було прийнято за клінічними показами.

Дослідження, проведене Drain 2015, повідомляло про динаміку реакції на пробу LF-LAM з часом, показуючи, що серед пацієнтів, які одержували лікування ТБ, позитивний результат проби LF-LAM при контрольному візиті через 2 місяці був пов'язаний зі скоригованим відношенням ризиків смертності (BP) 5,58 (медіанний час подальшого спостереження становив 49 місяців) у порівнянні з пацієнтами, що мали негативний тест LF-LAM під час контрольного візиту через 2 місяці. Учасники, що мали позитивний результат проби LF-LAM через шість місяців, демонстрували скориговане BP смертності 42,1 під час подальшого спостереження в рамках дослідження. Відмінностей щодо ризику смертності (скориговане BP 1,41,  $p = 0,49$ ) при порівнянні початкових результатів LF-LAM не було виявлено.

#### **4.5. Вартість та економічна ефективність використання LF-LAM для діагностики активного ТБ**

Було проведено системний огляд економічних оцінок аналізу LF-LAM для діагностики активного туберкульозу (ТБ) у ВІЛ-інфікованих осіб. Визначили два дослідження, обидва з яких оцінюють цільові групи в країнах Африки південніше Сахари, окрему увагу було приділено стаціонарній групі пацієнтів з показником CD4 менше ніж 100 кл/мкл. Посилання на дослідження, включені в огляд та не включені в нього, наведені у Додатку 6. Обидва дослідження виявили, що застосування LF-LAM на додаток до існуючих стратегій діагностики, що базуються на мікроскопії мокротиння або Xpert MTB/RIF, показує високу економічну ефективність у ряді аналізів чутливості, хоча додавання до розрахунку витрат, пов'язаних з майбутнім лікуванням ВІЛ в одному дослідженні значно знизило коефіцієнт економічної ефективності.

Показники додаткової економічної ефективності (без включення витрат на лікування ВІЛ) варіювалися від \$21 до \$265 на кожен рік життя, скоригований на втрату працездатності (DALY), якого вдалося уникнути завдяки додаванню LF-LAM до існуючих алгоритмів діагностики на основі мікроскопії мокротиння в Уганді, від \$10 до \$3162 на DALY, якого вдалося уникнути при додаванні цієї проби до алгоритмів діагностики на основі Xpert MTB/RIF в Уганді, та від \$135 до \$8707 при додаванні LF-LAM до існуючих алгоритмів діагностики (включаючи мікроскопію мокротиння або Xpert MTB/RIF, лабораторну культуру або клінічне обстеження) у Південній Африці. Найважливішими факторами економічної ефективності були специфічність LF-LAM, поширеність активного ТБ в цільовій групі, очікувана тривалість життя пацієнтів, що вилікувалися від/живуть з ТБ, а також вартість лікування ТБ та ВІЛ.

Зважаючи на те, що здатність позитивного результату тесту LF-LAM запобігати смертності варіювалася в обох дослідженнях, вона не була важливим фактором загальної економічної ефективності, оскільки витрати на лікування ТБ та ВІЛ значно перевищували вартість самої LF-LAM.

Важливо зауважити, що даних, які могли б підтвердити чи спростувати економічну ефективність LF-LAM, надзвичайно мало, вони складаються з двох досліджень. Які значною мірою проводилися шляхом моделювання за подібними технологіями, в подібних умовах, в командах дослідження брали участь одні й ті ж спеціалісти. Переважну більшість групи дослідження склали госпіталізовані пацієнти; отже, виявлені факти не можна узагальнити на амбулаторні умови, де поширеність ТБ (та імовірність швидкої смерті без лікування ТБ) зазвичай нижче, а чутливість лише проби LF-LAM для скринінгу на ТБ низька.

Розгляд додаткових груп пацієнтів, таких як пацієнти з показником CD4 <50 кл/мкл, пацієнти з підозрою на ТБ, в яких не виділяється мокрота, пацієнти в критичному стані з підозрою на позалегенові форми ТБ, або пацієнти, що проходять скринінг у поєднанні з іншими обстеженнями (наприклад, рентген грудної клітини) можуть стати джерелом подальших даних щодо економічної ефективності LF-LAM. Хоча факти, виявлені при цих двох дослідженнях, виглядають надійними за підсумками ряду аналізів чутливості в досліджуваних умовах, необхідні подальші оцінки, проведені незалежними групами а альтернативних умовах, щоб зробити визначені висновки щодо економічної ефективності LF-LAM в більш широкому контексті.

#### **4.6. Варіативність при оцінці різними особами або однією особою, що зчитує результати тесту при дослідженні, включені в огляд**

Що стосується варіативності між різними особами, що тлумачать результати тесту, тут дослідники значною мірою дійшли згоди; дослідження вказують на варіативність між різними особами, що зчитують результати, у формі каппа-статистики або відсотка узгодженості між різними зчитувачами.

Чотири дослідження діагностики ТБ (Lawn 2014; Nakiyingi 2014; Peter 2012; Peter 2015) зареєстрували каппа-статистику в діапазоні від 0,78 до 0,97, при цьому більшість повідомлених значень > 0,92. Два дослідження скринінгу на ТБ (Vjerrum 2014, Lawn 2012) повідомляли про значення каппа-статистики від 0,92 до 0,97, а одне дослідження (Balcha 2014) повідомляло про 100% узгодженість інтерпретацій зчитувачів. Дані щодо узгодженості результатів одного зчитувача обмежені; Peter 2012 повідомляли про каппа-статистику в діапазоні від 0,92 до 0,96, що вказує на дуже високий рівень узгодженості.



## 5. Узагальнення доказової бази до рекомендацій

### 5.1. LF-LAM для діагностики активного ТБ

На основі процесу GRADE Група з розробки рекомендацій (GDG) визначила, що загальна якість доказової бази була низька, значною мірою через переважання певних категорій пацієнтів у дослідженні та обмеження контрольних стандартів, використаних в різних дослідженнях, багато з яких все ще не були опубліковані на час проведення системного огляду (таблиці 2-16).

Загальна сукупна чутливість LF-LAM для діагностики пацієнтів з симптомами ТБ становила 44%, а сукупна специфічність - 92%. Якщо ці значення застосувати до гіпотетичних когорт пацієнтів в різних епідеміологічних умовах (таблиці 2-16), баланс між хибним та істинним діагнозом стає таким, що Група з розробки рекомендацій радить не покладатися на LF-LAM як самостійний тест для виявлення ТБ. Наприклад, у гіпотетичній когорті з 1000 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, до 10% пацієнтів з симптомами дійсно хворі на ТБ (що типово для територій з високою поширеністю ТБ), LF-LAM пропускає більше пацієнтів з ТБ (56), ніж правильно визначає пацієнтів з активним ТБ (44).

Група з розробки рекомендацій вважала, що як хибнопозитивний, так і хибнонегативний діагноз ТБ можуть зашкодити пацієнту. Хибнонегативний результат може спричинити значну шкоду, в тому числі пізнє встановлення діагнозу ТБ, продовження передачі ТБ та підвищення смертності. Хибнопозитивний діагноз також може стати приводом для занепокоєння, оскільки може завдавати помірної чи значної шкоди, включно з можливими побічними ефектами непотрібного лікування та пізньою діагностикою іншого захворювання. Важливо також розглядати хибнопозитивний діагноз з точки зору пацієнта, який може переживати через стигму, пов'язану з позитивним результатом.

Зваживши на ці переваги та потенційну шкоду, GDG надала наполегливу рекомендацію уникати використання цього тесту для діагностики ТБ як загального в людей, що живуть з ВІЛ (див. Розділ 6, рекомендація 1).

Оцінка доказів показала підвищену чутливість LF-LAM серед найбільш тяжкохворих пацієнтів, зокрема, стаціонарних пацієнтів з низьким показником CD4. Сукупна чутливість та специфічність LF-LAM у стаціонарній групі з пороговим значенням  $CD4 \leq 100$  кл/мкл становила 56% та 90% відповідно. Коли ці оцінки застосовуються до гіпотетичної когорти у 1000 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з показником CD4, що менше чи дорівнює 100 кл/мкл, де 30% пацієнтів з симптомами дійсно хворі на ТБ, LF-LAM правильно виключить більшість пацієнтів без ТБ (623 із 700) та правильно діагностує більшість пацієнтів з ТБ (183 із 300). Зважаючи на необхідність якнайшвидше виключити ТБ у цій групі пацієнтів та той факт, що LF-LAM не потребує збору зразків мокротиння, Група з розробки рекомендацій припустила, що ця підгрупа пацієнтів може одержати користь від тестування за допомогою LF-LAM. Однак з огляду на специфічність тесту, також необхідно зважати на подальші наслідки для пацієнтів, яким неправильно поставлений діагноз ТБ. Загалом Група з розробки рекомендацій вважала, що чисті переваги від використання LF-LAM у групі з високим ризиком смертності переважали над шкодою, пов'язаною з хибнопозитивним діагнозом.

Зваживши ці переваги та потенційну шкоду, GDG надала умовну рекомендацію для використання тесту для діагностики ТБ у серйозно хворих пацієнтів з ВІЛ (див. Розділ 6, рекомендація 2).

## 5.2. LF-LAM для скринінгу на ТБ

Що стосується скринінгу пацієнтів на ТБ незалежно від симптомів, сукупна чутливість LF-LAM становила 23%, а сукупна специфічність - 96% у порівнянні з контрольним мікробіологічним стандартом. Група з розробки рекомендацій вважала, що стратегія діагностики на основі лише LF-LAM як така не є достатньо надійною. Наприклад, якщо сукупні оцінки чутливості та специфічності LF-LAM застосувати до гіпотетичної когорти у 1000 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що проходять скринінг на ТБ незалежно від симптомів, де 1% дійсно хворі на ТБ, LF-LAM правильно діагностує лише 2 із 10 осіб з ТБ, при цьому хибно діагностувавши 40 із 990 пацієнтів без ТБ. Група з розробки рекомендацій не виявила доказів того, щоб проба LF-LAM покращувала важливі для пацієнта результати лікування, а високий відсоток хибнопозитивних та хибнонегативних результатів може несприятливо вплинути на пацієнтів. Наполегливо рекомендується не використовувати ці тести для скринінгу на ТБ (таблиці 17-20).

Зваживши ці переваги та потенційну шкоду, GDG надала наполегливу рекомендацію не використовувати цей тест для діагностики ТБ як загальний в людей з ВІЛ (див. Розділ 6, рекомендація 3).

## 6. Рекомендації ВООЗ щодо політики

За підсумками оцінки доказової бази GRADE, та зваживши переваги та потенційні ризики, пов'язані з використанням проби LF-LAM, ВООЗ рекомендує:

- 1. Окрім випадків, чітко описаних нижче, для осіб з ВІЛ-інфекцією, що мають низький показник CD4 або серйозно хворі<sup>12</sup>, LF-LAM не слід використовувати для діагностики ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказів).**
- 2. LF-LAM можна використовувати як допоміжний засіб діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих з ознаками та симптомами ТБ (легеневої чи позалегенових форм), які мають показник CD4, що менше або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що серйозно хворі<sup>12</sup>, незалежно від показника CD4 або якщо показник CD4 невідомий (умовна рекомендація; низька якість доказів).**

### **Примітки**

- а. Ця рекомендація також застосовується для ВІЛ-позитивних дорослих амбулаторних пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легеневої чи позалегенових форм), які мають показник CD4, що менше або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що серйозно хворі<sup>12</sup>, незалежно від показника CD4 або якщо показник CD4 невідомий, на основі генералізації даних, одержаних від стаціонарних хворих.
  - б. Ця рекомендація також застосовується для ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневої чи позалегенових форм) на основі генералізації даних, одержаних від дорослих, при цьому визнається, що дані дуже обмежені, і існують застереження щодо низької специфічності проби LF-LAM у дітей.
- 3. LF-LAM не слід використовувати як скринінговий тест на ТБ. (наполеглива рекомендація; низька якість доказів).**

---

<sup>12</sup> "серйозно хворі" визначаються за 4 небезпечними ознаками: частота дихання > 30/хв, температура тіла > 39°C, частота пульсу > 120/хв та нездатність ходити без сторонньої допомоги.

World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource constrained settings. World Health Organization 2007.  
Доступно за посиланням: [http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic\\_manual/smear\\_neg\\_and\\_extrapulmTb.pdf](http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/smear_neg_and_extrapulmTb.pdf)

## 7. Застереження щодо впровадження

Навіть при цільовому використанні проби LF-LAM (у ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легеневої та/або позалегенових форм), які мають показник CD4, що нижче або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, які серйозно хворі, незалежно від показника CD4 або якщо показник CD4 невідомий), застосовуються наступні застереження щодо впровадження:

- LF-LAM не диференціює між різними видами мікобактерій та не може використовуватися для того, щоб відрізнити *M. tuberculosis* від інших видів. Однак в областях ендемічного поширення *M. tuberculosis* антиген LAM, що виявляється при клінічному аналізі, часто пов'язаний з *M. tuberculosis*.
- Впровадження LF-LAM у цільових групах пацієнтів не усуває необхідність застосування інших діагностичних тестів - Хpert MTB/RIF, посіву чи мікроскопії зразка мокротиння – оскільки ці тести перевищують LF-LAM за діагностичною точністю. Де це можливо, позитивний результат проби LF-LAM повинен підкріплюватися таким тестом, як Хpert MTB/RIF, аналіз олігонуклеотидними зондами або бактеріологічний посів та тестування на чутливість до препаратів.
- Проба LF-LAM розроблена для виявлення мікобактеріального антигену LAM у людській сечі. Інші біологічні зразки (наприклад, мокротиння, сироватка, плазма, спинномозкова рідина чи інші біологічні рідини) або змішані зразки сечі від кількох пацієнтів не можна використовувати.
- Тест-картки LF-LAM слід зберігати при температурі 2-30°C до закінчення терміну придатності. Вміст набору залишається стабільним до закінчення терміну придатності за умови зберігання та поводження згідно з інструкцією. Якщо інструментарій намок або його упаковка пошкоджена, тест використовувати не можна.

### 7.1. Плани розповсюдження керівництва ВООЗ з політики застосування LF-LAM

Це керівництво ВООЗ з політики буде опубліковано онлайн ([http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy\\_statements/en/](http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements/en/)) та розповсюджуватиметься через списки розсилки WHO/GTB та Департаменту з протидії ВІЛ по всіх регіональних та національних офісах ВООЗ, країнах-учасниках ВООЗ, Глобальній лабораторній ініціативі, Робочій групі по ТБ/ВІЛ та Робочих групах з нових засобів діагностики Stop TB Partnership, донорах, агенціях з технічної допомоги та інших партнерських організаціях.

## 8. Потреби в дослідженні

Наявні рекомендації щодо застосування доступних в продажу тестів LF-LAM не повинні унеможлилювати чи обмежувати подальші дослідження щодо нових методів діагностики ТБ, особливо проб для застосування в місцях надання послуг, які можуть використовуватися якомога ближче до місця, в яке пацієнти звертаються за лікуванням ТБ. Подальші операційні дослідження тестів LF-LAM повинні зосереджуватися на наступних пріоритетних темах:

- Оцінка алгоритмів діагностики в різних епідеміологічних та географічних умовах та серед груп пацієнтів;
- Проведення більш строгих досліджень з контрольними стандартами вищої якості (включно з різними типами зразків та позалегеновими формами) для підвищення надійності оцінок специфічності.
- Визначення потреб в навчанні, оцінці компетентності та якості;
- Збір ширшої доказової бази щодо впливу на ініціювання лікування ТБ та смертність;
- Проведення аналізів економічної ефективності та співвідношення ціни та якості для окремих країн щодо цільового використання LF-LAM в різних умовах впровадження програм.

## 9. Таблиці «GRADE»

**Таблиця 2. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (мікробіологічний еталонний стандарт)**

Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (мікробіологічний еталонний стандарт)?

Учасники: Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ

Заклади охорони здоров'я: Здебільшого стаціонарні

Цільове захворювання: Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

Еталонний аналіз: Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,44 (95%-й БДІ: 0,31–0,60)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,92 (95%-й БДІ: 0,83–0,96)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	6 досліджень 1 163 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>1</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	істотна <sup>3</sup>	не істотна	4 (3–6)	44 (31–60)	132 (93–180)	☐☐☐✘ Середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>4</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	істотна <sup>5</sup>	не істотна	6 (7–4)	56 (69–40)	168 (207–120)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	6 досліджень 1 874 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>4</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	істотна <sup>5</sup>	не істотна	911 (822–950)	828 (747–864)	644 (581–672)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>4</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	істотна <sup>5</sup>	не істотна	79 (168–40)	72 (153–36)	56 (119–28)	

1. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі відбору пацієнтів; одне дослідження виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння, іще одне дослідження включало лише пацієнтів з підозрою на дисемінований ТБ. Рівень якості доказів не знижувався.

2. П'ять із включених досліджень проводилися у стаціонарних закладах охорони здоров'я.

3. Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

4. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.

5. Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 3. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт)**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт)?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis*, аналіз за NAAT, мазок, клінічні дані

<b>Зведена чутливість:</b>	0,28 (95%-й БДІ: 0,13–0,51)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,97 (95%-й БДІ: 0,93–0,99)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	3 дослідження 799 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	3 (1–5)	28 (13–51)	84 (39–153)	☐☐☒☒ низька
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)									7 (9–5)	72 (87–49)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	3 дослідження 787 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	960 (921–980)	873 (837–891)	679 (651–693)	☐☐☐☐ висока
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)									30 (69–10)	27 (63–9)	

1. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Було встановлено, що комбінований еталонний стандарт характеризується високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі визначення чутливості. Якість доказів була знижена на один пункт.

2. Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

3. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Усі дослідження були визначені такими, що характеризуються низьким ступенем ризику систематичної помилки у розрізі комбінованого еталонного стандарту.



**Таблиця 4. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM для діагностики туберкульозу у дітей із ВІЛ**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM використовуватися для діагностики туберкульозу у дітей із ВІЛ?**

**Учасники:** Діти (0–15), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ  
**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)  
**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,47 (95%-й БДІ: 0,27–0,69)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,82 (95%-й БДІ: 0,71–0,89)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непослідовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	5 досліджень 37 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний	істотна <sup>1</sup>	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	5 (3–7)	47 (27–69)	141 (81–207)	☐☐☐☐ низька
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний					5 (7–3)	53 (73–31)	159 (219–93)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	5 досліджень 243 пацієнти	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний	істотна <sup>3</sup>	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	812 (703–881)	738 (639–801)	574 (497–623)	☐☐☐☐ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний					178 (287–109)	162 (261–99)	126 (203–77)	

- У всіх дослідженнях було представлено мало дітей з ТБ (тобто з істинно-позитивним або хибно-негативним результатом). 62% пацієнтів з ТБ, за даними яких визначалися показники чутливості, були учасниками одного дослідження. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.
- У всіх дослідженнях було представлено мало учасників без ТБ (тобто з істинно-негативним або хибно-позитивним результатом). Більшість даних, на основі яких визначалися показники специфічності, були зафіксовані у двох дослідженнях. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 5. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше) ВІЛ-інфіковані пацієнти з підозрою на ТБ у стаціонарних умовах

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні

<b>Зведена чутливість:</b>	0,54 (95%-й БДІ: 0,43–0,67)
<b>Зведена специфічність:</b>	0,90 (95%-й БДІ: 0,79–0,95)

<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
--------------------------	----	-----	-----

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Априорна ймовірність 1%	Априорна ймовірність 10%	Априорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	6 досліджень 781 пацієнт	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	5 (4–7)	54 (43–67)	162 (129–201)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	5 (6–3)	46 (57–33)	138 (171–99)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	6 досліджень 1 114 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	891 (782–941)	810 (711–855)	630 (553–665)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	99 (208–49)	90 (189–45)	70 (147–35)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки. Одне дослідження виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння, іще одне дослідження включало лише пацієнтів з підозрою на дисемінований ТБ. Рівень якості доказів не знижувався.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це судження було сумнівним. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 6. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше) ВІЛ-інфіковані пацієнти з підозрою на ТБ в амбулаторних умовах

**Заклади охорони здоров'я:** Амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,21 (95%-й ДІ: 0,12–0,34)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,97 (95%-й ДІ: 0,87–0,99)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Априорна ймовірність 1%	Априорна ймовірність 10%	Априорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	3 дослідження 397 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	2 (1-3)	21 (12-34)	63 (36-102)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)								8 (9-7)	79 (88-66)	237 (264-198)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	3 дослідження 815 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	960 (861-980)	873 (783-891)	679 (609-693)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)								30 (129-10)	27 (117-9)	21 (91-7)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі відбору пацієнтів. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 7. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ, у яких рівень CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,15 (95%-й БДІ: 0,08–0,27)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,96 (95%-й БДІ: 0,89–0,99)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непослідовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	5 досліджень 218 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	2 (1–3)	15 (8–27)	45 (24–81)	□□☒ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	8 (9–7)	85 (92–73)	255 (276–219)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	5 досліджень 707 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	950 (881–980)	864 (801–891)	672 (623–693)	□□☒ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	40 (109–10)	36 (99–9)	28 (77–7)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Рівень якості доказів не знижувався.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це судження було сумнівним. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 8. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,49 (95%-й БДІ: 0,34–0,66)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,90 (95%-й БДІ: 0,78–0,95)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непослідовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	5 досліджень 605 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	5 (3–7)	49 (34–66)	147 (102–198)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	5 (7–3)	51 (66–34)	153 (198–102)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	5 досліджень 739 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	891 (772–941)	810 (702–855)	630 (546–665)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	99 (218–49)	90 (198–45)	70 (154–35)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Рівень якості доказів не знижувався.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це судження було сумнівним. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 9. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup>**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup>?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ, у яких рівень CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup>

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,26 (95%-й БДІ: 0,16–0,46)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,92 (95%-й БДІ: 0,78–0,97)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	5 досліджень 421 пацієнт	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	3 (2–5)	26 (16–46)	78 (48–138)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	7 (8–5)	74 (84–54)	222 (252–162)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	5 досліджень 989 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	911 (772–960)	828 (702–873)	644 (546–679)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	79 (218–30)	72 (198–27)	56 (154–21)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Рівень якості доказів не знижувався.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.



**Таблиця 10. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,56 (95%-й БДІ: 0,41–0,70)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,90 (95%-й БДІ: 0,81–0,95)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непослідовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	5 досліджень 402 пацієнти	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	6 (4–7)	56 (41–70)	168 (123–210)	☐☐☐☒ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	4 (6–3)	44 (59–30)	132 (177–90)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	5 досліджень 457 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	891 (802–941)	810 (729–855)	630 (567–665)	☐☐☐☒ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	99 (188–49)	90 (171–45)	70 (133–35)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Рівень якості доказів не знижувався.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 11. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>, у стаціонарних умовах**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup> у стаціонарних умовах?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ, у яких рівень CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,56 (95%-й БДІ: 0,42–0,71)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,88 (95%-й БДІ: 0,70–0,95)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Априорна ймовірність 1%	Априорна ймовірність 10%	Априорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	4 дослідження 508 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>1</sup>	не істотна	6 (4–7)	56 (42–71)	168 (126–213)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>1</sup>	не істотна	4 (6–3)	44 (58–29)	132 (174–87)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	4 дослідження 603 пацієнти	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>1</sup>	не істотна	871 (693–941)	792 (630–855)	616 (490–665)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>1</sup>	не істотна	119 (297–49)	108 (270–45)	84 (210–35)	

1. Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.
2. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
3. Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 12. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>, у стаціонарних умовах**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup> у стаціонарних умовах?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ, у яких рівень CD4 ≤ 100 клітин/мм<sup>3</sup>

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,56 (95%-й БДІ: 0,42–0,71)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,88 (95%-й БДІ: 0,70–0,95)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Априорна ймовірність 1%	Априорна ймовірність 10%	Априорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	4 дослідження 356 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>1</sup>	не істотна	6 (5–8)	61 (48–75)	183 (144–225)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>1</sup>	не істотна	4 (5–2)	39 (52–25)	117 (156–75)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	4 дослідження 376 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>3</sup>	не істотна	881 (742–941)	801 (675–855)	623 (525–665)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний	не істотна	не істотна	істотна <sup>3</sup>	не істотна	109 (248–49)	99 (225–45)	77 (175–35)	

1. Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.
2. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
3. Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 13. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у порівнянні з мікроскопічним дослідженням мокротиння**

**Питання «PICO»:** Для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ має використовуватися LF-LAM (ступінь 2) чи мікроскопічне дослідження мокротиння?

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ  
**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість LF-LAM:</b>	0,37 (95%-й БДІ: 0,32–0,42)	<b>Зведена чутливість мікроскопії мокротиння:</b>	0,47 (95%-й БДІ: 0,35–0,59)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність LF-LAM:</b>	0,95 (95%-й БДІ: 0,93–0,97)	<b>Зведена специфічність мікроскопії мокротиння:</b>	0,98 (95%-й БДІ: 0,93–1,00)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік						Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Неоприлюдненість	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Априорна ймовірність 1%		Априорна ймовірність 10%		Априорна ймовірність 30%		
								LF-LAM	Мікроскопія мокротиння	LF-LAM	Мікроскопія мокротиння	LF-LAM	Мікроскопія мокротиння	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	4 дослідження 617 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	дуже істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	4 (3–4)	5 (3–6)	37 (32–42)	47 (35–59)	111 (96–126)	141 (105–177)	☐☐☐✘ Низька
на 1 менше ІП за рез. LF-LAM								на 10 менше ІП за рез. LF-LAM	на 30 менше ІП за рез. LF-LAM					
6 (7–6)								5 (7–4)	63 (68–58)	53 (65–41)	189 (204–174)	159 (195–123)		
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)								на 1 більше ХН за рез. LF-LAM	на 10 більше ХН за рез. LF-LAM	на 30 більше ХН за рез. LF-LAM				
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	4 дослідження 998 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	941 (921–960)	970 (921–990)	855 (837–873)	882 (837–900)	665 (651–679)	686 (651–700)	☐☐☐✘ середня
на 29 менше ІН за рез. LF-LAM								на 27 менше ІН за рез. LF-LAM	на 21 менше ІН за рез. LF-LAM					
49 (69–30)								20 (69–0)	45 (63–27)	18 (63–0)	35 (49–21)	14 (49–0)		
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)								на 29 більше ХП за рез. LF-LAM	на 27 більше ХП за рез. LF-LAM	на 21 більше ХП за рез. LF-LAM				

1. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Зведений аналіз обмежувався тими пацієнтами, що виділяли мокротиння. Зважаючи на це, ці дослідження вважалися такими, що характеризувалися високим ризиком систематичної помилки у розрізі відбору пацієнтів. Якість доказів була знижена на два пункти.

2. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 14. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у поєднанні з мікроскопічним дослідженням мокротиння**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) у поєднанні з мікроскопічним дослідженням мокротиння використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ  
**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)  
**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,62 (95%-й БДІ: 0,50–0,73)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,91 (95%-й БДІ: 0,73–0,96)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	4 дослідження 617 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	дуже істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	6 (5–7)	62 (50–73)	186 (150–219)	□□✖ низька
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	4 (5–3)	38 (50–27)	114 (150–81)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	4 дослідження 998 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	901 (723–950)	819 (657–864)	637 (511–672)	□□✖ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	89 (267–40)	81 (243–36)	63 (189–28)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Зведений аналіз обмежувався тими пацієнтами, що виділяли мокротиння. Зважаючи на це, ці дослідження вважалися такими, що характеризувалися високим ризиком систематичної помилки у розрізі відбору пацієнтів. Якість доказів була знижена на два пункти.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це рішення було сумнівним. Якість доказів не знижувалася.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.



**Таблиця 15. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) у порівнянні з мікроскопічним аналізом мокротиння Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ**

**Питання «PICO»:** Для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ має використовуватися LF-LAM (ступінь 2) чи аналіз мокротиння Xpert MTB/RIF?

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ  
**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість LF-LAM:</b>	0,37 (95%-й БДІ: 0,32–0,42)	<b>Зведена чутливість мікроскопії мокротиння:</b>	0,47 (95%-й БДІ: 0,35–0,59)
<b>Зведена специфічність LF-LAM:</b>	0,95 (95%-й БДІ: 0,93–0,97)	<b>Зведена специфічність мікроскопії мокротиння:</b>	0,98 (95%-й БДІ: 0,93–1,00)

<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
--------------------------	----	-----	-----

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік						Точність тесту (якість доказів)	
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Неопределеність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%		Апріорна ймовірність 10%		Апріорна ймовірність 30%			
								LF-LAM	Мікроскопія мокротиння	LF-LAM	Мікроскопія мокротиння	LF-LAM	Мікроскопія мокротиння		
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	3 дослідження	поперечне (когортне дослідження точності)	дуже істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	4 (3-4)	8 (6-9)	37 (30-43)	77 (64-85)	111 (90-129)	231 (192-255)	☐☐☐☐ Низька	
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)	238 пацієнтів							на 4 менше ІП за рез. LF-LAM	6 (7-6)	2 (4-1)	63 (70-57)	23 (36-15)	189 (210-171)		69 (108-45)
								на 4 більше ХН за рез. LF-LAM	на 40 менше ІП за рез. LF-LAM	на 40 більше ХН за рез. LF-LAM	на 120 менше ІП за рез. LF-LAM	на 120 більше ХН за рез. LF-LAM			
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	3 дослідження	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	950 (931-970)	950 (911-980)	864 (846-882)	864 (828-891)	672 (658-686)	672 (644-693)	☐☐☐☐ висока	
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)	411 пацієнтів							на 0 менше ІН за рез. LF-LAM	40 (59-20)	40 (79-10)	36 (54-18)	36 (72-9)	28 (42-14)		28 (56-7)
								на 0 менше ХН за рез. LF-LAM	на 0 менше ІН за рез. LF-LAM	на 0 менше ХН за рез. LF-LAM	на 0 менше ІН за рез. LF-LAM	на 1 менше ХН за рез. LF-LAM			

1. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Зведений аналіз обмежувався тими пацієнтами, що виділяли мокротиння. Зважаючи на це, ці дослідження вважалися такими, що характеризувалися високим ризиком систематичної помилки у розрізі відбору пацієнтів. Якість

доказів була знижена на два пункти.

2. Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одні дослідження було визначені таким, що характеризується високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів не знижувалася.

**Таблиця 16. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ у поєднанні з мікроскопічним аналізом мокротиння Xpert MTB/RIF**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) у поєднанні з аналізом мокротиння Xpert MTB/RIF використовуватися для діагностики туберкульозу у дорослих із ВІЛ?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше), ВІЛ-інфіковані з підозрою на ТБ  
**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні та амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)  
**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,83 (95%-й БДІ: 0,74–0,90)	<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%	30%
<b>Зведена специфічність:</b>	0,92 (95%-й БДІ: 0,80–0,96)				

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік			Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	Апріорна ймовірність 30%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	3 дослідження 238 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	дуже істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	8 (7–9)	83 (74–90)	249 (222–270)	☐☐☐☐ низька
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			не істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	не істотна	2 (3–1)	17 (26–10)	51 (78–30)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	3 дослідження 411 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>3</sup>	не істотна	911 (792–950)	828 (720–864)	644 (560–672)	☐☐☐☐ середня
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			не істотний <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>3</sup>	не істотна	79 (198–40)	72 (180–36)	56 (140–28)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Зведений аналіз обмежувався тими пацієнтами, що виділяли мокротиння. Зважаючи на це, ці дослідження вважалися такими, що характеризувалися високим ризиком систематичної помилки у розрізі відбору пацієнтів. Якість доказів була знижена на два пункти.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження було визначено таким, що характеризується високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів не знижувалася.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 17. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ**  
**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ (мікробіологічний еталонний стандарт)?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше) ВІЛ-інфіковані пацієнти, які можуть мати ознаки та симптоми співставні з ТБ або не мати їх, і попередньо не проходили досліджень на наявність ТБ

**Заклади охорони здоров'я:** Переважно амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,23 (95%-й БДІ: 0,13–0,37)
<b>Зведена специфічність:</b>	0,96 (95%-й БДІ: 0,92–0,98)

<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%
--------------------------	----	-----

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів				Результат на 1 000 пацієнтів/ рік		Точність тесту (якість доказів)	
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непослідовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%		Апріорна ймовірність 10%
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	6 досліджень 290 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>1</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	2 (1–4)	23 (13–37)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			8 (9–6)	77 (87–63)						
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	6 досліджень 1 557 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	дуже істотний <sup>3</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	950 (911–970)	864 (828–882)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			40 (79–20)	36 (72–18)						

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки, оскільки вони виключали пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Дослідження проводилися за участі пацієнтів, у яких відсутні симптоми і майже виключно в амбулаторних умовах.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». П'ять досліджень були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на два пункти.
- 95%-й БДІ для хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це судження було сумнівним. Якість доказів не знижувалася.

**Таблиця 18. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт)**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ (комбінований еталонний стандарт)?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше) ВІЛ-інфіковані пацієнти, які можуть мати або не мати ознак та симптомів, співставних з ТБ, і попередньо не проходили досліджень на наявність ТБ

**Заклади охорони здоров'я:** Переважно амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis*, аналіз за NAAT, мазок, клінічні дані

<b>Зведена чутливість:</b>	0,18 (95%-й БДІ: 0,07–0,35)
<b>Зведена специфічність:</b>	0,97 (95%-й БДІ: 0,92–0,99)

<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%
--------------------------	----	-----

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік		Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	4 дослідження 205 пацієнтів	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>1</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	2 (1–3)	18 (7–35)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			не істотний <sup>3</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	8 (9–7)	82 (93–65)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	4 дослідження 1 223 пацієнти	поперечне (когортне дослідження точності)	не істотний <sup>3</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	960 (911–980)	873 (828–891)	☐☐☐☐ висока
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			не істотний <sup>3</sup>	не істотна <sup>2</sup>	не істотна	не істотна	не істотна	30 (79–10)	27 (72–9)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Два дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки, оскільки вони виключали пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Дослідження проводилися за участі пацієнтів, у яких відсутні симптоми і майже виключно в амбулаторних умовах. В одному дослідженні брали участь виключно вагітні жінки.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Усі дослідження були визначені такими, що характеризуються низьким ступенем ризику систематичної помилки у розрізі комбінованого еталонного стандарту.
- 95%-й БДІ для хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це судження було сумнівним. Якість доказів не знижувалася.

**Таблиця 19. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ у стаціонарних умовах?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше) стаціонарні пацієнти, які можуть мати ознаки та симптоми співставні з ТБ або не мати їх, і попередньо не проходили досліджень на наявність ТБ

**Заклади охорони здоров'я:** Стаціонарні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,52 (95%-й БДІ: 0,29–0,76)
<b>Зведена специфічність:</b>	0,94 (95%-й БДІ: 0,74–0,98)

<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%
--------------------------	----	-----

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Результат на 1 000 пацієнтів/ рік		Точність тесту (якість доказів)
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%	Апріорна ймовірність 10%	
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	2 дослідження 151 пацієнт	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	5 (3–8)	52 (29–76)	□□✖✖ низька
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)			5 (7–2)	48 (71–24)						
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	2 дослідження 332 пацієнти	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	931 (733–970)	846 (666–882)	□□✖✖ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)			59 (257–20)	54 (234–18)						

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження було визначено таким, що характеризується високим ступенем ризику систематичної помилки, оскільки воно виключало пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-позитивних та хибно-негативних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Одне дослідження було визначено таким, що характеризується високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Широкий 95%-й БДІ для істинно-негативних та хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Якість доказів була знижена на один пункт.

**Таблиця 20. Профіль доказів «GRADE»: точність LF-LAM (ступінь 2) для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах**

**Питання «PICO»: Чи має LF-LAM (ступінь 2) використовуватися для скринінгу туберкульозу у дорослих із ВІЛ в амбулаторних умовах?**

**Учасники:** Дорослі (15 років і старше) амбулаторні пацієнти, які можуть мати ознаки та симптоми співставні з ТБ або не мати їх, і попередньо не проходили досліджень на наявність ТБ

**Заклади охорони здоров'я:** Амбулаторні

**Цільове захворювання:** Активна форма ТБ (легенева та позалегенева)

**Еталонний аналіз:** Культуральне дослідження на *M. tuberculosis* або аналіз за NAAT

<b>Зведена чутливість:</b>	0,22 (95%-й ДІ: 0,13–0,35)
<b>Зведена специфічність:</b>	0,96 (95%-й ДІ: 0,93–0,98)

<b>Розповсюдженість:</b>	1%	10%
--------------------------	----	-----

Результат	К-ть досліджень (к-ть пацієнтів)	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів				Результат на 1 000 пацієнтів/ рік		Точність тесту (якість доказів)	
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Непоследовність	Неточність	Систематична помилка, пов'язана з публікацією	Апріорна ймовірність 1%		Апріорна ймовірність 10%
<b>Істинно-позитивні</b> (пацієнти з туберкульозом)	2 дослідження 151 пацієнт	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>1</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>2</sup>	не істотна	5 (3–8)	52 (29–76)	☐☐☐✘ середня
<b>Хибно-негативні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що не мають туберкульозу)								5 (7–2)	48 (71–24)	
<b>Істинно-негативні</b> (пацієнти, які не мають туберкульозу)	2 дослідження 332 пацієнти	поперечне (когортне дослідження точності)	істотний <sup>3</sup>	не істотна	не істотна	істотна <sup>4</sup>	не істотна	931 (733–970)	846 (666–882)	☐☐☐✘ низька
<b>Хибно-позитивні</b> (пацієнти, хибно класифіковані як такі, що мають туберкульоз)								59 (257–20)	54 (234–18)	

- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». Три дослідження були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки, оскільки вони виключали пацієнтів, що не виділяли мокротиння. Якість доказів була знижена на один пункт.
- Для визначення ризику систематичної помилки використовувалася система «QUADAS-2». П'ять досліджень були визначені такими, що характеризуються високим ступенем ризику систематичної помилки у розрізі еталонного стандарту. Якість доказів була знижена на два пункти.
- 95%-й БДІ для хибно-позитивних результатів може призвести до прийняття різних рішень, залежно від меж довірчого інтервалу. Це судження було сумнівним. Якість доказів не знижувалася.



## 10. Додатки

### Додаток 1. Учасники

#### Учасники Групи з розробки настанов

1. Jan Brozek (Chair/GRADE methodologist)  
McMaster University  
Canada  
[brozekj@mcmaster.ca](mailto:brozekj@mcmaster.ca)
2. Jeremiah Chakaya  
Kenya Medical Research Institute  
Kenya  
[Chakaya.jm@gmail.com](mailto:Chakaya.jm@gmail.com)
3. Gavin Churchyard  
The Aurum Institute NPC  
South Africa  
[gchurchyard@auruminstitute.org](mailto:gchurchyard@auruminstitute.org)
4. Daniela Maria Cirillo  
HSR San Raffaele Scientific Institute (SRL Milan)  
Italy  
[cirillo.daniela@hsr.it](mailto:cirillo.daniela@hsr.it)
5. Diane Havlir  
University of California, USA  
[Diane.Havlir@ucsf.edu](mailto:Diane.Havlir@ucsf.edu)
6. Nagalineswaran Kumarasamy  
YRGCARE Medical Centre, India  
[kumarasamy@yrgcare.org](mailto:kumarasamy@yrgcare.org)
7. Angela Mushavi  
Ministry of Health, Zimbabwe  
[mushavia@yahoo.co.uk](mailto:mushavia@yahoo.co.uk)
8. Ingrid Oxley Oxland  
Nelson Mandela Metropolitan University  
South Africa  
[ingridoxley@gmail.com](mailto:ingridoxley@gmail.com)
9. Wendy Stevens  
Wits University, South Africa  
[wendy.stevens@nhls.ac.za](mailto:wendy.stevens@nhls.ac.za)
10. Satoshi Mitarai  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
Japan  
[mitarai@jata.or.jp](mailto:mitarai@jata.or.jp)

11. Thato Mosidi  
Chris Hani Baragwanath Hospital  
South Africa  
[thatomosidi@gmail.com](mailto:thatomosidi@gmail.com)

12. Thomas M Shinnick  
US Centers for Disease Control and Prevention  
USA  
[tms1@cdc.gov](mailto:tms1@cdc.gov)

13. Francis Varaine  
Médecins Sans Frontières, France  
[Francis.VARAINÉ@paris.msf.org](mailto:Francis.VARAINÉ@paris.msf.org)

14. Anna Vassall  
London School of Hygiene and Tropical  
Medicine, UK  
[Anna.Vassall@lshtm.ac.uk](mailto:Anna.Vassall@lshtm.ac.uk)

#### **Спостерігачі**

1. Claudia Denkinger  
FIND, Switzerland  
[Claudia.Denkinger@finddx.org](mailto:Claudia.Denkinger@finddx.org)

#### **Відповідальні за підготовку систематичних оглядів**

15. David Dowdy  
Johns Hopkins Bloomberg School of Public  
Health, USA  
[ddowdy1@jhmi.edu](mailto:ddowdy1@jhmi.edu)

16. Colleen Hanrahan  
Johns Hopkins University, USA  
[chanrah1@jhmi.edu](mailto:chanrah1@jhmi.edu)

17. Jonathan Peter–remote participation  
University of Cape Town  
South Africa  
[Jonny.Peter@uct.ac.za](mailto:Jonny.Peter@uct.ac.za)

18. Maunank Shah  
Johns Hopkins Bloomberg School of Public  
Health, USA  
[mshah28@jhmi.edu](mailto:mshah28@jhmi.edu)

19. Karen Steingart  
Liverpool School of Tropical Medicine, UK  
[karen.steingart@gmail.com](mailto:karen.steingart@gmail.com)

#### **Додаток 2. Учасники Зовнішньої спостережної групи**

1. Heidi Albert  
FIND

Cape Town, South Africa  
[Heidi.Albert@finddx.org](mailto:Heidi.Albert@finddx.org)

2. Heather Alexander  
US Centers for Disease Control and Prevention  
United States of America  
[drz5@cdc.gov](mailto:drz5@cdc.gov)

3. Martina Casenghi  
Médecins Sans Frontières-Access Campaign  
[Martina.CASENGHI@geneva.msf.org](mailto:Martina.CASENGHI@geneva.msf.org)

4. Chris Coulter  
Queensland Mycobacterium Reference  
Laboratory  
Brisbane, Australia  
[chris.coulter@health.qld.gov.au](mailto:chris.coulter@health.qld.gov.au)

5. Francis Drobniewski  
Imperial College  
United Kingdom  
[f.drobniewski@imperial.ac.uk](mailto:f.drobniewski@imperial.ac.uk)

6. Kathleen England  
KNCV tuberculosis foundation, Netherlands  
[kathleen.english@kncvtbc.org](mailto:kathleen.english@kncvtbc.org)

7. Levan Gagnidze  
International Organization for Migration,  
Bangkok, Thailand  
[lgagnidze@iom.int](mailto:lgagnidze@iom.int)

8. Rumina Hassan  
SRL Pakistan, Aga Khan University  
Karachi, Pakistan  
[rumina.hasan@aku.edu](mailto:rumina.hasan@aku.edu)

9. Nazir Ahmed Ismail  
Candidate SRL, National Institute of Communicable Diseases, South Africa  
[naziri@ncid.ac.za](mailto:naziri@ncid.ac.za)

10. Paul Klatser  
Royal Tropical Institute,  
Amsterdam, Netherlands  
[p.klatser@kit.nl](mailto:p.klatser@kit.nl)

11. Richard Lumb  
Adelaide SRL,  
Adelaide, Australia  
[Richard.Lumb2@health.sa.gov.au](mailto:Richard.Lumb2@health.sa.gov.au)

12. Beatrice Mutayoba  
Ministry of Health and Social Welfare

Tanzania  
[beatricemutayoba@yahoo.com](mailto:beatricemutayoba@yahoo.com)

13. Alaine Nyaruhirira  
Management Sciences for Health,  
Pretoria, South Africa  
[alainenyaruhirira@hotmail.com](mailto:alainenyaruhirira@hotmail.com)

14. Sabira Tahseen,  
National TB Reference Laboratory  
Islamabad, Pakistan  
[sabira.tahseen@gmail.com](mailto:sabira.tahseen@gmail.com)

15. Maria Alice Telles  
Management Sciences for Health, Sao Paulo,  
Brazil  
[atelles.msh@gmail.com](mailto:atelles.msh@gmail.com)

16. Maarten Van Cleeff  
Challenge TB, KNCV tuberculosis foundation,  
Netherlands  
[maarten.vancleeff@kncvtbc.org](mailto:maarten.vancleeff@kncvtbc.org)

### **Додаток 3. Учасники Керівної групи ВООЗ**

1. Meg Doherty  
WHO HQ, HIV department  
[dohertym@who.int](mailto:dohertym@who.int)

2. Alberto Matteelli  
WHO HQ, Global TB Programme  
[matteellia@who.int](mailto:matteellia@who.int)

3. Haileyesus Getahun  
WHO HQ, Global TB Programme  
[getahunh@who.int](mailto:getahunh@who.int)

4. Fuad Mirzayev  
WHO HQ, Global TB Programme  
[mirzayevf@who.int](mailto:mirzayevf@who.int)

5. Christopher Gilpin  
WHO HQ, Global TB Programme  
[gilpinc@who.int](mailto:gilpinc@who.int)

6. Wayne van Gemert  
WHO HQ, Global TB Programme  
[vangemertw@who.int](mailto:vangemertw@who.int)

7. Alexei Korobitsyn  
WHO HQ, Global TB Programme  
[korobitsyna@who.int](mailto:korobitsyna@who.int)

8. Karin Weyer  
WHO HQ, Global TB Programme  
[weyerk@who.int](mailto:weyerk@who.int)

#### **Додаток 4. Декларації про інтереси**

##### **Жодних інтересів не задекларовано**

Jan Brozek (Chair); Jeremiah Chakaya; Gavin Churchyard; Ingrid Oxley Oxland; Nagalineswaran Kumarasamy; Daniela Cirillo.

##### **Задекларований неістотний інтерес**

Satoshi Mitarai: Отримувалася підтримка у проведенні досліджень та кошти на відрядження для участі у 5-му національному дослідницькому форумі з питань ізотермічної ампліфікації з формуванням петель у Китаї в 2014 році (3000 дол. США) від «Eiken» (Японія). Координація досліджень, аналіз даних та написання рукописів, присвячених ІАПФ (2011 рік). Щодо LF-LAM жодного фінансування не отримувалося.

Beatrice Mutayoba: Публічні заяви і позиції, пов'язані з її призначенням Директором Національної програми боротьби з туберкульозом у Танзанії.

Angela Mushavi: Національний координатор з питань ППМД та лікування ВІЛ у педіатрії, Зімбабве.

Wendy Stevens: Отримувалося фінансування на валідацію інших аналізів на ТБ (від «Cepheid», «Abbott», «Roche», «Hain», «DNA genotek», «Alere») — як правило, у формі реагентів. Щодо LF-LAM жодного фінансування не отримувалося.

Anna Vassall: Консультування з питань моделювання економічної ефективності нових методів діагностики — Амстердамський інститут глобальної охорони здоров'я і розвитку (AIGHD), 3000 євро. На поточному засіданні результати не представлялися.

Francis Varaine: Обов'язок відстоювати позиції, пов'язані з діагностикою туберкульозу як лідера робочої групи з ТБ організації «Лікарі без кордонів».

Thato Mosidi: Член Південноафриканського механізму координації для Глобального фонду.

Diane Havlir: Національний інститут охорони здоров'я США (NIH) підтримує її академічну заробітну плату в Каліфорнійському університеті (Сан-Франциско). Підтримка у дослідженнях отримувалася лише у формі медикаментів. Для дослідження NIH постачався препарат «Truvada», проте жодних грошових коштів не надавалося.

Thomas Shinnick: Працівник Центрів з контролю та профілактики захворювань в США (CDC). CDC підтримує відрядження та науково-дослідну діяльність, пов'язані з його роботою над лабораторними послугами, необхідними для контролю туберкульозу; представляв позицію CDC щодо лабораторних послуг, необхідних для діагностування, лікування та контролю туберкульозу. Був учасником Ради моніторингу даних і безпеки (DSMB), організованої компанією «Otsuka» для проведення клінічних випробувань деламаніду — жодної винагороди отримано не було.

Karen Steingart: Проводила систематичні огляди LF-LAM

Maunank Shah: Проводив систематичні огляди LF-LAM

Jonny Peter: Проводив систематичні огляди LF-LAM. Досліджував LF-LAM і отримав для вивчення 3 000 пробних LF-LAM тестів від «Alere USA» (розрахунковою комерційною вартістю 10 000 дол. США).

David Dowdy: Проводив огляд економічного оцінювання використання LF-LAM

Colleen Hanrahan: Проводив огляд економічного оцінювання використання LF-LAM

##### **Задекларований неістотний інтерес (статус оглядача)**

Claudia Denking: Як працівниця Фонду інноваційної діагностики (FIND), вона надавала консультації щодо специфікацій інших засобів діагностики виробництва «Alere». FIND надавав підтримку у проведенні дослідження Кіртана Дхеда. Робила

внесок у проведення систематичних оглядів LAM у ході підготовки до засідання Групи з розробки настанов.

## **Додаток 5. Дослідження, використані для аналізу діагностичної точності LF-LAM**

### **Включені дослідження**

#### **Опубліковані**

1. Andrews B, Muchemwa L, Lakhi S, Bwalya M, Mabula C, Chipii G, Heimbürger DC, Bernard GR. Validation of a clinical prediction score and performance of urine lipoarabinomannan test for detecting tuberculosis bacteremia in HIV-positive patients with severe sepsis. In: American Thoracic Society International Conference Abstracts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:2014:A2559.
2. Balcha TT, Winqvist N, Sturegard E, Skogmar S, Reepalu A, Jemal ZH, et al. Detection of lipoarabinomannan in urine for identification of active tuberculosis among HIV-positive adults in Ethiopian health centres. *Trop Med Int Health.* 2014 Jun;19(6):734-42.
3. Bjerrum S, Kenu E, Lartey M, Newman MJ, Addo KK, Andersen AB, Johansen IS. Diagnostic accuracy of the rapid urine lipoarabinomannan test for pulmonary tuberculosis among HIV-infected adults in Ghana- findings from the DETECT HIV-TB study. In: 45th Union World Conference on Tuberculosis and Lung Health. *International Journal Tuberculosis and Lung Disease* 2014;18 Suppl 1(11): OAP-261-30.
4. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care urine test for tuberculosis screening among newly-diagnosed HIV-infected adults: a prospective, clinic-based study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:110.
5. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Value of urine lipoarabinomannan grade and second test for optimizing clinic-based screening for HIV-associated pulmonary tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(3):274-80.
6. Drain PK, Grobler A, Gounder L, Sahid F, Wilson D, Bassett I, Moosa Y. Rapid urine lipoarabinomannan testing after two months of tuberculosis treatment independently predicts mortality in a resource-limited setting. In: 44th Union World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *International Journal Tuberculosis and Lung Disease* 2013;17 Suppl 2(12):S264.
7. Tlali M, Fielding K, Charalambous S, Karat A, Hoffmann C, Johnson S, Muravha T, Xaba N, Mathenjwa T, Dorman S, Churchyard G, Grant A. Sensitivity of the TB Determine LAM test compared to sputum culture gold standard TB in ambulant HIV positive participants enrolled in the TB fast track study in South Africa. In: 4th South African TB Conference. 2014
8. LaCourse SM, Cranmer L, Matemo D, Richardson B, Kinuthia J, John-Stewart G, Horne DJ. Active tuberculosis case finding in HIV-infected pregnant women in Kenya reveals poor performance of symptom screening and rapid diagnostic tests. *JAIDS* 2015; in press
9. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Mar;12(3):201-9.
10. Lawn SD, Kerkhoff A, Burton R, Schutz C, van Wyk G, Vogt M, Pahlana P, Nicol M, Meintjes G. Massive diagnostic yield of HIV-associated tuberculosis using rapid urine assays in South Africa. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2014.
11. Nakiyingi L, Moodley VM, Manabe YC, Nicol MP, Holshouser M, Armstrong DT, et al. Diagnostic accuracy of a rapid urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* Mar 26.
12. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S, et al. Diagnostic accuracy of a urine LAM strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. *Eur Respir Journal* 2012;40 (5):1211-20.
13. Peter J, Theron G, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M, Hoelscher 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 for diagnostic testing. BMS Infectious Diseases 2015;15(262)

14. Van Rie A, Jong E, Mkhwanazi M, Sanne I. Diagnosing TB in those hardest to diagnose: urine lipoarabinomannan for suspects of disseminated and extrapulmonary TB. Atlanta, USA: Abstract of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2013. Abstract #841

### **Неопубліковані**

1. Hanifa Y, Chihota V, Ndlovu N, Karstaedt A, Sahid F, Adonis L, Maesela C, Jawad S, Kinkel H, Stevens W, Erasmus L, Nicol M, McCarthy K, Charalambous S, Churchyard G, Fielding K, Grant A. Xpert MTB/Rif for people attending HIV care: an interventional cohort study to guide rational implementation (XPHACTOR). <http://tb.lshtm.ac.uk/projects/xphactor-xpert-mtbrif-people-attending-hiv-care-interventional-cohort-study-guide-rational> (accessed 9/4/2015).

2. Reid SE, Harris JB, Kaunda K, Chitambi R, Siyambango M, Henostroza G, Kruuner A. Diagnostic Accuracy of Urine Lipoarabinomannan (LAM) Point-of-Care Assay, Xpert MTB/RIF (GXP) and Smear Microscopy for HIV-Associated Tuberculosis (TB) in Outpatients Enrolling in HIV Care in Lusaka, Zambia

### **Дослідження з акцентом на дітях**

1. Nicol MP, Allen V, Workman L, Isaacs W, Munro J, Pienaar S, Black F, Adonis L, Zemanay W, Ghebrekristos Y, Zar HJ. Urine lipoarabinomannan testing for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a prospective study. Lancet Glob Health. 2014 May;2(5):e278-84

2. Click E., Improving TB diagnosis in children with and without HIV in Kenya, New Diagnostics Tools In Children, The TOTO TB Kenya Study,

[http://www.impaactnetwork.org/DocFiles/2014AnnualMtg/TBSC/5bSongTOTO\\_Kenya17Jun14.pdf](http://www.impaactnetwork.org/DocFiles/2014AnnualMtg/TBSC/5bSongTOTO_Kenya17Jun14.pdf), Contact Eleanor Click, [eoc9@cdc.gov](mailto:eoc9@cdc.gov),

3. Pavlinac P., Pediatric Urgent Start of Highly Active Antiretroviral Treatment (HAART) (PUSH). Nested in this larger clinical trial assessing timing of anti-retroviral initiation in hospitalized HIV-infected children we are conducting intensive TB screening to determine the agreement among Xpert MTB/RIF, LAM, and liquid culture in diagnosing TB from stool, urine, or sputum/gastric aspirate, respectively. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02063880>, Contact Patricia Pavlinac, [ppav@uw.edu](mailto:ppav@uw.edu)

4. Walters E., Innovative strategies to improve the diagnosis of intrathoracic tuberculosis in children,

<http://www.impaactnetwork.org/DocFiles/2014AnnualMtg/TBSC/5bEWaltersDxTB17Jun14.pdf>, contact Elisabetta Walters, [ewal@sun.ac.za](mailto:ewal@sun.ac.za)

5. Hanrahan C, LAM for paediatric tuberculosis at a primary care clinic in Johannesburg, South Africa [personal communication]. In press.

### **Пов'язані звіти**

1. Manabe Y, Bareng AS, Nakiying, Mbabazi, Lubega, Shah M, Dorman S. Point-of-Care lateral flow assays for tuberculosis and cryptococcal antigenuria predict death in HIV infected adults in Uganda. Plos One July 2014

2. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. BMC Med. 2013; 11:231.

3. Drain PK, Gounder L, Grobler A, Sahid F, Bassett IV, Moosa MY. Urine lipoarabinomannan to monitor antituberculosis therapy response and predict mortality in an HIV-endemic region: a prospective cohort study. BMJ Open. 2015; 5(4):e006833.

### **Виключені дослідження (із зазначенням підстав для виключення)**

1. Achkar JM, Lawn SD, Moosa MY, Wright CA, Kasprovicz VO. Adjunctive tests for diagnosis of tuberculosis: serology, ELISPOT for site-specific lymphocytes, urinary lipoarabinomannan,



- string test, and fine needle aspiration. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 4:S1130-41. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар
2. Agha MA, El-Helbawy RH, El-Helbawy NG, El-Sheak NM. Utility of quantitative analysis of urine lipoarabinomannan in the diagnosis of tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013;62 (3):401-7. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  3. Amoudy HA, AlAsmer ABH, Abul AT, Mustafa AS. Evaluation of complex and defined antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in an IgG-specific ELISA for the diagnosis of tuberculosis. *Medical Principles and Practice.* 1997;6(2):103-9. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  4. Boehme C, Molokova E, Minja F, Geis S, Loscher T, Maboko L, et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99(12):893-900. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  5. Boyles TH. The pros and cons of urinary lipoarabinomannan testing. *AIDS.* 2012;26(17):2263-4; author reply 4-5. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  6. Chan ED, Reves R, Belisle JT, Brennan PJ, Hahn WE. Diagnosis of tuberculosis by a visually detectable immunoassay for lipoarabinomannan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1713-9. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  7. Cho S-N, Lee J-H, Lee H-Y, Won H-J, Chong Y, Chang J, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* antigens in sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Journal of the Korean Society for Microbiology.* 1997;32(3):285-91. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  8. Conesa-Botella A, Loembe MM, Manabe YC, Worodria W, Mazakpwe D, Luzinda K, et al. Urinary lipoarabinomannan as predictor for the tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(5):463-8. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  9. Daley P, Michael JS, Hmar P, Latha A, Chordia P, Mathai D, et al. Blinded evaluation of commercial urinary lipoarabinomannan for active tuberculosis: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(8):989-95. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  10. Deng S, Yuan T, Xia J, Huang H, Cheng X, Chen M. Clinical utility of a combination of lipoarabinomannan, 38-kDa, and 16-kDa antigens as a diagnosis tool for tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;71(1):46-50. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  11. Dheda K, Davids V, Lenders L, Roberts T, Meldau R, Ling D, et al. Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-infected patients using urine and sputum samples. *PLoS One.* 2010;5(3):e9848. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  12. Dheda K, Van-Zyl Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, Symons G, et al. Clinical diagnostic utility of IP-10 and LAM antigen levels for the diagnosis of tuberculous pleural effusions in a high burden setting. *PLoS One.* 2009;4(3):e4689. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  13. Elsayy A, Redwan EM. Urine lipoarabinomannan as initial markers for active pulmonary tuberculosis. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences.* 2012;6(3):751-5. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  14. Gounder CR, Kufa T, Wada NI, Mngomezulu V, Charalambous S, Hanifa Y, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan enzyme-linked immunosorbent assay for screening ambulatory HIV-infected persons for tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(2):219-23. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  15. Hamaşur B, Bruchfeld J, Haile M, Pawlowski A, Bjorvatn B, Kallenius G, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial lipoarabinomannan in urine. *J Microbiol Methods.* 2001;45(1):41-52. Підстава для виключення: Не LF-LAM
  16. Hanrahan CF, Van Rie A. Urine antigen test for diagnosis of HIV-associated tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2012;12 (11):826. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар
  17. Kashino SS, Pollock N, Napolitano DR, Rodrigues V, Campos A. Identification and characterization of *Mycobacterium tuberculosis* antigens in urine of patients with active pulmonary tuberculosis: an innovative and alternative approach of antigen discovery of useful



microbial molecules. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008;153(1):56-62. Підстава для виключення: Не LF-LAM

18. Kerkhoff AD, Wood R, Vogt M, Lawn SD. Predictive value of anaemia for tuberculosis in HIV-infected patients in sub-Saharan Africa: an indication for routine microbiological investigation using new rapid assays. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження

19. Kerkhoff AD, Wood R, Vogt M, Lawn SD. Prognostic value of a quantitative analysis of lipoarabinomannan in urine from patients with HIV-associated tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(7):e103285. Підстава для виключення: Не LF-LAM

20. Koulchin VA, Boehme C, Molokova E, Turecheck C, Hoelscher M, Perkins M, et al. Evaluation of the detection of urinary lipoarabinomannan as a tool for diagnosis of mycobacterial infections. Abstracts of the General Meeting of the American Society for Microbiology. 2007;107:174-5. Підстава для виключення: Не LF-LAM

21. Kroidl I, Clowes P, Mwakyeu J, Maboko L, Kiangi A, Rachow A, et al. Reasons for false-positive lipoarabinomannan ELISA results in a Tanzanian population. *Scand J Infect Dis*. 2013. Підстава для виключення: Не LF-LAM

22. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:103. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар

23. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker LG, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009;23(14):1875-80. Підстава для виключення: Не LF-LAM

24. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, Meintjes G. Underestimation of the incremental diagnostic yield of HIV associated tuberculosis in studies of the Determine TB-LAM Ag urine assay. *AIDS*. 2014;28(12):1846-8. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар

25. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Clinical significance of lipoarabinomannan detection in urine using a low-cost point-of-care diagnostic assay for HIV-associated tuberculosis. *AIDS*. 2012;26(13):1635-43. Підстава для виключення: Недостатньо даних

26. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. *BMC Med*. 2013;11(1):231. Підстава для виключення: Недостатньо даних

27. Lawn SD, Wood R. Point-of-care urine antigen screening tests for tuberculosis and cryptococcosis: Potential for mortality reduction in antiretroviral treatment programs in Africa. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54 (5):739-40. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар

28. Manabe YC, Nonyane BA, Nakiyingi L, Mbabazi O, Lubega G, Shah M, et al. Point-of-care lateral flow assays for tuberculosis and cryptococcal antigenuria predict death in HIV infected adults in Uganda. *PLoS One*. 2014;9(7):e101459. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження

29. Mukundan H, Kumar S, Price DN, Ray SM, Lee YJ, Min S, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis biomarkers in a sandwich immunoassay format using a waveguide-based optical biosensor. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012;92(5):407-16. Підстава для виключення: Не LF-LAM

30. Mutetwa R, Boehme C, Dimairo M, Bandason T, Munyati SS, Mangwanya D, et al. Diagnostic accuracy of commercial urinary lipoarabinomannan detection in African tuberculosis suspects and patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(10):1253-9. Підстава для виключення: Не LF-LAM

31. Patel VB, Bhigjee AI, Paruk HF, Singh R, Meldau R, Connolly C, et al. Utility of a novel lipoarabinomannan assay for the diagnosis of tuberculous meningitis in a resource-poor high-HIV prevalence setting. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009;6:13. Підстава для виключення: Не LF-LAM

32. Patel VB, Singh R, Connolly C, Kasprovicz V, Zumla A, Ndungu T, et al. Comparison of a clinical prediction rule and a LAM antigen-detection assay for the rapid diagnosis of TBM in a high HIV prevalence setting. *PLoS One*. 2010;5(12):e15664. Підстава для виключення: Не LF-LAM
33. Peter JG, Cashmore TJ, Meldau R, Theron G, van Zyl-Smit R, Dheda K. Diagnostic accuracy of induced sputum LAM ELISA for tuberculosis diagnosis in sputum-scarce patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(8):1108-12. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження
34. Peter JG, Haripesad A, Mottay L, Kraus S, Meldau R, Dheda K. The clinical utility of urine lipoarabinomannan and the novel point-of-care lateral flow strip Test (Determine TB) for the diagnosis of tuberculosis in hospitalised patients with HIV-related advanced immunosuppression. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS*. 2011;183(1 Meeting Abstracts). Підстава для виключення: Дублює інше дослідження
35. Peter JG, Theron G, Dheda K. Can point-of-care urine LAM strip testing for tuberculosis add value to clinical decision making in hospitalised HIV-infected persons? *PLoS One*. 2013;8(2):e54875. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження
36. Peter JG, Theron G, Muchinga TE, Govender U, Dheda K. The diagnostic accuracy of urine-based Xpert MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or sputum scarce. *PLoS One*. 2012;7(7):e39966. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження
37. Reither K, Saathoff E, Jung J, Minja LT, Kroidl I, Saad E, et al. Low sensitivity of a urine LAM-ELISA in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2009;9:141. Підстава для виключення: Не LF-LAM
38. Sada E, Aguilar D, Torres M, Herrera T. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 1992;30(9):2415-8. Підстава для виключення: Не LF-LAM
39. Savolainen L, Kantele A, Sandboge B, Siren M, Valleala H, Tuompo R, et al. Modification of clearview tuberculosis (TB) enzyme-linked immunosorbent assay for TB patients not infected with HIV. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(9):1479-82. Підстава для виключення: Не LF-LAM
40. Schmidt R, Jacak J, Schirwitz C, Stadler V, Michel G, Marme N, et al. Single-molecule detection on a protein-array assay platform for the exposure of a tuberculosis antigen. *J Proteome Res*. 2011;10(3):1316-22. Підстава для виключення: Не LF-LAM
41. Shah M, Dowdy D, Joloba M, Sengooba W, Manabe YC, Ellner J, et al. Cost-effectiveness of novel algorithms for rapid diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals in Uganda. *AIDS*. 2013;27 (18):2883-92. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження
42. Shah M, Martinson NA, Chaisson RE, Martin DJ, Variava E, Dorman SE. Quantitative analysis of a urine-based assay for detection of lipoarabinomannan in patients with tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2972-4. Підстава для виключення: Не LF-LAM
43. Shah M, Sengooba W, Armstrong D, Nakiyingi L, Holshouser M, Ellner JJ, et al. Comparative performance of urinary lipoarabinomannan assays and Xpert MTB/RIF in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2014;28(9):1307-14. Підстава для виключення: Дублює інше дослідження
44. Shah M, Variava E, Holmes CB, Coppin A, Golub JE, McCallum J, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a High HIV prevalence setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):145-51. Підстава для виключення: Не LF-LAM
45. Singh L, Grover N. Detection of TB antigen by rapid test kit. *Medical Journal Armed Forces India*. 2011;67 (2):196-7. Підстава для виключення: Не LF-LAM
46. Sun D, Dorman S, Shah M, Manabe YC, Moodley VM, Nicol MP, et al. Cost utility of lateral-flow urine lipoarabinomannan for tuberculosis diagnosis in HIV-infected African adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):552-8. Підстава для виключення: Недостатньо даних

47. Swaminathan S, Rekha VV. Antigen detection as a point-of-care test for TB: the case of lipoarabinomannan. *Future Microbiol.* 2012;7(5):559-64. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар
48. Talbot E, Munseri P, Teixeira P, Matee M, Bakari M, Lahey T, et al. Test characteristics of urinary lipoarabinomannan and predictors of mortality among hospitalized HIV-infected tuberculosis suspects in Tanzania. *PLoS One.* 2012;7(3):e32876. Підстава для виключення: Огляд/ редакційна стаття/ коментар
49. Tessema TA, Bjune G, Assefa G, Svenson S, Hamasur B, Bjorvatn B. Clinical and radiological features in relation to urinary excretion of lipoarabinomannan in Ethiopian tuberculosis patients. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(3):167-71. Підстава для виключення: Не LF-LAM
50. Tessema TA, Bjune G, Hamasur B, Svenson S, Syre H, Bjorvatn B. Circulating antibodies to lipoarabinomannan in relation to sputum microscopy, clinical features and urinary anti-lipoarabinomannan detection in pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(2):97-103. Підстава для виключення: Не LF-LAM
51. Tessema TA, Hamasur B, Bjun G, Svenson S, Bjorvatn B. Diagnostic evaluation of urinary lipoarabinomannan at an Ethiopian tuberculosis centre. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(4):279-84. Підстава для виключення: Не LF-LAM
52. Wood R, Racow K, Bekker LG, Middelkoop K, Vogt M, Kreiswirth BN, et al. Lipoarabinomannan in urine during tuberculosis treatment: association with host and pathogen factors and mycobacteriuria. *BMC Infect Dis.* 2012;12:47. Підстава для виключення: Не LF-LAM

## **Додаток 6. Дослідження, використані для економічного аналізу LF-LAM**

### **Включені дослідження**

1. Sun D, Dorman S, Shah M, Manabe YC, Moodley VM, Nicol MP, et al. Cost utility of lateral-flow urine lipoarabinomannan for tuberculosis diagnosis in HIV-infected African adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):552-8. Epub 2013/03/15.
2. Shah M, Dowdy D, Joloba M, Ssenooba W, Manabe YC, Ellner J, et al. Cost-effectiveness of novel algorithms for rapid diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals in Uganda. *AIDS.* 2013;27(18):2883-92. Epub 2014/08/15.

### **Виключені дослідження**

1. Bjerrum S, Kenu E, Lartey M, Newman M, Addo KK, Bengaard Anderson A, et al. Diagnostic accuracy of rapid urine LAM test for diagnosing active tuberculosis among in HIV infected adults in Ghana. In: 45th Union World Conference on Lung Health. Barcelona, Spain; 2014. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
2. Deng S, Yuan T, Xia J, Huang H, Cheng X, Chen M. Clinical utility of a combination of lipoarabinomannan, 38-kDa, and 16-kDa antigens as a diagnosis tool for tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:46-50. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
3. Dheda K, Davids V, Lenders L, Roberts T, Meldau R, Ling D, et al. Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-infected patients using urine and sputum samples. *PLoS One* 2010;5:e9848. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
4. Dheda K, Van-Zyl Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, Symons G, et al. Clinical diagnostic utility of IP-10 and LAM antigen levels for the diagnosis of tuberculous pleural effusions in a high burden setting. *PLoS One* 2009;4:e4689. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
5. Drain PK, Grobler A, Gounder L, Sahid F, Wilson D, Bassett IV, et al. Rapid urine lipoarabinomannan testing after two months of tuberculosis treatment independently predicts mortality in a resourcelimited setting. In: 44th Union World Conference on Lung Health. Paris, France; 2013. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання

6. Drain PK, Grobler A, Gounder L, Sahid F, Wilson D, Bassett IV, et al. Point-of-care urine lipoarabinomannan for diagnosis and treatment response of pulmonary tuberculosis in sputum smear-negative suspects. In: 44th Union World conference on Lung Health. Paris, France; 2013. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
7. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Value of urine lipoarabinomannan grade and second test for optimizing clinic-based screening for HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2015,68:274-280. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
8. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care urine test for tuberculosis screening among newly-diagnosed hiv-infected adults: a prospective, clinic-based study. *BMC Infect Dis* 2014,14. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
9. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Ross D, Walensky RP, Freedberg KA, et al. Value of urine LAM score and second LAM test for optimising clinic-based screening for active pulmonary tuberculosis among HIV-infected adults. In: 45th Union World Conference on Lung Health. Barcelona, Spain; 2014. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
10. Kerkhoff AD, Wood R, Vogt M, Lawn SD. Prognostic value of a quantitative analysis of lipoarabinomannan in urine from patients with HIV-associated tuberculosis. *PLoS One* 2014,9:e103285. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
11. Kerkhoff AD, Wood R, Vogt M, Lawn SD. Predictive Value of Anemia for Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Sub-Saharan Africa: An Indication for Routine Microbiological Investigation Using New Rapid Assays. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2014,66:33- 40. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
12. Kordy F, Richardson SE, Stephens D, Lam R, Jamieson F, Kitai I. Utility of Gastric Aspirates for Diagnosing Tuberculosis in Children in a Low Prevalence Area: Predictors of Positive Cultures and Significance of Non-tuberculous Mycobacteria. *Pediatr Infect Dis J* 2015,34:91-93. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
13. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker LG, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS* 2009,23:1875-1880. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
14. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, Meintjes G. Underestimation of the incremental diagnostic yield of HIV-associated tuberculosis in studies of the Determine TB-LAM Ag urine assay. *AIDS* 2014,28:1846-1848. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
15. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, Schutz C, van Wyk G, Vogt M, et al. Massive Diagnostic Yield of HIV-Associated Tuberculosis Using Rapid Urine Assays in South Africa. In: Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Boston, Massachusetts; 2014. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
16. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Clinical significance of lipoarabinomannan detection in urine using a low-cost point-of-care diagnostic assay for HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 2012,26:1635-1643. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
17. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2012,12:201-209. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
18. Lawn SD, Wood R. Tuberculosis in antiretroviral treatment services in resource-limited settings: addressing the challenges of screening and diagnosis. *J Infect Dis* 2011,204 Suppl 4:S1159-1167. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
19. Manabe YC, Nonyane BAS, Nakiyingi L, Mbabazi O, Lubega G, Shah M, et al. Point-of-Care Lateral Flow Assays for Tuberculosis and Cryptococcal Antigenuria Predict Death in HIV Infected Adults in Uganda. *PLoS One* 2014,9. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання

20. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014,384:1005-1070. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
21. Nicol MP, Allen V, Workman L, Isaacs W, Munro J, Pienaar S, et al. Urine lipoarabinomannan testing for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a prospective study. *Lancet Global Health* 2014,2:E278-E284. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
22. Patel VB, Bhigjee AI, Paruk HF, Singh R, Meldau R, Connolly C, et al. Utility of a novel lipoarabinomannan assay for the diagnosis of tuberculous meningitis in a resource-poor high-HIV prevalence setting. *Cerebrospinal Fluid Res* 2009,6:13. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
23. Peter JG, Cashmore TJ, Meldau R, Theron G, van Zyl-Smit R, Dheda K. Diagnostic accuracy of induced sputum LAM ELISA for tuberculosis diagnosis in sputum-scarce patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012,16:1108-1112. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
24. Peter JG, Haripasad A, Mottay L, Kraus S, Meldau R, Dheda K. The clinical utility of urine lipoarabinomannan and the novel point-of-care lateral flow strip Test (Determine(registered trademark) TB) for the diagnosis of tuberculosis in hospitalised patients with HIV-related advanced immunosuppression. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011,183. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
25. 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* 2012,40:1211-1220. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
26. Sada E, Aguilar D, Torres M, Herrera T. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1992,30:2415-2418. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
27. Sun D, Dorman S, Shah M, Manabe Y, Dowdy D. Cost-effectiveness of lateral-flow urine LAM for TB diagnosis in HIV-positive South African adults. *Journal of the International AIDS Society* 2012,15:253-254. Підстава для виключення: Дублювання даних
28. Talbot E, Munseri P, Teixeira P, Matee M, Bakari M, Lahey T, et al. Test characteristics of urinary lipoarabinomannan and predictors of mortality among hospitalized HIV-infected tuberculosis suspects in Tanzania. *PLoS One* 2012,7:e32876. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ
29. Walters E, Gie R, Hesseling A. Urinary lipoarabinomannan for the diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis: a pilot study. In: 44th Union World Conference on Lung Health. Paris, France; 2013. Підстава для виключення: Не економічне оцінювання
30. Yokoyama T, Rikimaru T, Kinoshita T, Kamimura T, Oshita Y, Aizawa H. Clinical utility of lipoarabinomannan antibody in pleural fluid for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *J Infect Chemother* 2005,11:81-83. Підстава для виключення: Не Alere Determine™ тест LF-LAM на ТБ

#### **Додаток 7. Резюме неопублікованих досліджень, включених до аналізу**

#### **Дослідження № 1: Evaluation of the urine Lipoarabinomannan (LAM) test for tuberculosis screening amongst people taking antiretroviral therapy (ART) in South Africa**

Yasmeen Hanifa, Violet Chihota, Nontobeko Ndlovu, Alan Karstaedt, Faieza Sahid, Lungiswa Adonis, Crawford Maesela, Sena Jawad, Hans Kinkel, Wendy Stevens, Linda Erasmus, Mark Nicol, Kerrigan McCarthy, Salome Charalambous, Gavin Churchyard, Katherine Fielding, Alison Grant

**Загальні довідкові відомості:** Тест сечі LAM доступний у пунктах медичної допомоги, проте його роль у діагностиці ТБ не визначена. У контексті дослідження «ХРНАСТОР» була оцінена ефективність тесту «Determine TB-LAM Ag» для скринінгу дорослих, які проходять АРТ.

**Методика:** У ході систематичного забору зразків у людей, які проходять АРТ, аналіз Хpert вимагався при високій пріоритетності щодо ТБ за алгоритмом «ХРНАСТОР» (при наявності будь-якої із зазначених умов: кашель, ІМТ < 18,5, CD4 < 100, втрата ваги ≥ 10%). Сеча зберігалася в момент реєстрації, якщо CD4 < 200 для проведення LAM на 3-му місяці. Позитивним вважався результат +/- або більше. Усі результати переглядалися щомісяця, за потреби проводилося повторне дослідження — до 3-го місяця, коли мокротиння і кров забиралися на культуральне дослідження. Випадки ТБ визначалися як: Хpert + або культуральне дослідження + дослідження на *M. tuberculosis* у будь-який момент.

**Результати:** Серед 122 учасників (57% жінки, середній вік — 40 р., середній рівень CD4 — 120 клітин/мм<sup>3</sup>, середня тривалість АРТ — 26 місяців), 8 (6,6%) мали ТБ (4 позитивні за результатами аналізу Хpert, 4 — за результатами культурального дослідження).

4 зі 122 пацієнтів (3,3%) були позитивними за результатами LAM (3+/-; 1 1+). Чутливість та специфічність тесту Determine LAM була 0/8 (0%) та 110/114 (96,5%, 95%-й ДІ 91,3%, 99,0%) відповідно.

**Висновки:** Чутливість тесту сечі LAM занизька для його використання у якості компоненту скринінгу ТБ у людей на АРТ з CD4 < 200.

## **Дослідження № 2: Diagnostic Accuracy of Urine Lipoarabinomannan (LAM) Point-of-Care Assay, Xpert MTB/RIF (GXP) and Smear Microscopy for HIV-Associated Tuberculosis (TB) in Outpatients Enrolling in HIV Care in Lusaka, Zambia**

Reid SE, Harris JB, Kaunda K, Chitambi R, Siyambango M, Henostroza G, Kruuner A

**Загальні довідкові відомості:** Діагностика ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжкою імунною недостатністю є досить складною через нетиповість симптомів. Для цієї популяції негайно потрібні точні та прості аналізи, які можна провести в пункті медичної допомоги. Була порівняна точність трьох тестів (LAM, MTB/Rif (GXP) і мазку) — окремо та у поєднанні — для діагностики ТБ у пацієнтів клінік, що спеціалізуються на лікуванні ВІЛ.

**Дизайн/ Методика:** У період із липня 2011 року по квітень 2012 року було зареєстровано 399 дорослих амбулаторних пацієнтів, які в минулому не проходили АРТ і зверталися до закладів первинної медичної допомоги у Лусаці для отримання медичної допомоги у зв'язку з ВІЛ. Усі пацієнти проходили скринінг на ТБ незалежно від наявності у них симптомів: 3 зразки мокротиння кожного пацієнта досліджувалися за допомогою LED-флуорисцентного аналізу та світлової мікроскопії. Культуральне дослідження двох зразків мокротиння і одного зразку сечі проводилося на рідкому та твердому середовищах; культуральне дослідження одного зразка крові — на рідкому середовищі. Для пацієнтів, які дали згоду на консервування зразків, один зразок мокротиння для аналізу GXP та один зразок сечі для тесту LAM (Determine TB-LAM Ag) були заморожені і розділені для проведення ретроспективних аналізів. До позитивних результатів LAM відносилися результати ступеню 2 і вище. Чутливість, специфічність та пов'язані довірчі інтервали при біноміальному розподілі розраховувалися із використанням підтвердженого на основі культурального дослідження ТБ як еталонного стандарту.

**Результати:** Аналіз включав: 249 пацієнтів, які дали дозвіл на консервування зразків і які виділяли мокротиння, валідовану культуру, аналіз GXP (одноразовий) та результати LAM. У 37 пацієнтів (14,9%) ТБ був підтверджений на основі культурального дослідження (середня кількість CD4 — 144 клітин/мм<sup>3</sup>; IQR 95–291). Чутливість інструментів діагностики продемонстрована в таблиці. Як LAM, так і GXP

мали вищу чутливість у пацієнтів, у яких показник CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>. LAM у поєднанні з мазком мокротиння мали вищу чутливість, ніж кожен із тестів окремо у людей з CD4 < 100. Однак цей показник усе одно був істотно нижчим, ніж чутливість аналізу GXP окремо. Поєднання LAM із GXP не підвищило індивідуальної чутливості аналізу GXP. Специфічність усіх тестів ≥ 98%.

THE END TB STRATEGY

За додатковою інформацією звертайтеся до:

**Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ**

Всесвітня організація охорони здоров'я

Авеню Аппіа, 20, СН-1211,

Женева, Швейцарія

Інформаційно-ресурсний центр НТМ/ГТВ:

Електронна пошта: [tbdocs@who.int](mailto:tbdocs@who.int)

Веб-сайт: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)





ТОВ «АЛЕСКО УКРАЇНА»  
 вул. Січових Стрільців, 77, офіс 700, м. Київ, 04053, Україна  
 ALESCO UKRAINE LLC  
 77 Sichovykh Striltsiv Street, office 700, Kyiv, 04053, Ukraine

+380504418176 (Viber, Telegram, What'sApp) | +380672242745 | +380442281932 | e-mail: corp@alesco.com.ua | http://www.alesco.com.ua

Професійні перекладачі | Professional translators and interpreters

Письмовий переклад документа з англійської мови українською мовою здійснено перекладачем Центру Перекладу «АЛЕСКО» за оригіналами документів, наданих Замовником у друкованій формі.

This is a true and faithful Ukrainian translation of the original document submitted to us by our Client in English. The translation was done by a certified translator of *ALESCO Translations Centre* to the best of his/her knowledge and belief.

Центр Перекладу «АЛЕСКО» не несе відповідальності за зміст перекладених документів.

*ALESCO Translations Centre* is not responsible for the contents of translated documents.

Зареєстровано у Реєстрі перекладів за 2019 рік під

Registered in the 2019 Register of Translations under the

N 70.

Прошнуровано і пронумеровано

Stitched and numbered

73 (сорок три / seventy-three) аркуші(в) / sheets.

Відповідальна особа / Certifying officer

Дата / Date 05.03.2019

